

Üst üriner sistem ürotelyal kanserlerde tedavi alternatifleri

Dr. Mert Günay, Dr. Cenk Y. Bilen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Although upper urinary system urothelial cancer is a rare disease, there are multiple therapeutic choices for patients. Radical nephroureterectomy is still the gold standard intervention. Removal of the ureteric cuff is an important part of both the open and the laparoscopic techniques. Whereas the technological advances in endoscopic procedures provided more patient and nephron friendly strategies to have role in treatment of patients with anatomic or functional solitary kidneys, bilateral upper-tract TCC, baseline renal insufficiency, and significant comorbid diseases. Carefully selected patients with a normal contra-lateral kidney who have small, low-grade lesions are candidates for endoscopic ablation and adjuvant intrarenal immuno-chemotherapies. As the long-term oncologic results matures, less radical surgical options may evolve into mainstream practice.

ÖZET

Üst üriner sistemin ürotelyal kanseri nadir bir hastalık olmasına rağmen hastalara sunulabilecek birden fazla tedavi seçeneği geliştirilmiştir. Radikal nefroureterektomi halen altın standart tedavidir. Üreter güdüğünün çıkarılması gerek açık gerekse laparoskopik teknikler için ameliyatın önemli bir aşamasıdır. Teknolojik gelişmeler daha az invaziv yöntemler olan endoskopik prosedürleri soliter böbrekli, karşı böbrekte de tümörü olan, böbrek yetmezlikli ya da belirgin komorbiditesi olan hastaların tedavisinde önemli bir seçenek haline getirmiştir. Ayrıca iyi seçilmiş, normal karşı böbreği olan, küçük, düşük dereceli tümörü olan hastalar da endoskopik tümör ablasyonu ve adjuvan intrarenal immüno-ke-moterapiler için adaydır. Gelecekte, uzun dönem onkolojik sonuçların olgunlaşması daha konservatif yöntemlerin yaygınlaşmasına neden olabilir.

Üst üriner sistemin transizyonel hücreli karsinomu (TCC) nadir bir hastalıktır. Tüm renal tümörlerin %5-7' sini, ürotelyal tümörlerinse yaklaşık %5' ini oluşturur (1). 1933 yılında Kimball ve Ferris üst sistem ürotelyal karsinomu için planladıkları radikal nefrektomilerden sonra kalan üreterde yüksek tümör görülme sıklığı nedeniyle nefroureterektomi fikrini ortaya atmışlardır (2). Yıllar sonra Strong ve Pearse yetersiz üreterektomi uygulanan hastalarda üreter güdüğünde %30'a varan nüks oranları bildirmişlerdir (3). Standart tedavi olarak açık radikal nefroureterektomi ve ilgili orifis çevresindeki mesane dokusunun eksizyonu yıllardır uygulanmaktadır (4, 5). Laparoskopik işlemlere ve minimal girişimsel uygulamalara seçilmiş olgularda yer verilebilir. Renal fonksiyonu bozuk olan veya bilateral kanser tespit edilen hastalarda nefron koruyucu teknikler geliştirilmesi ihtiyacı nedeniyle kısmi eksizyon ve endoskopik prosedürlere de günümüz uygulamalarında başvurulur. Konservatif tedavilerin tercih edildiği hastalarda izlem ve adjuvan tedaviler konusunda bilgi birikimimiz gün geçtikçe artmaktadır.

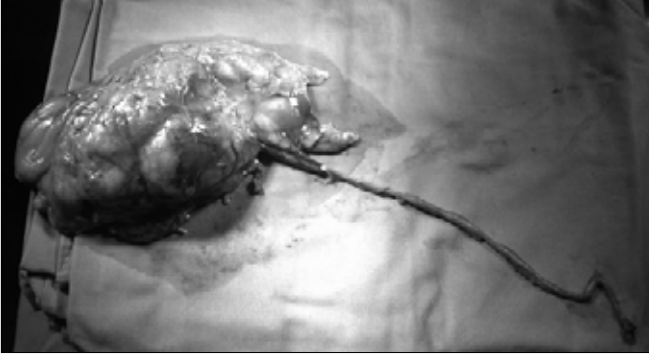
Radikal cerrahi tedaviler

Açık radikal nefroureterektomi

Nefroureterektomi ve mesaneden üreter ağzının çıkarılması geleneksel standart tedavi olarak üst üriner sistem TCC tedavisindeki yerini almıştır. Önemli orandaki ipsilateral multifokal tümör odağı bulunma riski ve kontralateral tümöre rastlanma olasılığının düşük olması

cerrahların bu radikal operasyonu tercih etmelerini sağlamıştır (6, 7). Operasyonda genellikle radikal nefrektomi için anterior subkostal insizyon, üreterektomi içinse Gibson insizyonu tercih edilir. Transperitoneal yaklaşımda abdominal metastazları görmek ve tümör manipülasyonunu minimal yaparak hiler kontrolü sağlamak daha kolaydır. Hastanın vücut yapısı ve kilosu elveriyorsa orta hat veya paramedian tek insizyonla radikal nefroureterektomi tamamlanabilir. Özellikle üst poldeki tümörlerde torakoabdominal yaklaşım böbreğe ulaşımı kolaylaştırır; ancak postoperatif akciğer problemleri daha fazla görülmektedir. Böbrek ve Gerota fasiyası birlikte çıkarılmalıdır. Cerrahi sırasında ya da preoperatif radyolojik görüntüleme adrenal bez ile ilişkili anormallik saptanmamışsa adrenalectomi yapılabilir. Cerrahinin konforu ve güvenliği açısından hiler damarların erken kontrolü önemlidir. Sağ tarafta vena kava yaralanmasına dikkat edilmelidir. Artere böbreğin medyalinden ulaşamıyorsa, interaortakaval alandan arter bağlanabilir. Solda renal vene açılan gonadal, lumbal ve adrenal venler kontrollü olarak bağlandıktan sonra renal ven mobilize edilerek posteriordaki artere ulaşılır. Üreter mümkün olduğunca serbestlenir. Altaki insizyondan girilerek iliaka komunis arterinin üzerinde üreter tanımlanır ve diseksiyon intramural üretere ulaşana kadar sürdürülür. Diseksiyonun sonuna gelindiğinde böbrek ve üreter "en-bloc" çıkarılmış olur (Şekil 1).

