

Üst üriner sistem deęişici epitel karsinomunda minimal invazif tedaviler

Minimally invasive treatments for upper urinary tract transitional epithelial carcinoma

Dr. Mehmet Selçuk Keskin

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Üst üriner sistemin değişici epitel karsinomlarında minimal invazif tedavilerin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Bulgular: Nefroüretrektomiye alternatif olarak, üst üriner sistemin değişici epitel karsinomlarında endoskopik tedaviler, konservatif tedaviye olanak sağlamaktadır. Endoskopik tedavi perkütan yolla veya fleksibil üreterorenoskopi ile yapılmaktadır. Teknolojik gelişmeler sayesinde, uygun vakalarda, üst üriner sistem tümörlerinin tanı ve tedavisi üreterorenoskopi ile etkin bir şekilde yapılabilmektedir. Bu nedenle, son yıllarda perkütan tedavi yerini büyük ölçüde üreterorenoskopiye bırakmıştır.

Birçok vakada, endoskopik tedavi ile tümörün patolojik derecesi, ve bilgisayarlı tomografi ile hastalığın evresi güvenilir bir şekilde belirlenebilmektedir. Tümörün derecesi, boyutu ve lokal evresi rekürrens açısından en önemli risk faktörüdür. Alt üriner sistemde olduğu gibi, üst üriner sistemde de, endoskopik tedavi sonrası rekürrens oranı oldukça yüksektir. Endoskopik yolla tedavi edilen vakaların 3'te 1'e yakın kısmı, takip eden yıllarda nefroüretrektomiye ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle yakın takip çok önemlidir.

Sonuç: Uygun seçilmiş vakalarda, üst üriner sistem tümörlerinde elektif minimal invazif tedaviler, etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Perkütan, üreterorenoskopi, minimal invazif, rekürrens

İletişim (✉): mselcukkeskin@yahoo.com

ABSTRACT

Purpose: To assess the efficiency and safety of minimally invasive therapies for the upper urinary tract transitional epithelial carcinoma.

Results: Endoscopic treatments, enable conservative treatment of upper urinary tract transitional epithelial carcinoma. Endoscopic treatment can be done by percutaneously or by flexible ureterorenoscopy. As a result of improvements in technology, the diagnosis and treatment of upper urinary tract carcinoma, can be done efficiently via ureterorenoscopy. As a result of this, ureterorenoscopy has replaced percutaneous treatment in most of the cases.

Most of the time, the pathological grade and stage of the tumor can be diagnosed by endoscopic treatment and computerized tomography. The size, grade and stage of the tumor are the most important factors for recurrence. The recurrence rate is also high in the upper urinary system as it is in the lower urinary system. About one third of patients who are treated endoscopically, requires nephroureterectomy in the future. So close follow-up is very important.

Conclusion: Elective minimally invasive treatments of the upper urinary tract tumors are efficient and reliable in the properly selected cases.

Key words: percutaneous, ureterorenoscopy, minimal invasive, recurrence

Üst üriner sistem tümörleri, tüm genitoüriner tümörlerin yaklaşık %1-2'sidir. Ürotelyal kanserlerin ise sadece %5'i üst üriner sistemde ortaya çıkar (1).

Yaklaşık %90'ı değişici epitel karsinomudur (DEK). Yüzde onluk kısmı ise skuamoz hücreli karsinom, %1'i ise adenokarsinomdur. Renal pelvisde üretere göre 4 kat daha sık görülür. Üreter tümörlerinin 3'te ikisi, üreterin alt 1/3'lük kısmında görülür. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülür (2). Karşı tarafta görülme sıklığı %1-5.8'dir. Her ne kadar mesane tümörü ile benzer özellikler gösterse de, mesane tümörü olanların %4'ünden azında üst üriner sistem tümörü görülür. Üst üriner sistem DEK olan hastaların %30-75'inde takipte mesanede DEK ortaya çıkar.

İki taraflı normal böbreği olan hastalarda standart tedavi, nefroüretrektomi ve mesaneden "kaf" eksizyonudur. Mesanede olduğu gibi

üst üriner sistem DEK'lerinde yüzeysel ve düşük dereceli hastalığın metastatik hastalığa dönüşme riski daha düşüktür. Nefron kaybının ileri yaşta kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenlerle soliter böbrek veya iki taraflı tümör olması gibi zorunluluk halleri dışında, karşı tarafın normal olduğu durumlarda da, endoskopik tedavi ve rekürrens açısından yakın izlem, nefroüretrektomiye alternatif bir tedavi olarak ortaya çıkmaktadır.

