

ÜCD Güncelleme Serileri

Ocak 2015 // Cilt:4 // Sayı:1

Üst Üriner Sistem Tümörleri

Sayı Editörü:

Dr. Bülent Akdoğan

Yazarlar :

Dr. Asgar Garayev

Dr. Bülent Akdoğan

Dr. İlker Tinay

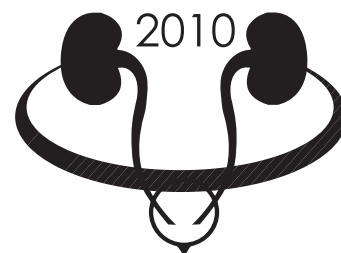
Dr. Kaan Gökçen

Dr. Mesut Altan

Dr. Özgür Uğurlu

Dr. Utku Lokman

Dr. Yakup Kordan



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör:

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör:

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. Bülent AKDOĞAN

Yayımlayan :

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk :

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhan ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettin ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünoğlu KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK

Sayı Editöründen :

Değerli meslektaşlarım,

Her ne kadar mesane tümörlerine benzer temelleri olsa da, üst üriner sistem tümörleri, tanı koyma güçlüğü, başlangıçta daha ileri evre ve dereceli olma, tedavide organ koruyucu yaklaşımlarla ilgili endişeler ve izlemdeki diğer güçlüklerle kadar, mesanedeki ürotelyal kanserlerden bir çok açıdan farklılıklar arz etmektedir. Yeni jenerasyon görüntüleme yöntemleri, endoskopi teknolojisindeki ilerlemeler ve idrar sitolojisinin daha etkili kullanılması, tanıda son derece önemli bir kolaylığa sebep olmaktadır. Radikal nefroüretrektomi invazif ve yüksek riskli hastalarda yıllar içindeki deneyimlerle onkolojik etkinliğini kanıtlamış standart yöntemdir. Halbuki bazı zorunlu hallerde endoskopik ve diğer organ koruyucu yaklaşımlar özellikle düşük risk grubu hastalarda yüz güldürücü olabilmektedir.

Bu sayıda son derece deneyimli ve saygın yazarlar, güncel literatürü derleyerek bu özgün konuyu net, anlaşılabilir ve sade bir dille özetlediler. Bu seriyi oluşturmada desteklerini esirgemeyen tüm yazar arkadaşlarıma içten teşekkür ediyorum.

Saygılarımla,

Dr. Bülent AKDOĞAN



Yazarlar :

Dr. Asgar Garayev
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Bülent Akdoğan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, ANKARA

Dr. İlker Tinay
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Kaan Gökçen
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, BURSA

Dr. Mesut Altan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, ANKARA

Dr. Özgür Uğurlu
Özel Akay Hastanesi Üroloji Bölümü, ANKARA

Dr. Utku Lokman
Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi Üroloji Bölümü, ANKARA

Dr. Yakup Kordan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, BURSA

İçindekiler

Üst Üriner Sistem Tümörlerinde Epidemiyoloji, Etiyoloji, Patoloji ve Evreleme	7
Üst Üriner Sistem Tümörlerinde Tanı ve Prognoz	10
Üst Üriner Sistem Tümörlerinde Lokalize Hastalıkta Böbrek Koruyucu Yaklaşımlar	13
Üst Üriner Sistem Tümörlerinde Radikal Nefroüretrektomi	18
SORULAR	24



ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, PATOLOJİ VE EVRELEME

Utku Lokman, Özgür Uğurlu

1. Epidemiyoloji:

Ürotelyal karsinomlar (ÜK) sık rastlanan tümörlerdendir; tüm kanserler içinde sıklık açısından 4. sıradadır (1). Alt (mesane ve üretra) ve üst (pelvikalisial sistem) üriner sistem yerleşimli olabilen ÜK'ların %90-95'ini mesane yerleşimli ÜK'ler oluşturur (2). Üst üriner sistem ürotelyal karsinomları, ya da daha yaygın kullanılan adıyla üst üriner sistem tümörleri (ÜÜST) ise 2/100,000 insidansa sahip, nadir görünen tümörlerdir (3). Pelvikalisial ÜÜST'lere, üreteral ÜÜST'lerden 2 kat sıklıkla rastlanır. Üreter yerleşimli tümörlerin 3/2'ü ise üreterin alt 1/3'lük kısmındadır. ÜÜST tanılı hastaların yaklaşık 6/1'sinde eş zamanlı mesane tümörü mevcutken; takipte hasta grubunun yaklaşık 1/3'ünde, mesanede rekürrens saptanır (4-6).

ÜÜST'lere erkeklerde 3 kat daha sık rastlanır; insidans 7. ve 8. dekatlarda pik yapar (7-9).

Hereditör non-polipozis kolorektal karsinom (HNPKK) hastalarında ÜÜST'lere rastlanabilir ve bu hastalar ÜÜST'lerinin %10-20'sini oluşturan ailesel/hereditör ÜÜST'leri grubunu oluşturur (10-12). 60 yaşın altında tanı alan ve HNPKK spektrumunda bir kanser tanısı olan, ya da birinci derece akrabasında 50 yaş altında HNPKK olan, ya da iki adet birinci derece akrabasında HNPKK olan hastalarda genetik analiz, ve sonucuna göre yakın takip, diğer sistem taramaları ve ailesel genetik danışma önerilmektedir.

2. Etiyoloji:

ÜK oluşumuna neden olan bir çok çevresel faktör, özellikle daha sık rastlanan mesane tümörlerinde yapılan çalışmalarda ortaya konulmuş durumdadır. ÜÜST'lerinde de mesane tümörlerine benzer şekilde, en önemli risk faktörü sigara kullanımınıdır, rölatif riski 2.5-7 kat artırır (13,14). Benzidin ve beta naftalin benzeri aromatik aminler mesleki maruziyetle riski arttıran faktörlerdir. Fenasetin de ÜÜST riskini arttıran yasaklanmış bir moleküldür (14). Bazı Çin kökenli bitkilerde bulunan Aristolochia fangchi ve Aristolochia clematis'te bulunan aristolojik asit de, d-aristolaktama dönüşerek, p53 mutasyonu ile ÜÜST'lerine neden olabilmektedir (14-16).

Tayvan'ın güneybatısında ÜÜST'ne daha sık rastlanılır; içme sularında bulunan arseniğin ve neden olduğu siyah ayak hastalığının bu durumla ilgili olduğu düşünülmektedir (14-16).

Ayrıca mesane kanseri nedeni ile takip edilen hastalar da ÜÜST oluşumu açısından riskli grup içinde yer alır.

ÜÜST'lerine spesifik sadece bir polimorfizm bildirilmiştir. SULT1A1 geninin fonksiyonel polimorfizmi sonucu rastlanabilen, SULT1A1 enzim aktivitesini azaltan, SULT1A1*2 alleli, ÜÜST gelişim riskini artırır (17). Üreter alt uç lokalizasyonu, kadın cinsiyet, genç yaş (<60) ve inverte büyüme paterninde daha fazla görülen mikrosatellit instabilite, ÜÜST'lerinin %15'inde saptanır (18,19).

3. Patoloji:

ÜÜST'nin %90'a yakını ürotelyal orijindir. Mikropapiller, şeffaf hücreli, nöroendokrin ve lenfoepitelial varyantlar, ürotelyal böbrek tümörlerinin, yüksek grade'li tümörleri işaret eden, morfolojik varyantlardır (20,21). Toplayıcı kanal karsinomu (*collecting duct carcinoma*) ÜÜST ile ortak embriyolojik orijinli olduğu için benzer özellikler sergiler (22). Yassı hücreli karsinom (YSK), kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar ile ilişkili olup, genelde böbrek içi yerleşimlidir, piyelokalisial tümörlerinin %10'dan azını oluşturur (20,21). Nadir karşılaşılan diğer histolojik subtipler ise adenokarsinomlar (<%1), küçük hücreli karsinomlar ve sarkomlardır.

4. Evreleme:

ÜÜST'nin sınıflama, morfoloji ve evrelemesi mesane tümörleri ile benzerlik gösterir. TNM evrelemesi Tablo 1'de görülebilir. Rejyonel lenf nodları renal yerleşimli tümörler için hiler, paraaortik ve parakaval lenf nodlarıdır; üreteryal tümörlerde ise intrapelvik lenf nodlarıdır. Lateralite N sınıflamasını etkilemez. Renal pT3 tümörler pT3a ve pT3b olarak iki alt gruba ayrılabilir. Renal parankimin mikroskopik invazyonunu belirten pT3a tümörler, makroskopik invazyon ya da peripelvik adipoz doku invazyonunu belirten pT3b tümörlerden, patolojik agresivite ve rekürrens riski açısından daha iyi özelliklere sahiptir (23,24).

ÜÜST'lerinin %60'ı tanı anında kasa invazedir (<pT1); bu yüzden mesane tümörlerinin yaklaşık 3 katı oranındadır. Grade'leme için mesane tümörlerinde olduğu gibi 1973 (G1-G2-G3) ve 2004 (düşük-yüksek grade) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar (DMPPÜN) üst üriner sistemde oldukça nadirdir.

