

Üst üriner sistem ürotelyal kanserler 2011

Upper urinary tract urothelial cell carcinoma 2011

Dr. Mehmet Yariş, Dr. Özgür Uğurlu

Özel Diyabakır Alman Hastanesi, Diyarbakır

ÖZET

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli karsinomlar nadir ve agresif tümörlerdir. Bu derlemedeki öneriler, Avrupa Üroloji Derneği üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanseri klavuzlarına ve sistemik bir medline taramasına dayanmaktadır. Burada her bir hastada tanı ve tedavi için izlenecek standart yaklaşımlar verilmiştir. Uygun tedavi rejimini belirlerken klinisyenler her bir hastanın renal fonksiyonlarını, diğer komorbiditelerini, tümörün yeri, evresi ve dercesi, ve moleküler markerları göz önüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: ürotelyal karsinoma, renal pelvis, üreter, nefroureterektomi, laparoskopi

ABSTRACT

Upper urinary tract urothelial cell carcinomas are uncommon and aggressive tumours. The recommendations provided in the current review are based on a thorough review of available UUT-UCC guidelines and papers identified using a systematic search of Medline. The review contains information for the diagnosis and treatment of individual patients according to a current standardised approach. When determining the optimal treatment regimen, physicians must take into account each individual patient's specific clinical characteristics with regard to renal function including medical comorbidities; tumour location, grade and stage; and molecular marker status.

Key words: urothelial carcinoma, renal pelvis, ureter, nephroureterectomy, laparoscopy

İletişim (✉): drmyaris@gmail.com,

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanserler nadir tümörlerdir. Bunların tanısı, tedavisi ve takibi için güncel literatür gözden geçirildi. Tanıdan itibaren izlenecek algoritmalar değerlendirildi. Tanı ve takipte kullanılacak yeni markerlar ve özellikle laparoskopik ve açık cerrahi seçeneklerini karşılaştırılan çalışmalar incelendi.

Epidemiyoloji

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanserler (ÜÜS-ÜHK) nadir görülen kanserlerdir, ürotelyal kanserlerin sadece %5-10'unu ve böbrek kanserlerinin %5-7'sini oluşturur (1-6). ÜÜS-ÜHK'nin batı ülkelerindeki insidansı 100000'de 1 veya 2 yeni vakadır (6). Pelvikalsiyel tümörler üreteral tümörlerin yaklaşık 2-3 katı daha sık görülür (5,6). Vakaların %8-13'de aynı anda mesane kanseri de görülür. ÜÜS-ÜHK'li hastaların %30-51'inde mesanede, %2-6'sında karşı tarafta rekürrens görülür (7-10). Tanı anında %60'ı invazivdir, 70'li 80'li yaşlarda pik yapar ve erkeklerde 3 kat daha sık görülür (2,4,6,11).

Etyoloji ve risk faktörleri

Birçok çevresel faktör ÜÜS-ÜHK gelişimine katkıda bulunur. Tütün ve mesleki karsinojenler eksojen risk faktörleridir. Tütün ÜÜS-ÜHK rölatif riskini 2.5 ile 7 kat artırır, bu risk doza ve süreye bağlıdır (12-14). Benzidin ve β-naftalini içeren aromatik aminler, ÜÜS-ÜHK gibi "amino tümörler" olarak bilinen tümörlerin gelişmesinden sorumlu karsinojenlerdir ve tekstil, boya, kimya, petrokimya ve kömür gibi endüstrilerde

kullanılır. Aromatik aminlere maruziyet sonrası tahmini ÜÜS-ÜHK gelişim riski 8.3 kattır ve endüstrileşmiş ülkelerde yasaklanmıştır(13,15).

1970'lerden sonra yasaklanan fenasetin nedeniyle gelişen ÜÜS-ÜHK insidansı azalmıştır (13). ÜÜS-ÜHK gelişimi Balkan nefropatisinde 3. ile 5. dekat arasında gerçekleşir, %10 bilateraldir ve insidansı azalmaktadır (16,17). Aristoloşik asit ve Çin herballeri bu nefropatinin fizyopatolojisini göreceli olarak indükler (18-20). Birçok çalışma *Aristolochia fangchi* ve *Aristolochia clematis* bitkilerinde bulunan aristoloşik asitin karsinogenik etkisini ortaya çıkarmıştır. Aristoloşik asit derivesi olan d-aristolactam p53'teki 139. kodonda spesifik mutasyona neden olur. Bu mutasyon normal kişilerde çok nadirdir ve nefropati nedeniyle ÜÜS-ÜHK gelişen hastalarda hastalarda predominanttır(21). Tayvan'da yüksek insidans bildirilmiştir, tam aydınlatılmamakla birlikte ÜÜS-ÜHK ile *Blackfoot* hastalığı ve arsenik maruziyeti arasındaki ilişki suçlanmaktadır(22).

