

ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELİAL TÜMÖRLERİ

UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CELL CARCINOMAS

BÖLÜKBAŞI, A., ŞENGÜL, F., ALPTEKİN, C., SEZER, A., ŞAROĞLU, M., GÜREL, G.

ÖZET

Son 4 yıllık (1990-1994) süre içinde; Kliniğimizde yatırılarak tetkik ve tedavi edilmiş, 11 üst üriner sistem ürotelial tümörlü hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 7'sinde (%64) böbrek tutulumu, 8'inde (%73) üreter tutulumu, 6'sında (%55) ise böbrek ve/veya üreter tutulumuna ilave olarak mesane tutulumu saptanmıştır.

Renal pelvis tümörlü 7 olgudan, 3 tanesi sadece pelvis renalis tutulumu gösterirken, 4'ünde birlikte aynı taraf üreter ve mesanede tümör mevcuttur. Üreter tümörlü 8 hastadan 2 tanesi yalnızca üreterde lokalizasyon gösterirken, 2'sinde mesane, 4'ünde de hem böbrek hem de mesane tutulumu gözlenmiştir. Hastalara cerrahi tedavi ve buna ilave olarak sistemik kemoterapi (M-VEC), bir olguda da radyoterapi kombinasyonu uygulanmış, 52 aylık takip sonuçları tartışılmıştır.

SUMMARY

Eleven cases with upper urinary tract urothelial cell cancer have been admitted to the Department of Urology in the last four years. Of these patients, seven had renal and eight had ureteral involvement. In six patients additional bladder lesions were detected combined with renal or ureteral involvement.

Of the cases with renal pelvis tumours, four had both ureteral and bladder involvement while in three cases there were no tumoral involvement elsewhere. Of the patients with ureteral tumor two cases were detected as primary ureteral tumor, 4/8 had both kidney and bladder involvement and 2/8 had tumors both in ureter and bladder. Surgical resection and systemic chemotherapy were applied and patients were followed-up for 52 months and survivals were discussed.

GİRİŞ

Renal pelvis tümörleri, tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %5-10'unu, tüm ürotelial tümörlerin ise %5'ini oluşturur. Üreteral tümörler daha nadirdir ve renal pelvis tümöründen 4 kez daha az rastlanır. Üreteral tümörler erkeklerde kadınlardan, beyaz ırkta siyahlardan 2 kat daha fazla görülür. Beyaz erkeklerdeki insidansı, 100 binde

10'dur. Üst üriner sistem ürotelial tümörleri 40 yaşından önce çok nadirdir. En sık 6. ve 7. de-katlarda görülür. Ortalama rastlanma yaşı 65'dir (1).

Üriner sistem taşları ile birlikte görülen kronik bakteriyel enfeksiyonlar, Schistosomiasis ve obstrüksiyon, skuamöz hücreli kansere ve daha az sıklıkla urotelial adenokarsinoma oluşumuna

ANAHTAR KELİMELER: Değişici Epitel Karsinomu, Pelvis renalis, ureter.

KEY WORDS: Transitional Cell Carcinoma, Renal pelvis, Ureter.

predispozisyon yaratır (2).

Sporadik üst üriner sistem ürotelial tümör olgularında bilateral görülme sıklığı, %2-5 arasındadır. Mesane kanserli hastaların %2-4'ünde ilave olarak birlikte üst üriner trakt tümörleri görülmesine karşın, üst traktta ürotelial tümörü olan hastalarda mesane tümörü rastlanma sıklığı %30-75 arasında değişir. Üreter Tümörleri %73 oranında distal üreterde, %24 orta üreterde ve %3 oranında da proksimal üreterde rastlanmıştır (1).

Klinikte en sık kullanılan prognostik gösterge; Tümör Grade i ve evresidir. Huben ve arkadaşlarına göre, düşük gradeli tümörlerde median survival rate 67 ay, yüksek gradeli tümörlerde ise 14 ay olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde başka bir seride, düşük evreli tümörlerde median survival 91 ay, yüksek evreli olanlarda ise 13 ay olarak saptanmış (3). Üst traktüs ürotelial tümörlerinin evrelemesinde Grabstald - Cummings ve UICC sistemleri kullanılır (2).