Tablo 1: ÜÜST 2009 TNM sınıflaması**T- Primer Tümör**

- Tx Primer tümör değerlendirilemez
T0 Primer tümör kanıtı yoktur
Ta Non-invaziv papiller karsinom
Tis Karsinoma in situ
T1 Tümör subepitelyal bağ doku invazyonu yapar
T2 Tümör kas tabakasına invazyon yapar
T3 (renal pelvis) Tümör kas tabakasını aşarak peripelvik yağ dokusu veya renal parankim içine invaze olmuştur (üreter için) Tümör kas tabakasını aşarak periüreterik yağ dokusuna invazidir
T4 Tümör komşu organ invazyonu yapar, ya da böbrek parankimini aşar ve perirenal yağ dokusuna invazidir

N- Bölgesel Lenf Nodu

- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0 Bölgesel lenf nodu yoktur
N1 En büyük çapı 2 cm ya da daha az olan tek metastatik lenf nodu
N2 En büyük çapı 2 cm'den büyük ve 5 cm'den küçük, tek ya da multipl metastatik lenf nodu
N3 En büyük çapı 5 cm'den büyük olan metastatik lenf nodu

M- Uzak Metastaz

- M0 uzak metastaz yoktur
M1 uzak metastaz vardır

KAYNAKLAR

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1523-1525.
2. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015 Nov;68(5):868-879.
3. (Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int* 2011 Apr;107(7):1059-1064.
4. Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012 May;61(5):1069-1070.
5. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006 Dec;98(6):1181-1186.
6. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Jun;101(11):1368-1374.
7. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009 Mar 15;115(6):1224-1233.
8. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010 Feb;75(2):321-327.
9. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):481-486.
10. Roupret M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1226-1236.
11. Audenet F, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Pignot G, Long JA, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt B):E583-9.
12. Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Aug;106(3):300-302.

13. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992 Jan 15;52(2):254-257.
14. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009 Nov;104(10):1436-1440.
15. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, Zavadil J, Sidorenko VS, Edwards KL, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 May 22;109(21):8241-8246.
16. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001 Mar 1;153(5):411-418.
17. Roupret M, Cancel-Tassin G, Comperat E, Fromont G, Sibony M, Molinie V, et al. Phenol sulfotransferase *SULT1A1*2* allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Nov;16(11):2500-2503.
18. Amira N, Rivet J, Soliman H, Cancel-Tassin G, Le Duc A, Janin A, et al. Microsatellite instability in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1151-1154.
19. Hartmann A, Dietmaier W, Hofstadter F, Burgart LJ, Cheville JC, Blaszyk H. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: inverted growth pattern is predictive of microsatellite instability. *Hum Pathol* 2003 Mar;34(3):222-227.
20. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec;28(12):1545-1552.
21. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006 Apr;19(4):494-503.
22. Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Orsola I. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):49-54.
23. Roscigno M, Cha EK, Rink M, Seitz C, Novara G, Chromecki TF, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int* 2012 Sep;110(5):674-681.
24. Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012 Aug;188(2):398-404.

ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİNDE TANI VE PROGNOZ

Dr. Asgar Garayev, Dr. İlker Tinay

1. GİRİŞ

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli karsinomları (ÜÜST) histopatolojik olarak mesane tümörleri ile benzer özellikler taşısalar da, üst ve alt üriner sistemde farklı onkolojik sonuçlar göstermektedir (1). ÜÜST tüm böbrek yerleşimli tümörlerin %5-7'sini ve ürotelyal kaynaklı tümörlerin de %5'ini oluşturur (2). Hastalık 40 yaşından önce nadir görülse de, 6. ve 7. dekalarda insidansında belirgin artış görülmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı güncel SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine bakıldığında, 2000-2012 yılları arasındaki periyotta tanı koyulan ÜÜST insidansının senelere göre belirgin bir farklılık göstermediği ve 1,5/100.000 oranında saptandığı dikkat çekmektedir (4). Son yıllarda görüntüleme ve endoskopik tekniklerin gelişimi ile paralel olarak ÜÜST tanısı alan hastalara daha erken evrede tanı konabilmekte ve buna bağlı olarak da böbrek koruyucu tedavi yaklaşımlarına aday olabilmektedirler (5).

2. TANI

ÜÜST'de sıklıkla görülen bulgu, hastaların yaklaşık %70'inde izlenen mikroskopik veya makroskopik hematüridir (3). Kitlenin meydana getirebileceği obstrüksiyona ikincil olarak erken dönemde oluşabilecek yan ağrısı (%20-40) dışında, özellikle ileri evrede başvuran hastalarda lomber bölgede ele gelen kitlenin (%10-20) yanında kilo kaybı, gece terlemeleri ve ateş gibi sistemik semptomlar da görülebilmektedir (6).

ÜÜST tanı ve değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve özellikle de BT-ürografi, günümüzde intravenöz pyelografinin yerini alarak altın standart haline gelmiştir (3, 7). Bu görüntüleme tekniğinin flat lezyonlar için duyarlılığı

düşük olsa da, 5 mm. ve üzerindeki lezyonlarda %96 duyarlılık ve %99 özgüllükle lezyon saptama oranları bildirilmiştir (3,7). Bu incelemenin özellikle ekskretuar fazında lezyonların saptama oranları yüksek olmasına rağmen, intravenöz kontrast madde kullanılması gereksinimi nedeniyle özellikle 60 yaş üzeri hasta grubunda nefrotoksik etkileri açısından kullanım endikasyonları dikkatle belirlenmelidir (8). Diğer bir görüntüleme tekniği olan manyetik rezonans (MR) ürografi ise BT'nin kontrendike olduğu durumlarda yapılsa da, hem çekim işleminin uzunluğu hem de duyarlılığının BT'ye göre daha düşük olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir (3). Üriner sistem ultrasonografisi ve retrograd pyelogram incelemeleri daha nadir tercih edilen tanısall görüntüleme yöntemleridir.

Görüntüleme sonrasında ÜÜST izlenen hastalarda, %17'ye varan oranlarda eş zamanlı mesane tümörü saptanabileceği için, mesanenin sistoskopi ile incelenmesi önerilmektedir. İdrar sitolojisi ÜÜST'de mesane tümörlerine oranla daha düşük duyarlılığa sahiptir. Mesanede tümör görülemeyen hastalarda pozitif idrar sitolojisi, ÜÜST şüphesi uyandırır. ÜÜST tanısında idrar sitolojisi için tercih edilen materyal, sağ ve sol üreterin ayrı ayrı kateterizasyon sonrası elde edilen idrar örnekleridir. Görüntülemelerinde hidronefroz saptanan hastalardaki pozitif idrar sitolojisi sonuçları lokal ileri evre (kasa invaze) hastalık varlığı açısından önemli bulgular olarak bildirilmektedir(9).

Uygun radyolojik görüntüleme ve idrarın sitolojik değerlendirmesi sonrasında, lezyonun lokalizasyonuna göre üreteroskopik ve/veya üreterorenoskopik görüş altında tanısall inceleme ve mümkünse örnekleme yapılmalıdır. Teknolojik gelişmeler sayesinde her geçen gün görüntü kalitesi ve defleksiyon özellikleri gelişen fleksible üreteroskop kullanımı sayesinde üreter ve renal toplayıcı sistem tümörlerinin %95'e varan oranda görüntüleme ve lezyonların örnekleme mümkün olabilmektedir (9). Özellikle tek böbrekli, kesin tanı konulamayan ya da böbrek koruyucu tedavi yaklaşımı kararı alınan hastalarda, endoskopik girişimler tanısall amaç dışında tedavi ve takip açısından da değer kazanmaktadır.

3. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Erkeklerde daha sık görülmesine rağmen, kadınlarda ÜÜST tanı anında daha yüksek dereceli tümörlerle karşımıza çıkmaktadır (10). Ancak yakın tarihteki çalışmaların sonuçları, cinsiyetin ÜÜST'e bağlı mortaliteyi etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olmadığını bildirmektedir (3). Yapılan çalışmalar, radikal nefroureterektomi (RNU) sırasındaki ileri hasta yaşının ÜÜST'de kansere özgü sağkalımı olumsuz etkileyen bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (11,12). Buna rağmen potansiyel olarak tedavi edilebilecek bir hastada sadece ileri hasta yaşı varlığı, ameliyat için bir dışlama kriteri olmamalıdır. Yine ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans statüsünün 1'in üzerinde olmasının, KÖS ve genel sağkalımı kötü yönde etkilediği bilinmektedir (13).

