

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜST ÜRİNER TCC (TRANSİZYONEL HÜCRELİ KANSER)'NE
BAĞLI MESANE TCC'NİN GELİŞMESİNİ ÖN GÖREN
FAKTÖRLER

Dr. Ferec EFENDİYEV

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yaşar BEDÜK

ANKARA
2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : DR.FARAJ AFANDİYEV	Tarih:
Anabilim/Bilim Dalı : ÜROLOJİ	02 / 12 / 2014
Tez Danışmanı : PROF.DR.YAŞAR BEDÜK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Üst Üriner TCC(Transizyonel Hücreli Kanser)'ne Bağlı Mesane TCC'nin Gelişmesini Ön Gören Faktörler.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>

Jüri Başkanı

Prof.Dr.S.Mut SAFAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Yaşar BEDÜK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Serkan DOĞAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleri ile sürekli yanımda bulunan ve yol gösteren, mesleki sorunlarımız ile yakından ilgilenen anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Mut Şafak'a, tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Yaşar Bedük'e, eğitim sürem boyunca heyecanından hiç bir şey kaybetmeyerek bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan değerli ve saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Sümer Baltacı, Prof. Dr. Kaan Aydos, Prof. Dr. Önder Yaman, Prof. Dr. Kadir Türkölmez, Prof. Dr. Tarkan Soygür, Prof. Dr. Çağatay Göğüş, Yar. Doç. Dr.Eriz Özden'e, alçakgönüllü ve örnek kişiliği ile akademik gelişimime de yön veren Doç. Dr. Berk Burgu, Doç. Dr.Ömer Gülpınar, Uzm. Dr. Evren SÜER, Uz. Dr. Mehmet İlker Gökce, Uz. Dr. Onur Telli'ye, her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan ve beni bugünlere getiren babam ve annem başta olmak üzere tüm aileme

Teşekkür ederim

Dr. Ferec EFENDİYEY

ÖZET

Amaç: Üst üriner sistemin ürotelyal kanserleri mesaneden ürotelyal kanserlerin gelişmesine neden olmaktadır (%25-47), (EAU kılavuz). Aynı zamanda karşı böbrekte de ürotelyal kanserin gelişmesine neden olarak hastanın hayat kalitesini ve yaşam beklentisini ciddi şekilde bozuyor. Bu çalışmada üst üriner TCC (transizyonel hücreli kanser)'ne bağlı mesane TCC'nin gelişmesini ön gören faktörleri tesbit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2011 Nisan 2014 yıllarında üst üriner sistem TCC'ne bağlı Nefroüretrektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplam hasta sayısı 56, bunlardan 47'si erkek, 9'u kadındır. Hastaların verileri retrospektif olarak tarandı.

Hastalar iki grupta incelendi:

- 1) Mesane TCC gelişen hastalar
- 2) Mesane TCC gelişmeyen hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda üst üriner sistem TCC tanısı için BT ürografi kullanıldı. BT ürografide üst üriner sistem TCC'si ile uyumlu bulgular olan hastalara nefroüretrektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi yapıldı. Hastalar postop 3. ayda, daha sonra yıllık sistoskopi kontroluna tabi tutuldu, mesane TCC gelişen hastalar kayıt edildi, aynı zamanda üst üriner sistem yıllık BT ürografi ile değerlendirildi. AÜSS tesbit etmek için klinik anamnez ve üroflometri esas alındı. Üst üriner sistem TCC'sine bağlı mesane TCC'si gelişen hastalarda yaş, cins, tümör lokalizasyonu, evresi, derecesi, boyutu, CIS varlığı, AÜSS varlığı ile mesane TCC'si gelişmesi arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca çalışmamızda nefroüretrektomiden geçen sürede, yıllara göre mesane TCC gelişme sıklığını araştırdık. Hastalar 4 ile 38 ay arasında takip edildiler. Değişkenler arasında ilişki araştırılırken Tek ve Çok

değişkenli analizler kullanıldı. İstatiksel değerlendirmede T-Testi, Chi-Square Testi kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya Kasım 2011 Kasım 2014 yıllarında üst üriner sistem TCC'ne bağlı nefroureterektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi yapılan hastalar dahil edildi. Toplam hasta sayısı 56, olup bunlardan 47'si erkek, 9'u kadındır. Çalışmaya dahil edilen 56 hastadan 30'unda (%53.6) mesane TCC gelişti, 26 (%46.4) hastada ise mesane TCC gelişmedi.

Mesane TCC gelişen hastalarda ortalama yaş 71.40 ± 7.6 , mesane TCC gelişmeyen hastalarda ise ortalama yaş 65.73 ± 7.1 olarak tesbit edildi. Tek değişkenli analizde artan yaş mesane TCC gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.006$).

Cinsiyet açısından yapılan tek değişkenli analiz sonucuna göre erkek hastaların %57.4 (27/47)'de, kadın hastaların ise %33.3 (3/9)'da mesane TCC gelişmiş. Cinsiyetin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0.277$).

Tümör lokalizasyonunun mesane TCC gelişmesine etkisini incelediğimizde renal pelvis lokalizasyonu olanlarda %54.2 (13/24), proksimal üreter lokalizasyonu olanlarda %0.0 (0/1), orta üreter lokalizasyonu olanlarda %33.3 (1/3) oranında mesane TCC geliştiğini tesbit ettik. Tümör lokalizasyonunun mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0.679$).

Tümör boyutunun mesane TCC gelişmesine etkisi araştırırken aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1. $1\text{ cm} <$ üst üriner TCC'de mesane TCC gelişme ihtimali %33.3 (5/15)
2. $1\text{ cm} >$ olanlarda ise %61.0 (25/41)

Tümör boyutunun mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testi'ne göre istatistiksel sınırdan anlamsız bulunmuş ($p=0.066$).

Tümör evrelerine baktığımızda Ta evresinde olan hastalarda mesane TCC gelişmemiştir (%0.0 (0/16)). T1 evresinde olan üst üriner sistem tümörlerinde %58.3 (14/24) oranında mesane TCC gelişmiştir. T2 evresinde olan tümörlerde ise bu oran %100 (15/15) olmuştur. T3 evresinde de mesane TCC gelişme oranı %100 (1/1) olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalarda T4 tümörler tesbit edilmemiştir. Tümör evresinin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuş ($p<0.001$).

Çalışmamızda tümör derecesi ile mesane TCC gelişmesi arasındaki ilişkini araştırırken aşağıdaki sonuçlara vardık:

1. Düşük dereceli üst üriner sistem tümörlerinde mesane TCC gelişme oranı %48.4 (15/31)
2. Yüksek dereceli tümörlerde ise bu oran %60 (15/25)

Tümör derecesinin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamsız bulunmuş ($p<0.386$).

Çalışmamızda aynı zamanda nefroüretarektomiden sonra geçen sürede, yıllara göre mesane TCC gelişme sıklığını araştırdık. Nefroüretarektomiden geçen süre mesane TCC gelişmesi açısından öngören faktör olmasa dahi postop dönemde hasta takip sıklığını belirlemek için önemlidir. Birinci yılsonunda 21 hastada, 2.yılsonunda ise 9 hastada mesane TCC gelişti, 3. yılsonunda ise hastalarada mesane TCC gelişmedi.

Çalışmamızda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) pozitif olan hastalarda mesane TCC gelişmesi oranlarını araştırdık. Aşağıdaki sonuçlara vardık:

1. AÜSS olan hastalarda mesane TCC gelişme oranı %91.3 (21/23)
2. AÜSS olamayan hastalarda ise bu oran %27.3 (9/33) olarak belirlendi.

AÜSS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca AÜSS'ı pozitif olan hastalarda

mesane TCC'i gelişme riski 10.5 (%91,3/%8,7) kat artmıştır (%95 CI 5.430-144.386).

CIS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.675$).

Sonuç: Yaşı 70'in üzerinde, ileri evreli, AÜSS'ları olan üst üriner sistem ürotelyal karsinom tanısı alan hastalarda ilk 2 yılda mesane TCC gelişme riski yüksektir. Bu nedenle bu hasta grubunu ilk 2 yılda yakın takip etmek ve AÜSS'nin araştırılmasının, AÜSS'ları var ise erken tedavi edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

ABSTRACT

Objective: Urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UUT) cause development of urothelial carcinomas of bladder (25-47%) (EAU Guidelines) and also urothelial carcinomas of the contralateral kidney and dramatical decrease in survival rates. In this study, we aimed to investigate factors predicting development of bladder TCC (transitional cell carcinoma) depending on upper urinary TCC.

Material and Method: Patients were performed simultaneous partial cystectomy and nephroureterectomy due to UUT TCC from November 2011 to April 2014 included in study. The participants were 47 male and 9 female, totally 47 patients. Patient datas were evaluated retrospectively.

Patients were examined in two groups:

- 1) Patients with bladder TCC
- 2) Patients without bladder TCC

CT urography was used for the diagnosis of upper urinary tract TCC in included patients. The patients had UUT TCC findings on CT urography were performed simultaneous partial cystectomy and nephroureterectomy. During follow up, patients had cystoscopy on postoperative 3. month, then annually; bladder TCC development was recorded and also, UUT was evaluated with CT urography annually. Lower urinary tract symptoms (LUTS) were detected based on clinical history and uroflowmetry. We investigated association of bladder TCC development risk with age, gender, tumor localisation, stage, grade, CSI presence, and LUTS presence in patients developed bladder TCC depending on UUT TCC. Also, we investigated bladder TCC development frequency according to years passed after nephroureterectomy. Follow up period was between 4 to 38 months. For the investigation of association between variables, we used univariate and multivariate

analyses. In statistical analysis, t-test and Chi-Square test were used; and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Bladder TCC developed in 30 of 56 patients (53.6%). Mean age of patients developing bladder TCC was 71.40 ± 7.6 , patients not developing bladder TCC was 65.73 ± 7.1 . In univariate analysis, increasing age was statistically significant for bladder TCC development ($p < 0.006$). The effect of gender ($p=0.277$), tumor localisation ($p=0.679$) and tumor grade ($p<0.386$) in bladder TCC development were statistically insignificant according to Chi-Square Test. The effect of tumor size in bladder TCC development was in significance border but still statistically insignificant according to Chi-Square Test ($p=0.066$). The effect of tumor stage in bladder TCC development was statistically significant according to Chi-Square Test ($p<0.001$).

In our study, we investigated bladder TCC development frequency according to years passed after nephroureterectomy, also. Although the time passed after nephroureterectomy is not a predicting factor for bladder TCC development, it is important to determine frequency of follow up visits in postoperative period. At the end of the first year 21 and second year 9 patients developed bladder TCC. None of the patients developed bladder TCC at the end of third year. The effect of LUTS in bladder TCC development was statistically significant according to Chi-Square Test ($p<0.001$). Also, bladder TCC development risk of patients with LUTS increased 10.5 times (91,3% vs 8,7%; 95% CI 5.430-144.386). The effect of CIS in bladder TCC development were statistically insignificant according to Chi-Square Test ($p<0.675$).

Conclusion: Patients older than 70 years old, with advanced staged UUT urothelial carcinoma and LUTS has a high risk to develop bladder TCC in first 2 years. Therefore, we suggest close follow up in first 2 years and investigation of LUTS; and if they present early treatment of them, also.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TEMEL VE KLİNİK BİYOLOJİ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Irk ve Cinsiyet	3
2.1.3. Mesane kanserinden sonra üst üriner sistem tümörlerinin gelişmesi	4
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.5. Tümörlerin Lokasyon ve Dağılımları.....	7
2.1.6. Metastaz ve Kas invazyonunun gelişmesi.....	8
2.1.7. Yayılma yolları.....	8
2.1.8. Patoloji	9
2.1.9. Normal üst üriner sistem mukozası	9
2.1.10. Anormal Ürotelyum	10
2.1.11. Prognostik faktörler.....	14
2.2. TEŞHİS	16
2.2.1. Klinik belirtiler	16

2.2.2. Radyolojik Değerlendirme	16
2.2.3. Sitoskopi.....	17
2.2.4. Üreteroskopik değerlendirme ve biopsi	18
2.2.5. Antegrade Endoskopi	19
2.2.6. Sitolojinin rolü.....	19
2.3. EVRELEME.....	19
2.3.1. TNM Evreleme sistemi	19
2.4. TEDAVİ	20
2.4.1. Segmental rezeksiyon.....	22
2.4.2. Psoasa Çekme (Psoas Hitch).....	23
2.4.3. Mesaneden Flep Çevirme (Boari Flep)	25
2.4.4. Primer Üreteroneosistostomi.....	26
2.4.5. İleal Üreter.....	27
2.4.6. Renal Ototransplantasyon	28
2.4.7. Takip.....	29
2.4.8. Pyelotomi	31
2.4.9. Parsiyel nefrektomi	32
2.4.10. Üreterorskopi ve tümör ablasyonu	36
2.4.11. Teknik.....	36
2.4.12. Biyopsi ve rezeksiyon	38
2.4.13. Perkütan yaklaşım	39
2.4.14. Teknik.....	40
2.4.15. Nefrostomi traktının oluşturulması	40
2.4.16. Adjuvant tedaviler	41
2.4.17. BCG tedavisi	41
2.4.18. Hasta Pozisyonu	43
2.4.19. Cerrahi Aşamalar.....	43
2.4.20. Radikal Nefrektomi	43

2.4.21. Lenf nodu disseksiyonu.....	44
2.4.22. Üreterektomi ve Mesane <i>Cuff</i> Eksizyonu.....	45
2.4.23. Komplikasyonlar	47
2.4.24. Prognoz.....	47
3.GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. HASTA SEÇİMİ	51
3.2. İSTATİKSEL TESTLER ve ANALİZ.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. YAŞ	52
4.2. CİNSİYET	53
4.3. TÜMÖR LOKALİZASYONU.....	54
4.4. TÜMÖR BOYUTU	55
4.5. TÜMÖR EVRESİ.....	56
4.6. TÜMÖR DERECEŚİ	57
4.7. NEFROÜRETEREKTOMİDEN GEÇEN SÜRE	58
4.8. ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI (AÜSS).....	59
4.9. CİS.....	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	65

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1. Yaş ve Mesane TCC Gelişmesi Arasındaki İlişki	52
Tablo 4.2. Cinsiyet ve Mesane TCC Arasındaki İlişki	53
Tablo 4.3. Tümör Lokalizasyonu İle MesaneTCC Arasındaki İlişki	54
Tablo 4.4. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki	55
Tablo 4.5. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki	56
Tablo 4.6. Tümör Derecesi ile MesaneTCC Arasındaki İlişki	57
Tablo 4.7. Nefroüretrektomiden Geçen Yıllara Göre MesaneTCC Gelişime Oranları	58
Tablo 4.8. Alt Üriner Sistem Semptomları Pozitif Olan Hastalarda Mesane TCC Gelişimine Oranları	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Renal Pervis ve Üreter Duvarının Transver Görünümü.....	10
Şekil 2.2.	Bu flekil medullar pyramidin sonunda bulunan birkaç kolektör duktusu göstermekte. Renal pelvisin transizyonel epiteli üreter ve mesane ile birlikte devam eder.....	12
Şekil 2.3.	Düz kas tabakasının kapattığı epitelyum altında göze çarpan konnektif doku spesmeni.....	13
Şekil 2.4.	A ve B, Üreterin çapraz kesit Trasnsizyone epitelle ör-tülü düzensiz üreter lümeni	12
Şekil 2.5.	Üriner traktın mukozasını oluşturan transizyonel epitelyum ve gevşek konnektif doku.	13
Şekil 2.6.	Gibson insizyonu.....	22
Şekil 2.7.	Üreterin oblik kesilmesi ve dikilmesi.....	22
Şekil 2.8.	Spatülasyon	24
Şekil 2.9.	Göbek altı median insizyon.....	24
Şekil 2.10.	Mesanenin açılması.....	24
Şekil 2.11.	Mesanenin psoas tendonuna itilmesi.....	24
Şekil 2.12.	Mesanenin psoas tendonuna tespit edilmesi	25
Şekil 2.13.	Boari flep.....	29
Şekil 2.14.	Üreterovezikal anastomozun yapılması	29
Şekil 2.15.	Ekstravezikal anastomoz.....	30
Şekil 2.16.	İntarvezikal anastomoz.....	30
Şekil 2.17.	Simfizis pubisten ksifoide orta hat insizyonu	30
Şekil 2.18.	Hazırlanan ileumun	30
Şekil 2.19.	A. İleo-pelvik anastomoz, B. Üretero-ileal anastomoz	31

Şekil 2.20. Veziko-intestinal anastomozun içten yapılması B. Dıştan yapılması	31
Şekil 2.21. Flank pozisyon	32
Şekil 2.22. Tümörlü renal pelvisin açılması.....	34
Şekil 2.23. Parsiyel nefrektomi için arter ve venin askıya alınıp polar arterin kesilmesi.....	34
Şekil 2.24. Bistürinin tersi ile parankimin ayrılması.....	35
Şekil 2.25. Bistürinin tersi ile parankimin ayrılması.....	35
Şekil 2.26. Kapanmış infundibulum ve parankimin yaklaştırılması	35
Şekil 2.27. Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında üreteroskopik biyopsi ve tedavi ((A) basket, (B) rezeksiyon ve (C) lazer) yaklaşımı.....	39
Şekil 2.28. Renal toplayıcı sistemdeki TCC nin tedavisinde perkütan uygulama tekniği.	42
Şekil 2.29. Ürotelyal karsinom üst üriner sistemin herhangi bir yerini tutabilir.....	46
Şekil 2.30. Böbreğin çıkarılması için yapılacak pozisyon ve cilt insizyonu	46
Şekil 2.31. Lenfadenektomi uygulanması gereken alan.....	47
Şekil 2.32. Distal üreter ve mesane cuff eksizyonu için cilt insizyonu.....	48
Şekil 2.33. Üreterin damarlarla ilişkisi.....	48
Şekil 2.34. İntravezikal cuff eksizyonu	49
Şekil 2.35. Eksizyonel materyal	49
Şekil 2.36. Tedavi Algoritması	50

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1. Yaş ve Mesane TCC Gelişmesi Arasındaki İlişki	53
Grafik 4.2. Cinsiyet ve Mesane TCC Arasındaki İlişki	54
Grafik 4.3. Tümör Lokalizasyonu İle MesaneTCC Arasındaki İlişki.....	55
Grafik 4.4. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki.....	56
Grafik 4.5. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki.....	57
Grafik 4.6. Tümör Derecesi ile MesaneTCC Arasındaki İlişki.....	58
Grafik 4.7. Nefroüretrektomiden Geçen Yıllara Göre MesaneTCC Gelişime Oranları	59
Grafik 4.8. Alt Üriner Sistem Semptomları Pozitif Olan Hastalarda Mesane TCC Gelişimine Oranları.....	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Munoz JJ, Ploeg M ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışma sonuçlarına göre ürotelyal karsinomlar prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra 4. sıklıkta raslanmaktadır (4,5). Mesane kanserlerinin %90-95'i ürotelyal karsinomlarıdır. Rouprêt M, Ploeg M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst üriner sistem karsinomlarının (ÜÜSÜK) da %90-95'i ürotelyal karsinomlardır (1,5). ÜÜSÜK tüm üriner sistem ürotelyal karsinomlarının %5-10'u oluşturmaktadır (4,6) ve tanı anında %60 invaziv olmaktadır. Mesane ürotelyal karsinomları ise tanı anında %15-25 oranında invazivdir (13, 4). ÜÜSÜK 7-8. dekatlarda pik yapar. Cinsiyet yönünden bakıldığında erkek /kadın oranı 3/1'e olduğu tesbit edilmiştir (15,16). ÜÜSÜK'da mesane ürotelyal kanserlerinin gelişme oranı %22-47'dir (8-10).

Üst üriner sistemin ürotelyal kanserleri mesaneden ürotelyal kanserlerin gelişmesine neden olmaktadır (%25-47 arasında) (EAU kılavuz). Aynı zamanda karşı böbrekte de ürotelyal kanserin gelişmesine neden olarak hastanın hayat kalitesini ve yaşam beklentisini ciddi şekilde bozuyor. Bu çalışmada üst üriner TCC (transizyonel hücreli kanser)'ne bağlı mesane TCC'nin gelişmesini ön gören faktörleri tesbit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TEMEL VE KLİNİK BİYOLOJİ

Üst üriner sistem tümörü kalikslerden distal üretere kadar üriner yolun iç yüzeyinden gelişen herhangi bir neoplastik bir büyüme olarak tanımlanıyor. Bu tümörler mesanenin ürotelyal karsinomlarına benzer davranışlar sergileyebilirler ama aynı zamanda onları bu tümörlerden ayıran birçok karakteristik özellikleri vardır. Mesela mesane ürotelyal kanserlerinin aksine üst üriner yol kanserleri göreceli olarak daha az yaygındır ve birçok ailesel sendrom ile ilişkilidir. Onları direkt olarak görüntülemek ve topikal terapilerle onlara ulaşmak daha zordur, kas kalınlığı ve diğer faktörler bakımından üst ve alt üriner yol arasındaki anatomik farklılık olduğundan farklı prognozları olabilir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Renal pelvisi ve üreteri tutan üst üriner sistem ürotelyal tümörleri göreceli olarak nadirdir, bütün renal tümörlerin %5-7'sini ve bütün ürotelyal tümörlerin yaklaşık %5-10'nu teşkil ediyor (Fraley, 1978; Melamed ve Reuter 1993, Jemal ve ark., 2004). Genel olarak renal pelvis tümörleri ayrı ayrı bildirilmediği için dünya çapındaki istatistikler temel olarak ülkeler arasında değişmektedir ve yeterli doğrulukta değildir. Lakin en yüksek insidans, bütün renal kanserlerin %40'nı oluşturan ürotelyal kanserlerin görüldüğü Balkan ülkelerinde tesbit edilmiştir.

Bütün ürotelyal neoplazmların küçük bir oranını teşkil etmesine rağmen üst üriner yolun ürotelyal tümörlerinin görülme sıklığı artmaktadır (McCarron ve ark., 1982, Richie, 1988; Williams, 1991; Herr, 1998; Messing ve Catalona, 1998; Munoz ve Ellison, 2000; David ve ark., 2009). Üst yol tümörlerinin zirve insidansı yıllık 75

ve 79 yaşları arasında 100.000'de 10 oranında ortaya çıkar. Senkronik bilateral ürotelyal üst üriner yol tümörleri oldukça nadirdir (Holmang ve Johansson, 2004).

1960'larda phenacetin içeren analjeziklerin kullanımının yasaklanmasına binaen bilateral tiplerin görülmesinde azalma izlenmiştir. 1970 ve 1996 yılları arasında Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün sağ kalım, epidemiyoloji ve sonuç (SEER) veri tabanından alınan bilgilerin değerlendirilmesi toplam 9057 vakanın 5379'unun renal pelvis, 3678'nin üreter kanseri olduğunu gösterdi. Yıllık insidans oranlarının kıyaslanmasıyla üreteral neoplazilerde 100.000'de 0.69'dan, 0.73'e artış saptandı, ancak renal pelvis tümörlerinin insidansında bir artış görülmedi. Ek olarak in-situ neoplazilerin oranında %7.2-23.1 kadar artış görüldü. SEER veri tabanına dayanarak ABD'de üreteral ve renal pelvis tümörlerinin insidansı sırasıyla 1985'den 1994'e kadar yıllık 100.000'de 0.73 ve 1.0'dir (Munoz ve Ellison, 2000). Hastalığa spesifik 5 yıllık sağ kalım genelde %75 ve sırasıyla in-situ, lokalize, bölgesel ve uzak metastazı olan hastalar için %95, %88.9, %62.5 ve %16.5 idi. Üst üriner sistem tümörlü hastaların sağ kalımdaki bu artışta birçok faktörün rolü vardır.