Lenfadenektomi alt üriner sistemin ürotelyal kanserlerinde rutin bir uygulama olmasına rağmen üst üriner sistem için henüz bir netlik yoktur. Brausi ve arkadaşları lenfadenektomi uygulanan olgulardaki genel sağkalımın ve hastalısız sağ kalımın daha yüksek olduğu iddia



Şekil 1. Bütün halde çıkarılmış nefroureterektomi spesimeni.

etmişlerdir (8). Ek olarak Roscigno ve arkadaşları nefroureterektomi uygulanan olgularda, lenfadenektominin hastaliksız sağ kalımın ve kansere özgü sağ kalımın en önemli belirleyicisi olduğunu vurgulamışlardır (9). Lenfadenektominin, nefroureterektominin standart bir parçası olup olmayacağı henüz belirlenmemişse de, laparoskopik nefroureterektomi uygulanan olgularda da, açık cerrahi de olduğu gibi lenf nodu diseksiyonu yapmak mümkündür (10).

Laparoskopik nefroureterektomi

Minimal invaziv cihazlar ve teknikteki gelişmeler, üst sistem TCC tedavisinde daha az perioperatif morbidite, kısa hospitalizasyon ve açık girişimler kadar etkin onkolojik sonuçlara ulaşmayı başaran laparoskopik girişimleri ciddi birer alternatif olarak karşımıza çıkarmaktadır. Standart transperitoneal yöntemin yanı sıra, el yardımcı, retroperitonoskopik ve robotik teknikler de mevcuttur. Cerrahin deneyimi ve hastanın durumu yöntemin tercihi hususunda önemli rol oynasa da bu uygulamaların sonuçları arasında ciddi fark yoktur.

İlk laparoskopik nefroureterektomi 1991 yılında Ralph V. Clayman tarafından uygulanmıştır (11). Sonraki yıllarda birçok merkez deneyimlerini yayınlamıştır. Yaklaşık yirmi yıllık deneyim sonucunda laparoskopik radikal nefrektominin açık radikal nefrektomiye göre daha az kan kaybı, daha az ağrı, hızlı iyileşme dönemi ve kozmetik açılarından üstünlüklerinden laparoskopik nefroureterektomi için de söz edilebilir. Uzun dönem sonuçlar kısıtlı serilerde bildirilmiştir (12).

El yardımcı laparoskopide hem nefrektomi kolaylaştıracak hem de distal üreterin çıkarılmasını sağlayacak şekilde hastalıklı böbreğin yönüne göre yapılan insizyonla el portu yerleştirilir. Bu yöntemle cerrah dominant olmayan elini karın içine sokarak taktik avantajını kullanır. Böylece hem laparoskopinin teknik zorluklarını azaltılır, hem de operasyon süresi kısalmıştır (13).

“Lenfadenektominin, nefroureterektominin standart bir parçası olup olmayacağı henüz belirlenmemişse de, laparoskopik nefroureterektomi uygulanan olgularda da, açık cerrahi de olduğu gibi lenf nodu diseksiyonu yapmak mümkündür (10).”

Üreter alt ucunun çıkarılmasında endoskopik yöntemler

Onkolojik kontrol açısından değerlendirildiğinde laparoskopik vakalarda trokar bölgesi metastazi bildirilmişse de, asıl ilgi çekici olan distal üreterin ve mesane güdüğünün çıkarılması işlemidir (14). Bu işlem hem açık hem de laparoskopik olgularda benzer şekilde yapılır. 1952 yılında Mc Donald ve arkadaşları üreter orifisinin transüretal rezeksiyonunu (pluck tekniği) tarif etmişlerdir (15). Buna göre transüretal yol ile orifise rezeksiyon yapıldıktan sonra üreter mesaneden ayrılır ve retroperitona bırakılır. Daha sonra açık nefrektomi tamamlanır ve tek insizyondan spesimen çıkarılabilir. Bu yöntem en çok retroperitona tümör ekimi olasılığı nedeniyle eleştirilmiştir (16, 17). Özellikle renal pelvis ve proksimal üreter tümörlerinde bu riskin azaltılması için ilk önce nefrektomi işleminin yapılması ve bu işlem sırasında üreterin kliplenmesi, daha sonra Pluck tekniğinin kullanılması bazı yazarlarca önerilmektedir (18). ‘Pluck’ tekniği uygulanarak yapılan 42 LNU olgusu ile açık NU uygulanan 25 olgunun retrospektif karşılaştırıldığı McNeil ve arkadaşlarının raporunda LNU için ortalama 32,9 ay, ANU için ortalama 42,3 aylık takibin so-