Hastaya ait bu faktörlerin yanında tümöre ait faktörler, daha değerli prognostik öneme sahiptir. Tümör lokalizasyonları incelendiğinde, aynı T evresine sahip tümörlerde üreteral ve multifokal yerleşimli tümörlerin, renal pelvis tümörlerine göre daha kötü prognoz gösterdikleri bildirilmiştir (1,3,14). Tümörün multifokal olması tümöre bağlı mortalite oranını 3 kat arttırmaktadır (15). Ayrıca eşlik eden hidronefroz varlığı uzak metastaz olasılığını akla getirmelidir ve çoğu zaman düşük KÖS ile bağlantılıdır (16). Bilinen mesane tümörü öyküsü özellikle de karsinoma in-situ (CIS) varlığı prognozu kötü yönde etkilemektedir ve takiplerde sık tekrar ve de ÜÜST'den ölüm ile ilişkilidir (17). Benzer şekilde ÜÜST patolojisinde CIS varsa RNU sonrası takiplerde mesane tümörü gelişimi ve özellikle de kasa invaze hastalık riski artmaktadır (18).

Teşhisten sonra radikal küratif tedaviye kadar geçen zaman da önemli bir prognostik faktördür. Bu süre 3 ayın üzerinde olan hastalarda; yüksek dereceli tümör, lenfo-vasküler invazyon varlığı ve hastalığın ileri evrede görülme oranı yüksek bulunmuştur (19). Ancak radikal küratif tedavi amacıyla uygulanan açık, laparoskopik ve robotik RNU artı mesane "cuff" eksizyonu tekniklerin prognostik/onkolojik açıdan istatistiksel anlamda farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (4,20).

Prognostik açıdan önem taşıyan önemli bir konu ise RNU sırasında uygulanan lenf

nodu diseksiyonudur (LND). Tanı anında bu hastalarda %20-40 oranında lenf nodu metastazı olduğu bilinmektedir (21). Lokal ileri (pT2-T4) evre hastalıklarda LND uygulanmasının sağkalımı arttırdığını gösteren yakın tarihli çalışmalar mevcuttur (22-24). Belirtilen yayınlarda yazarlar, KÖS'ü istatistiksel anlamda etkileyen çıkarılması gereken LN sayısının minimum 8 olduğunu ve LN tutulumu olup uzak metastazı olmayan hastalarda LND'nin sağkalımı arttırdığını ileri sürmüşler. Youssef ve arkadaşları ise bu grup hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile sağkalımın arttırılabileceğini önermişler (25).

ÜÜST tanılı hastalarda bildiğimiz en önemli prognostik faktörler patolojik tümör evresi ve derecesidir. Patolojik Ta/T1 hastalıkta 5-yıllık KÖS >%90 iken, kasa invaze hastalıkta prognoz kötüleşmekte ve pT2/3 hastalıkta <%50 ve evre pT4 hastalıkta bu oranın <%10 olduğu rapor edilmektedir (1,3). Yüksek dereceli tümörlerde de klinik seyir agresif ilerlemekte ve bu nedenle RNU seçeneği hala en etkin tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. Patolojik değerlendirme sırasında rapor edilmesi önem taşıyan diğer bir bağımsız prognostik faktör de lenfo-vasküler invazyon varlığıdır ve ÜÜST'de yaklaşık %20 oranında saptanmaktadır (26).

4. SONUÇ

Güncel rehberler incelendiğinde ÜÜST şüphesi olan hastalarda tanı amacıyla yapılması önerilen incelemeler BT-ürografi, idrar sitolojisi ve tanısal sistoskopidir. Tanısal üreteroskopi ve tümör örnekleme ise, bu işlemlerinin sonuçlarının tedavi kararını değiştireceği hastalarda önerilmektedir. Hastaların prognozu açısından değerlendirilmiş birden fazla prognostik faktör olsa da, en değerli faktörler; patolojik tümör evresi ve derecesi olarak bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol.* 2012;62(1):100-14.
- Melamed MR, Reuter VE. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. *Urol Clin North Am.* 1993;20(2):333-47.
- Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol.* 2013;63(6):1059-71.
- Tinay I, Gelpi-Hammerschmidt F, Leow JJ, Allard CB, Rodriguez D, Wang Y, et al. Trends in utilization, perioperative outcomes and costs for nephroureterectomies in the management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a 10-year population-based analysis. *BJU Int.* 2015.
- Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int.* 2011;107(7):1059-64.
- Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol.* 2011;29(6):716-23.
- Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, Francis IR, Schipper MJ. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging.* 2008;33(6):707-16.
- Takeuchi M, Konrad AJ, Kawashima A, Boorjian SA, Takahashi N. CT Urography for Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Are Both Nephrographic and Excretory Phases Necessary? *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):W320-7.
- Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2010;184(1):69-73.
- Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology.* 2010;75(2):321-7.
- Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int.* 2010;105(12):1672-7.
- Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2011;29(4):473-80.
- Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, Chromecki TF, Ficarra V, Fritsche HM, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int.* 2012;109(8):1155-61.
- Park J, Ha SH, Min GE, Song C, Hong B, Hong JH, et al. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol.* 2009;182(3):894-9.
- Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2011;60(6):1258-65.
- Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol.* 2011;29(1):27-32.
- Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2177-81.
- Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Piza P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract



- transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2010;106(9):1319-23.
19. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, Remzi M, Isbarn H, Lotan Y, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int.* 2010;105(6):812-7.
20. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol.* 2009;56(3):520-6.
21. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1212-7; discussion 7.
22. Brausi MA, Gavioli M, De Luca G, Verrini G, Peracchia G, Simonini G, et al. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLD) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. *Eur Urol.* 2007;52(5):1414-8.
23. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol.* 2009;181(6):2482-9.
24. Burger M, Shariat SF, Fritsche HM, Martinez-Salamanca JI, Matsumoto K, Chromecki TF, et al. No overt influence of lymphadenectomy on cancer-specific survival in organ-confined versus locally advanced upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy: a retrospective international, multi-institutional study. *World J Urol.* 2011;29(4):465-72.
25. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, Wood CG, Sagalowsky AI, Zigeuner R, et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2011;77(4):861-6.
26. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):612-8.

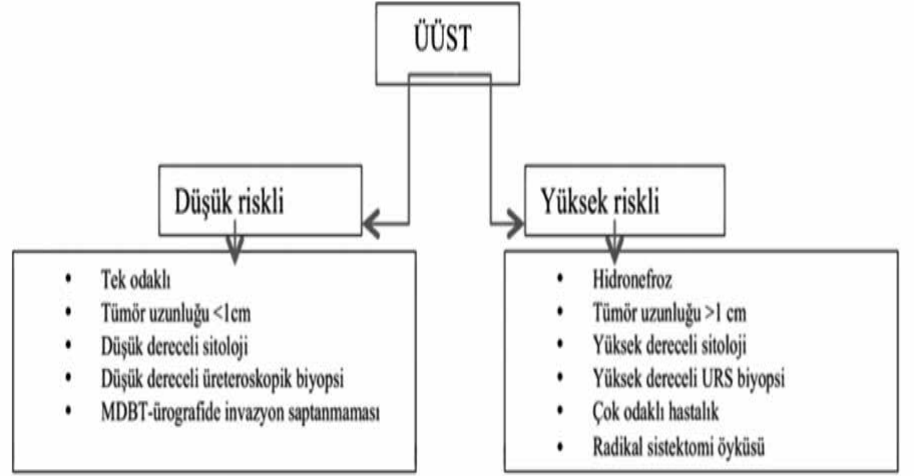
ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİNDE LOKALİZE HASTALIKTA BÖBREK KORUYUCU YAKLAŞIMLAR

Dr. Kaan Gökçen, Dr. Yakup Kordan

GİRİŞ

Böbrek fonksiyonlarının korunmasının sağkalım ve hayat kalitesi üzerindeki öneminin anlaşılması ve endoürolojik yöntemlerin gelişimiyle birlikte, minimal invazif ürolojik cerrahiler üst üriner sistem tümörlerinin (ÜÜST) tedavisinde kendine bir yer bulmuştur. Böbrek koruyucu cerrahiler özellikle soliter böbrek varlığı, iki taraflı böbrek hastalığının varlığı ve/veya riski, yetersiz böbrek fonksiyonları ve çeşitli komorbiditeler nedeniyle radikal cerrahi şansı bulunmayan hastalarda, asıl tedavi ve palyatif tedavi amacıyla radikal tedavilere alternatif olarak kullanılmaktadır. 2015 Avrupa Üroloji Kılavuzlarında (EAU) radikal nefroüretrektomi tedavi seçeneği olarak ÜÜST risk sınıflamasına göre sadece yüksek risk grubu için altın standart tedavi olarak önerilmektedir (1,2). Zorunlu koşullar dışında karşı böbreği fonksiyonel olan düşük risk grubundaki ÜÜST'li hastalar için ise konservatif yöntemlerin uygulanabileceği belirtilmektedir (3,4). ÜÜST için risk sınıflaması Tablo-1'de gösterilmiştir. Konservatif yöntemler olarak aşağıda detaylandırılacak başlıca yöntemler; segmental rezeksiyon, anterograd/retrograd endoskopik yöntemler ve adjuvan topikal ajanlardır.