Üst yol ürotelyal tümörleri otopside nadiren teşhis edilir ama bunun yerine hastanın hayatta olduğu dönemde ciddi klinik semptomlar izlenebilir (Resseguie ve ark., 1978). Aynı zamanda popülasyon yaşlandıkça üst yol tümörlerinin insidansı artmaktadır. Üst yol tümörleri 40 yaşlarından önce nadiren bulunur ve ortalama prezantasyon yaşı 65'dir (Anderstrom ve ark., 1989). Sonuç olarak son 20 yılda üreteral kanserlerin ABD'deki insidansı az da olsa artmıştır.

2.1.2. Irk ve Cinsiyet

Erkeklerde kadınlara göre üst üriner sistem tümörlerine üç kat daha fazla raslanıyor (Greenlee ve ark., 2000). Ek olarak beyazlarda Afro-Amerikanlara göre üst üriner sistem tümörleri gelişmesi iki kat daha fazla görülmektedir (Greenlee ve ark., 2000). Diğer yandan SEER verileri hastalığa spesifik yıllık mortalitenin siyahlarda beyazlardan (%7.4 vs. %4.9), ve kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu gösteriyor (%6.1 vs. %4.4) (Munoz ve Ellison, 2000). Mesane kanserinde

olduğu gibi üst üriner yol kanseri gelişenlerde kadınların ölüm oranı erkeklere göre %25 daha fazladır (Greenlee ve ark., 2000).

2.1.3. Mesane kanserinden sonra üst üriner sistem tümörlerinin gelişmesi

1973-1996 yılları arasındaki SEER verilerine dayanarak, Rabbani ve ark. (2001) uygun takiple 91245 mesane kanseri vakasının 657'sinde üst üriner sistem kanserleri geliştiğini bildirdiler (medyan 4.1 yıl). Beyaz erkek ve kadınlar için üst üriner yol tümörleri gelişmesi için göreceli risk iki yıl ve ondan daha önce %64.2 ve %75.4, 2-5 yıl arası %44.3 ve %40.5 on yıldan daha fazlası için %43.2 ve %22.2'dir. Bu yazarlar üst üriner sistem kanserinin insidansının uzun dönem takipte stabil olduğunu ve üst üriner sistem kanserlerinde sağ kalımın uzun bir periyod için yüksek olduğunu belirttiler. Üst üriner sistem tümör nüksünün insidansı in-situ karsinomlu hastalarda noninvaziv papiller TCC'li hastalara göre daha yüksek olduğu gösterildi (Solsona ve ark., 1997; Premoli ve ark., 2006; Slaton ve ark.,1999). Üst üriner sistem tümör nüksleri T1 evresinde, yüksek gradeli (HR 2.16) ve trigonal veya periüreteral yerleşimli hastalarda daha yüksektir (Wright ve ark., 2009). Patolojik değerlendirmede nüksün yüzeysel olması (Ta, T1, Tis) ve sadece distal üreterde ortaya çıkması daha muhtemeldir (%47), fakat bu bulgu bütün serilerde bildirilmemiştir. Herr ve ark. (1996) Calmette-Guerin basili ile tedavi edilmiş Ta, T1 ve Tis mesane kanserli hastalarda 7.3 yıllık takip sonunda üst yol nüksleri oranının %21, çoğunluğunun invaziv olduğunu ve nükslü hastaların %38.8'nin üst üriner sistem kanseri sebebiyle öldüğünü bildirdiler.

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Balkan nefropatisi Balkan ülkelerinde ortaya çıkan dejeneratif interstisyel nefropati ile karakterizedir. Etkilenen aileler daha yüksek üst üriner yol TCC in insidansını sergiler, bazı bölgelerde etkilenmemiş bireylerde 100 ile 200 kat daha yüksektir (petkovic 1975). Tümörler genellikle düşük dereceli ve diğer nedenlerle

oluşan üst yol TCC'sine göre daha sıklıkla multiple ve bilateraldir (Radovanovic ve ark., 1985). Balkan nefropatisi aileseldir ama henüz tanımlanamamış çevresel bir etiyolojik özellik gösterdiğinden tamamen kalıtsal değildir. Son çalışmalar besin içinde aristolohik aside maruz kalmanın sorumlu olabileceğini gösterir (Grollman ve ark., 2007). İlginç bir biçimde evden erken ayrılan aile üyeleri etkilenmeyebilmektedir (Radvonovic ve ark., 1985). Bütünüyle bu sendromun insidansı azalmaktadır. (Stefanovic ve ark.,2008). Lakin T3 ya da T4 hastalıklı 3 cm'den daha büyük tümörlü kadınlarda daha kötü sonuçlar hala görülmektedir (Dragecevic ve ark., 2007).

Hastalık sigara içenlerde içmeyenlere göre üç kat daha fazla izlenir. Bu uzun dönem (45 yıl ya da daha fazla) sigara içicileri için 7.2 kata kadar yüksek bir oranla doza bağlı bir risk olarak ortaya çıkar (McLaughlin ve ark., 1992). Sigarayı bırakan kişilerde sigara öyküsü olmayanlara kıyasla iki kat artmış bir risk vardır. Buna ek olarak sigara sebebiyle oluşan risk renal pelvik tümörlerden ziyade üreteral tümörlere daha sık yol açar.

Kahve tüketimi. Günlük 7 fincandan daha fazla kahve tüketen bireylerde normale göre 1.8 oranında göreceli bir risk tanımlanmıştır (Ross ve ark., 1989) ancak sigara içiminin kontrolünden sonra risk 1.3'e düşmüştür.

Analjezikler. Analjezik suistimali üst üriner yol kanseri için iyi belgelendirilmiş bir risk faktörüdür (Johanson ve ark., 1974; Morrison, 1984; McCredie ve ark., 1986). Bir çalışmada renal pelvik tümörlü hastaların %22'si ve üreteral tümörlü hastaların %11'nde yaklaşık 2 yıllık bir latent periyotla analjezik suistimali öyküsü bildirilmiştir (Steffens ve Nagel 1988). Renal papiller nekroz ve fenasetin tüketimi bağımsız fakat sinerjistik bir risk faktörü olarak ortaya çıkar. Ayrı ayrı sırasıyla 6.9 ve 3.6 gibi bir göreceli risk faktörüyle sonuçlanırken birlikte risk 20 kat artar (McCredi ve ark., 1986). Fenasetinin analjezik nefropatisinde en iyi tanımlanmış etken ajan olmasına rağmen birçok hasta kafein, kodein, asetaminofen ve aspirin ya da diğer salisilatları içeren kombine preparatları aldıklarını bildirmişlerdir (de Broe ve Elseviers, 1998). Analjezik suistimali ile ilgili histolojik bulgular bazal membran kalınlaşmasını (patognomonik) ve papiller skarlaşmayı içerir. Bazal membranın kalınlaşması üst üriner sistem tümörlü hastaların %15'inde gösterilmiştir.

Bu özellik doktoru analjezik suistimalinin kontralateral tutulum riski olduğuna dair uyarmalıdır (Palvio ve ark., 1987). Skuamoz metaplazi ya da skuamoz kanser gelişimi olmamasına rağmen papiller skarlaşmanın derecesi tümörün evresiyle yakından ilişkili gibi görünmektedir (Stewart ve ark., 1999).

Arsenik. Artezyen kuyularında içme suyundaki fazla inorganik arsenik dünyanın belli bölgelerinde büyük bir sağlık tehlikesi oluşturmaktadır. (Tan ve ark., 2008). Güney batı Tayvan'da kronik arsenik maruziyeti ekstremitelerin kuru gangrenine sebep olan kara ayak olarak bilinen bir çeşit periferik vasküler hastalıkla ilişkilidir. Tayvan'ın bütün bölgelerinde üst yol üriner sistem tümörleri için artmış bir risk vardır. Bu tümörler aynı evre ve grade'li diğer üst üriner sistem tümörlerine benzer şekilde seyrederler, lakin dünyanın diğer bölgelerinde görülen erkek predominansına karşın bu bölgede üst yol tümörlerinde belirgin bir kadın dominansı vardır. Bazıları kadınların yemek pişirirken kaynayan suyun buharındaki arsenik dumanına maruz kalmaları ile ilişkilendirmişlerdir. Eğer bu doğrudur yüksek arsenik içeren içme suyu alımı ve aynı zamanda inhalasyonun riski artırdığını gösterir.

Meslek. Kimya, petrol, plastik endüstrisinde, taş kömürü ve kok kömürüne maruz kalan şahıslarda 4 kat ve asfalt ya da katrana maruz kalanlarda 5.5 kat fazla göreceli risk tanımlanmıştır (Jensen ve ark., 1988). Anilin boyalar, beta-naftilamin ve benzidin etken ajanlar olarak gösterilmiştir ve tümörler maruziyetten sonra uzun aralıklarda ortaya çıkabilir (15 yıla kadar veya daha fazla).

Kronik Enflamasyon, Enfeksiyon Kemoterapik Ajanlara Maruziyet. Skuamoz hücreli karsinom gelişimi (daha az yaygın olarak adeno karsinom) üriner taş ve obstrüksiyon ile ilişkili kronik bakteriyel enfeksiyonla ilgili olduğu gösterilmiştir (Godec ve Murrah, 1985; Spires ve ark.,1993). Ek olarak siklofosfamid ve diğer alkile edici ajan maruziyeti de aynı zamanda riski artırmaktadır (Brenner ve Schellhammer 1987).

Kalıtım. Birçok ailesel sendrom üst üriner sistem TCC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Frischer ve ark., 1985; Orphali ve ark.,1986; Lynch ve ark., 1990).

2.1.5. Tümörlerin Lokasyon ve Dağılımları

Üreteral tümörler distalde proksimal kısımdan daha çok görülür. Bütünüyle üreteral tümörlerin yaklaşık %70'i distal üreterde, %25'i orta üreterde ve %5'i proksimal üreterde ortaya çıkar (Anderstrom ve ark., 1989; Messing ve Catalo- na, 1998). Senkronik ya da metakronik bilateral tutulum sporadik üst yol TCC'lerinin %1.6-6.0'nda ortaya çıkar (Babaian ve ark., 1980; Murphy ve ark., 1981; Kang ve ark., 2003). Üst üriner sistem tümürlü hastalarda birçok bildiride gösterilen 5 yıl içerisinde %15-%75 mesane kanseri gelişimine neden olmaktadır. (Kakizoe ve ark., 1980; Huben ve ark., 1988; Anderstrom ve ark., 1989; Hisataki ve ark., 2000; Miyake ve ark., 2000; Kang ve ark., 2003). Metakronik mesane tutulumunun yüksek insidansı rutin mesane gözetiminin uygulanması gerektiğini gösterir. Mesane kanseri tedavisinden sonra üst yol kanserleri gelişmesinin yüksek bir ihtimal olduğunu öngördüğü bildirilen risk faktörleri evre, grade, mesanedeki tümörlerin çokluğu BCG tedavisinden sonra mesanede karsinoma in-situ nüksü bulunması ve bir üretral orifise yakın ortaya çıkan mesane kanserlerinin varlığını içerir (Zincke ve ark., 1984; Herr ve ark., 1992; Hudson ve Herr, 1995).

Gecikmiş nüks, renal pelvistense üreterde daha yaygındır ve daha erken ortaya çıkar (40'a karşı 67 ay) Mesanenin in-situ karsinomu için BCG ile tedavi edilen hastalarda üst üriner yol kanseri daha da yaygındır (vakaların yaklaşık %30'u) ve özellikle hastalığı BCG'ye dirençli olanlarda daha distalde ortaya çıkar (distalde, jukstavezikal ve üreterin intramural kısımları). Bu sebeple yüksek riskli mesane kanseri vakalarında (yüksek grade, T1 hastalığı veya in-situ karsinom), üst üriner yolun görüntülenmesi rutin takibin bir parçası olarak yılda bir kez yapılmalıdır (Herr ve ark., 1996). Üst yol ürotelyal kanseri sıklıkla kötü prognoz gösterir. Üst yol TCC'li hastaların yaklaşık %19'u başlangıçta metastatik hastalıkla ortaya çıktığı bildirilmiştir (Akaza ve ark., 1970). Birçok çalışma renal pelvik tümörlerin üreteral kanserlere göre daha iyi bir prognozu olduğunu ve 5 yıllık hastalığa spesifik ve nüksüz sağkalımın daha iyi olduğunu gösterdi (Park ve ark., 2004). Üst sistem tümörlerinin prognozu temel olarak tümörün evresiyle ve tümörün grade'i ile ilişkili görünmektedir. Bir seride 5 yıllık sağ kalım Ta ve Tis için %100, T1 için %97, T2 için %72.6 ve T3 tümörleri için %40.5 olarak belirlenmiş, bu serideki çoklu değişken

analizi tümör evresinin ($P=.0001$) ve hastanın yaşının ($P=.042$) sağkalımın tek istatistiki olarak önemli öngörü faktörü olabileceğini göstermiştir (Hall ve ark., 1998).

2.1.6. Metastaz ve Kas invazyonunun gelişmesi

Muhtemelen, renal pelvis ve üreterin ince kas tabakası mesane kanserlerinin aksine üst yol tümörlerinin invazyonuna daha erken izin verir (Jummings, 1980; Richie, 1988). Yeni bir çalışmada üst yol tümörlü 164 hasta mesane kanserli 2197 hasta ile kıyaslandı. Yüksek gradeli ve derin invaziv TCC, üst yol tümörlülerin %39.5'ine karşılık mesane kanserlilerin %28.2'sinde ortaya çıktı (Stewart ve ark., 2005). Renal pelvis tümörlerinin üreteral tümörlere göre daha iyi prognozlu olması çevresindeki parankimal doku koruması ile ilişkilidir. 97 hastanede tedavi edilen 611 hastalı büyük bir seride evre 3 renal pelvis ve üreteral tümörlü hastaların sağ kalım oranı sırasıyla %54 ve %24 olarak rapor edilmiştir. (Guinnan ve ark., 1992).

2.1.7. Yayılma yolları

Üst üriner yolun TCC'leri, renal parankime veya çevre yapılara direk invazyon, lenfatik ve vasküler yolla yayılır. Yüksek gradeli tümörlerin invazyona büyük bir eğilim gösterdiği ve lenfatik yayılım %77 ve vasküler yayılım %83 oranında saptanmıştır.

Epitelyal. Epitelyal yayılım hem antegrad (en yaygın) ve retrograd şekilde ortaya çıkabilir. Antegrad ekim inkomplet üreterektomi ve nefrektomi sonrasında bir üreteral stump'ın in-situ bırakıldığı hastalarda nüksün yüksek insidansı için en olası açıklama olarak düşünülmektedir (Johnson ve Babaian, 1979).

Lenfatik. Üst üriner yoldan lenfatik yayılım paraaortik, parakaval ve ipsilateral common ilyak ve pelvik lenf nodlarına uzanır (Batata ve Grapstalt, 1976). Elbette bu yayılım primer tümörün lokasyonuna bağlıdır ve primer tümörün

invazyonunun derinliği ile direkt ilişkilidir. Lenfadenektominin rutin olarak uygulanıp uygulanmaması gerektiği ve kapsamı tartışmalıdır (Nakazono ve Muraki, 1993; Komatsu ve ark., 1997). Bir nefroüreterektomi ve lenf nodu diseksiyonu serisinde Secin ve ark. (2005) vakaların %25'inde pozitif lenf nodu bildirmiştir (örneklenmiş lenf nodu ortalama sayısı, 7.3; aralık 1-17). Hastalıktan ölüm N1-2 grubundaki %66.7 ile kıyasla N0 tümörlü hastalar için %25'tir ($P<.001$). Bir seride preoperatif görüntüleme çalışmalarında şüpheli lenf nodlarının bulunması çoklu değişkenli analizde lenf nodu metastazının bulunması için tek preoperatif öngörü unsuruydu ($P<.02$).

Hematojen. Üst yol tümörlerinden hematojen metastazın en yaygın yeri karaciğer, akciğer ve kemiktir (Batata ve ark., 1975). Çok nadir olmasına rağmen renal venlere ve vena kavaya direk yayılım renal pelvik tümörlerde orataya çıkabilir (Jitsukawa ve ark., 1985; Geiger ve ark., 1986).

2.1.8. Patoloji

Üst yol tümörlerinin büyük bir çoğunluğu ürotelyal kanserlerdir. Bunların büyük çoğunluğu transisyonel hücre orijinlidir; yassı hücre kanserleri ve adenokarsinomlar küçük bir azınlığu temsil eder (Bennington ve ark., 1975; Vincente ve ark., 1995; Flanigan ve Kim, 2004).

2.1.9. Normal üst üriner sistem mukozası

Üst üriner yolun ürotelyal döşemesi mesaneye çok benzerdir. Epital tabaka kaliks seviyesinden distal üretere kadar devam eder.

Renal Pelvis ve Kaliksler. Kalis ve pelvisin duvarları fibröz bağ doku ve iki katlı düz kas tabakası içerir ve iç yüzeyleri transisyonel epitelyumla döşelidir (Dixon ve Gosling, 1982) (Şekil 1 ve 2). İnce kas tabakaları minör kalislerlerden orijinlenir ve spiral, helikal bir düzen oluşturur.

Üreter. Üreterin duvarı mukoza, submukoza, kas ve adventisya katmanlarından oluşmuştur. Kas tabakası iç longitudinal, orta sirküler, dış longitudinal olarak seyreder. Dış kas tabakası dışarıdan gevşek bağ dokusundan yapılma ve kan damarları ve lenfatikleri içeren seroza ile çevrilidir (Hanna ve ark., 1976; Notley, 1978), (Şekil 3-5).



Şekil 2.1. Renal Pervis ve Üreter Duvarının Transver Görünümü

2.1.10. Anormal Ürotelyum

Metaplazi ve Displazi. Birçok çalışma üst yol ürotelyal kanserlerinin hastaların önemli bir miktarında histolojik değişiklikler yoluyla hiperplaziden displaziye ve in- situ karsinoma ilerlediğini gösterir (Heney ve ark., 1981; McCarron ve ark., 1982). İn-situ karsinom bölgesel olabilir ve böbreğin toplayıcı kanallarının proksimaline kadar uzanabilir (Mahadeviya ve ark., 1983). Daha şiddetli ürotelyal displastik değişiklikler distal üreter ve mesanede tümör nüksü için daha büyük bir risk ve kötü prognozla ilişkilidir.

Transisyonel Hücre Karsinomu. TCC, papiller ya da yüzeyel lezyonlar, multifokal ya da unifokal olabilen üst üriner yol tümörlerinin %90'nını teşkil ediyor. Histolojik incelemede bu lezyonlar mesane TCC'lerine benzerdir, fakat üreter ve

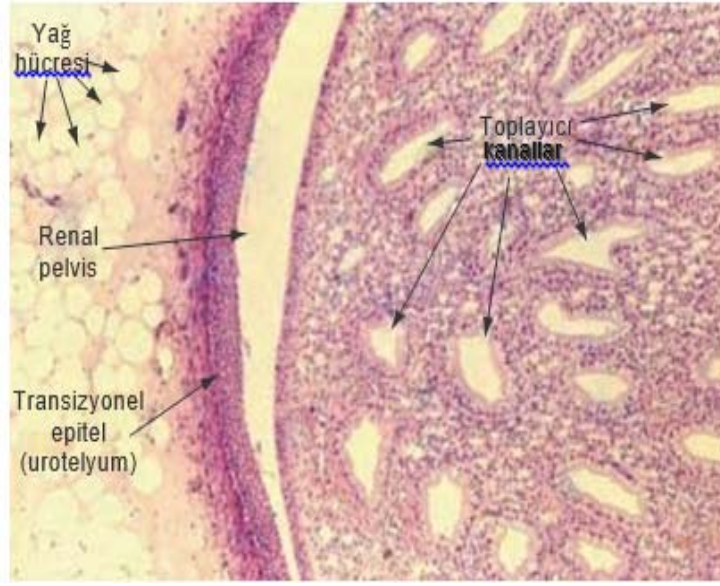
renal pelvisin kas tabakasının inceliğine bağılı erken olarak kas tabakasına doğıru invazyon yapabilir. Mesane de olduğı gibi in-situ karsinomun tanımlanması özellikle zor olabilir ve görünüşü beyazımsı plaklardan epitel hiperplazisine artmış submukozal vaskülerite nedeniyle kadifemsi kırmızı görünümüne kadar değışebilir (Melamed ve Reu ter, 1993). Kas, renal parankime ya da adventisyal dokuya invazyon, üst yolun kas kaplamasının ince olması nedeniyle daha erken ve sıklıkladır.

Non-transisyonel Hücre Karsinomu. Üst yolun non -TCC'leri benignen yüksek derecede maligne kadar geniş spektrumlu değışiklik gösteren lezyonlardır. En yaygın görüleni yassı hücre karsinomları ve adeno karsinomlardır.

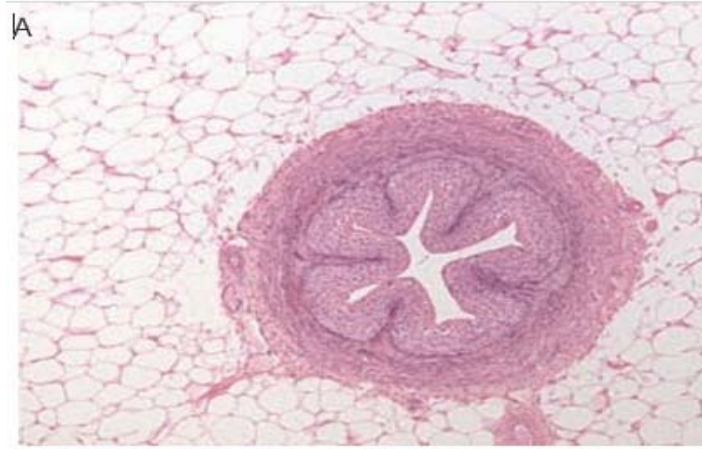
Yassı Hücreli Karsinomlar. Yassı hücreli karsinomlar üst üriner yol kanserlerinin %0.7'- %7.0'ni teşkil ediyor (Babaian ve Johnson 1980, Blacker ve ark., 1985). Bunlar sıklıkla kronik inflamasyon ve enfeksiyon ya da analjezik suistimali ile ilişkilidir (Stewart ve ark., 1999). Bu tümörler üreterdense renal pelviste 6 kat daha sıklıkla ortaya çıkar ve genellikle orta-kötü derecede diferansiye tümörlerdir ve ortaya çıktğı sırada invaziv olması daha olasıdır.