Üst üriner sistemde lokal invazyon mesane tümörlerine göre daha kolay ve çabuk olabilmektedir. Bunun sebebi mesane dışındaki üroepitelde kuvvetli bir kas dokusunun bulunmamasıdır. Üst üriner sistem tümörlerinde vakaların yaklaşık yarısında tanı konduğunda patolojik evre T2 veya daha fazladır (3). Çoklu detektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT) tümör boyutu ve invazyon derinliği hakkında oldukça sağlıklı veriler verebilmektedir. Üst üriner sistem DEK'lerinde

“Konservatif tedavi uygulanacak hastaların, çok yakın ve titiz bir şekilde takip edilme zorunluluğu vardır. Bu izleme uygun olmayan hastalar, minimal invazif tedavi adayı olmamalıdır”

üretorenoskopik inceleme cerrahi öncesi şart olmasa da mesane tümöründe olduğu gibi tümörün kesin tanısı için önem arz etmektedir. Ayrıca üretorenoskopi ile yapılan biyopsilerin hastalığın derecesini belirlemedeki başarısı oldukça yüksektir. ÇDBT ile birlikte kullanıldığında organ koruyucu cerrahi için uygun vakaları seçmek mümkün olabilmektedir. Fotodinamik tanının, mesane tümörlerinde, özellikle yassı tümör ve karsinoma insitu varlığında, beyaz şığa göre avantajlar sağlamaktadır. Üst üriner sistem tümörlerinde de perkütan nefrostomi ve hatta double J stent ile fotoaktif materyalin üst üriner sistem ile temas etmesi sağlanarak kullanılabilse de fleksibil üretorenoskopide yalancı pozitif görünüme yol açabilmektedir. Bununla birlikte, dijital üretorenoskoplarda, dar bant görüntüleme (NBI) yöntemi ile tanı koyma %22,7'lik bir oranda arttığı gösterilmiştir (4).

Nefron koruyucu cerrahinin morbiditeye olumlu etkisi ve mesanede olduğu gibi üst üriner sistem DEK'lerinin önemli bir kısmının yüzeysel ve düşük dereceli olması, radikal tedavinin her zaman gerekemeyebileceği sonucunu doğurmuştur. Endoskopik cerrahideki gelişmeler sayesinde daha dayanıklı, görüntü kalitesi yüksek rijid ve fleksibil endoskopların yaygınlaşması, 200 ve 360 nm'lik lazer problemlerinin kullanıma girmesi de üst üriner sistem tümörlerinde endoskopik tedaviyi etkin bir alternatif olarak öne sürmüştür.

“Bu çalışmalarda %90'lara varan rekürrens oranları, yakın takip ve tekrarlayan üretorenoskopi gerekliliğini de ortaya koymaktadır. Hastaların yaklaşık 3'te biri nefroüretrektomiye gitmiştir”

Çok detektörlü tomografi ile evreleme de güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir (5)(6). Konservatif tedavi uygulanacak hastaların, çok yakın ve titiz bir şekilde takip edilme zorunluluğu vardır. Bu izleme uygun olmayan hastalar, minimal invazif tedavi adayı olmalıdır (3).

EAU kılavuzlarına göre konservatif tedavi indikasyonları aşağıdaki gibidir:

Konservatif tedavi indikasyonları

- Tek odakta tümör
- Küçük tümör
- Düşük dereceli tümör
- ÇDBT'de infiltratif lezyon olmaması
- Yakın takibin uygulanabilir olması

Konservatif tedavide uygulanacak teknikler

- Endoskopik tedavilerde lazer kullanılmalıdır
- Fleksibil üretorenoskopi, rijid üretorenoskopiye tercih edilmelidir
- Pelvik üreteral tümörlerde açık parsiyel rezeksiyon bir alternatif olabilir
- Üretorenoskopi ile ulaşılması güç bölgelerde, perkütan yaklaşım kullanılabilir.