Tablo- 1: Avrupa Üroloji Derneği 2015 kılavuzlarında önerilen ÜÜST risk sınıflaması



MDBT: Multi dedektör bilgisayarlı tomografi, URS: Üreterorenoskopi

1-) Segmental Rezeksiyon

1-a-) Segmental üreterektomi ve Üreteroüretostomi;

Endoskopik yöntemlerle tam ablastasyon sağlanamayacak büyüklükteki orta-üst üreter segmentlerindeki grade 1-2 tümörlerde veya renal fonksiyonun korunması gereken grade 3 ya da invazif tümörlerin tedavisinde endikedir. Segmental üreterektomi ve üreteroüretostomi öncesi lezyon preoperatif radyolojik yöntemlerle ve üreteroskopi ile belirlenir. Dört cm'e kadar olan üreterektomi genellikle üreteroüretostomiye izin vermektedir. Ameliyat sırasında tümör elle palpe edildikten sonra 1-2 cm güvenlik aralığı bırakılarak rezeksiyon sağlanır. Kalan üreterin her iki uç kısmından tümör güvenliğini sağlamak amacıyla frozen gönderilmesi gerekmektedir. Gergin olmayan bir anastomoz için proksimal ve distal üreter kısımları periüretal kanlanma korunarak serbestlenmelidir.

1-b) Distal üreterektomi; üreter distalindeki tümörler için önerilen bu yöntemde özellikle üreterektomi sırasında tümörün etrafa saçılmasından kaçınmak oldukça önemlidir. Direkt üreteroneostomi; küçük bir segment çıkarılması durumunda mümkün olabilmekteyken "Psoas hitch" tekniği ise distal üreterin uzun bir segment halinde çıkarılması durumunda gerekli olabilmektedir.

1-c) Subtotal üreterektomi; nefron korumanın gerekli olduğu, multifokal ve çoklu düşük dereceli tümöral lezyonların

olduğu durumlarda üreterden uzun bir segment çıkartmak gerekli olabilir. Çıkarılan üreter segmentinin uzunluğuna göre "Boari flep" tekniği ya da tam ileal üreteral substitüsyonlar önerilmektedir. Total üreterektomi gerektiren durumlarda ise tedavi seçenekleri; ototransplantasyon ve gerektiğinde de piyelosistostomi tekniğidir.

1-d) Laparoskopik distal üreterektomi ve re-implantasyon; endikasyonları açık teknikle aynı olup düşük riskli distal ÜÜST için uygulanabilir. Dikkat edilmesi gereken nokta distal üreterin orifise kadar diseke edilip eksize edilmesi ve onkolojik prensiplere azami özen gösterilmesidir (5).

Düşük evreli lokalize tümörlerin tedavisinde segmental üreterektomi uygulanmış olguların kanser spesifik sağkalım sonuçlarının radikal nefroüretrektomi uygulanmış olguların kısa dönem sonuçlarına benzer olduğu gösterilmiştir (6). Düşük evre ve grade'li tümörler için radikal nefroüretrektomi ve segmental üreterektomi uygulanan hastalarda üreterde nüks oranları %10-25 arasında ve benzer olarak rapor edilmiştir (7-8) Literatür incelendiğinde çalışmaların çoğunun kısıtlı hasta sayısı ve retrospektif olarak yapıldığı ve yine uzun dönem onkolojik sonuçların yeterli olarak bildirilmediği görülmektedir. Sınırlı sayıda çalışmada lokal-lokal ileri hastalarda nüksüz ve metastazsız sağkalım sonuçları açısından segmental üreterektomi ve radikal nefroüretrektomi+mesaneden cuff

çıkarılması teknikleri arasında anlamlı farklar bulunmadığı ve ayrıca yine tümörün lokalizasyonuna göre yapılan alt grup analizlerinde de gruplar arasında fark olmadığı ortaya konmuştur (9-10). Simonato ve arkadaşları da segmental üreterektomi yaptıkları 73 hastanın sonuçlarını literatürdeki serilerin sonuçlarıyla kıyasladıkları çalışmalarında, 5 yıllık mesane nüksüz sağkalımı %82, genel sağkalımı %85.3 ve kansersiz sağkalımı %94.1 olarak rapor etmiştir (11). Bu çalışmada alt grup analizlerinde tümör grade'i Ta tümörlerde sağkalım üzerinde etkisiz olarak saptanırken T1 tümörlerde sağkalım üzerinde etkin olarak saptanmıştır.

Proksimal ya da renal pelvis tutulumu olan hastalarda yakın takip çok önemlidir. Üriner sistemin korunduğu olgularda yılda en az iki kez tanısal üreterorenoskopi yapılmalıdır (6).

Avrupa Üroloji Kılavuzları renal pelvis veya kalisiyel tutulumda parsiyel pyelektomi veya parsiyel nefrektomi gibi böbrek koruyucu yaklaşımların nadiren tercih edilmesini, üreteral ürotelyal karsinomda ise lezyonun endoskopik olarak tamamen ortadan kaldırılamadığı durumlarda segmental üreterektominin tercih edilmesi gerektiğini önermektedir (Öneri derecesi: C) (1).

2-Endoskopik tedaviler

Özellikle distal üreter tümörlerinin tanı ve tedavisi için 1984 yılında Goodman tarafından üreteroskopik yöntemin tariflenmesinin ardından endoürolojik ekipmanların gelişmesi ÜÜST için böbrek koruyucu endoskopik prosedürlerin (BKEP) ortaya çıkmasına neden olmuştur (12). Önceleri tanı amacıyla kullanılan endoskopik girişimler bugün teknolojinin ilerlemesi, tecrübenin artması ile birlikte zorunlu endikasyonların haricinde seçilmiş olgularda da radikal nefroüreterektomiye (RNÜ) alternatif olmuştur (13). Endoskopik prosedürler ile lokalize tümör kontrol altına alınırken; üriner sistemin bütünlüğünün bozulmaması, böbrek fonksiyonlarının korunması ve düşük morbiditeye sahip olması bu yöntemin genel avantajlarını oluşturmaktadır (14). BKEP'de tümörün lokalizasyonuna göre retrograd üreteroskopik lazer ablasyonu veya antegrad perkütan rezeksiyon yöntemleri kullanılmaktadır.

2-a) Retrograd üreteroskopik lazer ablasyonu

ÜÜST tanı ve tedavisinde kullanılan rijid ve fleksible üreterorenoskoplar kendine özgü avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Distal ve orta üreterin görüntülenmesinde kullanılan ince rijid üreteroskoplar önceden dilatasyona gerek kalmadan sahip oldukları çift çalışma kanalı sayesinde tümöral lezyona ulaşılmasını sağlar. Fleksible üreterorenoskoplar ise özellikle üst üreter ve renal pelvis ulaşmada kolaylık sağlamaktadır. Ancak aktif defleksiyona sahip olmayan fleksible cihazlar özellikle çalışma elemanlarının kullanımı sırasında istenilen açılanmaya sahip olamamaktadır.

Holmiyum YAG ve neodymiym YAG lazerler kullanılarak tümöral ablasyon ve koagülasyon sağlanmaktadır. Sıklıkla 200, 272 veya 365 µm çapa sahip fiberler kullanılmaktadır. Holmiyum YAG lazer; yaydığı 2100 nm lik dalga boyu ve 0,4 mm'den düşük doku penterasyonun sağladığı güvenlik nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Üreteroskopik ablasyon ve koagülasyon sonrası en sık karşılaşılan problem ise üreteral striktürdür. Lazer ablasyonu sonrası ortalama %12,7 oranında striktür gelişimi raporlanmıştır. (15). Elektrokoagülasyon ile lazer ablasyonu sonrası striktür gelişim oranlarının karşılaştırıldığı çalışmaların yetersiz olmakla birlikte Avrupa Üroloji 2015 kılavuzlarında lazer kullanımı önerilmektedir (1,16-18)

Teknik olarak tümöral lezyonların ablasyonu ve taban koagülasyonu için farklı yöntemler tarif edilmiştir. Birinci yöntem tümörü bütün olarak ezmeden; kavrama forsepsi (cold-cup) ya da basketi ile tam kapamayıp dışarı alıp tabanını lazer ya da koter ile yakmaktır. İkincisi üreteral rezektoskop ile yüzeyel olarak intraluminal lezyonun rezeke edilmesidir. Diğer bir yöntem ise tümörden uygun biyopsi alındıktan sonra tabanına kadar lazer ile yakılmasıdır. Bu yöntemlerin birbirlerine olan üstünlüğünü ortaya koyan bir çalışma olmamakla beraber sıklıkla tercih edilen biyopsi sonrası tabanın lazer ile fulgurasyonudur. Üreteral perforasyondan kaçınmak için ise yüksek enerji ve dairesel fulgurasyondan kaçınılması önerilmektedir, ileride gelişebilecek üreteral striktürü önlemek için ise kısa süreli üreteral kateter kullanılması önerilmektedir (19).