Adenokarsinomlar. Adenokarsinomlar bütün renal pelvik tümörlerin %1'inden daha azını oluşturur ve tipik olarak uzun süreli obstrüksiyon, inflamasyon ya da üriner kalkül ile ilişkilidir (Stein ve ark., 1988; Spires ve ark.1993). Bu tümörler tipik olarak ilerlemiş evre ve kötü bir prognoz gösterir.

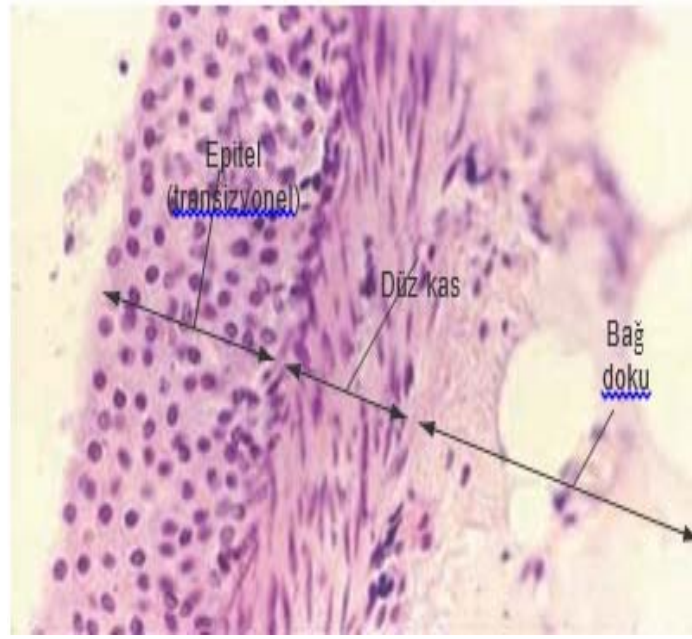
Mikropapiller Varyant. Bu histolojik alt tip üst üriner yolda pek nadirdir. Holmang ve ark. (2006) üst üriner yolda bu antiteye sahip 26 hasta tanımladı. 22 hastanın ilk anda evre T3 hastalığı vardı ve in-situ karsinom ve lenfovasküler invazyon, sırasıyla vakaların %64 ve %81'inde gözlemlendi. 5 yıllık sağ kalım %26.9'du ve bütün hastalığa spesifik mortalite %77 idi.



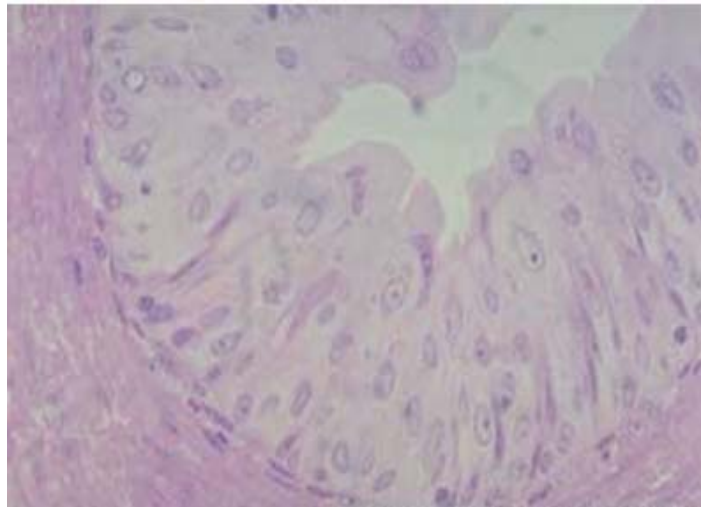
Şekil 2.2. Bu flekil medullar pyramidin sonunda bulunan birkaç kolektör duktusu göstermekte. Renal pelvisin transizyonel epiteli üreter ve mesane ile birlikte devam eder.



Şekil 2.4. A ve B, Üreterin çapraz kesit Trasnsizyone epitelle ör-tülü düzensiz üreter lümeni. Epitel altında konnektif doku tabakası ve onun altında 3 katlı düz kas tabakası iç longitudinal, orta sirküler ve difldüz longitudinal (A, © 1999, Rector & Visitors of the University of Virginia).



Şekil 2.3. Düz kas tabakasının kapattığı epitelyum altında göze çarpan konnektif doku spesmeni



Şekil 2.5. Üriner traktın mukozasını oluşturan transizyonel epitelyum ve gevşek konnektif doku. Transizyonel epitelyum yüzeyde nonkeratinize stratifiye sqaumoz epitele enzer. Fakat epitelyum hücreleri yüzeye yaklaşınca düz değil kuboittir. Transizyonel epitel stratifiye epitelle karakterize olup en apikal hücrelerin çapları yuvarlaklaşıp genişler. Bu idrarın lümen yüzeyini arttırabilmesi için tasarlanmıştır (© 1999, Rector & Visitors of the University of Virginia).

2.1.11. Prognostik faktörler

Evre. Evre güncel olarak üst yol ürotelyal tümörlü hastalarda sağ kalımın en önemli öngörü unsurudur (Png ve ark., 2008). En yaygın kullanılan evreleme sistemi TNM sistemidir (bkz. Evreleme bölümü). Üst yol kanserleri direkt invazyon, mukozal ekim ve hematolojik ve lenfatik yollarla yayılabilir. Evre arttıkça prognoz kötüleşir. Sağ kalımdaki en önemli kötüleşme periüreteral ya da perirenal yağ dokusuna penetre olmuş T3 tümörlerinde gözlenir (Grapstalt ve ark., 1971).

Tümör derecesi (Grade). Mesane kanserleri için kullanılan geleneksel grade'leme sistemi aynı zamanda üst üriner yol tümörleri için uygulanabilir. Ash tarafından modifiye edilen Broder'in orijinal sistemi tümörleri grade 1'den grade 4'e kadar derecelendirir: grade 1 tümörleri primer olarak papilomlardır ve grade 4 tümörleri yüksek derecede anaplastik ve kötü diferansiye tümörlerdir (Melamed ve Reuter 1993). Son zamanlarda tümör gradelemesi düşük ve yüksek gradelere ayrılmıştır (Epstein, 1998). Papilomlar düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler olarak tanımlanmıştır. Kesinlikle, yüksek grade'li tümörlerin alttaki bağ dokuya, kas ve çevre dokuya invazyon yapması daha olasıdır. Yüksek grade'li tümörlerin aynı zamanda konkominant in situ karsinomlarla ilişkili olması daha muhtemeldir.

Lokasyon. Bir üst yol tümörünün lokasyonu, prognozu etkileyip etkilemediği konusunda anlaşmazlık vardır. Birçok çalışma renal pelvik tümörlerin üreteral kanserlere göre daha iyi prognozunu olduğunu göstermiştir (Park ve ark., 2004). Aksine diğerleri renal pelvik ve üreteral tümörlerin evre bakımından eşleştirildiğinde prognozda önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Hall ve ark., 1998b)

İn situ karsinom varlığı. Mesane kanserlerinde olduğu gibi, üst yolun in situ karsinomu kötü prognoz ve gelecekte invaziv üst yol tümörünün gelişimiyle ilişkilidir. Distal üreterin in situ karsinomu BCG ile tedavi edilmiş mesane in situ karsinomlu hastalarda çok yaygındır (%30).

Lenfovasküler invazyon. Lenfovasküler invazyonun üst yol TCC lerinde hastalığa spesifik sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

Japonya’da yapılan bir çalışmada üst yol TCC si nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 173 hastada lenfovasküler invazyon tespit edilmiştir (Kikuchi ve ark., 2005). Lenfovasküler invazyon vakaların %30’unda bulunmuştur ve ilerlemiş patolojik evrelerde daha siktir. 10 yıllık sağkalım oranları lenfovasküler invazyon olmayanlarda %40.2, invazyon olanlarda ise %21.1, 5 yıllık sağkalım ise sırasıyla %84.9 ve %80.4 olduğu tesbit edilmiştir. Son olarak üst yol tümörlü toplam 1841 hastada lenfovasküler invazyon prevalansının %23.7 ile %37.8 arasında değiştiği gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyon artmış tümör evresi ve gradesi ve hastalık nüksü ve hastalığa spesifik sağkalımla koreledir (Akao ve ark., 2008; Bolenz ve ark., 2008; Lin ve ark., 2008; Chung ve ark., 2009). Çok varyasyonlu analizde, lenfovasküler invazyon tümör evre ve grade’ine göre nüks ve sağkalım için bağımsız ve daha güçlü bir öngörü unsuru olduğu tesbit edilmiştir. Kikuchi ve arkadaşları 2009’da üst yol ürotelyal tümörü için radikal nefroureterektomi geçirmiş 1453 hastalı, 13 merkezde yürütölmüş geniş bir uluslararası seri bildirdiler. Bütünöyle lenfovasküler invazyonun prevalansı %24 idi. Lenfovasküler invazyonun tümör grade’i, evresi, lenf nodu durumu ve tümör nekrozuyla uyumlu olduğu tesbit edildi. Mesane ve diğör solid organ kanserleri gibi, lenfovasküler invazyonun sistemik hematojen ve bölgesel lenf nodlarına metastaza yol açtığı varsayılmaktadır.

Moleküler Biyoloji (Kromozom Anomalilileri) ve Marker’lar. Üst yol TCC’sinin genetik ve moleküler temeli mesane TCC lerine benzerdir. Kısaca üst yol tümörlerinin gelişmesine sebep olan genetik faktörler aşağıda gösterilmiştir:

1. TP53
2. C-MET
3. COX-2
4. CDKN1B.
5. Heterozigositenin Kayb
6. Ploidy-Flowsitometri
7. Hipoksi-indüklenebilir Faktör-1 α (HIF-1 α) Aflır Ekspresyonu
8. Diğör Markerlar

2.2. TEŞHİS

2.2.1. Klinik belirtiler

Üst yol ürotelyal tümörlerinin en sık ortaya çıkan semptomu gros ya da mikroskobik hematüridir. Bu hastaların %56 ile %98'inde ortaya çıkar (Murphy ve ark., 1981; Guinan ve ark., 1992; Raabe ve ark., 1992). Yan ağrısı tümörlerin %30'unda ortaya çıkan en yaygın ikinci semptomdur. Bu ağrı tipik olarak künttür ve kademeli olarak gelişen obstrüksiyon ve hidronefrotik distorsiyona sekonder olarak ortaya çıkar. Bazı vakalarda ağrı, toplayıcı sistemi akut olarak tıkayan pıhtıya bağlı olarak gelişir. Lokalize hastalığın (hematüri, disüri) ve ilerlemiş üst yol tümörlerinin (kilo kaybı, letarji, anemi, kemik ağrısı) semptomları tip ve sıklık bakımından mesane kanserlerine benzerdir. Ancak pıhtı ya da tümörle obstrüksiyona bağlı yan ağrısı, üst yol tümörlerinde daha yaygındır. Üst yol tümörlü hastalarda yan ağrısı, mesane kanserlerinde de olduğu gibi, ne lokal olarak ilerlemiş tümör evresiyle ne de kötü prognozla ilişkilidir. Hastaların yaklaşık %15'i tanı anında semptomatiktir. Aynı zamanda hastalar yan ya da abdominal kitle, kilo kaybı, anoreksiya ve kemik ağrısını içeren, ilerlemiş hastalık semptomları gösterebilir. Yaklaşık bütün üst yol tümörleri hasta hayattayken teşhis edilir ve bu yüzden üst yol tümörleri nadiren otopside bulgu verir (Resseque ve ark., 1978).

2.2.2. Radyolojik Değerlendirme

Üst yol tümörlerinin teşhisi için geleneksel yöntem intravenöz pyelografi olsa da, CT ürografi bugün yaygın kullanılmaktadır. CT'nin uygulaması daha kolaydır ve intravenöz pyelografiye göre daha başarılıdır. Aynı zamanda renal parankimal lezyonların belirlenmesinde daha yüksek derecede doğruluk sağlar. Diğer taraftan küçük üriner dolma defektleri (<5 mm) geleneksel CT taramasında gözden kaçabilir. Daha güncel olarak üst yolların üç boyutlu görüntüsünü elde etmek için CT ürografi uygulanmaktadır. Bu teknik üreterlerin ve renal pevisin görüntülenmesinde intravenöz pyelografiye denk görünmektedir (McTavish ve ark., 2002). CT ürografinin üst üriner sistem malign hastalığı belirlemede %60 spesifite ve %100

negatif prediktif değere sahip olduğu ve sensitivitesinin %100'e yakın olduğu bildirilmiştir (Caoili ve ark., 2002). Ancak CT ürografi hastaya çok daha yüksek dozlarda radyasyon verir. Vakaların %50 ve %75'inde ortaya çıkan dolum defektlerinin tanımlanabilmesi için kontrast maddenin intravenöz uygulanması gerekir (Murphy ve ark., 1981; Fein ve McClennan, 1986). Bu defektlerin ayırıcı tanısı kan pıhtılarını, taşları, bağırsak gazını, eksternal kompresyon kitleleri ve fungus topunu içerir. Taşlar, renal ultrasonografi ya da CT ile en kolay şekilde elenebilir. TCC'ler ortalama 46HU, (10HU - 70HU) arasında, yoğunluk gösterir (Cantz ve Hat- tery, 1984). Bu ortalama 100 HV görülen radiolusen ürik asit taşlarının ayrılmasına yardımcı olur (80-25 HV). Bir seride üreteral tümörlerin %37-45'nin görüntülenemediği bildirilmiştir ve bu vakaların %60'ı invazyonla ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Radiolusent nonkalsifiye lezyonlarda biopsi ve sitoloji yapılarak ya da BT ürografi ya da üreterosistostokopiyle ek değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bütünüyle retrograd ürografinin bir üst yol malign neoplazisinin teşhisinde %75 doğruluğu vardır (Murphy ve ark., 1981). Vakaların %10-30'unda ortaya çıkan eksik dolan ya da tıkanmış renal infundibulum ya da kaliksin teşhisi desteklemek amacıyla retrograd ürografi ya da üreteroskopi ile araştırılması gerekir. Üriner yolun obstrüksiyonu tümör invazyonu için kötü bir prognostik faktördür (Babaian ve Johnson, 1980). Kontralateral böbreğin değerlendirilmesi sadece hastalığın bilateral olması ihtimalinden değil, aynı zamanda kontralateral böbreğin fonksiyonlarını değerlendirmek açısından da önemlidir. Bu, tedavi sürecinin oldukça önemli bir parçasıdır.

Bazı yazarlar üst yol karsinomlarında gros hematurili hastaları değerlendirmede ultrasonografinin ürografiye denk bir sensitivitesinin olduğunu belirtmişlerdir (Yip ve ark., 1999; Data ve ark., 2002). Evreleme amacıyla, kitlenin toplayıcı sistemin dışına ve lenf noduna ve ya uzak organ ve dokulara yayılmasını belirlemek için CT ya da MRI en iyi görüntüleme yöntemleridir.

2.2.3. Sitoskopi

Üst üriner yol tümörleri sıklıkla mesane kanserleriyle ilişkili olduğu için sitoskopi birlikte var olan mesane kanserini elemek için gereklidir. Sistoskopinin mesane tümörlerini saptamada başarısı %80-90 arasında değişir.

2.2.4. Üreteroskopik değerlendirme ve biopsi

Endoskopik ekipman alanında yapılan teknik ilerlemeler üst üriner yol tümörlerinin teşhis ve tedavisinde anahtar rol oynayan fleksibl ve rijid üreteroskopları ortaya çıkarmıştır. Üreteroskop ile pyelovenöz ve pyelolenfatik migrasyon bildirilmesine rağmen bu fenomen yaygın değildir ve ürteroskopun kullanımını engellememelidir. Mesane tümörleri gibi üreteral tümörlerin %55-75'i düşük gradeli ve evrelidir (Cummings, 1990; Richie, 1988; William, 1991). Aynı zamanda mesane kanserleri gibi renal pelvik tümörlerinin yaklaşık %85'li papiller ve geri kalanı da yüzeyeldir. Lamina propia ya da kasa invazyon (evre T1 ya da T2) papiller tümörlerin %50'sinde sesil tümörlerin %80'inden daha fazlasında ortaya çıkar. Bundan dolayı renal pelvik tümörlerin %50-60'ı lamina propriya ya da kasa invazyon yapar. Üreteral tümörlerde mesane tümörlerine göre invazyon daha yaygındır (Anderstrom ve ark.,1999; William, 1991).

Tümörün görüntülemesine ek olarak biopsi forsepsi ya da fırçalamayla örnekleme yapılır. Üreteroskopik olarak elde edilen taze örnekler son patolojik bulguları öngörmede çok önemlidir. Bir çalışmada üreteroskopik biyopsi örneklerinin grade'leri cerrahi olarak çıkarılan materialın patoloji sonuçlarıyla kıyaslanmış, üreteroskopik görünüme dayanarak üroloğun tümör grade'i üzerine tahmini vakaların sadece %70'inde doğru bulunmuştur (El-Hakim ve ark., 2004).

Üreteroskopik biyopsi örneğinin küçük boyutu nedeniyle son tümör evresiyle kesin bir korelasyon zordur. Bu yüzden tümör evresini tahmin etmede radyografik çalışmaların tümörün görünümünün ve tümör grade'inin kombinasyonu cerraha son tümör evresiyle ilgili en iyi tahmini sağlar. Önce de belirtildiği gibi tümörün evrelenmesi oldukça uygun olabilmesine rağmen evreleme çok daha büyük bir problemdir. Bir seride evrelenen 40 ürotelyal tümörün (%40 renal pelviste, %20 proksimal üreterde, %40 distal üreterde) üreteroskopik gradeli vakaların %78'inde cerrahi grade ile örtüşmüş ve kalan %22'de cerrahi grade'den daha düşük bulunmuştur. Üst yol tümöründen şüphelenilen her vakada (biyopsili ya da biyopsisiz) üreteroskopi gerekli değildir. Aslında üreteroskopi, radyografik çalışmalardan sonra teşhisin kesin olmadığı durumlar ve tedavi planını değiştirebilecek hastalar için planlanmalıdır.

2.2.5. Antegrade Endoskopi

Bazı üst yol tümörü vakalarında renal pelvise perkütanöz ulaşım ve teşhis ve tedavi için gerekli olabilir. Böyle vakalarda antegrade ürografi ve üroskopi tümör rezeksiyonu, biopsi ya da basit görüntüleme için faydalı olabilir (Streem ve ark., 1986; Blute ve ark., 1989). Ancak bu prosedürlerden sonra nefrostomi tüpü yolu boyunca ve retroperitona tümör hücresi implantasyonu bildirildiği unutulmamalıdır (Tomera ve ark., 1982; Huang ve ark., 1995).

2.2.6. Sitolojinin rolü

İdrar sitolojisi üst yol karsinomlarının teşhisinde faydalıdır. Diğer yandan sitolojinin sensitivitesi yüksek değildir. Sitoloji mesane yıkama sıvısı ve ya işenen idrarda bakılabilir. Sitoloji direkt olarak tümör grade'i ile ilişkilidir. Genel olarak sitolojinin sensitivitesi grade 1 tümörleri için yaklaşık %20-45, grade 2-3 tümörler için %75'tir (Murphy ve Soloway, 1982; Konety ve Getzen-berg, 2001).

Salin yıkama sıvısı kullanımı daha iyi bir hücre elde edilmesini sağlar. Retrograde pyelografide olduğu gibi, ürotelyal hücrelerin iyonik yüksek osmolar kontrast ajanlara maruz kalması sitolojik sonuçları kötüleştirebilir. Bu yüzden sitolojik örneklerin bu ajanları kullanmadan önce elde edilmesi önemlidir (Terris, 2004).

2.3. EVRELEME

Üst üriner sistem tümörlerinin evrenmesi mesane kanserlerinin evrelemesi benzerdir. Genellikle TNM evreleme sistemi kullanılır.

2.3.1. TNM Evreleme sistemi

TNM evrelendirme sistemi en sık kullanılan sistemdir. AJCC evreleme sistemi ve TNM sisteminin kıyaslanması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. TNM Evrelemesi

Primer	Tümör
TX	Primer tumor değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Papiller noninvaziv karsinom
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör subepithelial bağ dokusuna yayılmış.
T2	Tümör kasa yayılmış.
T3	Tümör periüreteral yağ dokusuna yayılmış (sadece böbrek yelvisi için).
	Tümör kas dokusunu geçip perienfrik yağ dokusuna veya renal parankime yayılmış.
T4	Tümör komşu organ veya böbrek yoluyla perienfrik yağ dokusu içine yayılmış.
Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Tek lenf noduna metastaz, 2 cm ve daha küçük
N2	Tek lenf noduna metastaz 2cm'den büyük 5cm'den küçük; yüdü birden fazla lenf noduna metastaz mevcut 5 cm'den küçük.
N3	Lenf noduna metastaz, 5 cm den büyük
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Metastaz mevcut
AJCC Evreleme Sistemi	TNM Sınıflandırma Sistemi
0	TO
I	Ta, Tis, T1, NO, MO
II	T2, NO, MO
III	T3, NO, MO
IV	T4 veya herhangi bir T, N+, M+

AJCC, Amerikan Ortak Kanser Komitesi.

2.4. TEDAVİ

Üst üriner sistem tümörlerinin tedavisini yapabilmek için tümörün evresini, derecesini, boyutunu, lokalizasyonunu bilmek çok önemlidir. Ayrıca tedavide

mutlaka hastanın yaşını, yandaş hastalıklarını, genel durumunu, yaşam beklentisini esas almak gerekir. Hastada olan bu özellikleri bilmekle onun hangi risk grubuna ait olduğu tesbit edilir ve tedavi protokolü ona göre seçilir. Risk grupları tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Risk Sınıflaması

Yüksek riskli ÜÜSÜK	
Klinik faktörler	Hidronefroz
	Yüksek - grade tümör
	Yüksek -grade sitoloji
	Tümör boyutu > 1 cm
	İnvazif görünüm
	Multifokal
	endoskopik tedaviye yanıtızsız’düşük-risk ÜÜSÜK
Hastaya ait faktörler	Mesane TCC’ye bağlı sistektomi yapılmış olma
	Sigara
Düşük riskli ÜÜSÜK	
Klinik faktörler	Düşük-grade üreteroskopik biyopsi
	Low-grade sitoloji
	Tümör boyutu < 1 cm
	Noninvazif görünüm
	Tek odak

Düşük risk grubunda konservatif tedavi yöntemleri tercih edilir:

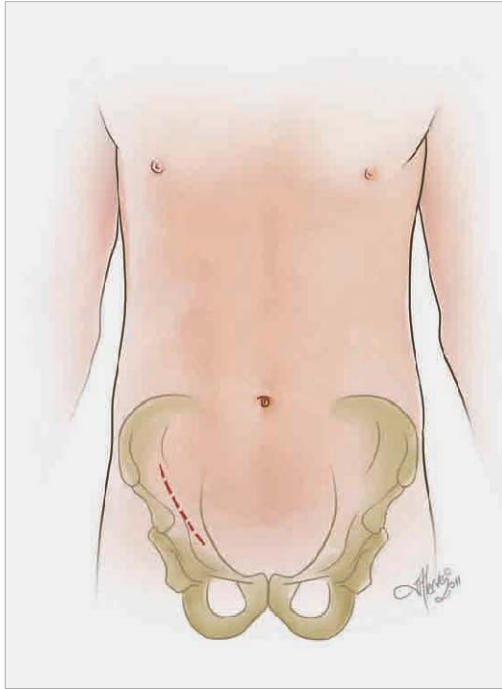
1. Segmental rezeksiyon
2. Üreteroskopi ve ablasyon
3. Perkütan girişimler
4. BCG tedavisi
5. Pyelotomi

Yüksek riskli hastalarda ise radikal cerrahi uygulanıyor (Nefroüretrektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi) Nefroüretrektomi açık ve laparoskopik yöntemle, parsiyel sistektomi ise ekstrevezikal, intravezikal ve kombine şekilde yapılabilir.