Üretorenoskopik tedavi

Üretorenoskopik tedavi için küçük boyutlu, düşük dereceli ve tek odakta olan tümörler en uygun vakalardır. Eğer mümkünse, biyopsi ve sitoloji ile tümörün histolojik derecelendirilmesini yaptıktan sonra ablasyon yapmak önerilmektedir. Distal üreterdeki tümörler rijid veya fleksibil üretorenoskoplar yardımıyla tedavi edilebilirler. Distal yerleşimli tümörler tedavi edildikten sonra mutlaka fleksibil üretorenoskop ile üreterin proksimali ve renal pelvis kontrol edilmelidir. Tümör, “cold cup” forseps, basket elektrozeksiyon veya lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilebilir. Holmium veya Neodymium lazer en sık tercih edilen lazerlerdir. Holmium lazer, doku penetrasyonunun az olması (<0.5mm) nedeniyle üreteral lezyonlarda tercih edilmelidir (7). Nd: YAG lazer ile üreteral darlık oluşma riski daha fazladır(8). Üretorenoskopik girişime bağlı tümör ekilme (seeding) ve ekstraluminal yayılım riski oldukça azdır. (7)

Üretorenoskopik tedavinin etkinliği birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda %90'lara varan rekürrens oranları, yakın takip ve tekrarlayan üretorenoskopi gerekliliğini de ortaya koymaktadır. Hastaların yaklaşık 3'te biri nefroüretrektomiye gitmiştir (Tablo 1).

Her ne kadar üretorenoskopik tedavide patolojik evreleme yapmak mümkün olmasa da hastalığın histolojik derecelendirmesi sağlıklı olarak yapılabilmektedir (9). Hastalığın patolojik derecesi ile invazyon olasılığı da paralellik gösterdiği için, düşük dereceli tümörlerin endoskopik olarak tedavi edilmele-ri, invazyon açısından korkulduğu kadar risk taşımamaktadır.

Daneshmand ve arkadaşları tarafından yayınlanan üretorenoskopi serisinde rekürrens oranı %88 olarak rapor edilmiştir. Yirmi altı hastanın 17 tanesinde soliter böbrek nedeniyle zorunlu olarak konservatif tedavi uygulanmıştır. Ayrıca hastaların sadece 7 tanesi histolojik olarak derece I'ken geri kalanı derece II ve III hastalardır (10). Martinez-Pineiro ve arkadaşlarının çalışmasında ilk endoskopide yaygın veya solid görünümü olan tümörlerde nefroüretrektomi yapılmıştır. Endoskopik olarak tedavisi tamamlanan hastaların ortalama 30 aylık izlem süresinde rekürrens oranı %34.8'dir. Rekürrens olan hastaların %80'inde üst üriner sistemde birden çok tümör olması, rekürrens oranlarını etkilemezken, rekürrens olan hastaların %80'inde mesane tümörü de mevcuttur. Yine benzer bir şekilde, rekürrenslerin %27.3'ü derece I tümörlerde iken, derece II tümörlerde %40 rekürrens görülmektedir. (11) Bu seride hastaların takiplerinde üretorenoskopi rutin olarak uygulanmamıştır.

Chen ve Bagley'in serisinde ise rutin üretorenoskopi kontrollerinde %65'e varan rekürrens oranları saptanmıştır. Bu rekürrenslerin çoğunda rekürren tümör boyutunun 11la 3 mm arasında olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgu, hastaların takiplerinde rutin üretorenoskopik kontrollerin önemini göstermektedir. Yine benzer şekilde tümörün histolojik derecesi arttıkça rekürrens oranında artma saptanmıştır (12). Yayınlanan çalışmalarda, üretorenoskopik serilerde rekürrens oranları yüksek olmakla beraber, nefrektomi gerektirecek rekürrens oranları %10-30 arasında kalmıştır. Hastalığa bağlı sağ kalım ise oldukça yüksek orandadır. Tablo 1'de sunulan 7 çalışmanın 5'inde bu oran %100'dür. Martinez-Pinerio ve Elliot'un çalışmalarında ise bu oranlar sırasıyla %93 ve %86.5'dir. Her iki çalışma da 1996 yılında yayınlanmıştır ve Elliot'un serisinde de mesane tümörünün üst üriner sistem tümörüne eşlik etme oranı pelvis tümörlerinde %71.4 üreter tümörlerinde ise %95'tir. Ayrıca bu seride de rutin kontrol amaçlı üretorenoskopi yapılmıştır (13).

Üretorenoskopik girişimde üreter perforasyonu ve darlık oluşumu dışında önemli

Tablo 1. Üst üriner sistem DEK'lerinde üreterorenoskopik yaklaşım sonuçları.