Onkolojik sonuçların ortaya konduğu kısa ve orta takip süresi içeren çalışmalarda üst üriner sistemde nüks oranları %29-74 ve kanser spesifik sağ kalım %70-100 olarak saptanmıştır (20-24). BKEP sonrası mesanede yeni ya da nüks tümör gözlenme sıklığı %40 civarında olup; açık ve laparoskopik RNÜ sonrası görülen mesane nüksü oranları benzerdir. Düşük risk grubunda uygulanan URS sonrası tümör progresyonu kimi serilerde %15 civarında saptanmıştır (25).

Sistektomi sonrası üriner diversiyon uygulanmış hastalarda pozitif cerrahi sınır, CIS ve üst üriner sistem nüksü tanı ve tedavi için endoskopik yöntemler uygulanabilir. İntravenöz indigo karmen boyası yardımıyla ya da perkütan antegrad olarak gönderilen kılavuz telin üretere ilerletilmesini takiben fleksible üreteroskop ile tümörün lazer ablasyonu sağlanabilmektedir. Retrograd fleksible üreteroskopi ile diversiyonlu hastalarda karsinoma insitu ve nüks olgularının tanı ve tedavileri sonuçlarının bildirildiği kısıtlı vaka sayısına sahip bir çalışmada 5 yıllık sağkalım %83 olarak raporlanmıştır (26). İntramural üreterde yerleşik tümör varlığında, eğer tümör orifisten mesaneye doğuyor ise transüretral rezeksiyonu %40 nüks oranına sahiptir (27). Bu yöntem ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup derin trigonal rezeksiyon yapılmıyorsa stent kullanılmasına ihtiyaç olmayabilir.

Birçok çalışma; ÜÜST için üreteroskopik yaklaşımın düşük evre ve dereceli tümörlerde güvenlik ve etkinlik açısından yeterli olduğunu bildirmektedir (22,28). Keeley ve arkadaşları ÜÜST için grade 1 ve grade 2 tümörlü hastaların %87'sinde Ta ve T1 hastalık; grade 3 tümörlü hastaların %67'sinde T2, T3 hastalık görüldüğünü ve retrograd üreteroskopik tümör ablasyonu sonrası grade 1 hastalarda %25 ve grade 2 hastalarda ise %45 oranında rekürrens geliştiğini bildirmişlerdir (22). Başka bir çalışmada ise grade 3 hastaların düşük gradeli hastalara göre 9 kat mortalite riskine sahip olduğunu, beş yıllık hastalığa spesifik sağkalım oranının düşük grade'li ÜÜST için %91,6 iken grade 3 için %37,5 olduğu bildirilmiştir (29).

ÜÜST için özellikle erken dönemde nüks ve progresyon riski nedeniyle; tümör grade'i, sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu gibi prognostik parametreler dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu sebeple endoskopik yaklaşımlar; düşük derece

veya evrede tümörü olan ve yakın takipte kalabilecek hastalar için denenebilir (30).

2015 Avrupa Üroloji kılavuzlarında BKEP uygulanan hastaların takiplerinde BT ürografi ve idrar sitolojisinin üçüncü ve altıncı ayda, ardından da yıllık olarak ile yapılmasını önermektedir. Sistoskopi, üreteroskopi ve in-situ sitolojinin ise üçüncü ve altıncı ayda, ardından iki yıl süre ile 6 ayda bir ve takiplerde sorun yoksa yıllık olarak yapılması önerilmektedir (1).

2-b) Antegrad Perkütan rezeksiyon

Proksimal üreter ve renal pelvisteki büyük tümörler için perkütan yaklaşım ilk olarak 1982 yılında Tomera ve arkadaşları tarafından tariflenmiştir (31). Bu yaklaşımın en önemli avantajı kuşkusuz daha derin rezeksiyon şansına sahip olunması nedeniyle büyük tümöral lezyonların çıkarılabilmesidir. İnfindibulopelvik açı ya da dar kaliks boynu nedeniyle retrograd olarak ulaşılmayan kaliksiyel yerleşimli tümörlerde antegrad yaklaşım iyi bir alternatif olmaktadır (32,33). Renal pelvis tümörlerinde orta ve alt kaliks girişi uygunken, kaliksiyel tümörlerde direk olarak ilgili kaliks grubuna girilebilir. Üst üreter tümörlerinde ise antegrad yol tercih edilecek ise üst kaliksiyel grup giriş için tercih edilmelidir (32).

Ablasyon için teknik olarak coldcup biyopsi forsepsi ile tümör kitlesinin tabanına ulaşıncaya kadar eksize

edilir ve tabandan da ayrıca örnekler alınır ya da daha geniş tabanlı lezyonlar için rezektoskop lupu ile tabanı da kapsayan rezeksiyon uygulanır. Bu yöntemin komplikasyon oranları üreterorenoskopiye göre biraz daha fazladır (%17 vs %14). Bunlar, kanama nedeniyle transfüzyon (%17) , diyaliz ihtiyacı (%2) , nefrektomi ihtiyacı (%1) ve nefrostomi traktı ya da pelvikalkisiyel sistem dışına tümör ekimi (<%1) olarak özetlenebilir (32,34). Postoperatif dönemde acil durumlar için, ikinci bakış nefroskopi ya da topikal ajanların uygulanabilmesi amacı ve izlem için nefrostomi kateterinin tutulması önerilmektedir (35).

Sınırlı sayıdaki retrospektif çalışmada tedavi seçeneklerinden bağımsız olarak düşük evredeki ve derecedeki hastalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir. Grade 1 ve 2 noninvazif tümörlerde perkütan yaklaşımın kabul edilebilir sonuçlarıyla uygun bir konservatif yöntem olduğu bildirilmiştir (35-37). Perkütan giriş ile ilgili seriler incelendiğinde; üst üriner sistem nüks oranı %37, mesane nüksü %24, kanser spesifik sağkalım oranları %69-94 ve lokal nüks oranları ise %23-88 arasında olup, üreteroskopiyle kıyaslanabilir (32,33,36-38). Cutress ve arkadaşları üreterorenoskopi ve perkütan girişim için nüks ve hastalığa spesifik sağkalım oranlarını literatürü derleyerek yaptıkları çalışmada tablo halinde sunmuşlardır (31). (Tablo 1a, 1b)

Tablo 1a: Derecelere göre üreterorenoskopinin nüks ve kanser spesifik sağkalım oranları

	G1	G2	G3
Üst üriner trakt nüks	77/149 (%52)	45/84 (%54)	28/37 (%76)
Kanser spesifik sağkalım	126/129(%98)	71/81 (%88)	27/34 (%79)

Tablo 1b: Derecelere göre perkütan giriş yöntemi ile nüks ve kanser spesifik sağkalım oranları

	G1	G2	G3
Üst üriner trakt nüks	11/47 (%23)	17/56 (%30)	20/50 (%40)
Kanser spesifik sağkalım	46/47 (%98)	41/42 (%98)	21/35 (%60)

Yakoubi ve arkadaşları RNU ile BKEP ile ilgili çalışmaları derleyerek yaptıkları metaanalizde iki grup arasında hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım arasında fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (30). Ancak bu çalışmada gruplar arası

dağılımın homojen olmaması, takip sürelerinin farklılığı, çalışmaların dizayn ve metodolojisi arasındaki uyumsuzluğun bu sonucun ortaya çıkmasına neden olabileceğinin dikkate alınması gerektiği belirtmiştir. Ayrıca dikkat çekilen bir konu

da endoskopik yöntemlerin başarısızlığı durumunda geciktirilen RNÜ'nün erken dönem RNÜ ile karşılaştırılmasında her iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamasıdır (30).

Genel olarak, hem antegrad hem retrograd yollardan gerçekleştirilen BKEP'in radikal nefroüretrektomiye olan üstünlüğü; ÜÜST'lerin nadir görülmesi ve literatürdeki randomize olmayan, retrospektif ve kısıtlı hasta gruplarıyla yapılmış az sayıda çalışmanın mevcut olması nedeniyle kanıtlanmış değildir.