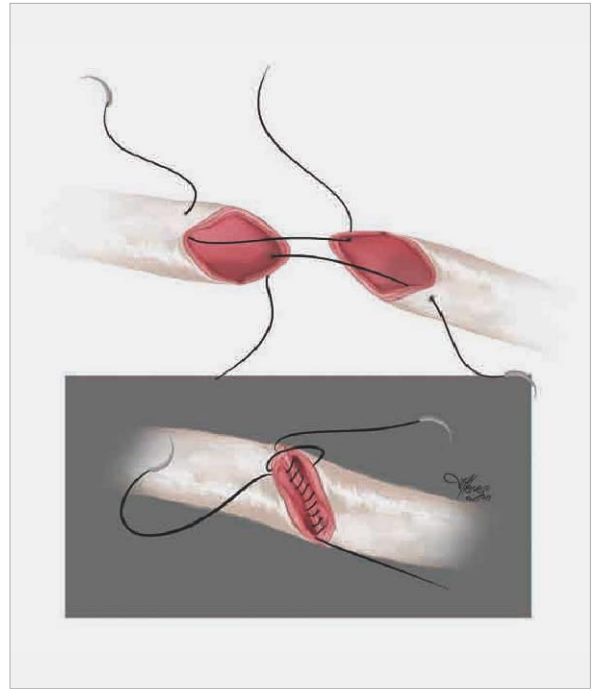
2.4.1. Segmental rezeksiyon

Endikasyonlar: Üst ve orta üreterin non invazif düşük dereceli tümörlerinde, endoskopik yaklaşım için büyük tümör varlığında veya böbreğin korunmasının amaçlandığı invazif tümörlerde uygulanır (1). İki-üç cm kadar olan defektlerde kullanılır. Üst uç tümörlerinde aşağı f lank pozisyonu, orta bölge tümörlerinde Gibson veya orta hat ekstrapéritoneal insizyon uygulanır.

Spina iskiadika anterior süperiorun 2 cm medialinden pubik kemiğin 2 cm üstüne doğru Gibson insizyonu yapılır (Şekil 6). Eksternal oblik aponevrozu geçildikten sonra rektus adalesinin lateral kısmına insizyon yapılır. İnferior epigastrik arter bağlanır ve kesilir. Transversalis fasyaya insizyon yapıp künt olarak periton ve mesane mediale çekilir. Üreter bulunur, periüreteral beslenmesi bozulmadan serbestleştirilir. Daha önceden radyolojiden ve üreteroskopiden yeri bilinen tümör palpe edilir. Yara yerine ekimi engellemek için üreter 1 cm üstünden ve altından bağlanır, kesilir ve tümörlü segment çıkarılır. Üreterin uç uca anastomozun da gerginlik olmaması gerekir. Gerginlik varsa böbrek serbestleştirilip aşağı indirilir. Anastomozda oblik anastomoz veya spatülasyon tekniği uygulanır.



Şekil 2.6. Gibson insizyonu



Şekil 2.7. Üreterin oblik kesilmesi ve dikilmesi

Oblik anastomozda üreter oblik kesilir, uçlar 4-0 veya 5-0 eriyebilen dikişle askıya alınır, üretere stent yerleştirilir ve tek-tek veya iki uçtan ayrı ayrı köşelere gelerek kontinü dikilir (Şekil 7). Dikiş seroza ve musküler tabakadan daha geniş, mukozadan ince geçilerek konur ve böylece su geçirmezlik sağlanır. Oblik kesmenin amacı dikiş hattını aynı düzleme getirmeyerek darlık oluşmasını engellemektir. Spatülasyon tekniğinde düz kesilmiş üreterler zıt uçlardan 1 cm içeri doğru kesilir (Şekil 8), (1). Uçlar askıya alınır stent konur, 4-0 PGA ile su geçirmez tek tek dikilir. Dren konur, kesi kapatılır. Akıntı kesilince dren, 1 aydan sonra *double-J* çekilir.

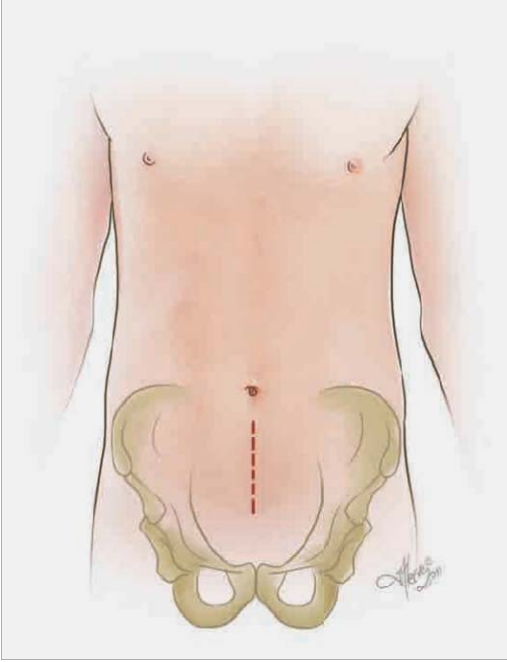
Prognoz tümörün evresine ve derecesine bağlıdır. Tümör derecesi arttıkça multifokalite ve rekürrens oranları artar. Rekürrens soliterde %35 iken multifokalde %63'tür. Düşük evre ve derece tümörlerde 5 yıllık sağkalım %50'nin üzerinde iken yüksek evre ve derecede %25'in altındadır (1).

2.4.2. Psoasa Çekme (Psoas Hitch)

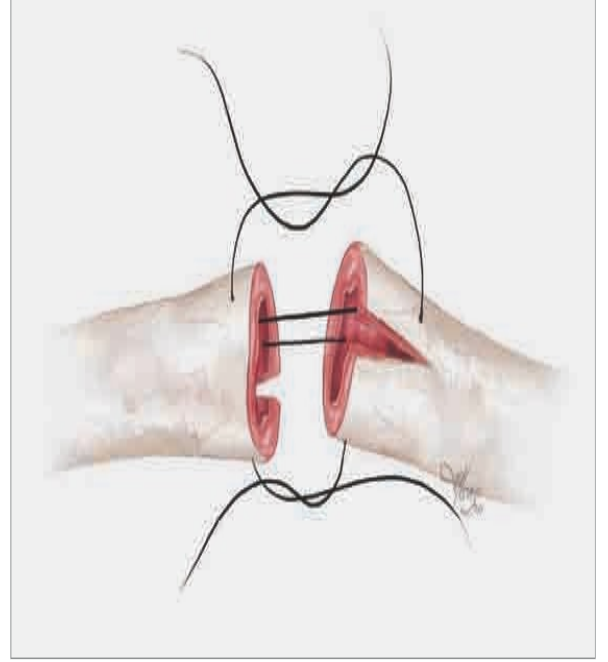
Endikasyon: Tümörlü üreter alt ucu çıkardıktan sonra üreter primer üreteroneosistostomi için kısa kalırsa uygulanır. Anastomozun gerilmesini engellemek için mesane üretere yaklaştırılır. Altı-on cm kadar olan defektlerde kullanılır.

Supin pozisyonda göbek altı orta hat veya *pfannenstiel* insizyonla yapılır. Göbek altından simfizis pubise doğru insizyon yapılır (Şekil 9). Katlar geçildikten sonra mesanenin üzeri temizlenir. Periton mobilize edilerek iliak çapraz hizasında üreter bulunup askıya alınır. Alt uç nefroüretrektomi yapar gibi serbestleştirilir. Tümörün olduğu bölge 1 cm üzerinden bağlanarak kesilir. Üreter, orifise kadar çıkarılır. Özellikle sekonder olgularda periton açılıp üreter transabdominal gidilerek bulunabilir. Mesaneye askı sütürleri konarak ve mediale bakan uç daha yukarıda olacak şekilde semioblik horizontal kesi yapılır (Şekil 10). Bu kesi ile horizontal veya vertikal kesiye göre daha fazla mesafe uzatılabilir.

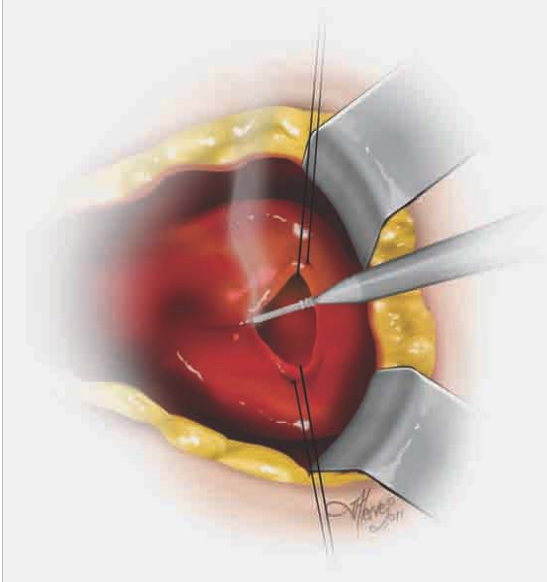
Mesane açıldıktan sonra fundusuna orta parmak ve işaret parmağı sokularak psoasın tendonuna getirilir (Şekil 11), (3). Açılan insizyonun vertikal hal aldığı görülür.



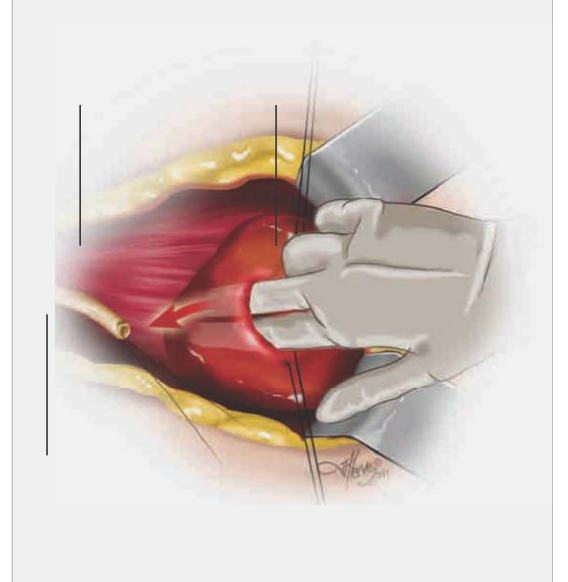
Şekil 2.8. Spatülasyon



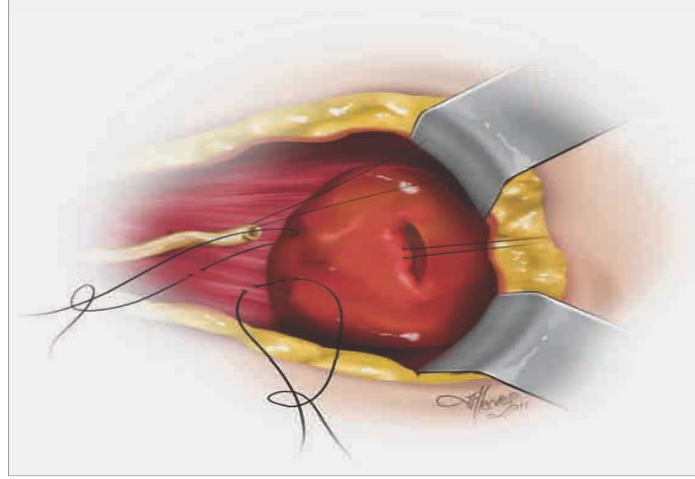
Şekil 2.9. Göbek altı median insizyon



Şekil 2.10. Mesanenin açılması



Şekil 2.11. Mesanenin psoas tendonuna itilmesi



Şekil 2.12. Mesanenin psoas tendonuna tespit edilmesi

Mesane yaklaşmıyor ise veya daha yukarı kaldırmak gerekiyorsa kontralareral tarafın peritonu ve mesanenin lateral duvarındaki fibröz bantlar temizlenir, karşı tarafın endopelvik fasyası açılır. Daha da fazla uzatmak isteniyorsa yine karşı taraf süperior vezikal arterin kesilmesi gerekir. Psoasın tendonu temizlenir ve genitofemoral sinire dikkat ederek 3 adet 2-0 ipekle mesane mukozasından geçmeden mesane psoas tendonuna tespit edilir (Şekil 12).

Üreteroneosistostomi için mukoza insize edilerek 3 cm tünel hazırlanır (3). Psoasa fiks edilen alanın tepesinden dışarı çıkılır. Üreter tünelin içinden geçirilerek 4-0 PGA ile anastomoz yapılır. Double-J veya üreter katateri konur (Şekil 13). Üreterin adventisyası mesaneye giriş yerinden yine 4-0 PGA ile mesaneye tespit edilir. Mesaneye Foley kateter konup, vertikal olarak 4-0 PGA ile mukozası, 2-0 PGA ile seromusküler tabakası dikilir. Dren yerleştirilir ve kesi kapatılır.

Akıntı kesildiğinde dren, 8. günde Foley, 30 gün sonra da *doub- le j* kateter çekilir (5). Yöntemin başarı oranı %97.4 dür. En önemli komplikasyon anastomoz yerinde obstrüksiyon ve reflüdür (5).

2.4.3. Mesaneden Flep Çevirme (Boari Flep)

Endikasyon: Psoasa çekme yöntemi ile üretere yetiştirilemeyen durumlarda ilave olarak veya tek başına kullanılır. Genellikle 10-15 cm defeklerde kullanılır.

Supin pozisyonda göbek altı orta hat veya genişletilmiş Gibson insizyonu ile girilir. Genişletilmiş Gibson insizyonu simfizis pubisin 2 cm üstünden orta hattın başları ve spina iskiadika anterior superiorun 2 cm önüne kadar parabolik gelir. Bu insizyon gerektiğinde 11. kotun kenarına uzatılabilir.

Flep çevirme için plan önceden yapılmalıdır. Tümörlü üreter alt ucu çıkartıldıktan sonra mesane serbestleştirilip elle psoasa çekilerek anastomozun gerilmeden yapılamayacağına karar verilirse, doğrudan Boari f lep uygulanmalıdır.

Mesane bir sonda yardımı ile serumla şişirilir. Tabanı 7 cm, ucu 3,5 cm ve uzunluğu 10 cm olacak şekilde f lep planlanır ve askı sütürleri konur; koterle kesilip psoasa doğru uzatılır (Şekil 14). Üretere gelmiyor veya geriye gidiyorsa bu aşamada Psoasa çekme ameliyatı işleme ilave edilir. Flep ucundan 3 cm submukozal tünel hazırlanır, üreter bu tünelden geçirilerek 4 veya 5 adet 4-0 PGA sütürle tespit edilir. Flep 3-0 PGA sütürle psoasa tespitlenir. Üretere feeding tüp veya *double-j* kateter konur. Foley sondası yerleştirilir. 3-0 PGA ile f lep tüp sekline girecek tarzda mesane mukozası sürekli 2-0 PGA ile, seromusküler tabaka ise tek tek dikilir. Dren konup yara kapatılır.

2.4.4. Primer Üreteroneosistostomi

Endikasyon: Üreter alt uç tümörlerinde tümörlü alt uç çıkarıldıktan sonra, üreter gerilmeden mesaneye ulaşıyorsa uygulanır. Bu alan genellikle sadece intramural üreterin çıkarıldığı alandır. Dört cm kadar olan defeklerde önerilir, bu nedenle üreter alt uç tümörlerinde kullanım alanı psoas askı yöntemlere göre daha azdır. Supin pozisyonda göbek altı orta hat veya *Pfannenstiel* insizyonla yapılır. Üreter diseke edilip tümörlü alan 1 cm üzerinden çıkartıldıktan sonra mesanedeki defektin mukozası 4-0 PGA ile seromusküler tabaka 2-0 PGA ile kapatılır (Şekil 15), (6).

Mesaneye sonda konup şişirilir. Üreterin yetişebileceği sağ yan duvarın seromusküler tabakası, mukozayı zedelemekten koterle 3 cm kesilir. Üreter spatüle edilir. Mesane mukozasından anteriordan üreterin çapı kadar delik açılır ve üreterden

tam kat, mesanenin ise sadece mukozasından geçerek 5-0 PGA ile sürekli veya teke tek sütürlerle dikilir. Uca yakın dikişlerde üreterin kaçmaması için 1-2 dikiş tam tabaka mesaneden de geçecek şekilde konur. Bir kenar kapanınca *double J* konur ve diğer tarafın kapanmasına geçilir. Üreter geriye doğru yatırılıp 3-0 PGA ile alta bası yapmayacak şekilde teke tek kapatılır. İdrar kaçağı riski düşüktür (6).

Anterior sistotomi insizyonu ile mesane açılır, bistüri saplanarak mesanenin posterolateralinden dışarı çıkılır (Şekil 16), (6). Üreter daha önce konan askılardan çekilerek bu insizyondan mesanenin içine getirilir. Trigona doğru 3 cm submukozal tünel açılır. Stent konarak 4-0 PGA ile üreter içten mukozaya dıştan ise adventisyası seromusküler tabakaya tespit edilir. Üreterin içeri çekildiği mukozal defekt 4-0 vikrille kapatılır. Mesane mukozası 4-0 vikrille, seromusküler tabaka 2-0 vikrille kapatılır. Dren ve sonda konularak işlem sonlandırılır.

2.4.5. İleal Üreter

Endikasyon: İleal üreter, psoas çekme ve f leple kaydırma ameliyatlarıyla başarı sağlanmayacağına inanıldığı durumlarda, son çare olarak uygulanır. Prensip olarak ilk düşünce üriner sistemin kendi dokusu ile bütünlüğün sağlanması olmalıdır. Uygulanılacak hastalarda serum kreatinini 2.5 mg/dL'den düşük olmalıdır (6). Ameliyat öncesi bağırsak temizliği yapılır. Omzun lateralde, kalçaların olabildiğince geride olduğu, torakoabdominal veya supin pozisyonda simfizis pubisten ksifoide orta hat insizyonudur (Şekil 17). İki rektus adalesinin arasındaki linea albadan peritona erişilir. Preperitoneal yağ dokusu arasından periton açılıp intraperitoneal alana girilir. Sağ tarafta ise *white line*'dan çıkan kolon serbestleştirilip koher manevrası ile mediale çekilir. Sol tarafta ise yine *white line*'dan inen kolon ve sigmoid mediale çekilerek retroperitonda boş bir alan hazırlanır. Tümörlü üreter bulunup çıkartıldıktan sonra nefrostomi tüpü böbreğe yerleştirilir, çıkarılan parçanın mesafesi ölçülür. İleal konduitte yapıldığı gibi, ileoçekal valvden 15-20 cm proksimalden, daha önce ölçülen üreter boşluğu kadar ileum segmenti alınır. Alınan segment izoperistaltik yerleştirilmelidir. Uçları karıştırmamak için üst uca işaret

sütürü konur. Alınan segmentin üzerinden bağırsak devamlılığı el ile veya stapler ile yapılan anastomozla sağlanır.

Sağ taraf için ileoçekal valvin daha üzerinden, çıkan kolonun mezosundan delik açarak ve mezenter 180 derece döndürülerek ileum retroperitona taşınır (Şekil 18). Sol taraf için ise taşıma daha kolaydır. Mezoyu döndürmeden inen kolonun altından hazırlanan ileum retroperitona taşınır.

İzoperistaltizmine dikkat edecek şekilde doğrudan pelvise veya ucu kapatılarak yanından 4-0 PGA ile üreteroileal anastomozu yapılır (Şekil 19). İleumun alt ucu, sistotomi yapıldıktan sonra, mesanenin posteriorundan sirküler bir pencere eksize edilerek mukozası 3-0 PGA ile içten, seromusküler tabaka ise yine 3-0 PGA ile dıştan dikilir (Şekil 20). Mesaneye kateter yerleştirilip açılan sistotomi kapatılır. Dren yerleştirilir. Mesane sık sık irriga edilmelidir. 7 gün geçtikten sonra nefrostomi tüpünden antegrad nefrogram çekilir. Kaçak yoksa önce nefrostomi ve daha sonra da sonda çekilir.

2.4.6. Renal Ototransplantasyon

Üreterin tümör nedeniyle büyük bir kısmının çıkarıldığı ve psoas askı/boari flep yöntemiyle devamlılığının sağlanamadığı durumda kullanılır.

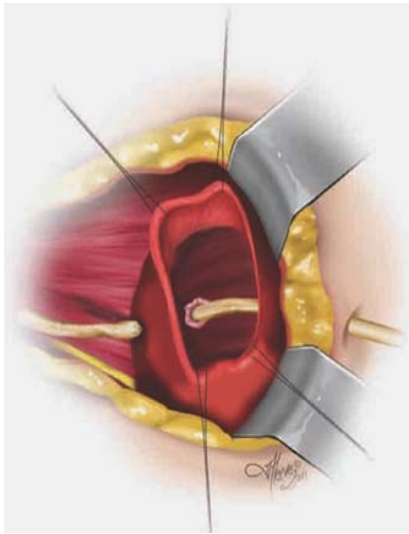
Supin pozisyonda Gibson insizyonla tümörlü üreter çıkarılır. Subkostal insizyonla böbrek çıkarılıp, daha önce hazırlanmış iliak fossaya ototransplantasyon yapılır veya orta hat insizyonu ile iki işlem yapılır.

Bu işlem donör nefrektomisi prensipleri ile yapılır. Uzun segment çıkarmak için renal arter aortaya yakın kesilir. Yine renal ven de, vena kavaya yakın kesilir. Adrenal bez böbrekten ayrılır. Böbrek iliak fossaya transfer edilmeden önce buz parçaları ile soğutulur, soğuk Collins 2 solüsyonu ile perfüze edilir. Gibson insizyon ile açılmış olan iliak fossaya yerleştirilir. Renal ven iliak vene uç yan, renal arter de internal iliak artere uç uca anastomaz edilir. Üreterin boyuna göre stent konularak ekstrevezikal üreteroneosistostomi veya pyelovezikostomi yapılır.