Kişiler arasındaki riske yakınlıkta çeşitlilik vardır, çünkü bazı genetik polimorfizmler, artmış kanser riski veya hızlı hastalık progresyonuyla ilişkilidir. ÜÜS-ÜHK'ne spesifik sadece bir polimorfizm bildirilmiştir. Sulfotransferaz aktivitesini azaltan SULT1A1*2'nin bir alleli, ÜÜS-ÜHK gelişim riskini artırır (23). Üst üriner sistem epidermoid karsinomu, üriner sistem taşıyla artan enfeksiyöz hastalıkla ve kronik enflamasyonla ilişkilidir (24). Mikrosatellit instabilite, ÜÜS-ÜHK'nin %15'inde saptanır, bu hastalarda üreter alt uç, kadın cinsiyet, genç yaş (<60) ve inverte büyüme paterni daha fazla görülür (25,26).

Histoloji ve klasifikasyon

Histolojik tipler

Ürotelyal karsinomların %95'ten fazlası ürotelyumdan gelişir (27). ÜÜS-ÜHK'nin birçok morfolojik varyantı tanımlanmıştır. Mikropapiller, berrak hücreli, nöroendokrin ve lenfoepitelyal olarak sıralanabilirler ve her zaman yüksek dereceye karşılık gelirler (4,24). Toplayıcı kanal karsinomu, ÜÜS-ÜHK'ne benzer karakterisitige sahiptir çünkü embriyolojik kökeni aynıdır (28).

Non-ürotelyal üst üriner sistem tümörleri istisnadır. Epidermoid karsinomlar %10'undan azında görülürken, adenokarsinomlar, nöroendokrin karsinomlar ve sarkomlar %1'den az görülür (29).

Sınıflama

ÜÜS-ÜHK'nin sınıflaması ve morfolojisi, mesane karsinomlarına benzerdir. Bu tümörleri non-invaziv papiller tümörler(düşük malign potansiyelli papiller tümörler, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar ve yüksek dereceli), düz lezyonlar ve invaziv karsinomlara ayırmak mümkündür. Mesane içinde tanımlanmış ürotelyal tümörlerin tüm varyantları, üst üriner sistemde gözlemlenebilir (6,27).

TNM evrelemesi

Tablo 1'de görülen Union Internationale Contre le Cancer 2009 TNM sınıflaması kullanılmıştır(30). TNM sınıflamasına göre hilere, abdominal paraaortik ve parakaval, üreter için intrapelvic lenf nodları bölgesel lenf nodu olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Lateralite N sınıflamasını etkilememektedir.

Tümör derecesi

2004 WHO sınıflaması noninvaziv tümörleri 3 gruba ayırır: düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük gradeli karsinom ve yüksek gradeli karsinomlar. ÜÜS'de düşük malign potansiyelli tümörler yoktur (4,24,27).

Semptomlar

ÜÜS-ÜHK'nde en yaygın semptom makroskopik veya mikroskopik hematüridir (%70-80). Yan ağrısı vakaların %20-40'ında, lomber kitle %10-20'sinde görülür (2,6). Sistemik semptomlar; anoreksi, kilo kaybı, güçsüzlük, yorgunluk, ateş, gece terlemesi ve öksürüktür (31).