3- Adjuvan topikal tedaviler

ÜÜST nedeniyle endoskopik olarak tedavi edilen hastaların önemli bir kısmında rekürrens gözlenmektedir. Adjuvan topikal kemoterapötik olarak en sık Mitomycin-C ve immünoterapötiklerden de en sık BCG tedavisi ipsilateral nüksü azaltmak amacıyla kullanılmıştır (38,39). İnstillasyon yöntemi; tümörün lokalizasyonuna ve yapılan endoskopik girişime bağlı olarak ya retrograd üreteral kateter aracılığıyla ya da antegrad yoldan nefrostomi tüpünden yapılmaktadır. Bir diğer yöntem ise üreteral stent varlığında reflü mekanizması ile intravezikal olan instilasyondur. Erken dönemde verilecek intrarenal kemoterapi ya da 6 haftalık BCG tedavisi; bakteriyel sepsisten kaçınmak amacıyla en fazla 20-25 cmH₂O basınçlarda ve uygun antibiyotik baskısı altında verilmelidir (10). Retrograd instilasyon sırasında oluşabilecek piyelovenöz kaçak nedeniyle dikkatli olunması gerekmektedir. Yapılan kısıtlı hasta grubundaki çalışmalarda; instilasyon tedavileri ile sağkalım oranlarının etkilenmediği, rekürrens ve progresyon arasında da topikal ajan almayanlara göre anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (40,41). Ancak, topikal ajanlarla tedavi ile ilgili net sonuçların ortaya konabilmesi için daha çok hasta grubu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak bugün özellikle yüksek riskli hastalar için ÜÜST'de radikal cerrahi standart tedavi olarak yerini korumaktadır. Ancak endoürolojik yöntemlerin gelişmesi ile birlikte zorunlu endikasyonların dışında lokal, düşük riskli, yakın takip prosedürüne uyabilecek hastalar için nefron koruyucu yaklaşımlar uygun bir tedavi seçeneğidir. Böbrek koruyucu yaklaşımlar, ürotelyal

karsinomların multifokal yerleşim ve yüksek rekürrens hızı nedeniyle düşük evre ve dereceli, CIS olmayan seçilmiş hastalarda akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Roupêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015 Nov; 68(5):868-79.
2. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009 Mar;115(6):1224-33.
3. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):720-31.
4. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jun; 183(6):2148-53.
5. Roupêt M1, Harmon JD, Sanderson KM, Barret E, Cathelineau X, Vallancien G et al. Laparoscopic distal ureterectomy and anastomosis for management of low-risk upper urinary tract transitional cell carcinoma: preliminary results. See comment in PubMed Commons below *BJU Int.* 2007 Mar; 99(3):623-7.
6. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L. et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1324-9.
7. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1134-41.
8. Zungri E, Chéchile G, Algaba F, Diaz I, Vilá F, Castro C. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol.* 1990;17(4):276-80.
9. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy *Eur Urol.* 2011 Dec;60(6):1258-65
10. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2177-81.
11. Simonato A, Varca V, Gregori A, Benelli A, Ennas M, et al. Elective segmental ureterectomy for transitional cell carcinoma of the ureter: long-term follow-up in a series of 73 patients. *BJU Int.* 2012; 110: 744-749.
12. Goodman TM. Ureteroscopy with rigid instruments in the management of distal ureteral disease. *J Urol.* 1984 Aug;132(2):250-3.
13. Roupêt M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2006 Jun;67(6):1181-7.
14. Moore K, Khastgir J, Ghei M. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2009;620604.
15. Bagley DH, Grasso M 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol.* 2010 Apr;28(2):143-9.
16. Schmeller NT, Hofstetter AG. Laser treatment of ureteral tumors. *J Urol.* 1989 Apr;141(4):840-3.
17. Martínez-Piñeiro JA, García Matres MJ, Martínez-Piñeiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol.* 1996 Aug;156:377-85.
18. Cornu JN, Roupêt M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Apr;28(2):151-6.
19. Tawfik ER, Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 1997 Sep;50(3):321-9.
20. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol.* 2000;164:1173-117.
21. Elliott DS, Segura JW, Lightner D, Patterson DE, Blute ML. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology* 2001; 58:174-178
22. Keeley FX Jr, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1997 May;157(5):1560-5.
23. Johnson GB, Fraiman M, Grasso M. Broadening experience with the retrograde endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies. *BJU Int* 2005 (Suppl 2):110-113
24. Sowter SJ, Ilie CP, Efthimiou I, Tolley DA. Endourologic management of patients with upper-tract transitional-cell carcinoma: long-term follow-up in a single center. *J Endourol.* 2007 Sep;21(9):1005-9.
25. See comment in PubMed Commons below Grasso M, Fishman AI, Cohen J, Alexander B. Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11):1618-26.
26. Wagner KR, Schoenberg MP, Bianco FJ Jr, Jarrett TW. Prospective intermediate follow-up of carcinoma in situ involving the distal ureter at cystectomy: is there a role for ureteroscopy? *J Endourol.* 2008 Jun;22(6):1241-6.
27. Palou J, Salvador J, Millán F, Collado A, Algaba F, Vicente J. Management of superficial transitional cell carcinoma in the intramural ureter: what to do? *J Urol.* 2000 Mar;163(3):744-7.

28. Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricós JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):82-5.
29. Thompson RH, Krambeck AE, Lohse CM, Elliott DS, Patterson DE, Blute ML. Endoscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *Urology.* 2008 Apr;71(4):713-7.
30. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, Léon P, Nison L, Bozzini G et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Dec;40(12):1629-34.
31. Tomera KM, Leary FJ, Zincke H. Pyeloscopy in urothelial tumors. *J Urol.* 1982 Jun;127(6):1088-9.
32. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int.* 2012 Sep;110(5):614-28.
33. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):709-13.
34. Huang A, Low RK, deVere White R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):1041-2.
35. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol.* 2001 May;15(4):377-83.
36. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):66-9.
37. Jabbour ME, Smith AD. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2000 Nov;27(4):739-50.
38. Roupret M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2006;67:1181-7.
39. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):955-60.
40. E. Orihuela and A. D. Smith, "Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urologic Clinics of North America* 1988 ; 15(3): 425-31.
41. Rastinehad AR, Ost MC, Vanderbrink BA, Greenberg KL, El-Hakim A, Marcovich R et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette Guérin therapy? *Urology.* 2009 Jan;73(1):27-31.

ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİNDE RADİKAL NEFROÜRETE- REKTOMİ

Dr. Mesut Altan, Dr. Bülent Akdoğan

1. Giriş

Üst üriner sistem değişici epitel kanserleri (üst üriner sistem tümörleri, ÜÜST) ürotelyal kanserlerin %5'ini oluşturmalarına rağmen, yüksek rekürrens oranları ve 5-yıllık %30-60 sağkalım oranları önemli bir sorundur (1-4). Yaklaşık dörtte bir oranla üreter kaynaklıdır (4,5). ÜÜST için en önemli ve en iyi tanımlanan prognostik faktörler; tümörün evresi ve derecesidir (6-8). Mesane tümörlerinde olduğu gibi lenfatik ve hematogen yolla yayılım yapmaktadır. Renal pelvis ve üreterdeki ince kas yapısı, mesaneye oranla invaziv tümörlerin daha hızlı penetrasyonuna neden olmakla birlikte, organa sınırlı hastalık için bu durum tedavide bir farklılığa neden olmaz (9).

Son yıllardaki teknolojik gelişmelerle birlikte, bir önceki konuda anlatıldığı gibi düşük riskli hastalarda organ koruyucu yaklaşımlar akılda tutulabilir. Bazen soliter böbrek, böbrek yetmezliği ve bilateral tümörler gibi zorunlu nedenlerle de organ koruyucu yaklaşımlar ön plana çıkabilir. Örneğin, 2013 Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında tüm ÜÜST tedavisinde RNU önerilmekten, 2015 kılavuzlarında yüksek riskli hastalarda RNU altın standart tedavi olarak önerilmektedir (10). Yüksek risk faktörleri; "yüksek dereceli sitoloji, biyopside yüksek dereceli tümör varlığı, 1 cm'den büyük tümör, hidronefrozun eşlik etmesi, multifokal hastalık ve radikal sistektomi hikayesi" olarak belirtilmiştir. Organ koruyucu yaklaşımlarla ilgili tüm bu gelişmelere rağmen, bu tedavinin yetersizliği duygusu ve takipte endoskopi gerekliliği ve bunun zorluğu halen önemli problemler olarak durmaya devam etmektedir. RNU, ÜÜST cerrahi tedavisinde en emin tekniktir. Yüksek riskli ÜÜST tedavisinde, tümörün

lokalisasyonundan bağımsız olarak, mesaneden kaf eksizyonu ile beraber yapılan RNU altın standart tedavi yöntemidir (11).

2. Açık Radikal Nefroüretrektomi

Açık Radikal Nefroüretrektomi (ARN) çeşitli insizyonlarla yapılabilen, böbrek ve üreterin çıkarıldığı bir cerrahidir. Hangi yaklaşımın seçileceğini, hastanın komorbiditesi, vücut yapısı ve tümörün özellikleri yanında cerrahin deneyimi de etkiler. Eğer tek bir insizyon tercih edilecekse torako-abdominal insizyon tercih edilebilir. Bu insizyon böbreğe iyi ulaşma imkanı sağlasa da atelektezi gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. İki insizyon tercih edilecekse; nefrektomi için anterior subkostal veya flank insizyon tercih edilebilir. Böbrek perinefrik yağ dokusu ve gerota fasyası ile birlikte çıkartılmalıdır. Adrenalektomi, radyolojik olarak tutulum olması veya intraoperatif tutulum bulgularına rastlanması durumunda eklenebilir. Lokal ileri evre hastalıkta önerilse de, lokal hastalıkta adrenalektominin yeri hakkında yeterli kanıt yoktur. ARN'nin ikinci aşaması üretrektomidir. Üreter orifisinin ve distal üreterin tamamen çıkarılması, lokal nüksü engellemek için mutlaka önerilmektedir. Toplayıcı sistem bütünlüğünün korunması ve tümör ekiminin önlenmesi ameliyat sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir konulardır. Üretrektomi için günümüzde açık ve endoskopik yöntemler bildirilmiştir. ARN ve Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi (LRN) prosedürlerinde ortak uygulanabilen distal üretrektomi ve mesaneden kaf eksizyon teknikleri aşağıda anlatılmıştır.