Üreteral stumpflarda sıklıkla tümör gelişme olasılığı nedeniyle (%30-75) üst trakt ürotelial tümörlerinin nefroüretrektomiyle cerrahi tedavisi gerekir (4). Aynı şekilde, üreteral tümörlerin lokal eksizyon ve/veya segmental rezeksiyonu sonrası %25-40 arasında rekürrens oranları bildirilmiştir (1). Adjuvan terapide, sistemik kemoterapi (M-VEC, M-VAC) ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır (5,6).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, kliniğimizde 1990 - 1994 yılları arasında, tetkik ve tedavi gören 11 üst üriner sistem ürotelial tümörlü hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tümüne, yukarıda belirtilen tanı ve tedavi yöntemlerinden birkaçı uygulanmış, yaş, cins, tümör lokalizasyonu, kombine lezyonların varlığı, tümör grade (WHO), evre (TNM), cerrahi ve adjuvan terapi (M-VEC kemoterapi, radyoterapi) sonuçları gözlenmiş, hastaların 52 aylık takipleri değerlendirilmiştir.

İstatistiksel yöntemlerden sürvi takibinde Kaplan-Meier'in inkomplet observasyonlarda yaşam eğrisi yöntemi uygulanmış, gruplar arası önem kontrolü Mantel-Haenszel stratifiye chi-square testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların 3'ü (%27) kadın, 8 tanesi (%73) erkek olup erkek/kadın oranı 2.67, yaş ortalamaları 59.3 yıl (45-74), ortalama takip süresi 16 ay (1-52) olarak belirlenmiş, bu bulgular taranan kaynaklarla uyumlu bulunmuştur (1).

Üst üriner sistemde tümörü bulunan on bir hastada 21 lokalizasyonda tümör dağılımı izlenmiştir. Buna göre, 7 böbrek, 8 üreter ve 6 mesane tutulumu saptanmıştır. Bir hastada sol pelvis (grade II) ve mesane her iki taraf orifis lezyonu (grade II, CIS) ile birlikte, sağ üreter alt ucunda (grade II) transisyonel hücreli karsinom saptanmıştır.

Olguların histopatolojik değerlendirilmesinde, ürotelial tümörlerin %91'i transisyonel hücreli karsinom, %9'u ise epidermoid karsinomdan oluşmaktaydı. Bu bulgu, kaynaklarla uyumluluk göstermektedir (3).

Hastalar tümör, grade ve organ tutulumlarına göre değerlendirildiğinde; üçü böbrek, ikisi üreter olmak üzere 5/11 hastada (%45), hastalığın tek bir lokalizasyon gösterdiği izlenmiş, bu 5 olgunun sadece 1 tanesi (%20) düşük grade ve düşük evreli, 4'ü ise (%80), yüksek grade ve yüksek evreli bulunmuştur. Serimizde düşük grade ve düşük evreli tümör sıklığı 1/11 (%9) olarak saptanmıştır.

Hastaların diğer 6'sında ise, birden fazla tümör lokalizasyonu izlenmiştir. Bu olgular incelendiğinde, 4 olguda (%67) kombine böbrek+üreter+mesane tutulumu kaydedilmiş (12 ayrı tutulum) ve bu 12 ayrı tutulumdan biri dışında, diğer 11'inde lezyonlar grade 2'den büyük lezyonlar olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Buna göre, üst üriner sistem tümörleri bu çalışmada ister kombine, ister izole olarak bulunsun, grade ve evresi yüksek tümörler olarak kaydedilmiştir (Tablo 2-3).

Hastalarda tümöral tutulumun multisentrisitesine göre, on bir hastaya 13 cerrahi girişim yapıldı (Tablo 4). Hastalardan genel durumu uygun olanlardan 6'sına post op 3 kür M-VEC kemoterapi, birine ise M-VEC+Radyoterapi adjuvan olarak uygulandı.

Yirmi bir lokalizasyondaki tümör evrelerine göre yaşam eğrileri incelendiğinde evre I+II has-

Tablo 1: Hastaların Tümör Grade ve Lokalizasyonları.