	Hasta Sayısı (n)	Rekürrens (%)	Hastalığa Özgü Sağkalım (%)	Takip (ay)
Martinez-Pineiro ve ark. (11)	23	8(34.8)	93	2-119
Chen ve Bagley(12)	23	15(65)	100	8-103
Elliott ve ark(13)	44	17(38)	86.5	3-132
Daneshmand ve ark(10)	26	23(88)	100	4-106
Suh ve ark(18)	18	3(37.5)	100	3-48
Johnson ve ark(19)	35	24(68)	100	3-84
Sowter ve ark(20)	35	26(74)	100	5-115

Tablo III Perkütan tedavi sonuçları.

	Hasta Sayısı (n)	Rekürrens (%)	Hastalığa Özgü Sağkalım (%)	Takip (ay)
Clark ve ark. (21)	17	33	83	1.7-75
Patel ve ark. (22)	26	23	92.3	1-100
Jabour ve Smith(23)	54	38	84	11-168
Suh ve ark(18)	19	88	89.5	3-58
Goel ve ark. (24)	22	55	69.2	24-132
Palou ve ark. (25)	34	44.2	94.1	3-131
Roupret ve ark(26)	24	33	79.5	18-188

bir komplikasyon görülmemektedir. Üreteral perforasyon, genelde stentler ile tedavi edilebilmektedir. Daha küçük çaplı ve dayanıklı endoskoplar ve lazer teknolojisindeki gelişmeler, komplikasyon riskini azaltmakla birlikte başarı şansını da arttırmıştır.

Perkütan yaklaşım

Fleksibil üreterorenoskop ve lazer teknolojinin gelişmesiyle, perkütan yaklaşım, üreterorenoskopi ile ulaşmanın daha zor olduğu vakalara sınırlı kalmaya başlamıştır (14) (1). Ayrıca kanama riski ve trakta tümör yayılımı riski perkütan yaklaşımda daha fazladır. Bununla birlikte, tümörün büyük olduğu vakalarda (>1.5 cm), üriner diversiyonu olan

vakalarda, alt pol veya kompleks anatomi gibi fleksibil üreterorenoskopun defleksiyon ve aynı zamanda tümör ablasyonu için uygun olmadığı vakalarda tercih edilebilmektedir. Daha geniş bir çalışma kanalı kullanılabilirdiği için, tümör tabanından patolojik örnekleme yapmaya da izin verir. Bazı yazarlar işlemden 4-14 gün sonra ikinci bir nefroskopi yapılmasını ve rezidüel tümör açısından renal pelvisin kontrol edilmesini önermektedirler (15).

Tabanda tümör olması veya yüksek dereceli tümör olması durumunda nefroüretrektomi yapılmalıdır. Perkütan yaklaşımın bir diğer avantajı da nefrostominin lokal adjuvan tedaviler için kullanılabilmesidir. Nefrostomi her vakada konulduğu için hospitalizasyon gerektirir.

Perkütan yaklaşımda %20'lere varan transfüzyon oranları bildirilmiştir (16). Ayrıca üreotel-yumun bütünlüğünün bozulması da tümör ekimi açısından risk taşımaktadır.

Lee ve arkadaşları perkütan yaklaşımla tedavi ettikleri 50 hastayı, nefroüretrektomi yapılan 60 hasta ile karşılaştırmışlardır. Genel sağ kalım oranları arasında farklılık görülmemiştir. Tablo III'de perkütan tedavi sonuçları verilmiştir. Cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak en önemli risk faktörünün hastalığın derecesi olduğu rapor edilmiştir (17).

Sonuç

Seçilmiş vakalarda ÜÜS tümörlerinde konservatif tedavi etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Endsokopik yaklaşım, tedaviye bağlı mortalite açısından ve nefron korunmasına olanak vermesi nedeniyle ileri dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler riskler açısından avantajlar sağlamaktadır. Tüm DEK'lerde olduğu gibi üst üriner sistem tümörleri de yüksek bir rekürrens oranına sahiptir. Hastalığın patolojik derecesi ve evresi de rekürrensi ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerdir. Bu nedenle elektif vakalarda, ilk biyopsi-de histolojik derecenin yüksek olması veya görüntüleme ile infiltratif hastalığın ortaya konması durumunda uygun bir tedavi seçeneği olmaktan uzaktır. Bu vakalarda nefroüretrektomi ve mesaneden kaf eksizyonu yapılmalıdır. Perkütan tedavi yüksek morbiditesi nedeniyle birçok vakada yerini üreterorenoskopiye bırakmıştır. Bugünkü indikasyonları, alt pol veya kompleks yerleşimli tümörler veya önceden geçirilmiş cerrahilere bağlı olarak retrograd yolla ulaşmanın mümkün olmadığı tümörlerle sınırlıdır.