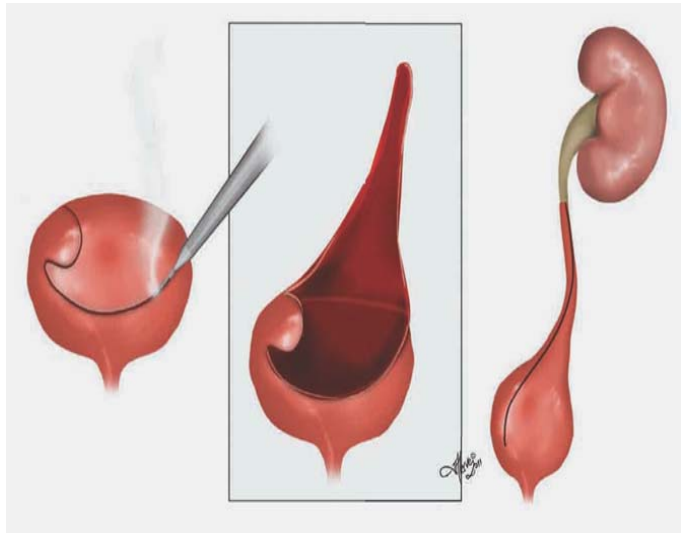
Ameliyat sonrası BUN, kreatinin ve elektrolitler takip edilmelidir. En önemli komplikasyon idrar kaçağıdır. Kaçak uzarsa perkütan nefrostomi koymak gerekir. Uzamış kaçak üreteral iskemiye düşündürür ve eksplorasyon gerektirir.

2.4.7. Takip

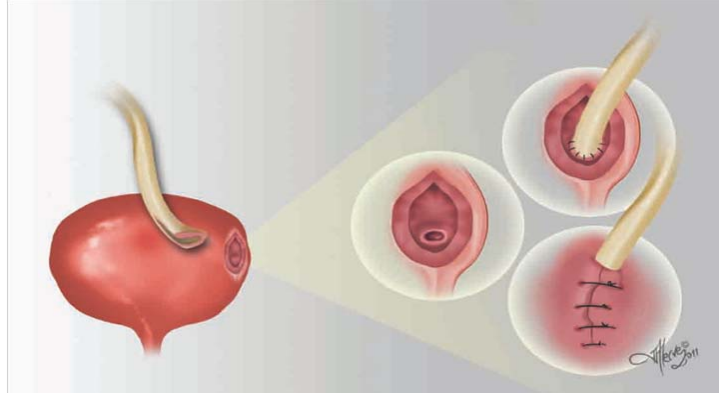
Hastalığın rekürrens oranlarının yüksek olması nedeniyle mesanenin, üst üriner sistemin ve metastaz yapabileceği alanların takibi gerekir. Mesane tümörlerinde olduğu gibi ilk yıl 3 ayda bir, 2. ve 3. yıl 6 ayda bir daha sonra yıllık muayeneler, idrar tetkikleri, sistoskopi ve sitolojileri yapılmalıdır. Üreter sistoskopi esnasında üreteroskopi ile ilk bir kaç yıl 6 ayda bir, sonra yıllık taranmalıdır. Yüksek evreli ve dereceli tümörlerde metastaz açısından her kontrolde; akciğer grafisi, metabolik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testleri, ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonra yıllık tüm batın bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir



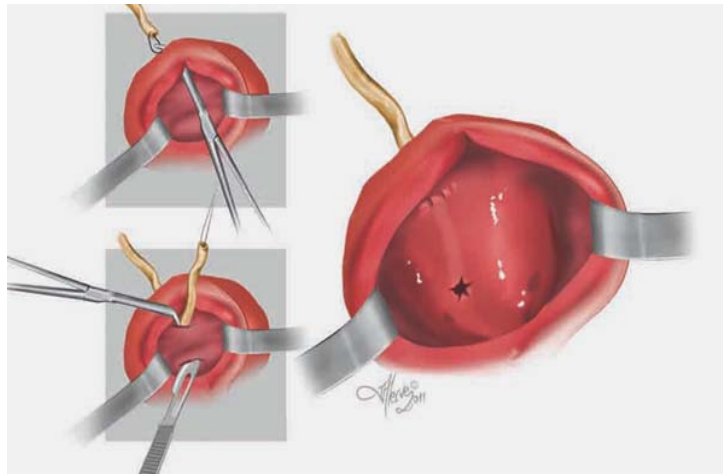
Şekil 2.13. Boari f lep



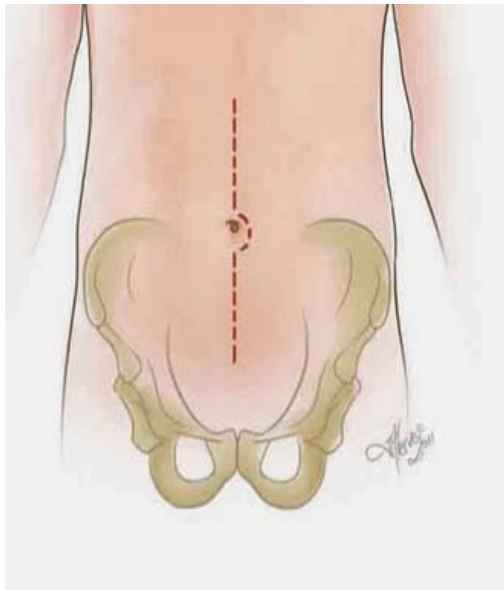
Şekil 2.14. Üreterovezikal anastomozun yapılması



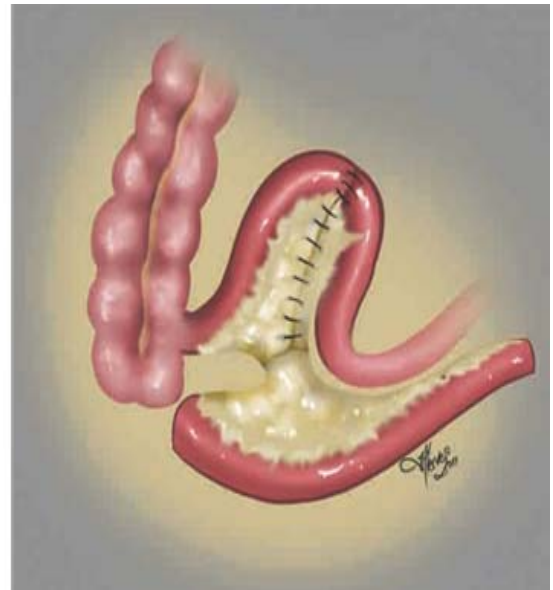
Şekil 2.15. Ekstravezikal anastomoz



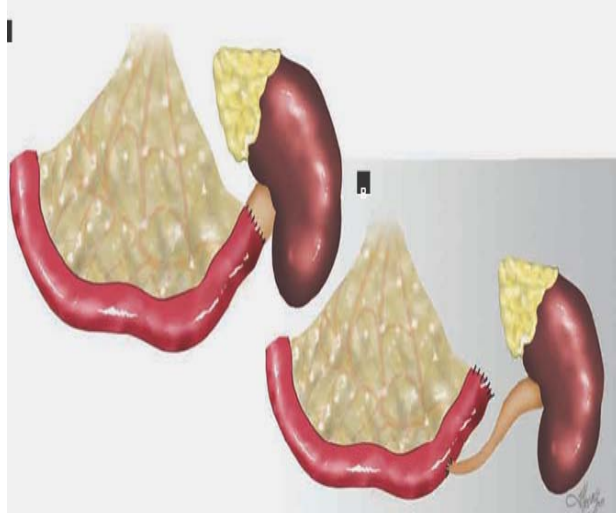
Şekil 2.16. İntarvezikal anastomoz



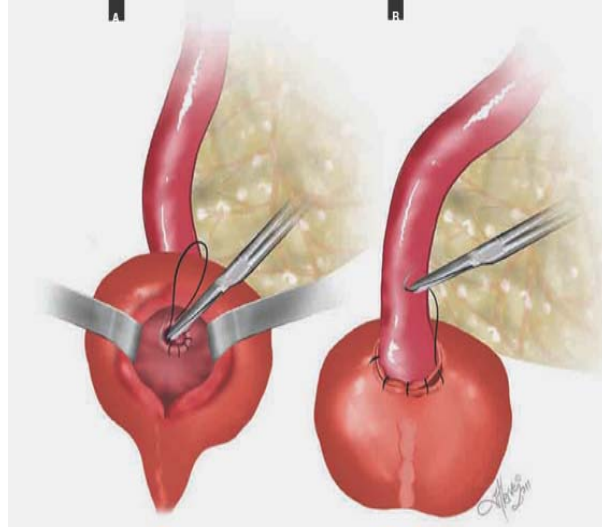
Şekil 2.17. Simfizis pubisten ksifoide orta hat insizyonu



Şekil 2.18. Hazırlanan ileumun



Şekil 2.19. A. İleo-pelvik anastomoz, B. Üretero-ileal anastomoz



Şekil 2.20. Veziko-intestinal anastomozun içten yapılması B. Dıştan yapılması

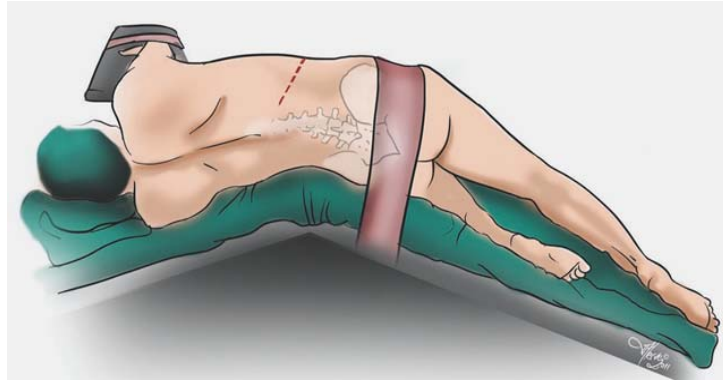
2.4.8. Pyelotomi

Açık konservatif cerrahi renal fonksiyonların korunmasının zorunlu olduğu durumlarda yapılır. Bunlar; soliter böbrekte tümör, senkronize bilateral tümör ve Endemik Balkan nefropatisi gibi multipl rekürrenslerin beklendiği durumlardır (1). Tüm tümörlerde ameliyat öncesi sistoskopi yapılmalı ve üreterorenoskopi ile üreter ve renal pelvis incelenmeli, konservatif cerrahiye uygunluk araştırılmalıdır. Çapın

büyük olması (>1.5 cm), geniş taban ve non-papiller yapı tümörün invazif olacağını düşündürür (1).

Flank pozisyonunda uygulanır (Şekil 21), (3). Böbreğin yukarıda olduğu veya obez olgularda 12. kot rezeksiyonu gerekebilir. Retroperitona girilip Gerota fasyası açıldıktan sonra pyelolitotomi yapar gibi üreter askıya alınıp pelvise doğru diseke edilir. Renal pelvis ve insizyonun yapılacağı infundibulum iyice açığa çıkarılır. Pelvis açılmadan yara ve cerrahi alan kuru spançlarla örtülür.

Pelvis, üstten ve alttan askıya alınarak, daha iyi görüş alanı sağlamak için infundibulumlara doğru transvers açılır (Şekil 22). Tümör eksize edilir ve tabanı elektrokoterle veya argon lazer ile yakılır. Renal pelvis 4-0 absorbe olan sütürle kapatılır. Dren konulur, pozisyon düzeltilerek adaleler ve cilt yaklaştırılır.



Şekil 2.21. Flank pozisyon

2.4.9. Parsiyel nefrektomi

Flank pozisyonunda uygulanır. Böbrek tümörlerinde uygulanan aynı teknikle yapılır. Böbrek, çıkarılacak polün üzerinde yağ dokusu bırakılarak serbestleştirilir. Renal arter ve ven askıya alınır, hangi pol eksize edilecekse oraya giden arter bağlanır (Şekil 2), (3). Böbrek ele alınıp eksizyon hattı belirlenir. Renal arter iyice diseke edildikten sonra Bulldog klemp yerleştirilir. Sıcak iskemi süresi 30 dakikayı aşacaksa, klempleme öncesi mannitol verilip mutlaka soğuk iskemiyeye geçilmelidir. Bu durumda böbrek plastik torbaya yerleştirilir, peritonun önüne karın kompresi

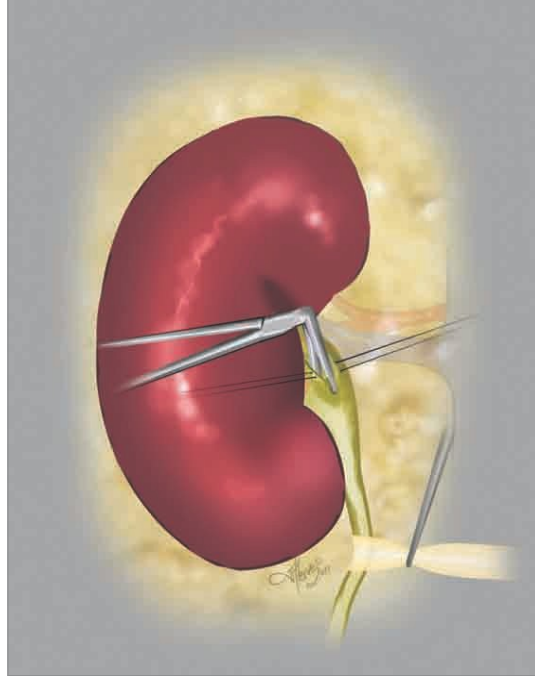
konur. Klempleme sonrası hazırlanmış buz parçaları hemen böbreğin etrafına yerleştirilir ve 15 dakika beklenir.

Böbreğin kapsülü 15 numara bistüri ile çizilip, bistürinin arkası ile parankime girilir ve infundibulumuna doğru ilerlenir (Şekil 3). Arzu edilirse başparmağın da yardımı ile infundibulumuna doğru gidilir. Arkuat damarlar görülerek kesilir ve sekiz şeklinde 4-0 emilebilir sütürle bağlanır (Şekil 4). Kaliks infundibulumları tümör bulaşmasını engellemek için üstten klemplenir, altından bistüri ile kesilir. Kalan kısımdaki tüm görülen damarlar hızlıca sekiz şeklinde dikilir.

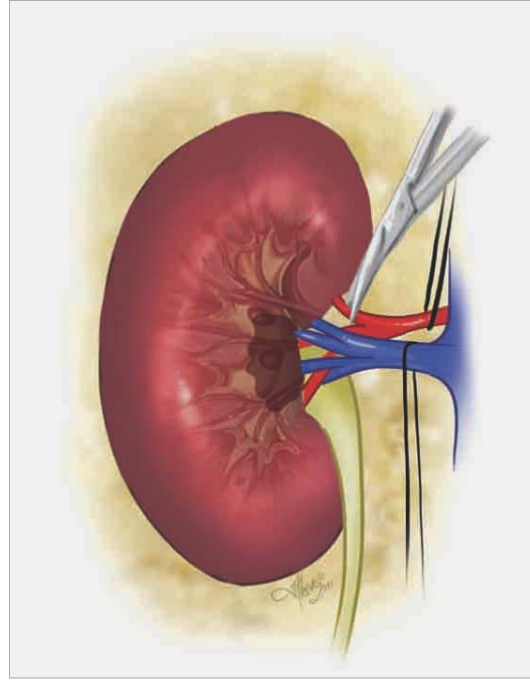
İfundibulum 4-0 poliglikolik asit (PGA) devamlı dikişlerle su geçirmez şekilde kapatılır. Parankim, avuç içine alınan böbreğin, başparmak ve diğer parmaklar arasında sıkıştırılmasıyla uç uca getirilir (Şekil 5). Kapsül ve parankimden geçerek 3-0 PGA dikişlerle araya yağ veya surgicell koyarak U veya matris dikişle kapatılır. Parankimin yanaşmadığı durumlarda infundibulum dikildikten sonra serbest periton veya periton aralanarak getirilen omentumla defekt kapatılır. Renal artere yerleştirilen Bulldog alınır ve kanama olup olmadığı izlenir. Kanama varsa parankime konan dikişler alınıp kanayan yerler 4-0 PGA ile dikilmelidir. Kanama kontrol edildikten sonra yine aynı şekilde parankim yaklaştırılır. Böbrek nefropeksi yapılarak yerine yerleştirilir.

Major rekonstrüksiyon yapılan hastalarda stent konulmalıdır. Dren konup insizyon kapatılır. Dren 7 gün kalmalıdır. Akıntı uzarsa double-J kateter konur (3).

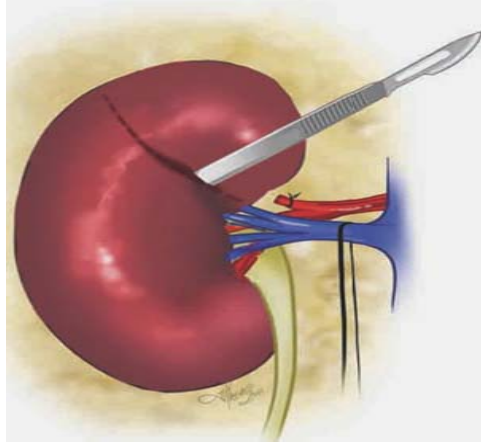
Parsiyel nefrektominin üç ana komplikasyonu vardır; kanama, üriner fistül ve enfeksiyon. Yedi günden uzun süren üriner kaçak veya perkütan drenaj gerektiren perirenal koleksiyon, üriner fistül olarak adlandırılır. Birçok hastada uzamış drenaj kendiliğinden gerileyecektir. Ancak bazı hastalarda stent gereksinimi olmaktadır. Yine çok az bir kısmında yeniden ameliyat gerekebilir. Erken dönem devam eden kanamalar için hastayı tekrar ameliyata alarak kanama odaklarının değerlendirilmesi gerekmektedir.



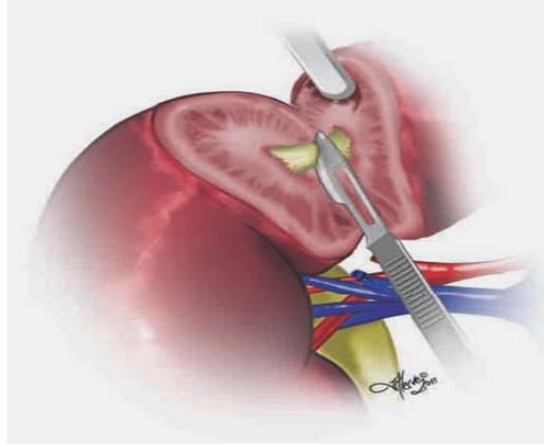
Şekil 2.22. Tümörlü renal pelvisin açılması



Şekil 2.23. Parsiyel nefrektomi için arter ve venin askıya alınıp polar arterin kesilmesi



Şekil 2.24. Bistürinin tersi ile parankimin ayrılması



Şekil 2.25. Bistürinin tersi ile parankimin ayrılması



Şekil 2.26. Kapanmış infundibulum ve parankimin yaklaştırılması

2.4.10. Üreterorskopi ve tümör ablasyonu

Üreteroskopik yaklaşım 1981’de Goodman tarafından tanımlanmıştır ve ilk zamanlarda teknolojik problemler nedeni ile sadece üreter kökenli küçük tümörlerde uygulanmıştır. Zaman içinde küçük çaplı rijid ve fleksibl üreteroskopların kullanıma girmesiyle endoskopik tedavi endikasyonları genişlemiştir ve tümör lokalizasyonu çoğunlukla problem olmaktan çıkmıştır. Buna rağmen uzun takipli geniş serilerin azlığı, evreleme problemleri, zaman zaman olan anatomik problemler nedeni ile yaygın kullanımları tartışmalıdır.

Üreteroskopinin perkütan girişimler ve laparoskopiye göre avantajı düşük morbiditesi ve kapalı sistemde çalışmaktan kaynaklanan tümör yayılım (seeding) riskinin olmamasıdır. Dezavantajı ise daha küçük aletlerle ve daha dar alanda çalışmak zorunluluğudur. Bu nedenle belli boyutun üstündeki tümörlere bu yöntemle müdahale şansı bulunmamaktadır. Böbrek alt polü gibi bazı alanlarda ise çalışma zorluğu vardır. Ayrıca özellikle daha büyük tümörlerde rezeksiyon ve yeterli biyopsi almak zorlaşmaktadır.

Tanısal üreteroskopinin endikasyonları:

- Radyolojik dolma defektleri
- Ünilateral malign idrar sitolojisi
- Üreter orifisinde endoskopik olarak tümör bulunmasıdır

2.4.11. Teknik

Üreter alt ve orta kesimlerdeki tümörlerde genellikle rijid üreteroskoplar kullanılmaktadır. Üreter üst 1/3 ve böbrekteki tümörlerde fleksibl üreteroskoplar kullanılmakla beraber erkek hastalarda bu bölgelere ulaşmak ve çalışmak zorluklar içermektedir. Geniş çaplı üreteroskoplar tercih edilmekle beraber daha küçük (8F) üreteroskopların üreteral dilatasyon gerektirmediği unutulmamalıdır. Küçük (<8F) üreteroskop daha küçük çalışma kanalı nedeni ile daha düşük hızda irrigasyon sıvısı

verilebilmektedir ve daha küçük aletlerle çalışılmak zorunluluğu vardır. Fleksibl üreteroskopların böbrek alt polündeki tümörlerde zaman zaman uygun olmayan infundibulopelvik açı nedeni ile çalışma zorluğu vardı. Mesanedeki patolojileri değerlendirmek için yapılan sistoskopiden sonra üreter orifisleri lateralize hematüri için değerlendirilir. Sonrasında üst üriner sistem anatomisini ve olası dolma defektlerini görüntülemek amacı ile retrograd pyelogram çekilir. Opak madde sitoloji için alınacak örneği etkileyebileceği için, idrar örneğinin opak madde enjeksiyonu öncesi alınması önerilmektedir. Olası tümörlere zarar vermemek ve tümör yayılımını önlemek için kılavuz tel kullanımı üreteroskopik inspeksiyon sonrasına bırakılmalıdır. Eğer elektrokoter ile rezeksiyon planlanıyorsa elektrik akımını iletmeyen hidrofilik kılavuz teller tercih edilmelidir. Floroskopi yardımı ile birlikte üst üretere kadar küçük çaplı (<8F) rijid üreteroskop ile inspeksiyon yapılır. Bu aşamada gerekmedikçe üreteral dilatasyon önerilmemektedir. Endoluminal ultrasonografinin kullanımının evrelemede başarılı olabileceği bildirilmiştir. Üreter üst kısım ve böbrek için fleksibl üreteroskop kullanılır. Herhangi bir lezyon görüldüğü zaman biyopsi öncesi normal izotonik solusyonla yıkama yapıp örnek alınmalıdır. İşeme ile alınan idrar örneğindeki sitolojinin duyarlılığı %10-71 arasında rapor edilmişken, selektif sitolojinin duyarlılığı %65-78 arasında olduğu bulunmuştur, yanlış negatiflik oranının %50 nin üstüne çıkabildiği, bununla beraber yüksek gradeli hastalarda ve karsinoma in situ olan hastalarda daha yüksek tanı değeri olduğu unutulmamalıdır.

Toplayıcı sistemde herhangi şüpheli bir görüntü varsa diğer böbrek toplayıcı sistemi de mutlaka incelenmelidir. Retrograd pyelografi ve sitoloji tamamen normale ileri incelemeye gerek yoktur. Şüpheli durumlarda üreteroskopi ve biyopsi önerilebilir.