nunda, ANU uygulanan 9 (%21) hastanın, LNU uygulanan 4 (%16) öldüğü, ortalama hastaliksız sağ kalımın ANU için 15.1 ay, LNU için ise 17 ay olduğu bildirilmiştir (19). En önemli prognostik faktörün tümör derecesi olduğu vurgulanmıştır. Benzer sonuçlar Hall ve arkadaşları tarafından da daha önce rapor edilmiş ve ‘Pluck’ tekniğinin özellikle renal pelvis ile sınırlı tümörlerde kabul edilebilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir (20). Diğer yandan ‘Pluck’ tekniğinin uygulandığı olgularda lokal nüksler bildirilmiştir (16, 17, 21, 22). 1999 yılında Gill ve arkadaşları endoskopik tekniği laparoskopik teknikle destekleyerek farklı bir yöntem tanımlamışlardır. Transvezikal iki adet milimetrik trokar kullanarak üreterin manüple edildiği ve transüretal yolla rezeksiyonun yapıldığı bu yöntemin en önemli avantajları üretere uygulanan traksiyon ile retroperitoneal alanda daha fazla üreterin rezeksiyon edilebilmesi ve üreter etrafına yerleştirilen ‘endoloop’ ile üreterden tümör dökülmesinin önüne geçilmesidir (23). Grup 2 yıllık takip sonuçlarını da yayınlamış ve bu yöntemle hem mesane nüksü oranlarının hem de cerrahi sınır pozitifliği oranlarının daha düşük olduğunu bildirmiştir (24).

Üreter alt ucunun açık yöntemle çıkarıldığı olgularda Hsueh ve arkadaşlarının el yardımcı yöntemle açık cerrahiye karşılaştırdıkları 143 hastayı içeren çalışmada pT1 hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ANU için %88,1, LNU için %92, pT2 evrede 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ANU için 11/17, LNU için 12/15; pT3 evrede ANU için 6/11, LNU için 12/15 olarak bildirilmiştir. 2 yıllık izlemin sonunda mesane nüksü ANU grubunda %24,7, LNU grubunda ise %19,7 olarak bulunmuş ve el yardımcı yöntemin güvenilirliği vurgulanmıştır (25). Benzer sonuçlar başka yazarlarca da verilmiş ve desteklenmiştir (26-28). Bu yöntem özellikle üreter alt uç tümörlerinde tercih edilen yaklaşımdır. Zaten var olan el yardım portu insizyonundan veya spesimenin çıkarılacağı yerden yapılan açık rezeksiyon ekstra morbidite riski taşımamaktadır. Açık cerrahi uygulanırken ve mesane açıklığı onarılırken karşı orifise zarar verilmemesine özen gösterilmelidir.

Laparoskopik zimba kullanımı ilk kez Washington Üniversitesi grubu tarafından bildirilmiştir (29). Ancak bu yöntemin uygulandığı olgularda lokal nüks ve pozitif cerrahi sınır oranı yüksek olduğundan güvenilirliği sorgulanan bir tekniktir (24). Diğer yandan bugüne kadar hiçbir olgu bildirilmemesine rağmen zimba hattında taş oluşum riski ve diğer orifise zarar verme riski, yöntem ile ilgili ek endişelerdir (30). Bu endişeleri ortadan kaldırmak adına Tsivian ve arkadaşları Ligsure Atlas (Valleylab, Tyco Healthcare UK,

“Özellikle distal üreterin hangi teknikle eksize edilmesi gerektiği netleşmeden, laparoskopik cerrahinin en azından mesane düzeyinde kanser kontrolünün açık cerrahiye eşit olduğunu söylemek için halen erken olduğu düşünülmektedir.”

Gosport, UK) cihazını kullanmışlar ve 13 olguluk bir seride, ortalama 11,6 aylık takipte lokal nüks olmadığını bildirmişlerdir (31).

Üreterin iç-dış (intussusception) yapılması, 50 yıl önce tanımlanmış. Hem açık hem laparoskopik cerrahide kullanılabilen diğer bir yöntemdir (15). Cerrahinin başlangıcında bir ureter kateteri yerleştirilir. Nefrektomi tamamlandıktan sonra proksimal ureter kesilir ve distal kesimi ureter kateterine bağlanır. Daha sonra transüretal yolla ureter kateteri yavaş yavaş uretradan çekilir. Mukoza tamamen çıkarıldıktan sonra ureter orifisi transüretal yolla rezeke edilir. Eşlik eden ureter tümörü ve mesane tümörü varlığında uygulanması gereken bir yöntemdir. Benign nedenlerle uygulanan nefroüretrektomilerde veya izole toplayıcı sistem tümörlerinde kullanılmalıdır. Giovansili ve arkadaşlarının 32 olguda uyguladıkları bu yöntemde başarısızlık oranının %18,7 olduğu bildirilmiştir (32). Açık cerrahi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 1 ve 3 yıl sonunda mesane nükslerinin bu yöntemle açık cerrahiye oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33).

Bugüne kadar farklı yöntemlerin prospektif karşılaştırıldığı bir çalışma bildirilmemiştir. Halen ureter alt uç rezeksiyonunda hangi yöntemin standart olması gerektiği netleşmemiştir.

Laparoskopik radikal cerrahiler sonrası spesimenin çıkarılması

Cerrahi tamamlandıktan sonra özellikle el yardımcı olmayan ve ureter alt ucu açık rezeke edilmeyen olgularda spesimenin çıkarılması sırasında tümör ekim riski devam etmektedir. Bu yüzden spesimen mutlaka bir laparoskopik torbanın içerisine yerleştirilmesi ve vücut dışarısına bu şekilde alınmalıdır. Morselasyon tümör ekim riskini arttıracığından, ayrıca evrelendirmeyi olanaksızlaştıracığından ürotelyal kanserlerde önerilmemektedir (18). Morselasyon yapılacaksa,

öncesinde spesimenin boyanması cerrahi sınırın belirlenmesine yardımcı olabilmektedir (34). Transperitoneal yaklaşımlarda alt abdominal orta hat insizyonlar en az ağırlı insizyonlardır ve spesimenin çıkarılması için 5-7 cm bir insizyon yeterli olacaktır. Retroperitoneal yaklaşımlarda spesimeni torbanın içerisine alabilmek için peritonun açılması gerekebilir. Periton açıldığında yine orta hat insizyonla spesimen çıkarılabilir. Peritonun açılmadığı durumlarda küçük bir Gibson insizyonundan kasları aralayarak retroperitoneal boşluğa girip spesimen torbası çıkarılabilir. Vajinal yolla torbanın dışarı alınabileceği de bildirilmiştir (35).