Açık Üretrektomi

Gibson, Pfannenstiel veya göbek altı orta hat insizyon kullanılabilir. Üreter orifisinin çevresinden 1 cm'lik mesane mukozasıyla birlikte orifis çıkartılmalıdır. Transvezikal, ekstrevezikal ve kombine yöntemlerle yapılabilmektedir. Transvezikal yaklaşım intramural üreterin ve orifisin çıkartılmasını garantilemektedir. Bu aşamada, mesanenin kapatılması esnasında traksiyona bağlı kontralateral üreter hasarına dikkat edilmelidir. Daha önceden radikal sistektomi olmuş hastalarda üreteroileal gibi üreteroenterik anastomoz varlığında üreter distalinin tam olarak çıkarılması

son derece önemlidir. Üreteroenterik anastomozun çıkartılmaması durumunda güdük üreterdeki tümör nüksünün %37.5'ler civarında olduğu belirtilmiştir (12).

Endoskopik Yaklaşımlar

Üreter orifisinin transüretal rezeksiyonu (pluck): Litotomi pozisyonunda, üreter orifisinin çevresi perivezikal alana kadar rezeke edilir. Nefrektomi sırasında üreter distale kadar disekte edilerek, böbrekle beraber çıkartılır. İkinci bir insizyona gerek olmaması en önemli avantajıdır. Balonlu kateter kullanılarak, balonun tümörün distalinde şişirilmesiyle idrar ile tümörün ekilmesinin karşına geçilmeye çalışılmıştır (13). Onkolojik sonuçlarının açık tekniğe yakın olduğu belirtilse de (14) yüksek dereceli tümörlerde artmış lokal rekürrens oranları konusunda dikkatli olunmalıdır (15).

İntusepsiyon (sıyırma) tekniği: Bu tekniğin birçok çeşidi tanımlanmıştır. Nefrektomi öncesi üretere retrograd bir kateter yerleştirilir. Üreter distale kadar dissekte edildikten sonra üreter, kateter üzerinden bağlandıktan sonra kesilir. Sonrasında orifis çevresinden perivezikal alana kadar rezeke edilen üreter kateter yardımıyla dışarı çekilir. Yüksek nüksüzlük oranı bildiren (16) veya üreterin komplet çıkarılamamasına bağlı %20'lere varan ek cerrahi girişim bildiren çalışmalar vardır (17).

Transvezikal sıyırma ve ayırma tekniği:

Açık tekniği en fazla taklit eden tekniktir. Böbrek çıkartılmadan önce, üreter kateteri yerleştirilir. İki adet 3 mm'lik trokar transvezikal yerleştirilir. Üreter orifisinin etrafı çizilir, grasper ile traksiyon sağlanarak diseksiyon kolaylaştırılır.

Total laparoskopik teknik: Öncesinde orifis çevresi bugbee koter ile çizilerek, laparoskopisi esnasında çıkartılacak kısmın sınırları belirlenir. Laparoskopik olarak üreter kasa kadar dissekte edilir ve endovasküler stapler konularak sistem kapalı olarak çıkarılır.

Önceden geçirilen pelvik cerrahi, pelvik radyoterapi, iliak damarlarda anevrizma, retroperitoneal cerrahi sonrası skar endoskopik prosedürleri sınırlayan teknik sorunlardır (9, 18). Total laparoskopik teknik, pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda fistül ve ekstrevezasyon riskini azaltsa da canlı tümör ekimi en önemli

sonrudur (19). Bununla beraber, tümör ekimi ve yüksek mesane rekürrens oranları, bütün endoskopik yaklaşımlarda en önemli sınırlayıcı basamak olarak karşımıza çıkmaktadır (20, 21).

3. Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi

ARN, ÜÜST tedavisinde uzun dönem onkolojik sonuçlarıyla yerini korumakla birlikte LRN önemli bir alternatif yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Transperitoneal, retroperitoneal ve el yardımcı LRN yöntemleri tanımlanmıştır. Transperitoneal ve retroperitoneal yöntemleri karşılaştırıldığında, iki teknik arasında kan kaybı, perioperatif komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri arasında fark gösterilememiştir (23). Retroperitoneal teknikte böbrek damarlarına daha çabuk ulaşmaya bağlı ameliyat süresindeki kısalma dikkat çekmektedir. Transperitoneal yaklaşım bağırsak manipülasyonu nedeniyle postoperatif uzamış ileus ile ilişkilendirilse de yapılan randomize prospektif çalışmada iki teknik arasında postoperatif uzamış ileus açısından fark olmadığı gösterilmiştir (23). Standart laparoskopik teknik el yardımcı teknik ile karşılaştırıldığında hastanede kalış ve analjezik kullanım oranları arasında fark bulunamamıştır (24).

LRN sonrası en önde gelen endişe ise lokal nüks ve port yerine ekimdir. Literatüre bakıldığında port yerine ekim bir kaç hastada bildirilmiştir (25, 26). Her ne kadar LRN'da port yerine ekim ciddi bir risk gibi görülse de, bu hastaların az sayıda olduğu, bunun yanında ileri evre hastaların veya basit nefrektomi planlanıp nihai patolojide UUST olduğu anlaşılan hastaların da bu grupta yer aldığı unutulmamalıdır.

Pnömooperitona bağlı tümör ekilmesini önlemek için alınabilecek bazı önlemler vardır. Bunlar; üriner sistemin açılmaması, tümörle aletlerin direkt temasının engellenmesi, morselasyondan kaçınmak, geçirgen olmayan organ torbası kullanmak ve böbrek, üreter, mesane kafının en-blok çıkarılmasıdır. Bu temel onkolojik tedbirler alındığında açık cerrahiye benzer sonuçları öngörmek mümkündür. Çok merkezli 116 hastalık bir çalışmada LRN sonrası lokal nüks %2, mesane rekürrens oranı ise %24 olarak bildirilmiştir (27). Aynı

çalışmada %4,5 oranında pozitif cerrahi sınıır raporlanmıştır. LRN sonrası artan T evresiyle prognozun kötüleşeceği öngörülebilmektedir (28,29). Yakın zamanda LRN ve ARN yapılan hastalarda benzer 10-yıllık hastaliksız sağkalım oranları bildirilmiştir (30). Çok merkezli 1.365 hasta içeren bir çalışmada ARN ve LRN onkolojik sonuçları benzer bulunmakla birlikte, lokal ileri tümörlerde ARN yapılmasını önermişlerdir (31). Yine çok merkezli başka bir çalışmada iki yöntem için de tatminkar onkolojik sonuçlar bildirilmesine rağmen, LRN yapılan hastaların daha düşük evreli tümöre sahip olduğuna vurgu yapılmıştır (32). İnvaziv veya ileri evre (T3/T4 ve/veya N+/M+) tümörlerde LRN halen ARN'ye karşı etkinliği kanıtlamış gözükmemekte ve bu hastalarda ARN standart tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır.

4. Lenfadenektomi

Lenf nodu pozitifliği T evresi ile korelasyon göstermektedir. T1 hastalarda bu oran %2,2 iken T2 hastalarda %16 olarak bulunmuştur (33). Fakat lenf nodu diseksiyonunun endikasyonu ve sınırları standardize edilmemiştir. Bölgesel lenfadenektomi RNU operasyonuna dahil edilmelidir. Renal pelvis, üst ve orta üreter tümörlerinde aynı taraf hiler, paraaortik veya parakaval lenfadenektomi eklenmelidir. Çıkarılan lenf nodu sayısının sağkalımla ilgisi bulunmasa da, lenf nodu negatif olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapılmayanlara oranla daha yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir (34). Fikse lenf nodu veya ciddi ateroskleroza olan vakalarda atlanabileceği gibi herhangi bir ek problemin olmadığı durumlarda yapılacak bölgesel lenfadenektominin ameliyat süresini ve morbiditeyi çok da fazla etkilemediği düşünülmektedir. Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında invaziv ÜÜST hastalarında bölgesel lenfadenektomi RNU'nun bir parçası olarak yapılmalıdır.