Üriner diversiyonlu hastalarda önceden konulan nefrostomi traktından gönderilen kılavuz tel yardımı ile üreteroskop üretere yerleştirilebilir. Sadece intramural üreteri tutan tümörlerde ise radikal transüretral rezeksiyon ile kabul edilebilir sonuçlar olduğunu bildiren çalışmalar rapor edilmiştir.

2.4.12. Biyopsi ve rezeksiyon

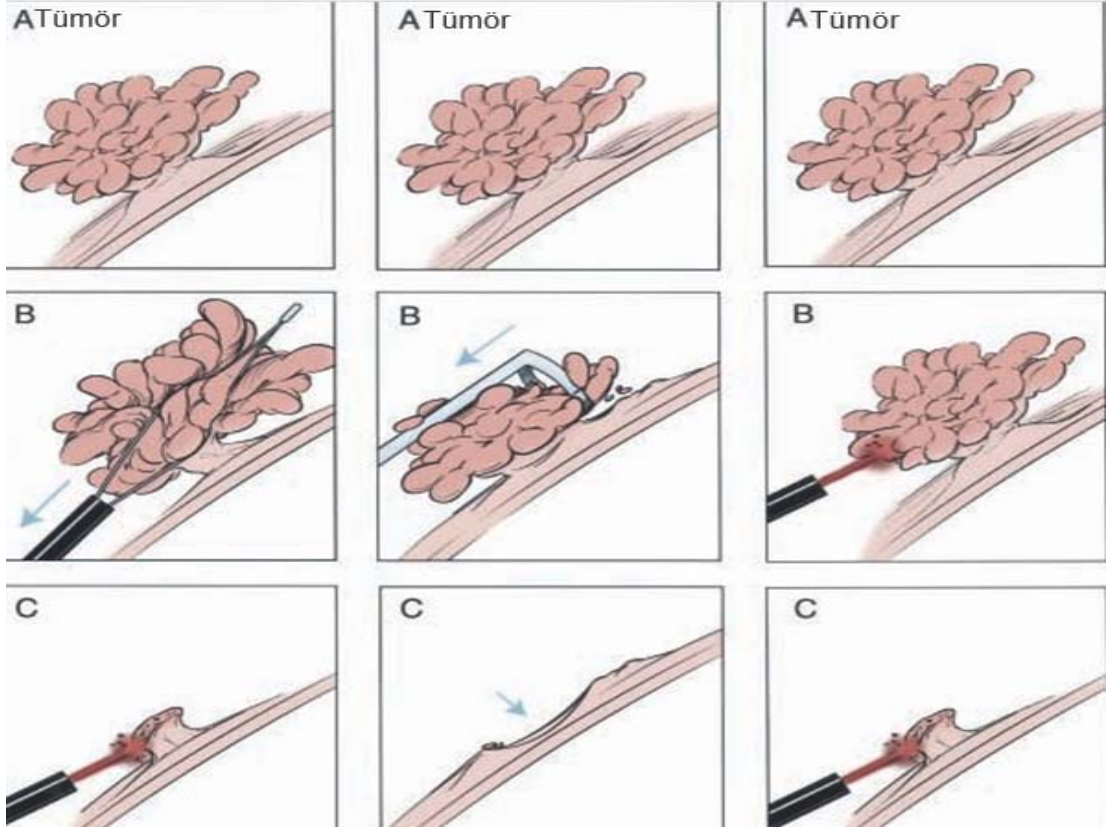
Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada tümörün endoskopik görüntüsünden grade tahmin etmede %70 başarısı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu tümörlerin tanısı için mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi ile daha iyi risk analizi yapılabildiği ve doğru tanı oranının %88'e yükseldiği bildirilmiştir. Üreteroskop ile doku örnekleme forseps, basket, rezeksiyon ve lazer yardımı ile yapılabilir. (Şekil 27). Hangi yöntemle yapılırsa yapılsın biyopsi örnekleri genelde çok küçüktür ve çıkarılmasından patolojiye gönderilmesine kadar özen gösterilmelidir.

Üreteroskopik rezeksiyon anatomik yerleşim ve tümör boyutuna bağlı olarak rijid, semirijid veya fleksibl üreteroskoplarla yapılabilir. Elektrokoter kullanılacağı zaman Glisinli solusyon diğerlerinde izotonik NaCl solusyonu ile irrigasyon kullanılır. Standart bir üreteroskopik rezektoskop ile tümör rezeke edildikten sonra tümör yatağı fulgarize edilmelidir (Şekil 27). Bu yöntemde zaman zaman kanama nedeni ile görüntü bozulabilir. Fleksibl üreteroskopların içinden büyük çaplı biyopsi forsepsleri geçmez ve bu nedenle biyopsi örnekleri genelde çok küçüktür. Yeni nesil forseplerden "Piranha forseps (Boston Scientific, Watertown) daha büyük örnekler alabilmek için daha uygun olabilir.

Forsepsler kullanılırken "ureteral access sheath" kullanılması çalışma kolaylığı sağlar, üreter mukoza yaralanmasını önler ve irrigasyon nedeniyle oluşabilecek basıncı düşürür. Şu ana kadar rapor edilmemiş olmasına karşın, yüksek basınç teorik olarak pyelovenöz ve pyelolenfatik reflüye bağlı tümör yayılım riski içermektedir. Basketler ise yeterli örnek alabilmek amacı ile daha uygun gibi görünmektedir. Fakat basketlerin kullanımı çok kolay değildir. Ulaşılması zor ve görüntülenemeyen bölgelerde floroskopik görüntü kullanılarak basket ile biyopsi almak gerekliliği olabilir (Şekil 27). Biyopsilerin duyarlılığı %75-92 arasında değişmektedir.

Tümör yatağı özellikle orta ve üst üreterdeki yüksek perforasyon riski nedeni ile rezeke edilmemeli, elektrokoter (Bugbee elektrod) veya lazer ile fulgarize edilmelidir. (Ho: YAG veya Nd: YAG) Penetrasyon derinliği 0.4mm olan Ho: YAG lazer penetrasyon derinliği 4-6 mm olan Nd: YAG'a lazere göre üst sistem

tümörlerinde bir miktar daha güvenli gibi gözükmeyle beraber özellikle renal pelvisteki büyük tümörlerde kullanımı zordur.



Şekil 2.27. Üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında üreteroskopik biyopsi ve tedavi ((A) basket, (B) rezeksiyon ve (C) lazer) yaklaşımı.

2.4.13. Perkütan yaklaşım

Üst üriner sistem tümörlerinde perkütan yaklaşım ilk kez 1982’de Tomera ve ark tarafından tanımlanmıştır.

Perkütan yaklaşımın üreteroskopiye göre avantajları

- Daha büyük enstrümanlar ile çalışılması.
- Daha derin ve büyük biyopsiler alınması nedeni ile patolojik değerlendirmenin daha sağlıklı olması.

Üreteroskopinin ulaşamadığı (böbrek alt polü vb.) bölgelere ulaşabilir olması.

- Nefrostomi traktından postoperatif nefroskopi ve topikal tedaviler uygulanabilir olmasıdır.

Perkütan yaklaşımın üreteroscopiye göre dezavantajları

- Morbiditesi daha fazla
- Potansiyel olarak tümör yayılım riski daha fazla
- Nefrostomi yerleştirilmesi poliklinik şartlarında yapılamaz ve bazı riskler taşır

2.4.14. Teknik

2.4.15. Nefrostomi traktının oluşturulması

İlk olarak sistoskopi ile mesane incelenir ve takiben üreteral kateter yerleştirilir ve retrograd pyelografi çekilir ve üreter kateterinin istenilen kalikte olması sağlanır. Aksesin doğru yerleştirilmesi cerrahinin yapılabilmesindeki en önemli noktadır. Renal pelvis ve üst üreterdeki tümörlerde en iyi akses üst-orta pol kaliksinden yapılabilir. Trakt dilatasyonu 30F'e kadar ve balon veya Amplatz dilatatörler ile yapılabilir.

Nefroskop yardımı ile önceden yerleştirilen üreter kateteri dışarı çıkarılır ve onun yardımı ile yerine kılavuz tel konulur. Bu sayede hem antegrad hem de retrograd kontrol sağlanmış olur. Bu aşamadan sonra hem rijid hem de fleksibl endoskoplar kullanılabilir.

Üreteroskopik tedavi yaklaşımda olduğu gibi forsepsler, rezektoskop ve lazer biyopsi ve tedavi amaçlı kullanılabilir (Şekil 28). Bunlardan herhangi biri ile tümör rezeke edildikten sonra tümör tabanından ayrıca biyopsi alınması evrelemede istenen bir işlemdir. Sonrasında ise elektrokoter veya Bugbee elektrodu ile koterize edilmelidir. Forsepsler papiller ve nispeten küçük tümörlerde kullanılırken, rezektoskop daha büyük tümörlerde kullanılmalıdır. Hangi enstrüman kullanılırsa

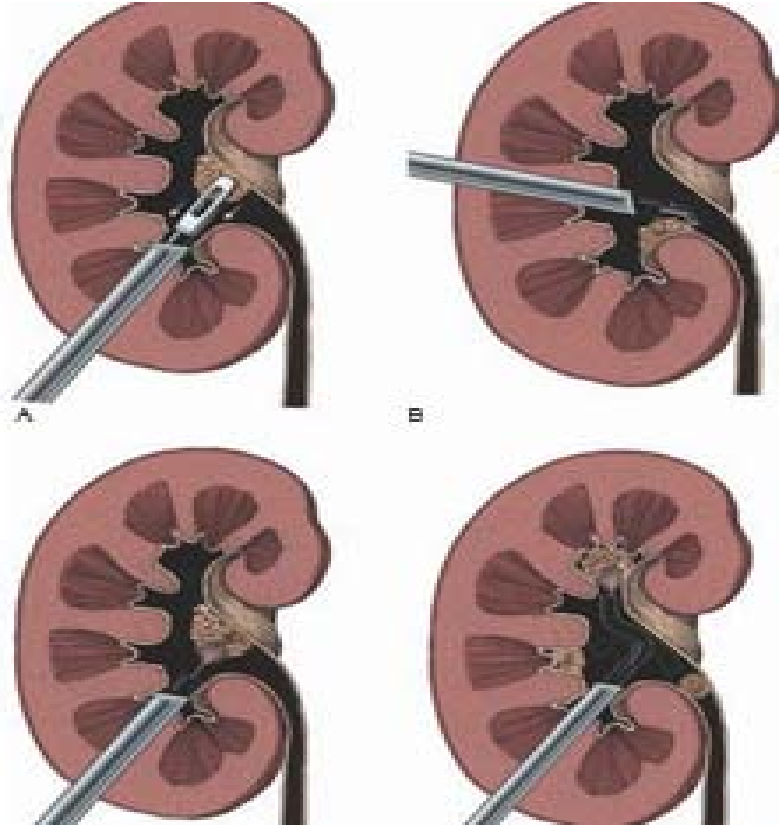
kullanılsın mutlaka nefrostomi tüpü bırakılmalıdır. Nefrostomi tüpü postoperatif dönemde olası rezidüel tümörlerin kontrolü ve adjuvan tedaviler için gereklidir. Takipte kontrol nefroskopisi iyileşmeye zaman tanımak amacı ile postoperatif 4 ile 14 günler arasında ikinci bakış “Second-look” nefroskopi yapılabilir. Rezeke edilen alan ve rezidüel tümörler kontrol edilir ve gerekirse rezeksiyon yapılır. Tümör bulunmasa bile tümör tabanı tekrar örneklenir ve elektrokoter ve lazer ile fulgarize edilir.

2.4.16. Adjuvant tedaviler

Böbrek koruyucu yöntemlerden ister üreteroskopiye ister perkütan rezeksiyonu kullanılsın lokal rekürrens riski her zaman vardır. Bu riski en aza indirmek amacı ile adjuvan tedaviler kullanılmaktadır. Adjuvan tedaviler immunoterapötik ajanların instilasyonu, nefrostomi traktına brakiterapi veya kemoterapi olarak yapılabilir.

2.4.17. BCG tedavisi

Üst sistem tümörü olan hastalarda instillasyon tedavileri olarak thiotepa, 5-florourasil, mitomisin, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), interferon alfa-2b araştırılmıştır fakat kullanımları halen tartışmalıdır. Sadece mitomisin ve Bacillus Calmette-Guerinin üst sistem tümörlerinde yeri olduğu saptanmıştır.



Şekil 2.28. Renal toplayıcı sistemdeki TCC nin tedavisinde perkütan uygulama tekniği.

Yüksek riskli ÜÜSÜK'nin tedavisi ise nefroüretrektomidir. Nefroüretrektomi ve mesane *cuff* eksizyonu işlemi, aynı taraf böbrek, üreter ve üreter orifisinin çevresindeki mesane duvarı ile birlikte eksize edilmesini tanımlar. Bu cerrahinin en sık uygulama nedeni üst üriner sistem tümörleridir (ÜÜST). ÜÜST ürotelyal kanserlerin yaklaşık %5 kadarını oluşturur (Şekil 29). ÜÜST'nin etiyolojisi mesane kanserleriyle benzerlik gösterir ve sıklıkla kronik enfeksiyonlar, taşlar, sigara öyküsü, anilin boya ları, fenasetin, siklofosfamid, ifosfamid kullanımı gibi çevresel faktörler etkindir. Tanı anında ÜÜST olgularının %50'den fazlasında kanser T2 ve daha ileri evrededir. Hastaların 5 yıllık yaşam süreleri %30-60 arasında değişmektedir. ÜÜST tanılı olgularda %20 gibi yüksek bir oranda mesanede kanser saptanma riski bulunmaktadır. Üst üriner sistemde özellikle renal pelviste yerleşen tümörlerin sadece radikal nefrektomiyle tedavi edilmesi yetersizdir ve bu olgularda %30 gibi yüksek oranda üreter güdüğünde tümör nüksü geliştiği için ÜÜST olgularında altın standart nefroüretrektomiyle beraber üreter güdüşü ve üreter orifisi

çevresindeki mesane dokusunun çıkarılmasıdır. Nüks oranı yüksek olduğu için uzun süreli izlemde üreteroskopinin devre dışı bırakılması amacıyla üreter güdüğünün çıkarılması akılcı olacaktır.

2.4.18. Hasta Pozisyonu

İlk önce mesanede de kanser bulunma olasılığı dikkate alınarak sistoskopi yapılması onkolojik açıdan daha güvenilir bir yaklaşımdır. Açık cerrahide çok farklı teknikler kullanılmaktadır. Uzun tek bir kesi yapanlar da olabilmekte ise de ÜÜST olgularının cerrahi tedavisinde genellikle iki ayrı kesi ile girişim yapılmaktadır. Onkolojik prensipler açısından daha uygun olması nedeniyle hastaya ilk olarak radikal nefrektomi pozisyonu verilerek ameliyat sürecine başlanabilir. Bunun için f lank pozisyon tercih edilebilir. Bu amaçla hasta genellikle 60° kadar sırt kısmına doğru yatırılıp masa kıvrılarak sabitlenir. Subkostal kesiyi veya lumbotomiyi tercih eden yazarlar da vardır.

ÜÜST cerrahi tedavisinde doğru evreleme ve etkin tedavi için mutlaka lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

Radikal nefrektomi sonrasında katlar kapatılıp distal üreter ve mesane *cuff*'ının çıkarılması için hastaya yeniden pozisyon verilir. Supin pozisyona alınan hastaya üreterektomi operasyonu uygulanır. Subkostal kesi tercih edilmişse, zaten supin pozisyon verilmiş olduğundan üreterektomi ve *cuff* eksizyonu için pozisyon değiştirmeye gerek kalmayacaktır.

2.4.19. Cerrahi Aşamalar

2.4.20. Radikal Nefrektomi

Flank veya modifiye flank pozisyonundaki hastaya 11. kostanın üzerinden yapılan oblik kesi rektus kasına kadar uzatılmalıdır (Şekil 30). Eksternal ve internal

oblik kasların geçilmesiyle beraber, sırasıyla transvers fasya, latissimus dorsi ve interkostal kaslar insize edilir. Lumbodorsal fasyanın 11. kosta ucundan açılmasıyla retroperitoneal boşluğa ulaşılır. Böbrek Gerato fasyası açılmadan çevre dokudan ayrıldıktan sonra renal arter ve venin tek tek bağlanarak kesilmesi uygundur. Arter ve ven ligasyonunda emilmeyen sütür malzemeleri tercih edilmelidir. ÜÜST nedeniyle yapılan nefrektomide adrenal bezin çıkartılması çoğunlukla gerekli değildir. Dolayısıyla özel bir durum olmadıkça, adrenal korunmalıdır.

Böbrek tamamen serbestlendikten sonra, üreter iliak çapraza kadar serbestlenir. Bu aşamada üreter ulaşılan en distal noktadan kesilip sütürlerle kapatıldıktan sonra böbrekle birlikte çıkarılabilir veya lenf nodu disseksiyonunun ardından böbrek kemik pelvis içerisindeki boşluğa doğru itilerek üst insizyon kapatılabilir. Üreterin mesane *cuff* ile birlikte çıkarılması planlanıyorsa distale yönlendirilen böbrek de aynı kesiden dışarı alınır ve tüm üst üriner sistem tek parça halinde çıkarılmış olur. Özellikle üreterde mutipli tümör tespit edilenlerde böbrek, üreter ve *cuff*'ı tek parça olarak çıkarmak daha uygun olacaktır. Bazen özellikle büyük böbreklerde önce distal üreter ve *cuff* diseke edilebilir. Daha sonrasında nefrektomi yapılarak yukarı kesiden spesimen bütün olarak çıkartılabilir. Bazı yazarlar böbrek ve üreterin söz konusu iki kesiden ayrı ayrı da çıkartılabileceğini belirtmektedir. Bu durumda üreterin bağlandığı noktada iplerin uzun kesilmesi veya küçük bir klemp konulması ikinci kesi yapıldığında proksimal üreterin bulunmasını kolaylaştırabilir. Nefrektomi sonrasında cerrahi sahasına dren bırakılmasında yarar vardır.

2.4.21. Lenf nodu disseksiyonu

T cerrahi tedavisinde lenf nodu disseksiyonu renal hilumdan inferior mezenterik arter çıkışına kadar olan alanı kapsamalıdır. Solda yer alan tümörlerde paraaortik, sağda ise parakaval alandaki lenfatik dokular çıkarılmalıdır (Şekil 31). Ürotelyal karsinomlar özellikle lenfojen metastaz yaptıkları için, lenf nodu disseksiyonu rutin olarak uygulanmalıdır.

2.4.22. Üreterektomi ve Mesane Cuff Eksizyonu

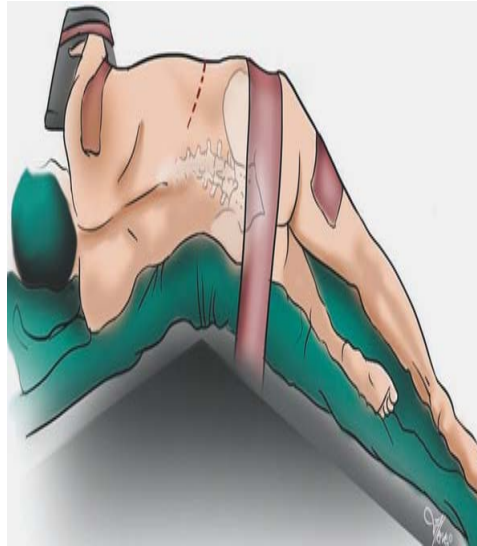
Operasyonun son aşamasında hasta supin pozisyonuna getirilerek distal üreterle birlikte mesane *cuff*'ının çıkarılması için ikinci insizyon yapılır (Şekil 32). Bu aşamada da midline veya transvers pelvik kesi tercih edilebilir.

Distal üreter ve mesane *cuff* çıkartılırken bunun üreter orifisini içerecek şekilde gerçek bir parsiyel sistektomi olarak yapılması gerekliliği unutulmamalıdır. Bu aşamada periüreteral mesane için intravezikal veya ekstravezikal yaklaşım kullanılabilir. Ancak mesanede aynı anda tümör varsa ekstravezikal yaklaşım çok daha uygun olacaktır. Geniş bir *cuff* rezeksiyonu gerekiyorsa transvezikal yaklaşım daha uygun olabilir. Genellikle ekstravezikal yaklaşım tercih edilmektedir. Üreter güdüğü intravezikal ve ekstravezikal planlarda yapılan diseksiyonlarla çevre dokudan ayrılır. Yakın komşuluk nedeniyle üreter alt uç internal iliak arter ve ven dallarından dikkatle ayrılmalı, özellikle kadınlarda üreter diseksiyonu sırasında vajen bütünlüğünün bozulmadığına dikkat edilmelidir. Yine üreter diseksiyonunda anteriordan geçen umbilikal prevezikal arter, round ligament, kadında uterin arter ve erkekte vas gibi yapılara dikkat edilmelidir (Şekil33).

Ekstravezikal yaklaşımda üreterin emin olunan bir bölümünden küçük bir kesi ile bir üreter kateteri veya ince bir Foley kateter mesaneye ilerletilerek ve hatta balonu 2–3 ml şişirilerek diseksiyon kolaylaştırılabilir. Bunun yerine distal üreter bir Allis klemple yukarı doğru asılarak yine işlem kolaylaştırılabilir. Ayrıca yine ekstravezikal yaklaşımda mesane doldurularak üreter hiatusu etrafına birkaç tespit sütürü sonrası distal üreter ve *cuff* koterle ve makasla eksize edilebilir. Tespit sütürlerinin emilebilen (vikril) olması mesane duvarının kapatılmasında da kullanılmasına olanak sağlayacaktır. Transvezikal yaklaşımda da proksimal üreterden mesane içerisine bir kateter konularak eksizyon daha güvenli ve kolay yapılabilir.



Şekil 2.29. Ürotelyal karsinom üst üriner sistemin herhangi bir yerini tutabilir



Şekil 2.30. Böbreğin çıkarılması için yapılacak pozisyon ve cilt insizyonu

Distal üreterin intramural bölümü ve üreter orifisi bütünlüğü bozulmamalıdır. Bu nedenle üreter orifisi, çevresindeki 1-2 cm mesane mukoza alanını da içerecek şekilde eksize edilmelidir (Şekil 34). Mesane üreteral hiatusunda açılan alan, mukoza ve detrüsor olarak iki tabaka halinde 3/0 ve 2/0 emilebilir suturele (vikrille) kapatılmalıdır. Nefroürektomi spesimeni en-blok olarak Şekil 35’de görülmektedir.

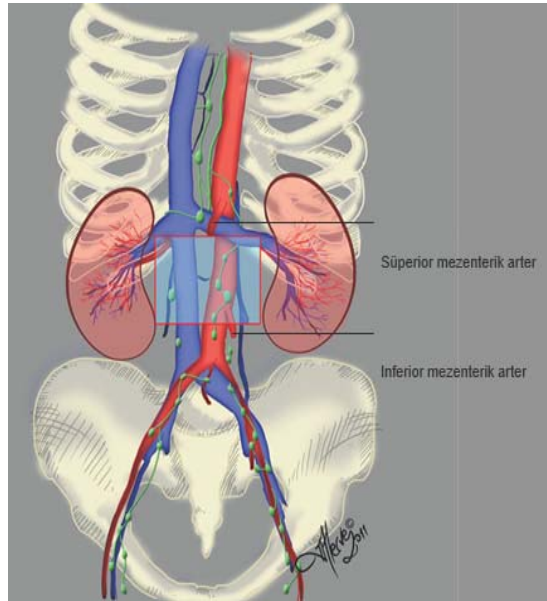
Üretral olarak yerleştirilen 18 ya da 20 Fr Foley kateter cerrahi sonrası 5–7 gün süre ile mesaneden idrar drenajı için kullanılmalıdır. İnsizyon kapatılmadan önce pelvik loja dren bırakılarak olası bir idrar kaçağının saptanması ve dışa alınması sağlanmalıdır.