Onkolojik sonuçlar

Karşılaştırmalı çalışmalarda LNU sonrası mesane nüksü %9 ile %69 arasında, açık cerrahi sonrası ise %13 ile %54 arasında bildirilmektedir (36). Ancak laparoskopik için seçilen ilk olguların veya ilk serilerin agresivitesi düşük tümörler olduğu düşünüldüğünde bu rakamlar açık cerrahiye oranla daha kötüdür. Kume ve arkadaşları bu bulguyu destekler şekilde LNU uygulanan grupta nüks oranının istatistiksel farklılık yaratacak derecede yüksek olduğunu vurgulamışlardır (37). Ancak laparoskopinin bazı hastalar için sağkalımı etkileyecek şekilde kötü tümör kontrolü yaptığını savunmak için tümör evre ve derecesinden bağımsız şekilde randomize karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır. Özellikle distal üreterin hangi teknikle eksize edilmesi gerektiği netleşmeden, laparoskopik cerrahinin en azından mesane düzeyinde kanser kontrolünün açık cerrahiye eşit olduğunu söylemek için halen erken olduğu düşünülmektedir. Lokal ve sistemik nüksün değerlendirildiği çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. LNU uygulanan olgularda lokal nüks %4, uzak metastaz %15,5 ve 2 yıllık sağkalım %75 oranında bildirilirken, ANU uygulanan olgularda bu oranlar sırası ile %6, %15,2 ve %76'dır. Beş yıl ve üzeri sağkalım rapor eden çalışma sayısı halen oldukça sınırlıdır (19, 36, 38). LNU sonrası nadir de olsa port metastazları bildirilmiştir (14, 39-41). Port metastazlarında tümörün biyolojik karakteri son derece önemlidir, tüm onkolojik prensiplere uyulsa dahi kötü diferansiye tümörlerde port metastazı gözlenebilir. LNU uygulanan olgularda bildirilen port metastazlarından birisinde ureter alt ucu 'Pluck' tekniği ile eksize edilmiş, bir olguda açık rezeksiyon yapılmış, bir olguda yöntem bildirilmemiş, diğer bir olguda ise ürotelyal kanser öntanısı ile cerrahi yapılmamıştır. Diğer olgularda ya spesimen torba içerisine konulmamış veya çıkarma işlemi sırasında torba yırtılmıştır (14, 36-41).

Konservatif tedaviler

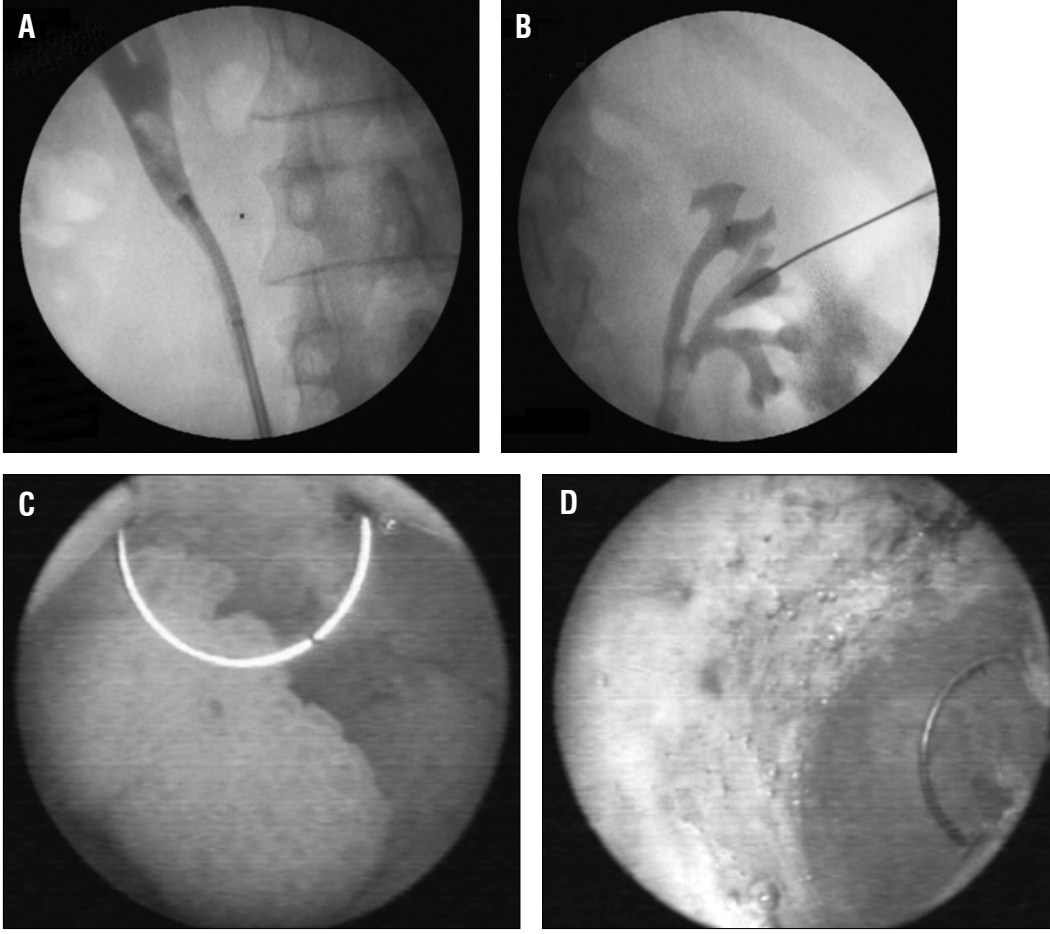
Üst üriner sistemin değişici epitelyal kanserinin tedavisinde altın standart tedavi radikal nefroüretrektomidir. Ancak soliter böbreklilerde, bilateral hastalığı veya yüksek derecede bilateral hastalık riski (Balkan nefropatisi gibi) olanlarda, yetersiz böbrek rezervi olanlarda, çeşitli komorbiditeler nedeniyle radikal cerrahilerin yüksek riskli kabul edildiği hastalarda, kür şansı olmayan ancak palyasyon gerektiren sıkıntıları (hematüri, obstrüksiyon vb) olan hastalarda konservatif tedavilere yer verilebilir. Günümüzde 2 cm' den küçük, düşük dereceli, erken evredeki papiller tümörlü, tedaviye uyumu yüksek olacağı öngörülen hastalarda normal kontralateral böbrek varlığında da konservatif yaklaşımlar giderek popülerleşmektedir. Endoskopik anterograd veya retrograd girişimler, segmental üretrektomi adjuvan kemo-immunoterapiler başvurulabilecek seçeneklerdir (13, 42).