5. Kemoterapi

Mesane kanserli hastalarda transüretral rezeksiyon sonrası verilen tek doz intrakaviter kemoterapinin rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (35). Bu bilginin devamında RNU sonrası verilecek intrakaviter tek doz kemoterapini etkinliği araştırılmıştır. 2013 yılında

yayınlanan faz 2 bir çalışmada, RNU sonrası ilk 48 saat içinde verilecek tek doz intrakaviter pırazubisin tedavisinin mesane rekürrenslerini azalttığı vurgulanmıştır (34). Aynı yıl yayınlanan bir diğer çalışmada, primer ÜÜST nedenli RNU yapılan hastalarda postoperatif intravezikal verilen tek doz kemoterapinin güvenliği ve mesane rekürrenslerini önlemedeki etkinliği gösterilmiştir (36). Bugün için yüksek riskli hastalarda RNU sonrası tek doz kemoterapi mesane rekürrensini önlemek için EAU kılavuzu tarafından önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gunay LM, Akdogan B, Koni A, Inci K, Bilen CY, Ozen H. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: is there a best? Clin Genitourin Cancer. 2013;11(1):39-44.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
3. van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. Eur Urol. 2005;48(3):438-44.
4. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology. 1998;52(4):594-601.
5. Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. J Urol. 1980;123(3):357-9.
6. Clements T, Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. J Endourol. 2012;26(4):398-402.
7. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupert M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. Eur Urol. 2012;62(1):100-14.
8. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing



- progression and survival. *Eur Urol.* 2007;51(5):1281-8.
9. Lee D, Trabulsi E, McGinnis D, Strup S, Gomella LG, Bagley D. Totally endoscopic management of upper tract transitional-cell carcinoma. *J Endourol.* 2002;16(1):37-41.
 10. Roupert M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015;68(5):868-79.
 11. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009;115(6):1224-33.
 12. Mufti GR, Gove JR, Riddle PR. Nephroureterectomy after radical cystectomy. *J Urol.* 1988;139(3):588-9.
 13. Matin SF. Radical laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: current status. *BJU Int.* 2005;95 Suppl 2:68-74.
 14. Walton TJ, Sherwood BT, Parkinson RJ, Obakponovwe O, Thomas SA, Taylor MC, et al. Comparative outcomes following endoscopic ureteral detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181(2):532-9.
 15. Jones DR, Moisey CU. A cautionary tale of the modified "pluck" nephroureterectomy. *Br J Urol.* 1993;71(4):486.
 16. Clayman RV, Garske GL, Lange PH. Total nephroureterectomy with ureteral intussusception and transurethral ureteral detachment and pull-through. *Urology.* 1983;21(5):482-6.
 17. Giovansili B, Peyromaure M, Saighi D, Dayma T, Zerbib M, Debre B. Stripping technique for endoscopic management of distal ureter during nephroureterectomy: experience of 32 procedures. *Urology.* 2004;64(3):448-52; discussion 52.
 18. Akhtar M, Fitzpatrick JM. Handling the distal ureter during open nephroureterectomy: principles and techniques. *BJU Int.* 2005;95 Suppl 2:65-7.
 19. Venkatesh R, Rehman J, Landman J, Lee D, Ragab ME, Sundaram CP, et al. Determination of cell viability after laparoscopic tissue stapling in a porcine model. *J Endourol.* 2005;19(6):744-7.
 20. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2014;65(1):210-7.
 21. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol.* 2014;65(3):650-8.
 22. Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2012;61(6):1142-53.
 23. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005;173(1):38-41.
 24. Landman J, Lev RY, Bhayani S, Alberts G, Rehman J, Pattaras JG, et al. Comparison of hand assisted and standard laparoscopic radical nephroureterectomy for the management of localized transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2002;167(6):2387-91.
 25. Roupert M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol.* 2009;27(1):81-8.
 26. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1301.
 27. El Fettouh HA, Rassweiler JJ, Schulze M, Salomon L, Allan J, Ramakumar S, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. *Eur Urol.* 2002;42(5):447-52.
 28. Schatteman P, Chatzopoulos C, Assenmacher C, De Visscher L, Jorion JL, Blaze V, et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: results of a Belgian retrospective multicentre survey. *Eur Urol.* 2007;51(6):1633-8; discussion 8.
 29. Berger A, Haber GP, Kamoi K, Aron M, Desai MM, Kaouk JH, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years. *J Urol.* 2008;180(3):849-54; discussion 54.
 30. Stewart GD, Humphries KJ, Cutress ML, Riddick AC, McNeill SA, Tolley DA. Long-term comparative outcomes of open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial-cell carcinoma after a median follow-up of 13 years*. *J Endourol.* 2011;25(8):1329-35.
 31. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol.* 2004;46(6):690-7.
 32. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol.* 2009;56(1):1-9.
 33. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharend D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2010;75(1):118-24.
 34. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Ishikawa S, Kubota K, et al. The role of lymph-node dissection in the treatment of upper urinary tract cancer: a multi-institutional study. *BJU Int.* 2008;102(5):576-80.
 35. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta

T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 435.

36. Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2013;91(3):291-6.



SORULAR

- Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin üst üriner sistem ürotelyal karsinomu gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir?
 - Schistosoma haematobium
 - Schistosoma japonicum
 - Schistosoma mansoni
 - Aristolochia fangchi
 - Proteus vulgaris
- Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarına hangi lokalizasyonda daha sık rastlanır?
 - Pelvikalsiyel sistem
 - Üst 1/3 üreter
 - Orta 1/3 üreter
 - Alt 1/3 üreter
 - Tüm bu lokalizasyonlarda yaklaşık olarak eşit oranda bulunur
- 70 yaşında hematüri etiyolojisi araştırılan kadın hastada sol üreter alt uçta kitle saptanmıştır. Hasta 2 gündür sol yan ağrısı varlığından da bahsetmektedir. Aşağıdakilerden hangisi bu yan ağrısı ile ilgili doğrudur?
 - Hastaların %20-40'ında vardır
 - Hastaların %50'sinde lomber kitle ile birlikte
 - Kasa invaze hastalığa işaret eder
 - Çevre organlara invazyona işaret eder
 - Evre ile ilişkisi yoktur
- 50 yaşında erkek hastaya hematüri nedeniyle yapılan BT ürografide "Üst üriner sistem tümörü" düşündüren en sık görüntüleme bulgusu hangisidir?
 - Kitle imajı
 - Dolum defekti
 - Hidronefroz
 - İşlev görmeyen böbrek
 - Gecikmiş böbrek fonksiyonu
- Üreter taşı nedeniyle değerlendirilen 65 yaşındaki kadın hastaya yapılan kontrastsız ve kontrastlı BT incelemesinde sağ üreter alt uç taşı yanında, sağ renal pelvisde, üreter orta ve alt uçta dolum defektleri saptanmıştır. Bu hastada sağkalımı belirleyen en önemli prediktör hangisidir?
 - pT evresi
 - Erken cerrahi girişim
 - CIS varlığı
 - Cerrahi sınır pozitifliği
 - Histolojik alt tip
- Üst üriner sistem tümörlerinde laser ile fulgurasyon sonrası en sık gözlenen komplikasyon nedir?
 - Kanama
 - Enfeksiyon
 - Perforasyon
 - Striktür
 - Tümör ekimi
- Antegrad perkütan giriş sonrası nefrostomi traktına tümör ekimi riski hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir?
 - %20
 - %15
 - %10
 - %5
 - %1
- Aşağıdakilerden hangisi radikal nefroüretrektomi sırasında yapılan lenfadenektomi hakkında yanlıştır?
 - Lenf nodu pozitifliği tümörün T evresi ile koreledir.
 - Bölgesel lenfadenektomi radikal nefroüretrektomi ameliyatının bir parçasıdır.
 - Lenfadenektomi yapılan N0 hastalar, yapılmayanlara oranla daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir.
 - Çıkarılan lenf nodu sayısı sağkalımı etkilemez.
 - Komorbiditesi bulunmayan hastalarda yapılacak lenfadenektomi morbiditeyi artırmaz.
- Aşağıdakilerden hangisi radikal nefroüretrektomi ile beraber yapılan distal üretrektomi için yanlıştır?
 - Üretrektomi ve mesaneden kaf eksizyonu ameliyatın bir parçasıdır.
 - Endoskopik yaklaşımlar artmış mesane rekürrensiyle ilişkilidir.
 - Üreteroenterik veya üreteroileal anastomozu bulunan hastalarda anastomozun çıkartılması komplikasyon oranlarını arttırdığı için önerilmemektedir.
 - Geçirilmiş pelvik veya retroperitoneal cerrahi endoskopik teknikleri sınırlamaktadır.
 - Açık distal üretrektomi; transvezikal, ektravezikal ve kombine yöntem ile yapılabilmektedir.
- Aşağıdakilerden hangisi üst üriner sistem tümörleri tedavisi için yanlıştır?
 - Postoperatif tek doz kemoterapinin mesane rekürrensini azalttığı gösterilmiştir.
 - Radikal Nefroüretrektomi ile beraber yapılacak lenfadenektominin sınırları tam olarak belirlenmemiştir.
 - Total laparoskopik distal üretrektomi, açık tekniği en iyi taklit eden yöntemdir ve artmış mesane rekürrens oranıyla ilişkisizdir.
 - Sağkalımı belirleyen en önemli parametreler tümörün T evresi ve derecesidir.
 - Retroperitoneal veya transperitoneal laparoskopik radikal nefroüretrektominin perioperatif komplikasyon oranları benzerdir.