Tablo1. ÜÜS-ÜHK 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 ilerler
T4	(üreter için) Tümör kas tabakasını aşarak periüreterik yağ dokusuna invazidir Tümör komşu organ invazyonu yapar veya böbrek parankimini aşar perirenal yağ dokusuna invazidir

N- Bölgesel Lenf Nodu

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu yoktur
N1	En büyük çapı 2cm veya daha az olan tek metastatik lenf nodu
N2	En büyük çapı 2cm'den büyük 5cm'den küçük tek veya multiple metastatik lenf nodu
N3	En büyük çapı 5cm'den büyük olan metastatik lenf nodu

M- Uzak Metastaz

M0	uzak metastaz yoktur
M1	uzak metastaz vardır

Tanı

Görüntüleme

Multidetektör bilgisayarlı tomografik ürografi (MBTÜ)

MBTÜ, ÜÜS'in değerlendirilmesinde altın standarttır ve İVU ile yer değiştirmiştir (32,33). ÜÜS-ÜHK'nin saptanma oranı bu görüntüleme yöntemi için tatmin edicidir: 5-10mm'lik polipoid lezyonlar için sensitivite %96, spesitivite %99'dur. Sensitivite 5mm'den küçük polipoid lezyonlarda %89'a, 3mm'nin altındaki lezyonlar için %40'a düşer (13). MBTÜ, ÜÜS-ÜHK'nin bulgusu olarak renal pelvis veya üreterdeki duvar kalınlaşmasını saptayabilir. Düz lezyonlar için temel zorluk masif invazyon yapana kadar saptanamamasıdır (6). Son olarak, MBTÜ preoperative görüntülemeye hidronefrozu gösterir bu ilerlemiş patolojik hastalıkla ve zayıf onkolojik sonuçla ilişkilidir (34).

Magnetik rezonans görüntüleme

MR ürografi, MBTÜ ile tanı konamamış hastalar için endikedir (35). Kontrastlı MR'ın, 2 cm'den küçük tümörleri için saptama oranı %75'tir (36). Kontrastsız MRG, MBTÜ ile karşılaştırıldığında ÜÜS-ÜHK'nde tanı için daha az yardımcıdır (6).

Sistoskopi ve idrar sitolojisi

Mesane sistoskopisi normale, mesane ve prostatik üretra CIS'su dışlanmışsa, pozitif idrar sitolojisi ÜÜS-ÜHK için oldukça anlamlıdır. Sitoloji, ÜÜS-ÜHK'nde mesane tümörlerine göre daha az sensitiftir ve in situ lezyonlar için ideal olmalıdır. Pozitif sitoloji evrelemede değerli olabilir çünkü kas invaziv ve organ sınırlı olmayan hastalıkla ilişkilidir (37).

FISH ile moleküler anormalliklerin saptanması UHK taraması için daha popülerdir fakat sonuçlar hala hazırlık düzeyindedir (38). FISH'in ÜÜS-ÜHK'deki sensitivitesi, mesane kanserindeki performansı ile paraleldir (39). Sonuçta, FISH'in ÜÜS tümörlerinin takibindeki değeri sınırlı görünmektedir (40).

Diagnostik üreteroskopi

Üreteroskopi, ÜÜS-ÜHK tanısı için iyi bir yaklaşımdır (37). Fleksible üreteroskop, üreter makroskopik değerlendirilebilir, vakaların %95'inde renal kaviteye ulaşılır, tümör görünümü değerlendirilebilir, biyopsi alınır, vakaların %90'ında düşük bir yanlış negatiflik oranıyla tümör derecesi tespit edilir (41). Flexible üreteroskopi, özellikle tanı kesin değilse, konservatif tedavi düşünülüyorsa veya hasta tek böbrekliyse özellikle kullanılır. Üreteroskopik biyopsi derecesi, ipsilateral hidronefroz ve idrar sitolojisinin birleştirilmesi, endoskopik tedaviye karşı radikal nefroureterektomi (RNÜ) kararına yardımcı olabilir (37).

Tablo 2. ÜÜS-ÜHK'nde tanı

ÜÜS-ÜHK tanısı için öneriler	Öneri düzeyi
İdrar sitolojisi	A
Konkromitan mesane tümörünü dışlamak için sistoskopi	A
MBTÜ	A

2011 EAU klavuzu(6).

Tablo 3. ÜÜS-ÜHK'de RNÜ

RNÜ endikasyonları	Öneri düzeyi
Görüntülemelerde ÜÜS-ÜHK infiltrasyonu şüphesi varsa	B
Yüksek dereceli tümör (idrar sitolojisi)	B
Multifokalite (iki fonksiyonel böbrek için)	B
RNÜ için teknikler	
Açık ve laparoskopik girişler etkinlik açısından eşit	B
Mesane kafının çıkarılması zorunludur	A
Mesane kafı için birçok teknik kullanılabilir stripping hariç	C
Lenfadenektomi invaziv ÜÜS-ÜHK'li vakalar için önerilir	C

2011 EAU klavuzu(6).

Prognostik faktörler

ÜÜS-ÜHK'lerinde kas invazyonu her zaman zayıf prognoza sahiptir. 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım pT2/pT3 için %50'nin, pT4 için %10'un altındadır (42). En yeni sınıflamalara göre primer kabul görmüş prognostik faktörler tümörün evresi ve derecesidir (3,30,43).