<u>Hastalar</u>	<u>Pelvis</u> <u>Renalis</u>	<u>Üreter</u>	<u>Mesane</u>
1. M.M.		L-Gr.I	
2. A.A.		R-Skuamöz H.karsinom GII	R-Skuamöz H.karsinom GII
3. K.S.	R-Gr.II		
4. B.T.	L-Gr.III	L-Gr.III	L-Gr.III
5. M.F.	R-Gr.II	R-Gr.II	Gr.III
6. A.İ.		R-Gr.II	Gr.II
7. İ.Ü.	L-CIS	L-Gr.II	Gr.III
8. A.K.	L-Gr.II	R-Gr.II	L-CIS, R-Gr.II
9. E.S.		R-Gr.III	
10. V.S.	L-Gr.III		
11. İ.T.	<u>R-Gr.III</u>	_____	_____
Toplam	7	8	6

R= Sağ, L= Sol, CIS= Karsinoma İnsitu

Tablo 2: Organ grade ilişkisi

<u>Organ</u>	<u>gr1 (n)</u>	<u>gr2 (n)</u>	<u>gr3 (n)</u>	<u>Toplam</u>
Böbrek	1	3	3	7
Üreter	1	4	3	8
Mesane	CIS	2	4	6
Toplam	2	9	10	21

Tablo 3: Organ evre ilişkisi

<u>Organ</u>	<u>Evre1 n</u>	<u>Evre2</u>	<u>Evre3</u>	<u>Evre4</u>	<u>Toplam</u>
Böbrek	1	3	1	2	7
Üreter	1	1	4	2	8
Mesane		6			6
Toplam	2	10	5	4	21

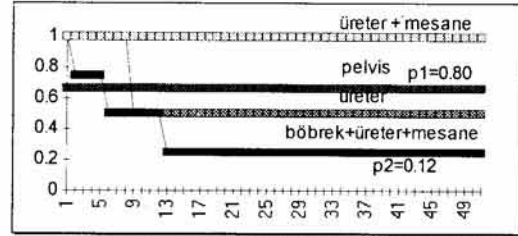
Tablo 4: Cerrahi girişim

	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Nefroureterektomi+parsiyel sistektomi	6	46.15
Nefroureterektomi	3	23.08
Nefrektomi	2	15.38
Nefroureterektomi+total sistektomi, ileal loop	1	7.69
Üreterektomi+parsiyel sistektomi+üreteroneosistostomi	1	7.69
Toplam	13	100.00

olar ve evre III+IV hastaların sürviileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (şekil 2, $p=0.87$).

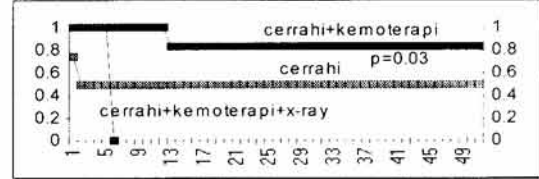
Organ tutulumuna göre sürvi incelendiğinde, yalnızca böbrek tutulumlu hastaların %67'si üreter tutulumluların %50'si, Üreter ve mesane kombine tutulumluların %100'ü, gözlem süresince izlenebilmişken, böbrek+üreter+mesane tutulumlu hastaların ancak %25'i, takip süresi boyunca hayatta kalmıştır. Yalnızca böbrek-üreter tutulumlarındaki sürvi ile, kombine tutulumlar (üreter+mesane-böbrek+üreter=mesane) arasındaki sürvi farkı anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3, $p1=0.80$ $p2=0.12$).

Tedavi gruplarına göre sürvi olasılığı incelendiğinde, gözlem süresinde yalnızca cerrahi gruptan %50 hasta excitus olmuş ilave olarak adjuvan kemoterapi alanlarda ise sadece 1 hasta ameliyat sonrası 13. ay excitus nedeniyle takip dışı kalmıştır. Bu iki grup arasındaki fark kaynaklarla uyumlu olarak adjuvan kemoterapi lehine önemli bulunmuştur (6) (şekil 4, $p=0.03$). Ancak olgu sayısındaki azlık nedeniyle daha kesin sonuçlar için daha geniş serilere gereksinme vardır.

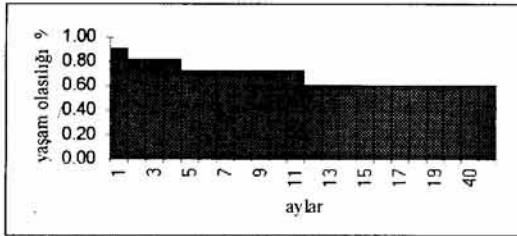


Şekil 3: Organ Tutulum kombinasyonlarına göre Yaşam olasılığı .
P1= pelvis - üreter tutulumlu grup
P2= Böbrek+Üreter+Mesane - Üreter+Mesne Tutulumlu grup