Segmental üretrektomi

Konservatif yaklaşımın gerekli görüldüğü, orta veya distal üreterin düşük dereceli invaziv özellik gösteren, endoskopik cerrahiler için büyük bulunan tümörlerde segmental üretrektomi ile birlikte ureteroneosistostomi nadiren uygulanan bir yöntemdir. Distal üretrektomi sonrasında üriner devamlılığı 'psoas hitch' veya 'boari flap' ile sağlamak gerekebilir. Segmental üretrektomilerde 1-2 cm' lik güvenlik sınırı bırakılarak eksizeyasyon yapılır, ureteral stent üzerinden reanastomoz gerçekleştirilir. Bazı vakalarda ileal sübstütüsyon (Monti yöntemi) gerekebilir. Bu tümörlerin rekürrens riskinin yüksekliği, uygun hasta sayısının azlığı, tekniğin zorluğu gibi nedenler segmental üretrektominin konservatif cerrahi seçenekler arasında az tercih edilmesine neden olur. Literatürde bu tedavinin etkinliği konusunda doğru yorum yapmamızı sağlayacak verilere ihtiyaç vardır (13).

Endoskopik tedaviler

Üst üriner sistem değişici epitelyal kanserlerinde uygulanan endoskopik tedavilerin nihai amacı kanser kontrolü sağlanırken renal fonksiyon ve üriner sistem bütünlüğünü bozmamaktır (43). Bu prosedürler öncelikle soliter böbrekler, bilateral renal TCC, ya da renal yetmezlikli hastalarda uygulanmışsa da günümüzde düşük dereceli, küçük, düşük evreli tümörleri olan normal kontralateral böbrekli hastaların tedavilerinde de geçerlilik kazanmaya başlamıştır. Üst sistem TCC hastalığının endoskopik tedavilerinde anterograd perkütan ve retrograd üretroskopik teknikler kullanılır.



Şekil 2. A. Fleksibl üreterorenoskopi ve retrograd pyelografi ile tanı konulan üreter üst uç/renal pelvis yerleşimli tümörün görünümü
B. Tümörün perkütan rezeksiyonu için en uygun kaliks aksesi sağlanırken
C. Rezeksiyon öncesi tümörün görünümü
D. Rezeksiyon sonrası tümör yatağının görünümü

Retrograd üreteroskopik tedavi

Üreteroskopik enstrümanların teknolojisinde ve kullanım tekniklerindeki gelişmeler üreteroskopik ile tüm üst üriner sistemi ulaşılabilir kılmıştır. Çapı küçük rijit ve uçları daha fazla bükülebilen esnek üreteroskoplar, endoskopik biyopsi teknikleri ve doku ablasyonu cihazları ile birlikte uyumlu olarak kullanıldığında üst sistem TCC hastalığında

pratik çözümler sunmaktadır. Histolojik tanı için "cold-cup" biyopsi, sonrasında fulgurasyon genellikle tercih edilen yöntemdir (42). Özellikle küçük çaplı, eğilebilen fiberler aracılığıyla uygulanan holmiyum: YAG ve neodimyum: YAG lazerleriyle görece büyük tümörlerde ablasyonu ve koterizasyonu uygun hemostaz sağlanarak yapılabilir. Distal üreter tümörlerinde rijit rezektoskoplar da kullanılır. Üreter duvarının inceliği nedeniyle tam kat rezeksiyon ve geniş alan fulgurasyonları striktür olasılığını artırabilir. Elektrokoter probuyla çok küçük lezyonların basit fulgurasyonu ve daha büyük lezyonlar çıkarıldıktan sonra tümör tabanı koterizasyonu da uygulanabilir (44). Schmeller lazer ablasyonu elektrokoter tekniğiyle karşılaştırmış ve lazerlerle daha az üreteral darlık gözlemiştir (45). Ancak Martinez-Pineiro ve arkadaşlarının lazer sonuçları elektrokoterizasyona belirlen üstünlük göstermemiştir (46). Bu tekniklerin karşılaştırılmasıyla ilgili veriler sınırlı hasta gruplarında elde edilmiş olduğundan, "Tümörün imhasında hangi yöntem üstündür?" sorusunun cevabını yeterli kanıtlara dayandırmak henüz mümkün değildir.