ÜÜS-ÜHK'nde mortaliteye cinsiyetin etkisi tartışmalıdır, yaş bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilir çünkü radikal nefroureterektomi (RNÜ) yaşının yüksek olması düşük kanser spesifik sağkalımla ilişkilidir (44,45). Buna rağmen ileri yaş yalnız, potansiyel kürable ÜÜS-ÜHK'nde agresiv tedavi için dışlama kriteri olmamalıdır. Yaşlı hastaların büyük bir kısmı RNÜ ile tedavi edilebilir (45).

Son verilere göre, tümörün üst üriner sistemdeki (renal pelvis-üreter) yeri, geçmiş yayınların tersine artık prognostik faktör olarak kabul edilmiyor (8,46). Tümör evresi göz önünde bulundurulduğunda, tümör yeri güçlü bir prognostik faktör olarak görünmektedir (8,47).

Lenfovasküler invazyon, ÜÜS-ÜHK'nin yaklaşık %20'sinde görülür ve bağımsız sağkalım göstergesidir. Lenfovasküler invazyon durumu, RNÜ spesmeninin patoloji raporunda bulunmalıdır (48).

Tümör morfolojisi (papiller-sesil), RNÜ sonrası prognozla ilişkilidir. Sesil büyüme paterni kötü

sonuçlarla ilişkilidir (3,47,49). RNÜ geçiren hastalarda, yaygın tümör nekrozisi bağımsız klinik göstergedir. Yaygın tümör nekrozisi tümör alanının %10'undan fazlası olarak tanımlanır (50). Organa sınırlı ÜÜS-ÜHK'li hastalarda eş zamanlı CIS varlığı artmış nüks ve kanser spesifik mortalite riskiyle ilişkilidir (51).

E-kadherin, hipoksi indükleyebilir faktör (HIF)-1 α ve telomeraz RNA komponenti gibi prognoz için faydalı bağımsız bir marker olarak gösterilmiştir (52). HIF-1 α , tümör derecesi ve büyüme paterni ile önemli oranda ilişkili görünmektedir, RNA telomeraz komponenti ÜÜS-ÜHK tanısı ve prognozu için kullanılabilir. Ancak şimdiye kadar hiçbir marker onaylanmadı ve hiçbirini gerekli klinik ve istatistiksel kriterlere sahip değildir (6,52).

Tedavi

Lokalize hastalık

RNÜ

RNÜ mesane kafının çıkarılmasıyla beraber, tümörün yerine bakmadan ÜÜS-ÜHK'nde altın standart tedavidir (3). RNÜ prosedürü tümör rezeksiyonu sırasında üreter orifisinden tümör dökülmesini önlemeyi içeren onkolojik prensiplere uygun yapılmalıdır (3,49).

RNÜ'nün nefrektomi bölümünde; böbrek, etrafındaki perinefrik yağ dokusu ve Gerota fasyası ile birlikte çıkarılmalıdır (53). RNÜ'nin en önemli kısmını distal üreterin intramural

kısmını üreter orifisini içine alacak şekilde mesane kafını çıkarmak oluşturur. Çünkü sistemin bu bölümü yüksek nüks riskine sahiptir. Yeni yayınlar distal üreter ve mesane kafının çıkarılmasının RNÜ sonrası takipte faydalı olduğunu göstermiştir (54,55). Ürterektomi için günümüzde hem açık, hem endoskopik, hemde laproskopiyle kombine edilmiş endoskopik yöntemler mevcuttur. McDonald ve arkadaşları "pluck" tekniğini 1952'de tanımladılar, fakat 1995'e kadar distal üreter için kullanışlı bu endoskopik yaklaşımın önemi anlaşılamadı ve sonra birçok alternatif teknik (stripping, intramural üreterin transüretral rezeksiyonu ve intusepsiyon) distal üreter rezeksiyonunu kolaylaştırmak için yeniden değerlendirildi (9,56). Üreteral strippingten başka diğer tekniklerin hiçbirinde mesane kafı rezeksiyonu için aşağıdan insizyona gerek yoktur (55,57). Bugüne kadar farklı yöntemlerin prospektif karşılaştırıldığı bir çalışma bildirilmemiştir. Halen üreter alt uç rezeksiyonunda hangi yöntemin standart olması gerektiği netleşmemiştir. Tanı ile tedavi arasındaki 45 günden fazla bir gecikme hastalık progresyonuyla ilişkilidir (58).