2.4.23. Komplikasyonlar

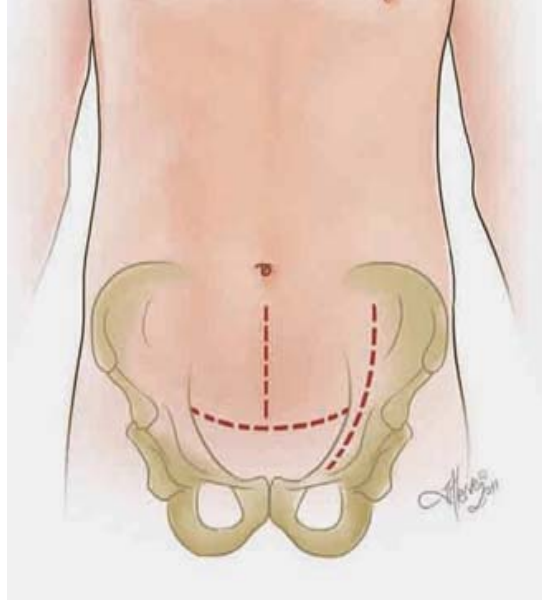
Nefroüretrektomi sonrası erken dönemde kanama, enfeksiyon ve akciğer ile ilgili sorunlar çok düşük oranlarda da olsa yaşanabilir. Geç komplikasyonlar ise kesilen interkostal sinirlere bağlı yan ağrıları ve insizyonel herni olabilir.

2.4.24. Prognoz

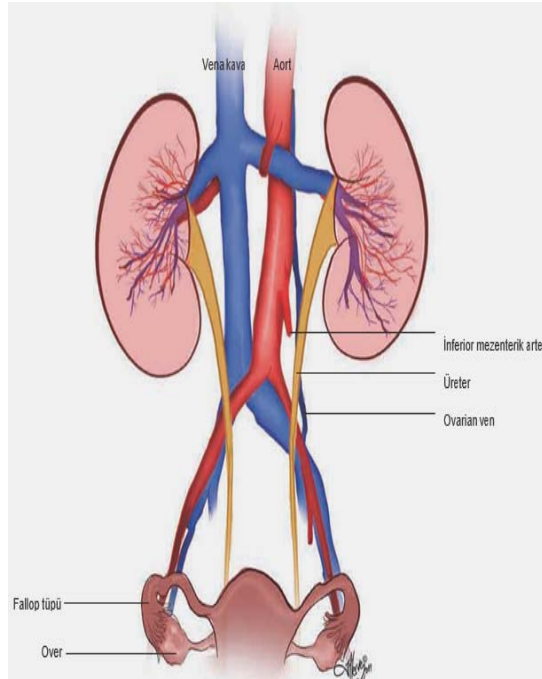
ÜÜST olgularında prognozu öngörmeye en önemli belirleyiciler tümör derecesi ve evresidir. Bununla birlikte, mesane tümörü öyküsü, tümör lokalizasyonu, çok odakta tümör olması ve lenfovasküler invazyonun prognoza etki edebileceği gösterilmişse de tüm çalışmalarda doğrulanamamıştır.



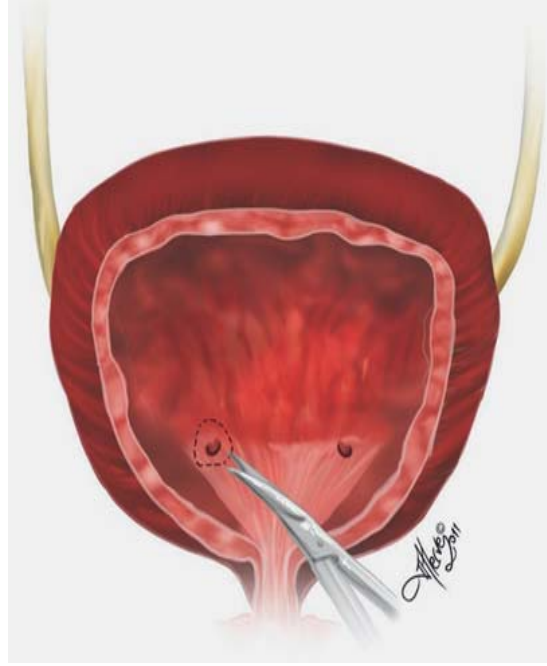
Şekil 2.31. Lenfadenektomi uygulanması gereken alan



Şekil 2.32. Distal üreter ve mesane cuff eksizyonu için cilt insizyonu



Şekil 2.33. Üreterin damarlarla ilişkisi



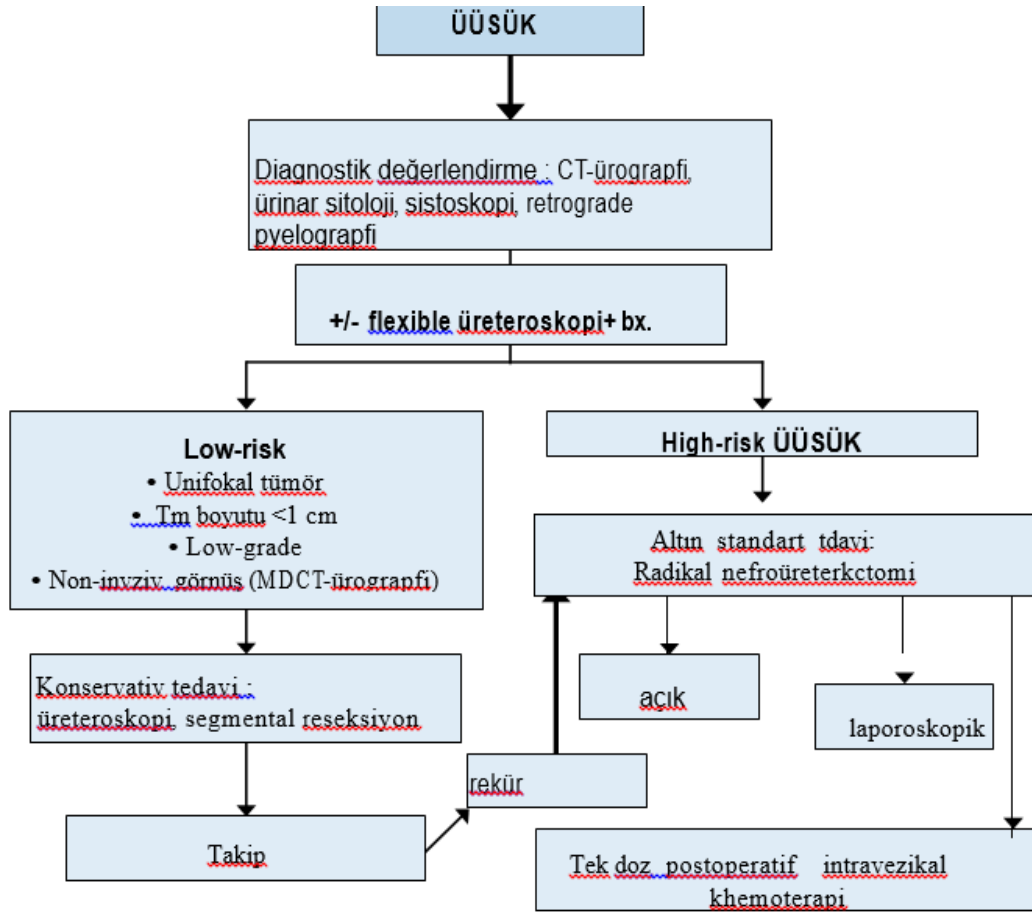
Şekil 2.34. İntravezikal cuff eksizyonu



Şekil 2.35. Eksizyonel materyal

Metastatik hastalığın tedavisinde Kemoterapi ve Radioterapi kullanılmakla beraber uzun dönem sonuçları kesin belli değildir.

Son olarak ÜÜSÜK'nin tedavisi aşağıdaki algoritmaya dayanarak yapılmalıdır:



Şekil 2.36. Tedavi Algoritması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Kasım 2011 Kasım 2014 yıllarında üst üriner sistem TCC'ne bağlı Nefroüretrektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi yapılan hastalar dahil edildi. Toplam hasta sayısı 56, bunlardan 47'si erkek, 9'u kadındır. Hastaların verileri retrospektif olarak tarandı.

Hastalar iki grupta incelendi:

1. Mesane TCC gelişen hastalar
2. Mesane TCC gelişmeyen hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda üst üriner sistem TCC tanısı için BT ürografi kullanıldı. BT ürografide üst üriner sistem TCC'si ile uyumlu bulgular olan hastalara nefroüretrektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi yapıldı. Hastalar postop 3. ayda, daha sonra yıllık sistoskopi kontroline tabi tutuldu, mesane TCC gelişen hastalar kayıt edildi, aynı zamanda üst üriner sistem yıllık BT ürografi ile değerlendirildi. AÜSS tesbit etmek için klinik anamnez ve üroflometri esas alındı. Üst üriner sistem TCC'sine bağlı mesane TCC'si gelişen hastalarda yaş, cins, tümör lokalizasyonu, evresi, grade'i, boyutu, CIS varlığı, AÜSS varlığı, nefroüretrektomiden geçen süre ile mesane TCC'si gelişmesi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalar 4 ile 38 ay arasında takip edildiler.

3.2. İSTATİKSEL TESTLER ve ANALİZ

Değişkenler arasında ilişki araştırılırken Tek ve Çok değişkenli analizler kullanıldı. İstatistiksel testlerden:

1. T-Testi
2. Chi-Square Testi kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

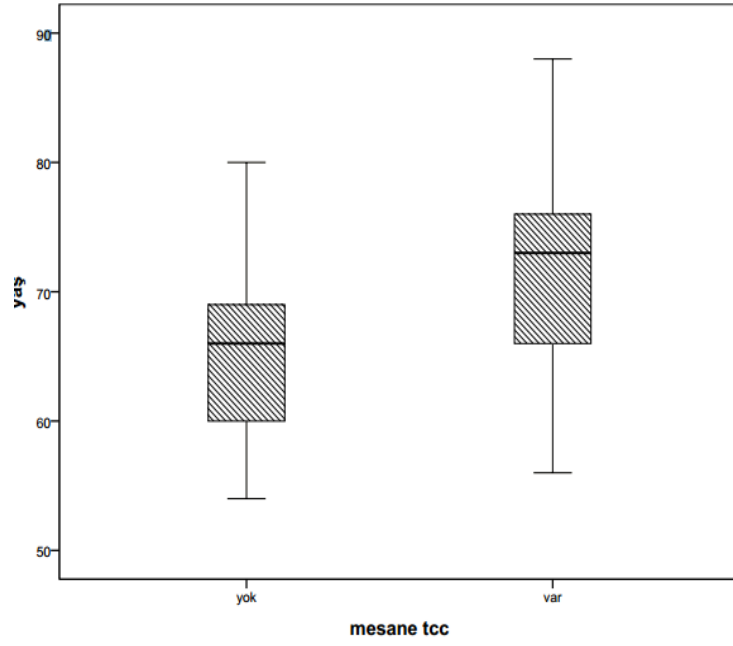
Çalışmaya Kasım 2011 Nisan 2014 yıllarında üst üriner sistem TCC'ne bağlı nefroüretarektomi ve eş zamanlı parsiyel sistektomi yapılan hastalar dahil edildi. Toplam hasta sayısı 56, olup bunlardan 47'si erkek, 9'u kadındır. Çalışmaya dahil edilen 56 hastadan 30'unda (%53.6) mesane TCC gelişti, 26 (%46.4) hastada ise mesane TCC gelişmedi. Üst üriner sistem TCC'sine bağlı mesane TCC'si gelişen hastalarda yaş, cins, tümör lokalizasyonu, evresi, grade'i, boyutu, CIS varlığı, AÜSS varlığı, nefroüretarektomiden geçen süre ile mesane TCC'si gelişmesi arasındaki ilişki araştırıldı.

4.1. YAŞ

Mesane TCC gelişen hastalarda ortalama yaş 71.40 ± 7.6 , mesane TCC gelişmeyen hastalarda ise ortalama yaş 65.73 ± 7.1 olarak tesbit edildi. Tek değişkenli analizde artan yaş mesane TCC gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.006$), (Tablo 1), (Grafik 1).

Tablo 4.1. Yaş ve Mesane TCC Gelişmesi Arasındaki İlişki

	Mesane TCC		
	Yok	Var	P değeri
	Ortalama $\pm$ std.sapma)	Ortalama $\pm$ std.sapma)	
Yaş	65,73 $\pm$ 7,1	71,40 $\pm$ 7,60	P < 0,006



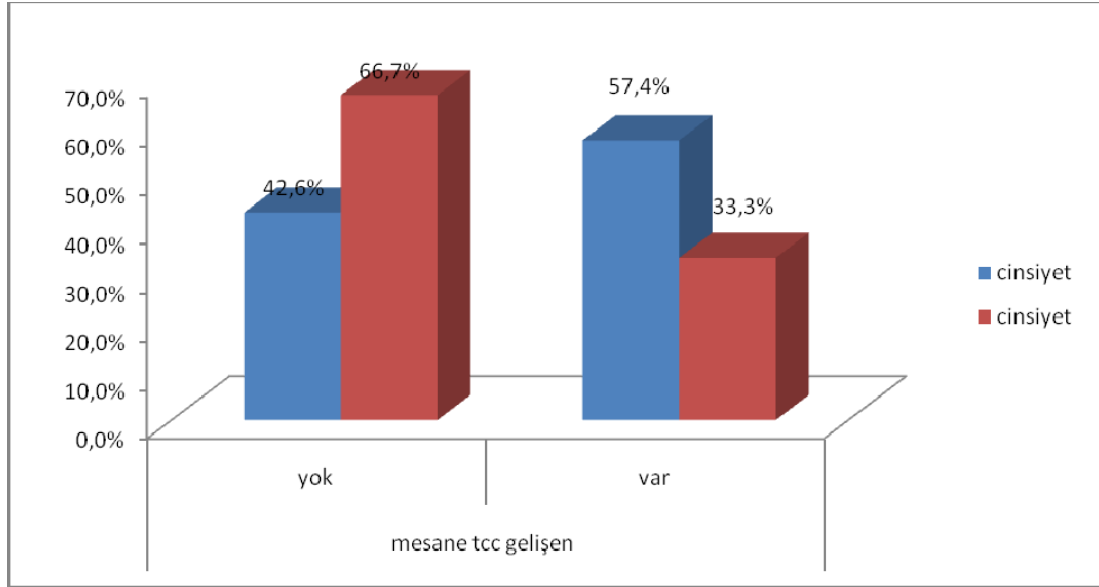
Grafik 4.1. Yaş ve Mesane TCC Gelişmesi Arasındaki İlişki

4.2. CİNSİYET

Cinsiyet açısından yapılan tek değişkenli analiz sonucuna göre erkek hastaların %57.4 (27/47)'de, kadın hastaların ise %33.3 (3/9)'da mesane TCC gelişmiş. Mesane TCC gelişen hastalardaki cinsiyet oranları aşağıda gösterilmiş. (Tablo 2), (Grafik 2).

Tablo 4.2. Cinsiyet ve Mesane TCC Arasındaki İlişki

Cinsiyet	Mesane TCC gelişen				
	Yok		Var		P değeri
	n	%	n	%	
E	20	42,6	27	57,4	P = 0.277
K	6	66,7	3	33,3	P < 0.243



Grafik 4.2. Cinsiyet ve Mesane TCC Arasındaki İlişki

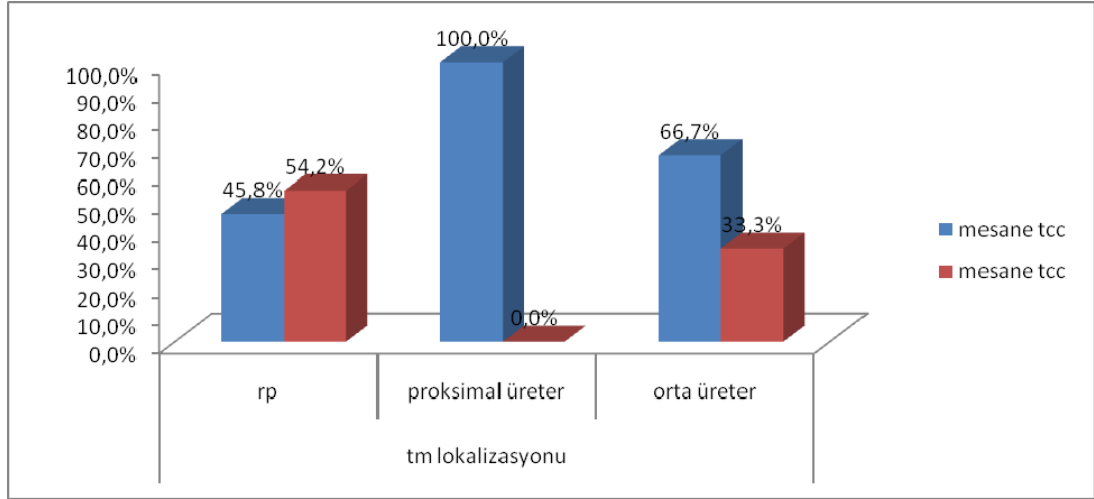
Cinsiyetin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0.277$).

4.3. TÜMÖR LOKALİZASYONU

Tümör lokalizasyonunun mesane TCC gelişmesine etkisini incelediğimizde renal pelvis lokalizasyonu olanlarda %54.2 (13/24), proksimal üreter lokalizasyonu olanlarda %0.0 (0/1), orta üreter lokalizasyonu olanlarda %33.3 (1/3) oranında mesane TCC geliştiğini tesbit ettik. Mesane TCC gelişen hastalarda tümör lokalizasyon oranları Tablo 3 ve Grafik 3'de gösterilmiş.

Tablo 4.3. Tümör Lokalizasyonu İle MesaneTCC Arasındaki İlişki

Tümör lokalizasyonu		mesaneTCC				P değeri
		Yok		Var		
				n	%	
	n	%	n	%		
	Renal pelvis	11	45,8	13	54,2	0.679
	Proksimal üreter	1	100	0	0	0.542
	Orta üreter	3	66,7	1	33,3	0.416



Grafik 4.3. Tümör Lokalizasyonu İle MesaneTCC Arasındaki İlişki

Tümör lokalizasyonunun mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0.679$).

4.4. TÜMÖR BOYUTU

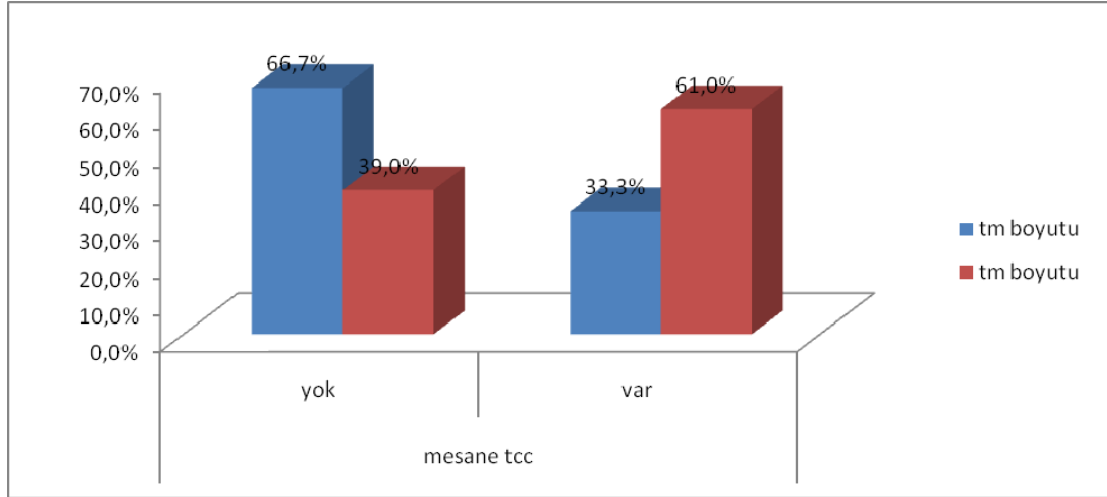
Tümör boyutunun mesane TCC gelişmesine etkisi araştırırken aşağıdaki sonuçları elde ettik:

- 1 cm < üst üriner TCC'de mesane TCC gelişme ihtimali %33.3 (5/15)
- 1 cm > olanlarda ise %61.0 (25/41)

Genel mesane TCC gelişen hastalarda tümör boyut oranları Tablo 4 ve Grafik 4'de gösterilmiş.

Tablo 4.4. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki

Tümör boyutu		mesane TCC				
		Yok		Var		P değeri
		n	%	n	%	
	1 cm <	10	66,7	5	33,3	0.079
	1 cm >	16	39	25	61	0.066



Grafik 4.4. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki

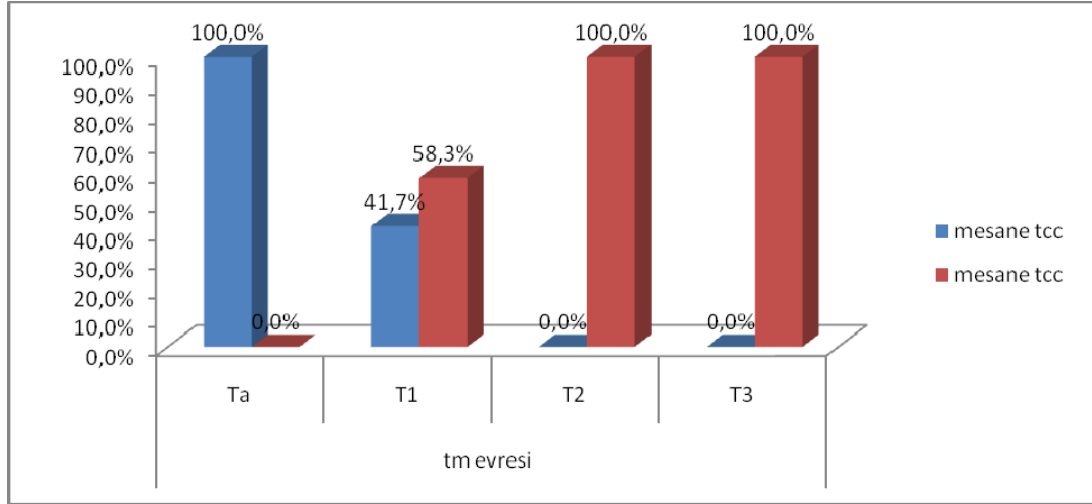
Tümör boyutunun mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel sınırdan anlamsız bulunmuş ($p=0.066$).