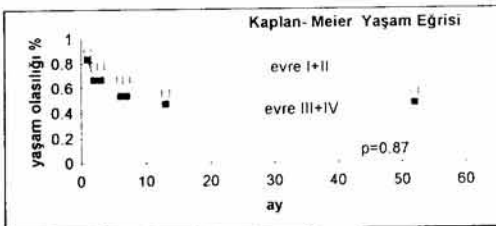
Şekil 4. Tedavi gruplarına göre Yaşam Eğrisi



Yalnız cerrahi - cerrahi+kemoterapi grupları arasında $p<0.05$ bulunmuştur



şekil 1. Tüm hastaların Kaplan-Meier Yaşam Eğrisi



Şekil 2. Evre I+II ile evre III+IV tümörlerinde Kaplan-Meier yaşam olasılığı eğrisi

TARTIŞMA

Hastalıkta en önemli prognostik belirleyici faktör, Tümör Grade ve Stage'idir. Yüksek grade ve evreli tümörlerde median sürvi süresi yaklaşık 13, 14 ay olarak belirlenmiştir (3). Çalışmamızdaki hastaların %91'i (10/11) yüksek grade ve evreli olup halen 12 aylık bir median izlem süresine sahiptir. Bu bulgu kaynaklarlu uyumlu bulunmuştur.

Üst üriner sistem ürotelial tümörleri, direkt yayılım yoluyla renal parankime, mukozal seeding yoluyla üreter ve/veya mesaneye yayılabilirler. Ayrıca lenfatik ve hematojen metastazlar yaparlar (7). Yapılan çalışmalar, nefroureterektomi ve ipsilateral üreteral orifis bölgesinin parsiyel rezeksiyonunun hastalısız periyodu uzattığı bildirilmiştir (2). Çalışmamızda sadece pelvis renalis tümörü olan 2 hastadan bir tanesinde ameliyat sonrası 2. yılda üreter stumpunda tümör gelişmesi, üst tract tümörlerinin rekürrenslerinin önlenmesinde, nefroureterektominin değerini bir kez daha vurgulamaktadır.

Ürotelial tümörlerin tedavisinde adjuvan kemoterapi ile son yıllarda oldukça başarılı sonuçlar sağlanmıştır (6). Çalışmamızda adjuvan kemoterapi uyguladığımız 6 hastadan 5'i takiptedir

ve tümör nüksü saptanmamıştır.

Üst trakt ürotelial tümörlerinde radyoterapi literatürde de belirtildiği gibi lokal invaziv hastalıkta veya kemik metastazlarına bağlı ağrıların dindirilmesinde kullanılmaktadır (8). Adjuvan radyoterapi kemik metastazlarına bağlı ağrıları olan 1 hastamızda uygulanmıştır. Bu hasta ameliyat sonrası 6. ayda yaygın metastazlarla kaybedilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada üst üriner trakt ürotelyal tümörlerinin ileri evre ve yüksek grade'li olduğu gözlenmiş, hastaların uygun bir cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapiden yararlandıkları saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) **Anderstrom, C., Johansson, S.L., Pettersson, S., et al.:** Carcinoma of the ureter: A clinicopathologic study of 49 cases. *J. Urol.*, 142: 280, 1989.
- 2) **Catalona, W.J.:** Urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: *Campbell's Urology*, Sixth ed., Ed. by: Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Va-

ughan, E.D., Vol: 2, Chapt. 28, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1992, p: 1137.

- 3) **Huben, R.P., Mounzer, A.M. and Murphy, G.P.:** Tumor grade and stage as prognostic variables in upper-tract urothelial tumors. *Cancer*, 62: 2016, 1988.
- 4) **Mullen, J.B. and Kovacs, K.:** Primary carcinoma of the ureteral stump: A case report and a review of the literature. *J. Urol.*, 123: 113, 1980.
- 5) **Brookland, R.K. and Richter, M.P.:** The postoperative irradiation of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J. Urol.*, 133: 952, 1985.
- 6) **Trashner, J.B. and Crawford, E.D.:** Current Management of Invasive and Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J. Urol.*, 149: (5) 957-972, 1993.
- 7) **Geiger, J., Fong, Q. and Fay, R.** Transitional cell carcinoma of renal pelvis with invasion of renal vein and thrombosis of subhepatic inferior vena cava. *Urology*, 28: 52, 1986.
- 8) **Cozad, S.C., Smalley, S.R., Austenfeld, M., Noble, M., Jennings, S., Reymond, R.:** Adjuvant radiotherapy in high stage transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* 1992. 24(4). P 743-5.