RNÜ'de lenf nodu diseksiyonu tedavisiyle ilişkilidir ve optimal evreleme için önemlidir (59-61). pN(+)'te lenfadenektomi, adjuvant tedavi alacak olan hastalarda tümör kitlesini azaltması açısından önemlidir. Ancak anatomik lenfadenektominin sınırları henüz net olarak tanımlanmamıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı tümörün yerine bağlıdır. Şimdiye kadar sağkalıma direkt etkisini gösteren çalışma yoktur. ÜÜS-ÜHK'nde lenfadenektomi Ta-T1'li vakalarda gereksiz görünmektedir, çünkü pT1'de tutulum %2.2 iken pT2-4'te %16'dır (59). Lenf nodu pozitif hastalık olasılığının pT sınıflamasıyla ilişkili olduğunu tanımlanmıştır (61). Sonunda, lenfadenektomi pT0 hasta modeli için bir prognostik değişken olarak görünür (60). Ancak bu veriler retrospektiftir; lenfadenektominin ya endikasyonunun yada genişliğinin standardizasyonu imkansızdır. Bundan dolayı pN(+) hastalık için yayınların doğruluk oranları benzerdir.

Laproskopik RNÜ günümüzde hem standart hem de el yardımcı yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Laparoskopik RNÜ endikasyonları açık cerrahidekilerle aynıdır. Laparoskopik RNÜ'de üreter alt ucu endoskopik yöntemle yapılmalıdır. Ameliyatın en önemli kısmı böbrek ve üreterin bir endo bag içerisinde çıkarılmasıdır. Erken deneyimlerde, büyük tümörler pnömoperitoneal çevrede manipüle edildiğinde retroperitoneal ve trokar giriş yerinde metastatik yayılım rapor edilmiştir (62). Laparoskopik RNÜ güvenliğinin son şekli henüz netleşmemiştir (63).

Tablo 4. ÜÜS-ÜHK'de konservatif tedavi

ÜÜS-ÜHK'de konservatif tedavi endikasyonları	Öneri düzeyi
Tek odaklı tümör	B
Küçük tümör	B
Sitoloji veya biyopside düşük grade tümör	B
MBTÜ'de invaziv lezyon kanıtı olmaması	B
Yakın takibin anlaşılması	B
ÜÜS-ÜHK'de konservatif tedavide kullanılan teknikler	
Endoskopik vakalarda lazer kullanılmadığı	C
Rijit üreteroskoptan çok fleksible üreteroskop tercih edilebilir	C
Pelvik üreteral tümörler için açık parsiyel rezeksiyon bir seçenektir	C
Perkütan yaklaşım, üreteroskopi için uygun olmayan düşük grade kaliks tümörleri için düşünülebilir	C
2011 EAU klavuzu (6).	

Tablo 5. ÜÜS-ÜHK'inde takip

RNÜ sonrası 5 yıl süreyle	Öneri düzeyi
Non-invaziv tümör	
· 3. Ayda sistoskopi ve sitoloji sonra yılda bir	C
· MBTÜ her yıl	C
İnvaziv tümör	
· 3. Ayda sistoskopi ve sitoloji sonra yılda bir	C
· MBTÜ 2 yıl 6 ayda bir, sonra yılda bir	C
Konservatif tedavi sonrası 5 yıl süreyle	
İdrar sitolojisi ve MBTÜ 3., 6. ay sonra yılda bir	C
Sistoskopi, üreteroskopi ve beraberinde sitoloji 3., 6. ay sonra 6 ayda bir 2 yıl süreyle daha sonra yılda bir	C
2011 EAU klavuzu (6).	