Tüm üreteroskopik tekniklerde postoperatif tıkanmaları önlemek için kısa süreli üreteral stent yerleştirilmesi önerilir (44). Üreteroskopik tedavilerde çoğunluğunu minör perforasyon (%1-4) ve darlıkların (%4,9-13,6) oluşturduğu çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bu durumlar stent yerleştirilmesi, lazer ile insizyon ya da balon dilatasyonu ile tedavi edilir (47).

Üreteroskopik tedavi sırasında piyelovenöz, piyelolenfatik ve piyelotübüler geri akım ile tümör hücrelerinin yayılımını önlemek için düşük basınçta yıkama (<40 cm-H₂O) ve işlem sırasında diürez sağlanması yararlı olabilir (42).

Keeley ve arkadaşları 1985 -1995 yılları arasında 92 üst sistem TCC hastasına tanısal üreterorenoskopi yapmışlar. Bunların 46'sında operasyona endoskopik tedavi (toplayıcı sistem semirijit ve fleksibl üreterorenoskoplar ile değerlendirilerek tümörlerden biyopsi alınmış ve daha sonra bazılarında holmiyum: YAG bazılarında ise neodimyum: YAG lazerlerle fulgurasyon uygulanmış) ile devam edilmiştir. Sekiz hastada daha sonra açık cerrahi uygulanırken, 38 hasta(41 renal

"Renal pelvis tümörlerinde üreteroskopik olarak ulaşım ve tedavinin zorluğu başarısızlık oranlarını yükseltmektedir (46). Perkütan yöntemler bu hastalarda en iyi konservatif seçenekler gibi görülmektedir (49)."

ünite) tamamen tümörsüz kalana kadar 6-12 haftada bir retrograd cerrahi ve üreteroskopilerle izlenmiştir. Bu çalışmada tamamen tümörsüzlük oranı %68, rekürrens oranı %29 olarak bildirilmiştir (48). Ancak aynı hasta grubunda tümör boyutu 1,5 cm' den küçük olanlarda hastalısızlık %91, büyüklerde ise %21 olarak çarpıcı fark göstermektedir.

Renal pelvis tümörlerinde üreteroskopik olarak ulaşım ve tedavinin zorluğu başarısızlık oranlarını yükseltmektedir (46). Perkütan yöntemler bu hastalarda en iyi konservatif seçenekler gibi görülmektedir (49).

Anterograd perkütan tedavi

Üriner sistemin kapalı halini koruyan üreterorenoskopik tedaviler özellikle ulaşımı zor intrarenal tümörlerde veya görece büyük tümörlerin rezeksiyonunda yeterli olmayabilir. Perkütan nefroskopi ile daha iyi görüntü altında daha geniş kalibreli rezeksiyon cihazları kullanılarak yüksek tümör yükü olan hastaların tedavisi yapılabilir (44). Bu yöntemde sistoskopi ile ilgili böbreğe açık uçlu üreter kateteri konulmasını takiben kontrast madde verilerek pelvikalisijel anatomi ortaya konur. Pelvis tümörleri orta veya alt polden giriş ile tedavi edilebilirken, kaliks tümörlerinde ilgili bölgeye direkt giriş de yapılabilir. Üreter üst uç tümörlerinde üst lateral kaliks en uygun giriş noktasıdır (42) (Şekil 2).

Rezeksiyonu tamamlanan hastalarda ek perkütan giriş gerekebileceğinden nefrostomi tüpü yerinde bırakılır. Konservatif tedavinin herhangi bir aşamasında yüksek dereceli veya invaziv tümör tespit edilirse nefroüretrektomi planlanmalıdır. Yüzeysel ve düşük dereceli tümörlerde aynı giriş noktasından nefroskopik "ikinci bakış" yapılır. Eğer makroskopik tümör izlenmezse eski rezeksiyon alanlarından biyopsiler alınır. Tümör yoksa ya da yüzeysel ve düşük dereceli TCC tanısı mevcutsa intrarenal kemo-immünoterapi plan-

"Tümör rekürrensini önlemek amacıyla adjuvan intrarenal kemo veya immünoterapiler planlanır. Bu amaçla genellikle mitomisin-c ve BCG kullanılır. Retrograd üreter kateteri veya anterograd nefrostomi tüpleri yoluyla ilaçlar uygulanır."

lanarak hasta nefrostomisi ile taburcu edilir. 1-2 hafta sonra anterograd piyelogramla obstrüksiyon ve ekstravazasyon kontrolü yapılarak intrarenal BCG veya kemoterapi verilir. İnstillasyonların bitiminden 2-4 hafta sonra nefroskopik "üçüncü bakış" için hasta ameliyathaneye alınarak biyopsiler tekrarlanır. Böylece izlem protokolü başlar (42).

Perkütan tedavilerde enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların yanı sıra ekstravazasyona sekonder ya da nefrostomi hattında tümör ekimi de bildirilmiştir (50-53).

Adjuvan intrarenal kemo/immünoterapi

Endoskopik olarak tedavi edilen üst sistem TCC hastalarının azımsanmayacak bölümünde rekürrens izlenir (43). Tümör rekürrensini önlemek amacıyla adjuvan intrarenal kemo veya immünoterapiler planlanır. Bu amaçla genellikle mitomisin-c ve BCG kullanılır. Retrograd üreter kateteri veya anterograd nefrostomi tüpleri yoluyla ilaçlar uygulanır.