4.5. TÜMÖR EVRESİ

Tümör evrelerine baktığımızda Ta evresinde olan hastalarda mesane TCC gelişmemiştir (%0.0 (0/16)). T1 evresinde olan üst üriner sistem tümörlerinde %58.3 (14/24) oranında mesane TCC gelişmiştir. T2 evresinde olan tümörlerde ise bu oran %100 (15/15) olmuştur. T3 evresinde de mesane TCC gelişme oranı %100 (1/1) olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalarda T4 tümörler tesbit edilmemiştir. Mesane TCC gelişen hastalarda tümör evresi oranları Tablo 5 ve Grafik 5'de gösterilmiş.

Tablo 4.5. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki

Tümör evresi		mesaneTCC				P değeri
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
	Ta	16	100,0	0	0.0	0.001
	T1	10	41,7	14	58,3	0.001
	T2	0	0	15	100	0.001
	T3	0	0	1	100	0.001



Grafik 4.5. Tümör Boyutu ile MesaneTCC Arasındaki İlişki

Tümör evresinin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuş ($p < 0.001$).

4.6. TÜMÖR DERECEŚİ

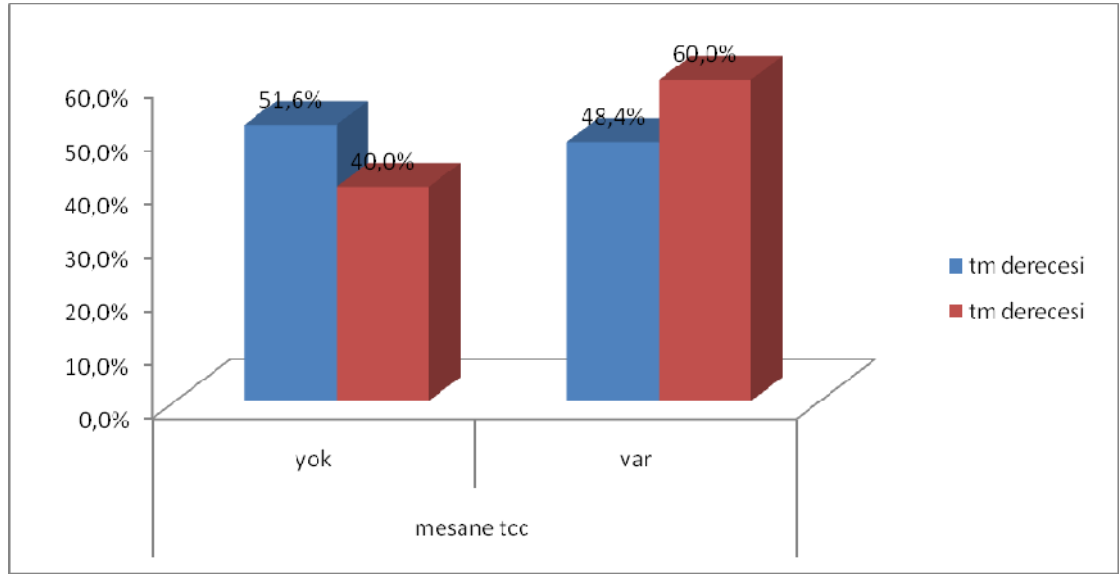
Çalışmamızda tümör derecesi ile mesane TCC gelişmesi arasındaki ilişkini araştırırken aşağıdaki sonuçlara vardık:

1. Düşük dereceli üst üriner sistem tümörlerinde mesane TCC gelişme oranı %48.4 (15/31)
2. Yüksek dereceli tümörlerde ise bu oran %60 (15/25)

Genel mesane TCC gelişen hastalarda tümör derecesi oranları Tablo 6 ve Grafik 6'de gösterilmiş.

Tablo 4.6. Tümör Derecesi ile MesaneTCC Arasındaki İlişki

Tümör derecesi		mesane TCC				
		Yok		Var		P değeri
		n	%	n	%	
	Düşük	16	51,6	15	48,4	0.386
	Yüksek	10	40,0	15	60,0	0.391



Grafik 4.6. Tümör Derecesi ile MesaneTCC Arasındaki İlişki

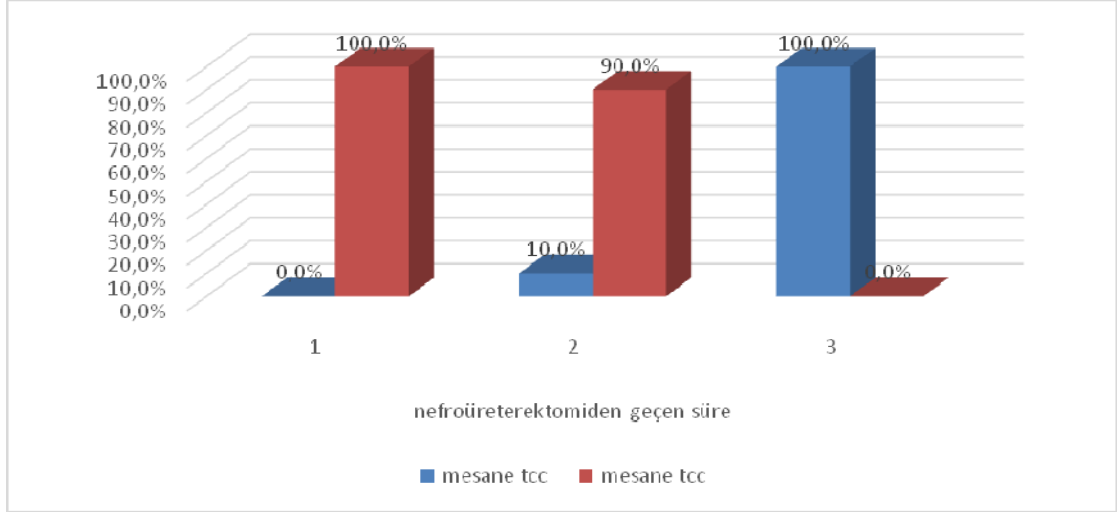
Tümör derecesinin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamsız bulunmuş ($p < 0.386$).

4.7. NEFROÜRETEREKTOMİDEN GEÇEN SÜRE

Çalışmamızda aynı zamanda nefroüretrektomiden sonra geçen sürede, yıllara göre mesane TCC gelişme sıklığını araştırdık. Nefroüretrektomiden geçen süre mesane TCC gelişmesi açısından öngören faktör olmasa dahi postop dönemde hasta takip sıklığını belirlemek için önemlidir. Birinci yılsonunda 21 hastada, 2. yılsonunda ise 9 hastada mesane TCC gelişti, 3. yılsonunda ise hastalarada mesane TCC gelişmedi (Tablo 7 ve Grafik 7).

Tablo 4.7. Nefroüretrektomiden Geçen Yıllara Göre MesaneTCC Gelişime Oranları

Nefroüretrektomiden geçen süre		mesane TCC				
		Yok		Var		P değeri
		n	%	n	%	
	1	0	0.0	21	100	0.001
	2	1	10	9	90	0.001
	3	25	100	0	0	0.001



Grafik 4.7. Nefroüretrektomiden Geçen Yıllara Göre MesaneTCC Gelişime Oranları

Nefroüretrektomiden geçen sürenin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuş ($p < 0.001$).

4.8. ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI (AÜSS)

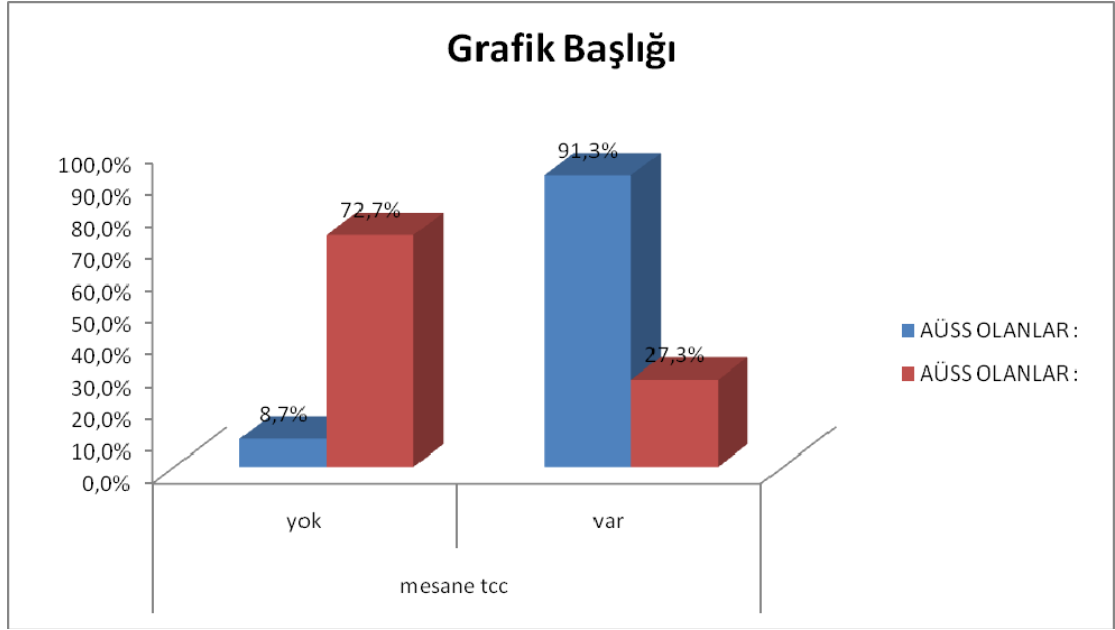
Çalışmamızda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) pozitif olan hastalarda mesane TCC gelişmesi oranlarını araştırdık. Aşağıdaki sonuçlara vardık:

1. AÜSS olan hastalarda mesane TCC gelişme oranı %91.3 (21/23)
2. AÜSS olmayan hastalarda ise bu oran %27.3 (9/33) olarak belirlendi.

Genel mesane TCC gelişen hastalarda AÜSS oranları Tablo 8 ve Grafik 8'de gösterilmiş.

Tablo 4.8. Alt Üriner Sistem Semptomları Pozitif Olan Hastalarda Mesane TCC Gelişimine Oranları

AÜSS		mesane TCC				
		Yok		Var		P değeri
		n	%	n	%	
	Pozitif	2	8,7	21	91,3	0.001
	Negatif	24	72,7	9	27,3	0.001



Grafik 4.8.Alt Üriner Sistem Semptomları Pozitif Olan Hastalarda MesaneTCC Gelişimine Oranları

AÜSS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca AÜSS'ı pozitif olan hastalarda mesane TCC'i gelişme riski 10.5 (%91,3/%8,7) kat artmıştır (%95 CI 5.430-144.386)

4.9. CİS

CİS olan hastalarda mesane TCC gelişmesi oranı %66.7 (4/6), CİS olmayanlarda ise bu oran %52 (26/50) olarak tesbit edildi. CİS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.675$).

Bağımsız Risk faktörlerini belirlemek için Çok değişkenli analiz kullanıldı. Bu amaçla tümör evresi, AÜSS, tümör boyutu, yaş incelendi. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş (OR 1.127 (1.034-1.229) ($P < 0.007$), tümör boyutu ($p < 0.040$) istatistiksel anlamlı çıkmıştır.

5. TARTIŞMA

Munoz JJ, Ploeg M ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışma sonuçlarına göre ürotelyel karsinomlar prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra 4. sıklıkta raslanmaktadır (4,5). Mesane kanserlerinin %90-95'i ürotelyal karsinomlarıdır. Rouprêt M, Ploeg M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst üriner sistem karsinomlarının (ÜÜSÜK) da %90-95'i ürotelyal karsinomlardır (1,5), ÜÜSÜK tüm üriner sistem ürotelyal karsinomlarının %5-10'u oluşturmakta (4,6) ve ÜÜSÜK tanı anında %60 invaziv olmaktadır. Mesane ürotelyal karsinomları ise tanı anında %15-25 oranında invazivdir (13, 4). ÜÜSÜK 70 ve 80 yaşlarında pik yapar. Cinsiyet yönünden bakıldığında erkek /kadın oranı 3/1'e olduğu tesbit edilmiştir (15,16). ÜÜSÜK'da mesane ürotelyal kanserlerinin gelişme oranı %22-47'dir (8-10).

Rouprêt M, Ploeg M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜÜSÜK %90-95'i ürotelyal karsinomlardır (1,5). Bizim yaptığımız çalışmada ise taradığımız üst üriner sistem kanserlerinin hepsi ürotelyal karsinom idi (%100).

Cosentino M ve arkadaşları 2013 yılında ÜÜSÜK ile mesane ürotelyal kanserlerinin eş zamanlı gelişmesini ön gören faktörleri araştırmışlardır (7). Bu amaçla yaş, cinsiyet, lokalizasyon, evre, multifokalite, tümör derecesi, klinik semptomlar incelenmiş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 450 hastadan 76 (%17)'da ÜÜSÜK ve mesane ürotelyal karsinomları eş zamanlı gelişmiş. Tümör hastalardan 25 (%31)'de renal pelvisde, 8 (%14)'de üst üreterde, 37 (%49)'de ise distal üreterde lokalize idi. Mesane ürotelyal karsinomları ile eş zamanlı gelişme oranları, renal pelvis, üst üreter, distal üreter lokalizasyonu için uygun olarak %10, %18, %33 olarak tesbit edilmiştir (OR: 1.7; 95 %CI, 1.007–2.906 $p = 0.047$). Bakılan diğer faktörler (yaş, cinsiyet, evre, tümör derecesi, klinik semptomlar) istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ÜÜSÜK ile eş zamanlı mesanenin ürotelyal karsinomlarının geliştiği olguya raslamadık. Ayrıca çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş ($p < 0.006$), tümör evresi ($p < 0.001$), nefroüretrektomiden geçen süre ($p < 0.001$), AÜSS

($P < 0.001$) mesane ürotelyal karsinomlarının gelişmesini öngören faktör olarak istatistiksel anlamlı bulundu. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise yaş ($p < 0.007$) ve tümör boyutu ($p < 0.040$) mesane ürotelyal karsinomlarının gelişmesini ön gören faktör olarak istatistiksel anlamlı bulundu. Xylinas E, Rink M, Margulis V ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı derlemede üst üriner sistemde multifokal CİS olan hastalarda mesane ürotelyal kanserlerinin gelişmesi araştırılmıştır (8). Derleme hazırlanırken 1987-2007 tarih aralığında ÜÜSÜK nedeniyle Nefroüretrektomi yapılan 2681 hasta taranmış, bu hastalardan 68’de üst üriner sistemde CİS tesbit edilmiş. Çok değişkenli COX analizinde üst üriner sistemde multifokal CİS bulunan hastalar mesane ürotelyal kanserlerinin gelişmesi açısından riskli bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0.032$). Bizim çalışmada ise üst üriner sitemde CİS varlığı mesane ürotelyal kanserlerinin gelişmesi açısından anlamlı bulunmamış ($p < 0.675$) ancak bu çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının az olmasına bağlı bir sonuç gibi durmaktadır.

Zigeuner RE ve arkadaşlarının 2006 yılında 191 olgunu dahil ettiği çalışmada 51 (%27) hastada mesane ürotelyal karsinoma gelişmiş. Çalışmada yaş, cinsiyet, tümör evresi, lokalizasyon, tümör derecesi, cerrahi sınırın pozitif olmasının mesane ürotelyal kanserlerinin gelişmesine etkisi araştırılmış. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre tümörün ürotelyal yerleşimi, tümör derecesi istatistiksel olarak anlamlı çıkmış, $p < 0.03$ ve $p < 0.04$ (RR 2.1, 95%CI 1.1–4.2) ve (RR 2.2, 95%CI 1.03–4.7). Bizim çalışmamızda ise tümör lokalizasyonu ve derecesi istatistiksel anlamlı çıkmadı ($p < 0.044$ ve $p < 0.386$). Novara G ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımladığı çalışmada 1989-2005 yıllarında ÜÜSÜK tanısıyla nefroüretrektomi yapılan 231 hasta (üç merkez) verileri retrospektif olarak incelenmiştir (10). Çalışmaya dahil edilen 231 hastadan 109’unda mesane ürotelyal karsinomu gelişmiştir. (%47.2). Bu çalışmada çok değikenli analiz sonuçlarına göre ÜÜSÜK’ün ureterde yerleşmesi metakron mesane ürotelyal kanserlerinin gelişmesini anlamlı derecede artırıyor ($p < 0.02$). Bizim çalışmamızda ise ürotelyal yerleşim mesane ürotelyal karsinomu gelişmesi açısından anlamlı çıkmadı. ($p > 0.05$). Li WM ve arkadaşları 301 ÜÜSÜK olan hastada mesane kafının çıkarılma yöntemlerinin (ekstravezikal, intravezikal, transüretal) mesane ürotelyal karsinomlarının gelişmesine etkisini incelemişler (11). Bu çalışmanın sonuçlarına göre mesane ürotelyal karsinomu gelişmesi açısından yöntemler arasında istatistiksel fark saptanmamış ($p < 0.62$). Biz çalışmamızda

mesaneden parça çıkarılması yöntemlerinin mesane ürotelyal karsinomu gelişmesine etkisini araştırmadık. Klinik olarak genellikle ekstrevezikal yaklaşımı tercih ediyoruz. Giacomo Novara ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada ÜÜSÜK olan 234 hastada karşı tarafda ÜÜSÜK gelişmesi araştırılmış, hastaların %6'da kontralateral ÜÜSÜK gelişmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise kontralateral ÜÜSÜK tesbit edilmedi. Veri tabanını (PUBMED) taradığımız zaman ÜÜSÜK olan hastalarda AÜSS'nin pozitifliğinin mesane ürotelyal karsinomu gelişmesine nasıl etki ettiğinin araştırılmadığını tesbit ettik. Biz çalışmamızda AÜSS'nin pozitif olmasının mesane ürotelyal karsinomu gelişmesine etkisini araştırdık. Çalışmamızın sonucuna göre:

1. AÜSS olan hastalarda mesane TCC gelişme oranı %91.3 (21/23)
2. AÜSS olmayan hastalarda ise bu oran %27.3 (9/33) olarak belirlendi.

AÜSS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu durum AÜSS'leri olan hastalarda mesanede kalıntı idrarın daha fazla olması, dolayısıyla gerek karsinogenlerin ve gerekse olası tümör hücrelerinin mesane yüzeyi ile temasının fazla olmasına bağlayabiliriz. Bu nedenle ÜÜSÜK tanısı alan hastalar mutlaka AÜSS açısından incelenmeli, AÜSS pozitif ise mutlaka tedavi edilmeli. Ayrıca bu grup hastalar ilk 2 yıl yakın sistoskopi kontroluna tabi tutulmalı.

Sonuç olarak yaşı 70'in üzerinde, ileri evreli, AÜSS'leri olan üst üriner sistem ürotelyal karsinom tanısı alan hastalarda ilk 2 yılda mesane TCC gelişme riski yüksektir. Bu nedenle bu hasta grubunu ilk 2 yılda yakın takip etmek ve AÜSS'nin araştırılmasının, AÜSS'leri var ise erken tedavi edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Üst üriner sistem üretelyal karsinomu olan hastalarda mesane TCC gelişme riskini öngören bu çalışmada:

1. Artan yaş mesane TCC gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
2. Cinsiyetin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.
3. Tümör lokalizasyonunun mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.
4. Tümör boyutunun mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testine göre istatistiksel sınırdan anlamsız bulunmuştur.
5. Tümör evresinin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuş.
6. Tümör derecesinin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamsız bulunmuş.
7. Nefroüretrektomiden sonraki ilk 2 yılda mesane TCC gelişme ihtimali yüksektir.
8. AÜSS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur.
9. CİS'nin mesane TCC gelişmesine etkisi Chi-Square Testsi'ne göre istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

Kitaplar

1. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı
2. Üroonkolojik Açık Cerrahi Atlası. 2012
3. EAU klavuzu. 2014
4. Hinman Üroloji Cerrahi atlası. 2014

Mekaleler

1. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol 2011 Apr;59 (4):584-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269756>
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2014]
3. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol 2004 Aug;46 (2):147-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
4. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000 Nov;164 (5):1523-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>
5. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009 Jun;27 (3):289-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>

6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jan-Feb;62 (1): 10-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>
7. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013 Feb;31 (1):141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552732>
8. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012 May;61 (5):1069-70. [No abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402109>
9. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006 Dec;98 (6):1181-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125475>
10. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Jun;101 (11):1368-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241252>
11. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>
12. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054165>
13. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011 Jun;59 (6):997-1008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458150>
14. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma

- Collaboration. *Cancer* 2009 Mar;115 (6):1224-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>
15. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011 Aug;29 (4):481-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219>
 16. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010 Feb;75 (2):321-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962727>
 17. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008 Dec;54 (6):1226-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>
 18. Audenet F, Colin P, Yates DR, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patientspecific risk identification tool. *BJU Int* 2012 Dec;110 (11 Pt B):E583-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703159>
 19. Acher P, Kiela G, Thomas K, et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Aug;106 (3):300-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>
 20. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, et al. The role of lymph-node dissection in the treatment of upper urinary tract cancer: a multi-institutional study. *Br J Urol Int* 2008;102:576–9.
 21. Batata MA, Grabstald H. Upper urinary tract urothelial tumors. *Urol Clin North Am* 1976;3:79–86.
 22. Berger MA, Haber GP, Kamoi K, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years. *J Urol* 2008;180:849–54.

23. Bolenz C, Fernandez M, Trojan L, et al. Lymphovascular invasion and pathologic tumor stage are significant outcome predictors for patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2008;72:364–9.
24. Brausi M, Gavioli M, De Luca G, et al. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. *Eur Urol* 2007;52:1414–20.
25. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003;98:55–60.
26. El Fettouh HA, Rassweiler JJ, Schulze M, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. *Eur Urol* 2002;42:447–52.
27. Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, et al. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996;47:819–25.
28. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998b;52:594–601.
29. Herr HW. Long-term results of BCG therapy: concern about upper tract tumors. *Semin Urol Oncol* 1998;16:13–16.
30. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 1988;62:2016–20.
31. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003;98:1620–6.
32. Kikuchi E, Margolis V, Karakiewicz P, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:612–18.

33. 32.Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urologic malignancy. *J Urol* 2001;165:600.
34. Matin SF, Gill IS. Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J Urol* 2005;173:395–400.
35. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka, K, et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;54:279–83.
36. McTavish JD, Jinzaki M, Zou KH, et al. Multi-detector row CT urography: comparison of strategies for depicting the normal urinary collecting system. *Radiology* 2002;225:783.
37. M, Nielson ME, Romero FR, et al. Long-term oncologic outcome after laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51 (6):1639–44.
38. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;101:1368–74.
39. Rastinehad AR, Vanderbrink BA, Greenberg KL, et al. A 20 year experience with percutaneous resection of upper tract transitional cell carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette Guérin. *Urology* 2009;73 (1):27–31.
40. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (CIS): its impact on management. *Urology* 1997;49:347–52.
41. Tran W, Serio AM, Raj GV, et al. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* 2008;179:96–100.