Pnömooperitoneumla ameliyat sırasında tümör ekimini arttırmamak için birçok önlem alınmalıdır:

- Üriner sistemin açılmasından kaçınılmalıdır.
- Aletlerin tümörle direkt temasından kaçınılmalıdır.
- Laparoskopik RNÜ kapalı bir sistem içinde yapılmalıdır. Tümör morselasyonundan kaçınılmalıdır ve tümör ekstraksiyonu için bir endobag gereklidir.
- Böbrek ve üreter, mesane kafi ile birlikte en blok olarak çıkarılmalıdır.
- İnvaziv, büyük (T3/T4 ve/veya N+/M+) veya multifokal tümörler, aksi çıkına kadar laparoskopik RNÜ için kontrendikedir (6).

Güncel bilgi, açık cerrahi ve laparoskopik RNÜ arasındaki eşit onkolojik sonuçlarına eğilimi gösterir. Ek olarak, laparoskopik yaklaşım fonksiyonel sonuçlar yönünden açık cerrahiye üstün görünmektedir (64,65). Rai ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde açık ve laparoskopik RNÜ'yi karşılaştıran 22 retrospektif, sadece bir prospektif çalışma vardır (66). Simone ve arkadaşlarının yaptığı 80

hastalık bu prospektif çalışmada onkolojik sonuçlar (hastalık spesifik sağkalım ortalama 44 ay) benzerdir, hastanede kalış süresi (2.3 güne karşı 3.65 gün), kan kaybı açısından (104ml'ye karşı 430ml; p<0.001) ve cerrahi sonuçlar açısından laparoskopik RNÜ daha avantajlıdır (67). Ayrıca bu meta analizde literatürde distal üreter rezeksiyonu açısından açık, transüretral ve laparoskopik yöntemleri karşılaştıran 5 çalışma saptanmıştır ancak hepsi retrospektif olduğu için değerlendirme yapılmamıştır (66).

Konservatif cerrahi

Düşük riskli ÜÜS-ÜHK için konservatif, cerrahi açık radikal cerrahinin morbiditesinden korunurken üst üriner renal ünitenin korunmasına izin verir (68). ÜÜS-ÜHK'nin konservatif yaklaşım bazı vakalarda zorunlu olabilir (böbrek yetmezliği, soliter böbrek) veya düşük-derece, düşük-evre tümörlü vakalarda elektiftir (fonksiyonel karşı böbrek) (55,69). Tekniğin seçimindeki sınırlamalar; tümörün anatomik yeri ve cerrahın deneyimi ile ilişkilidir.

Üreteroskopi

Endoskopik ablasyon oldukça seçilmiş vakalarda uygulanabilir (70,71). Bu durumlar:

- Biyopsi için fleksible üreteroskop, lazer jeneratör ve pensler kullanılabilir.
- Hasta takip için daha yakından bilgilendirilmelidir.
- Tam rezeksiyon gereklidir.

Segmental rezeksiyon

Geniş marjlı segmental üreter rezeksiyonu, ipsilateral böbreği korurken, evreleme ve dereceleme için yeterli patoloji örneğini sağlar. Segmental rezeksiyon, düşük ve yüksek riskli distal üreter tümörleri için mümkündür. Ancak tümör çevresindeki alanın invaze olmaması gerekir (72). İliak ve lumbal üreter rezeksiyonu distal pelvik üretere göre daha yüksek yetersizlik oranlarıyla ilişkilidir (72,73).

Renal pelvis ve kaliks tümörlerinin açık rezeksiyonu hemen hemen kalmamıştır. Pyelokalisyel tümörlerin rezeksiyon tekniği zordur ve üreter tümörlerine göre nüks riski yüksektir.

Perkütan giriş

Perkütan yöntem renal pelvisteki düşük dereceli yada noninvaziv ÜÜS-ÜHK için düşünülebilir (74). Bu tedavi yöntemi, alt kaliks- te üreteroskopiyle ulaşılması zor olan düşük dereceli tümörü olan hastalar için önerilir. Prosedür uygulanırken teorik olarak giriş traktına tümör ekilme riski vardır. Ancak bu yöntem distal defleksiyon yapabilen üreteroskoplardaki gelişmelerden dolayı hızla azalmıştır.

Bölgesel adjuvan ajanlar

BCG ve mitomycin C üriner sisteme, üreter stenti veya nefrostomiyle 3 yollu 20cm de açılan sistemle instile edilir (75). ÜÜS-ÜHK'nin konservatif tedavisi sonrası veya CIS tedavisinde kullanılabilir. Orta dönemli sonuçları mesane tümörleri ile benzerdir ancak uzun dönemli sonuçları yoktur (76).