Yüksek rekürrens oranları, yakın bir takip ve yüksek bir hasta uyumu gerektirmektedir. Bunların mümkün olmadığı hasta grubunda, konzevatif tedavi düşünülmemelidir. Nefrektomi oranlarının %30'lara çıkabildiği hastaya anlatılmalı ve tedavi seçimi yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *European urology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Aug 29];59(4):584–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269756>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2007;57(1):43–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237035>
3. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *European urology* [Internet]. 2008 Apr [cited 2012 Sep 19];53(4):720–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207315>
4. Audenet F, Traxer O, Yates DR, Cussenot O, Rouprêt M. Potential role of photodynamic techniques combined with new generation flexible ureterorenoscopes and molecular markers for the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU international*. 2011;608–13.
5. Williams SK, Denton KJ, Minervini A, Oxley J, Khastagir J, Timoney AG, et al. Correlation of upper-tract cytology, retrograde pyelography, ureteroscopic appearance, and ureteroscopic biopsy with histologic examination of upper-tract transitional cell carcinoma. *Journal of endourology*. 2008 Jan;22(1):71–6.
6. El-Hakim A, Weiss GH, Lee BR, Smith AD. Correlation of ureteroscopic appearance with histologic grade of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2004 Apr;63(4):647–50;
7. Adamis S, Varkarakis J. Minimally invasive approach in the management of upper-urinary-tract tumours. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011 Dec;45(6):381–7.
8. Schmeller, NT HA. Laser treatment of ureteral tumors. *Journal of urology*. 1989;141:840–3.
9. Keeley FX, Kulp D a, Bibbo M, McCue P a, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *Journal of urology*. 1997 Jan;157(1):33–7.
10. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003 Jul ;98(1):55–60.
11. Martínez-Piñero J a, García Matres MJ, Martínez-Piñero L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *Journal of urology*. 1996 Aug;156(2 Pt 1):377–85.
12. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *Journal of urology*. 2000 Oct;164(4):1173–6.
13. Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, Bergstralh EJ, Segura JW. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*, 1996 Jun;47(6):819–25.
14. Cai G, Liu X, Wu B. Treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Surgical oncology* 2011 Mar;20(1):43–55.
15. Jabbour ME, Desgrandchamps F, Cazin S, Teillac P, Le Duc a, Smith a D. Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: the long-term outcome. *Journal of urology*, 2000 Apr;163(4):1105–7;
16. Argyropoulos AN, Tolley D a. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: current treatment overview of minimally invasive approaches. *BJU international*. 2007 May;99(5):982–7.
17. Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, Smith a D, Jarrett TW. 13-Year Survival Comparison of Percutaneous and Open Nephroureterectomy Approaches for Management of Transitional Cell Carcinoma of Renal Collecting System: Equivalent Outcomes. *Journal of endourology*, 1999 May;13(4):289–94.
18. Suh RS, Faerber GJ, Wolf JS. Predictive factors for applicability and success with endoscopic treatment of upper tract urothelial carcinoma. *Journal of urology*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2209–16.
19. Johnson GB, Fraiman M, Grasso M. Broadening experience with the retrograde endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies *BJU International*, 2006;95:suppl 2:110-2
20. Sowter SJ, Ilie CP, Efthimiou I, Tolley D a. Endourologic management of patients with upper-tract transitional-cell carcinoma: long-term follow-up in a single center. *Journal of endourology*. 2007 Sep [cited 2012 Aug 14];21(9):1005–9.
21. Clark PE, Strem SB, Geisinger M a. 13-Year Experience With Percutaneous Management of Upper Tract Transitional Cell Carcinoma. *Journal of urology*. 1999 Mar;161(3):772–5; discussion 775–6.
22. Patel a, Soonawalla P, Shepherd SF, Dearnaley DP, Kellett MJ, Woodhouse CR. Long-term outcome after percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *Journal of urology*. 1996 Mar;155(3):868–74.
23. Jabbour ME, Smith a D. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *The Urologic clinics of North America* 2000 Nov;27(4):739–50.
24. Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *Journal of urology*. 2003 Mar;169(3):925–9; discussion 929–30.
25. 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. *Journal of urology*. 2004 Jul;172(1):66–9.
26. 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. *European urology*. 2007 Mar;51(3):709–13.