Cerrahi sonrası 6 haftalık BCG tedavisi uygulanır. Hasta hospitalize edilerek antibiyotik profilaksisi altında 20-25 cmH2O'yu geçmeyen basınçlarda infüzyon yapılır. Kullanılan

suşa göre serum fizyolojik içine konulan doz ve infüzyon solüsyonu miktarı değişir. Literatürdeki yayınlarda genellikle 50 ml/saat gibi bir hızda infüzyonların yapıldığı bildirilmiştir (54-56). Bu uygulamalar sırasında BCG sepsisine ait belirtiler açısından hastalar dikkatle izlenmelidir. Bazı yazarlar rutin izoniazid kullanımını önermektedirler (42).

Vasavada ve arkadaşları 8 hastada perkütan tam rezeksiyon ve parsiyel nefrektomi sonrasında adjuvan topikal BCG tedavisi uygulamışlar ve ortalama 22 aylık takipte sadece bir hastada rekürrens bildirmişlerdir (57). Sharpe ve arkadaşları anormal üreteral idrar sitolojisi olan ve biri dışında radyolojik tümör gösterilemeyen 11 hastada 17 renal üniteye retrograd yolla uyguladıkları haftalık BCG sonrasında 12 renal ünitede idrar sitolojilerinin düzeldiğini görmüşlerdir (58). Yine benzer şekilde mitomisin-c uygulamalarında da küçük hasta gruplarında umut verici sonuçlar bildirilse de adjuvan topikal tedavi yöntemlerinin etkinliğini net olarak ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır (43).

Sonuç

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarının geleneksel radikal nefroüretrektomi ve mesaneden üreter güdüğünün çıkarılması ameliyatı halen altın standart değerini korumaktadır. Laparoskopik radikal cerrahiler açık nefroüretrektomiye benzer onkolojik sonuçlarıyla birçok merkezin hastalarına sunduğu tedavi seçenekleridir. Hastalığın evresi, farklılaşma derecesi, tümör lokalizasyonu gibi prognostik faktörler göz önüne alındığında sağlıklı cerrahi planlama yapılabilir (59). Uygun seçilmiş hastalarda konservatif yöntemler ciddi alternatifler olarak göze çarparsa da, bu uygulamalarla ilgili literatürün prospektif randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Melamed MR ve Reuter VE. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. Urol Clin North Am. 1993; 20: 333-347.
2. Strong DW ve Pearse HD. Recurrent urothelial tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer. 1976; 38: 2173-2183.
3. Murphy DM, Zincke H ve Furlow WL. Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol. 1981; 125: 25-29.
4. Krogh J, Kvist E ve Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol. 1991; 67: 32-36.

5. Cummings KB. Nephroureterectomy: rationale in the management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am. 1980; 7: 569-578.
6. Holmang S ve Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. Cancer. 2004; 101: 741-747.
7. Brausi MA, Gavioli M, De Luca G, Verrini G, Peracchia G, Simonini G ve Viola M. 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: 1414-1418.

8. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, Zigeuner R, Weizer A, Sagalowsky A, Bensalah K, Raman JD, Bolenz C, Kassou W, Koppie TM, Wood CG, Wheat J, Langner C, Ng CK, Capitanio U, Bertini R, Fernandez MI, Mikami S, Isida M, Strobel P ve Montorsi F. 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;
9. Busby JE, Brown GA ve Matin SF. Comparing lymphadenectomy during radical nephroureterectomy: open versus laparoscopic. Urology 2008; 71: 413-416.

11. Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, Chandhoke PS ve Albala DM. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg.* 1991; 1: 343-349.
12. Steinberg JR ve Matin SF. Laparoscopic radical nephroureterectomy: dilemma of the distal ureter. *Curr Opin Urol.* 2004; 14: 61-65.
13. Yalçın V, Özkan, B. Üst üriner sistem tümörlerinde açık cerrahi; Üroonkoloji Kitabı. Özen H, Türkeri, L., Ankara, Üroonkoloji Derneği, 2007; 401-414
14. Ong AM, Bhayani SB ve Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol.* 2003; 170: 1301.
15. Mc DH, Upchurch WE ve Sturdevant CE. Nephro-ureterectomy: a new technique. *J Urol.* 1952; 67: 804-809.
16. Hetherington JW, Ewing R ve Philp NH. Modified nephroureterectomy: a risk of tumour implantation. *Br J Urol.* 1986; 58: 368-370.
17. Jones DR ve Moisey CU. A cautionary tale of the modified "pluck" nephroureterectomy. *Br J Urol.* 1993; 71: 486.
18. Tan BJ, Ost MC ve Lee BR. Laparoscopic nephroureterectomy with bladder-cuff resection: techniques and outcomes. *J Endourol.* 2005; 19: 664-676.
19. McNeill SA, Chrisofos M ve Tolley DA. The long-term outcome after laparoscopic nephroureterectomy: a comparison with open nephroureterectomy. *BJU Int.* 2000; 86: 619-623.
20. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD ve 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: 594-601.
21. Abercrombie GF, Eardley I, Payne SR, Walmsley BH ve Vinnicombe J. Modified nephro-ureterectomy. Long-term follow-up with particular reference to subsequent bladder tumours. *Br J Urol.* 1988; 61: 198-200.
22. Arango O, Bielsa O, Carles J ve Gelabert-Mas A. Massive tumor implantation in the endoscopic resected area in modified nephroureterectomy. *J Urol.* 1997; 157: 1839.
23. Gill IS, Soble JJ, Miller SD ve Sung GT. A novel technique for management of the en bloc bladder cuff and distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol.* 1999; 161: 430-434.
24. Matin SF ve Gill IS. Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J Urol.* 2005; 173: 395-400.
25. Hsueh TY, Huang YH, Chiu AW, Huan SK ve Lee YH. Survival analysis in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma: a comparison between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy. *BJU Int.* 2007; 99: 632-636.
26. Klingler HC, Lodde M, Pycha A, Remzi M, Janetschek G ve Marberger M. Modified laparoscopic nephroureterectomy for treatment of upper urinary tract transitional cell cancer is not associated with an increased risk of tumour recurrence. *Eur Urol.* 2003; 44: 442-447.
27. Matsui Y, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Yoshimura K, Terai A ve Arai Y. Retroperitoneoscopy-assisted total nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2002; 60: 1010-1015.
28. Manabe D, Saika T, Ebara S, Uehara S, Nagai A, Fujita R, Irie S, Yamada D, Tsushima T, Nasu Y ve Kumon H. Comparative study of oncologic outcome of laparoscopic nephroureterectomy and standard nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2007; 69: 457-461.
29. Shalhav AL, Elbahnasy AM, McDougall EM ve Clayman RV. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional-cell cancer: technical aspects. *J Endourol.* 1998; 12: 345-353.
30. Kaouk JH, Savage SJ ve Gill IS. Retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy and management options for the distal ureter. *J Endourol.* 2001; 15: 385-390; discussion 397.
31. Tsvian A, Benjamin S ve Sidi AA. A sealed laparoscopic nephroureterectomy: a new technique. *Eur Urol.* 2007; 52: 1015-1019.
32. Giovansili B, Peyromaure M, Saighi D, Dayma T, Zerbib M ve Debre B. Stripping technique for endoscopic management of distal ureter during nephroureterectomy: experience of 32 procedures. *Urology* 2004; 64: 448-452; discussion 452.
33. Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T, Nasu Y, Nagai A, Miyaji Y, Maki Y, Akaeda T, Saegusa M ve Kumon H. Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. *Urology* 2004; 63: 848-852.
34. Meng MV, Koppie TM, Duh QY ve Stoller ML. Novel method of assessing surgical margin status in laparoscopic specimens. *Urology* 2001; 58: 677-681.
35. Dauleh MI ve Townell NH. Laparoscopic nephroureterectomy for malignancy: vaginal route for retrieval of intact specimen. *Br J Urol.* 1993; 72: 667-668.
36. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J ve Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol.* 2004; 46: 690-697.
37. Kume H, Teramoto S, Tomita K, Nishimatsu H, Takahashi S, Takeuchi T, Ota N ve Kitamura T. Bladder recurrence of upper urinary tract cancer after laparoscopic surgery. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 318-322.
38. Bariol SV, Stewart GD, McNeill SA ve Tolley DA. Oncological control following laparoscopic nephroureterectomy: 7-year outcome. *J Urol.* 2004; 172: 1805-1808.
39. Ahmed I, Shaikh NA ve Kapadia CR. Abdominal port seeding after laparoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma. *Ann Saudi Med.* 1998; 18: 249-250.
40. Otani M, Irie S ve Tsuji Y. Port site metastasis after laparoscopic nephrectomy: unsuspected transitional cell carcinoma within a tuberculous atrophic kidney. *J Urol.* 1999; 162: 486-487.
41. Matsui Y, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Yoshimura K ve Terai A. Abdominal wall metastasis after retroperitoneoscopic assisted total nephroureterectomy for renal pelvic cancer. *J Urol.* 2004; 171: 793.
42. Şahin A. Üst üriner sistem tümörleri tedavisinde perkütan rezeksiyon ve üreteroskopik tedavi Üroonkoloji Kitabı. 1. Özen H, Türkeri, L., Ankara, Üroonkoloji Derneği, 2007; 415-423
43. Moore K, Khastgir J ve Ghei M. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2009; 620604.
44. Tawfik ER ve Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1997; 50: 321-329.
45. Schmeller NT ve Hofstetter AG. Laser treatment of ureteral tumors. *J Urol.* 1989; 141: 840-843.
46. Martinez-Pineiro JA, Garcia Matres MJ ve Martinez-Pineiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol.* 1996; 156: 377-385.
47. Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, Jarrett TW ve Bagley DH. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2005; 23: 114-122.
48. Keeley FX, Jr., Bibbo M ve Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1997; 157: 1560-1565.
49. Blute ML, Segura JW, Patterson DE, Benson RC, Jr. ve Zincke H. Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. *J Urol.* 1989; 141: 1298-1301.
50. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R ve Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol.* 2001; 15: 377-383; discussion 397.
51. Gerber GS ve Lyon ES. Endourological management of upper tract urothelial tumors. *J Urol.* 1993; 150: 2-7.
52. Huang A, Low RK ve deVere White R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *J Urol.* 1995; 153: 1041-1042.
53. Fuglsig S ve Krarup T. Percutaneous nephrosopic resection of renal pelvic tumors. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995; 172: 15-17.
54. Chew BH, Pautler SE ve Denstedt JD. Percutaneous management of upper-tract transitional cell carcinoma. *J Endourol.* 2005; 19: 658-663.
55. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B ve Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol.* 2002; 168: 1381-1385.
56. Okubo K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K ve Arai Y. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int.* 2001; 88: 343-347.
57. Vasavada SP, Strem SB ve Novick AC. Definitive tumor resection and percutaneous bacille Calmette-Guerin for management of renal pelvic transitional cell carcinoma in solitary kidneys. *Urology* 1995; 45: 381-386.
58. Sharpe JR, Duffy G ve Chin JL. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol.* 1993; 149: 457-459; discussion 459-460.
59. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, Sahin A, Erkan I ve Ozen H. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 176: 48-52.