İlerlemiş hastalık

RNÜ

Metastatik hastalıkta RNÜ'nün faydası yoktur, buna rağmen palyatif seçenek olarak düşünülebilir (3,61).

Kemoterapi

Platin bazlı kemoterapinin mesane kanserine benzer sonuçlarının olması beklenir, çünkü ÜÜS-ÜHK ürotelyal tümördür. Birçok platin bazlı kemoterapi rejimi önerilmiştir (77,78).

Sadece bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin etkisi bildirilmiştir. Sağkalım verileri, beklenen uzun süreli ve olgun takiplere ihtiyaç duyulurken, ilk güncel veriler ÜÜS-ÜHK'nde bu stratejiyi kullanan çalışmalara dayanak sağlar (79).

Adjuvan kemoterapi nüksüzlük oranlarını %50 arttırır ancak sağkalıma minimal etkisi vardır. Radikal cerrahi sonrası böbrek fonksiyonlarının azalması ve komorbiditeler, bütün hastaların bu tedaviyi almasını engeller. Güncel veriler herhangi bir öneri için yeterlidir (77,78).

Kaynaklar

1. Munoz JJ, Ellison LM Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1523-5.
2. Hall MC, Womack S ve ark. prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998 Oct;52(4):594-601
3. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, ve ark Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1224-33.
4. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE ve ark Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004 Dec;28(12):1545-52
5. Robert C Flanigan, Urothelial tumors of the upper urinary tract. Campbell and Walsh ninth edition unit 48
6. Roupřet M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, Babjuk M, Oosterlinck W; European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):584-94. Epub 2011 Jan 14.
7. Azémar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Roupřet M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol*. 2011 Mar-Apr;29(2):130-6. Epub 2009 Sep 17. Review.
8. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, ve ark. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):1072-9. Epub 2009 Jul 15
9. Li WM, Shen JT, ve ark. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):963-9. Epub 2010 Jan 5.

Radyoterapi

Adjuvan RT hastalığın lokal kontrolünü sağlayabilir (80). Sisplatinle birlikte verildiğinde uzun bir hastaliksız ve toplam sağkalımla sonuçlanabilir (81). RT bugünlerde ancak tek tedavi veya kemoterapiye adjuvan tedavi olarak görünmektedir.

Takip

Cerrahi tedavi sonrası ÜÜS-ÜHK'li hastaların sıkı takibi, metakronoz mesane tümörlerinin, lokal nüksün ve uzak metastazın saptanması için zorunludur.

RNÜ sonrası lokal nüks nadirdir ve risk faktörleriyle direkt ilişkilidir. Mesanedeki nüks oranları %15-50 arasındadır ve uzak metastaz olarak değerlendirilmemelidir. Bu nedenle takipte en az 5 yıl boyunca bütün vakalarda sistoskopi ve idrar sitolojisi bulunmalıdır (7,82).

Konservatif tedavi uygulandığı zaman, yüksek nüks riski nedeni ile aynı taraf üriner sistemin dikkatli takip gerekir. Endoürolojik teknolojiye gelişmelere rağmen bu hastalarda takip zordur ve her zaman minimal invaziv yöntemler gerekli olabilir (70,71,83).

Sonuç

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanserlerinde tanı, tedavi ve takipte kullanılacak algoritmalar değerlendirildi. Tedavi sırasında kullanılacak yöntemler ve hasta seçimi değerlendirildi. Açık kapalı cerrahi seçeneklerini karşılaştırmak için yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. Novara G, De Marco V ve ark. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol*. 2009 Feb;16(2):187-91. Epub 2008 Nov 27.
11. Babjuk M, Oosterlinck W ve ark. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol*. 2011 Jun;59(6):997-1008. Epub 2011 Mar 22. Review.
12. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW ve ark. Cigarette smoking and causes of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res*. 1992;52:254-7.
13. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104:1436-40.
14. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, et al. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2892-7.
15. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 1995;2:243-8.
16. Petronic VJ, Bukurov NS, Djokic MR et al. Balkan endemic nephropathy and papillary transitional cell tumours of the renal pelvis and ureter. *Kidney Int*. 1991;34:77-9.
17. Markovic N, Ignjatovic I, Cukuranovic R, et al. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:26-9.
18. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12129-34.
19. Laing C, Hamour S, Sheaff M, Miller R, Woolfson R. Chinese herbal urotherapy and nephropathy. *Lancet* 2006;368:338.
20. Lord GM, Cook T, Arlt VM, et al. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet* 2001;358:1515-6.
21. Arlt VM, Stiborova M, vom Brocke J, et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis* 2007;28:2253-61.
22. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008;102:48-54.
23. Roupřet M, Cancel-Tassin G, Comperat E, et al. Phenol sulfotransferase SUL1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2500-3.
24. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, MichalM, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006;19:494-503.
25. Amira N, Rivet J, Soliman H, et al. Microsatellite instability in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*. 1998;160:466-70.
26. Hartmann A, Dietmaier W, Hofstadter F, et al. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: inverted growth pattern is predictive of microsatellite instability. *Hum Pathol*. 2003;34:222-7.
27. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005;95:791-3.
28. Orsola A, Trias I, Raventos CX, et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005;65:49-54.
29. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006;67:518-23.

30. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. Renal pelvis and ureter. In: TNM classification of malignant tumours. Urological tumours. International Union Against Cancer. ed 7 rev. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2009. p. 258–61.
31. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*. In press. doi:10.1016/j.urolonc. 2009.11.007.
32. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. 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; 33:707–16.
33. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009;181:524–31, discussion 531.
34. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, 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;29:27–32.
35. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;183:1330–65.
36. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, et al. Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology* 2008;247:451–7.
37. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;184:69–73.
38. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, et al. Fluorescence in situ hybridisation in the diagnosis of upper urinary tract tumours. *Eur Urol* 2010;58:288–92.
39. Nieder AM, Soloway MS, Herr HW. Should we abandon the FISH test? *Eur Urol* 2007;51:1469–71.
40. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, Bagley DH. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010;184:879–82.
41. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1540–6.
42. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;76:895–901.
43. Lehmann J, Suttman H, Kovac' I, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007;51:1281–8.
44. Fernandez MI, Shariat SF, Margulis V, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology* 2009;73:142–6.
45. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105:1672–7.
46. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 2010;58:574–80.
47. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, et al. Preoperativemultivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010;184:453–8.
48. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:612–8.
49. Remzi M, Haitel A, Margulis V, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009;103:307–11.
50. Seitz C, Gupta A, Shariat SF, et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol* 2010;184:1895–900.
51. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS Jr, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*. In press. doi:10.1016/j.urolonc.2010.01.001.
52. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Roupert M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;102:532–5.
53. Steimberg GD. Nephroureterectomy. In Graham SD, Glenn JF (eds). *Glenn's Urologic Surgery*, 5th edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1998:147-155
54. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study. *Eur Urol* 2010;57:956–62.
55. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720–31.
56. Palou J, Caparros J, Orsola A, Xavier B, Vicente J. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol* 1995;154:43–4.
57. Laguna MP, de la Rosette JJ. The endoscopic approach to the distal ureter in nephroureterectomy for upper urinary tract tumor. *J Urol* 2001;166:2017–22.
58. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010;105:812–7.
59. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, 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;181:2482–9.
60. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol* 2009; 56:512–9.
61. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75:118–24.
62. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol* 2004;46:690–7.
63. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2003;170:1301.
64. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009;56:1–9.
65. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol* 2010;58:645–51.
66. Rai BP, Shelley M, Coles B, Biyani CS, El-Mokadem I, Nabi G. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD007349.
67. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009;56:520–6.
68. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf Jr JS. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;183:2148–53.
69. Brown GA, Busby JE, Wood CG, et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: time to change the treatment paradigm? *BJU Int* 2006;98:1176–80.
70. Bagley DH, Grasso III M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010;28:143–9.
71. Cornu JN, Roupert M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28:151–6.
72. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010;183:1324–9.
73. Zungri E, Chechile G, Algaba F, et al. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol* 1990;17:276–80.
74. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004;172:66–9.
75. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intra-vesical instillation of bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002;59:53–7.

76. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Gue' rin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002;168:1381-5.
77. Audenet F, Yates D, Cussenot O, Roupre't M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol*. 2010 Sep 28. [Epub ahead of print] .
78. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* 2010;58:581-7.
79. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:3127-34.
80. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, Carmody T, Sagalowsky AI. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998;160:703-6.
81. Czito B, Zietman A, Kaufman D, Skowronski U, Shipley W. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004;172:1271-5.
82. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, et al. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008;71:123-7.
83. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000;164:1901-4.