

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KANSERİ NEDENİYLE  
CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA PROGNOZ VE  
MESANE REKÜRRENSİ ÜZERİNE ETKİLİ  
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mesut ALTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA  
2016

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KANSERİ NEDENİYLE  
CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA PROGNOZ VE  
MESANE REKÜRRENSİ ÜZERİNE ETKİLİ  
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mesut ALTAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı  
Bülent AKDOĞAN**

ANKARA  
2016

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda çok Őey öğendiğim, tezimin her aşamasında benden hiçbir yardımı esirgemeyen ağabeyim ve hocam Doç. Dr. Bülent Akdoğan'a,

Tezimin yazım aşamasında ve asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan ağabeyim ve hocam Prof. Dr. Hasan Serkan Doğan'a,

Sonsuz saygı duyduğum Hacettepe Üroloji Ailesine,

Beni yetiŐtiren anne ve babama,

Her zaman yanımda hissettiğim sevgili eŐim Zühal Altan'a

TeŐekkürlerimi borç bilirim.

**Dr. Mesut ALTAN**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ .....	2
2.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.2.1. Sigara.....	3
2.2.2. Diyet, Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri .....	3
2.2.3. Nefropatiler .....	4
2.2.4. Genetik.....	4
2.2.5. Mesane Tümörü Öyküsü.....	6
2.3. ÜÜS ÜK Sınıflandırılması.....	7
2.4. EVRELEME VE DERECELENDİRİLMESİ .....	9
2.4.1. Evreleme .....	9
2.4.2. Ürotelyal Karsinomların Derecelendirilmesi.....	9
2.5. TANI .....	10
2.5.1. Semptomlar ve Fizik Muayene .....	10
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri .....	11
2.5.2.1. Bilgisayarlı Tomografi .....	11
2.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	11
2.5.3. Sistoskopi ve Sitoloji .....	12
2.5.4. Tanısal Üreteroskopi .....	12
2.6.1. Nefron Koruyucu Tedaviler .....	13

2.6.1.1. Üreteroskopik Tedavi.....	13
2.6.1.2. Perkütan Tedavi.....	14
2.6.1.3. Segmental Rezeksiyon .....	14
2.6.1.4. Adjuvan Topikal Ajan .....	14
2.6.2. Radikal Nefroüretarektomi .....	15
2.6.2.1. Açık Radikal Nefroüretarektomi .....	15
2.6.2.2. Laparoskopik Radikal Nefroüretarektomi.....	15
2.6.3. Üretarektomi .....	16
2.6.3.1. Açık Üretarektomi.....	16
2.6.3.2. Endoskopik Üretarektomi.....	17
2.6.4. Lenfadenektomi.....	18
3.6.5.İntravezikal Kemoterapi.....	18
2.7. PROGNOZ .....	19
2.7.1. Preoperatif Faktörler .....	19
2.7.1.1. Yaş .....	19
2.7.1.2. Cinsiyet .....	19
2.7.1.3. Etnik Köken .....	19
2.7.1.4. Sigara.....	19
2.7.1.5. Performans Durumu.....	20
2.7.1.6. Obezite .....	20
2.7.1.7. Cerrahiye Kadar Geçen Süre .....	20
2.7.1.8. İnflamatuvar Belirteçler .....	21
2.7.2. Postoperatif Faktörler .....	21
2.7.2.1. Tümör Evresi ve Derecesi .....	21
2.7.2.2. Lenf Nodu Tutulumu.....	21
2.7.2.3. Cerrahi Sınır .....	22
2.7.2.4. Lenfovasküler İnvazyon .....	22
2.7.2.5. Lokalizasyon.....	22
2.7.2.6. Patolojik Özellikler .....	22
2.7.2.7. Moleküler Belirteçler.....	22

<b>2.8. TAKİP</b> .....	23
<b>2.8.1. Mesane Rekürrensi</b> .....	23
<b>2.8.2. Nüks Takip</b> .....	23
<b>3. HASTALAR VE OLGULAR</b> .....	24
<b>4. BULGULAR</b> .....	27
<b>4.1. KOMPLİKASYONLAR</b> .....	29
<b>4.2. MESANE REKÜRRENSİ</b> .....	30
<b>4.3. SAĞKALIM</b> .....	32
<b>4.4. LÖKOSİT/LENFOSİT, LENFOSİT/MONOSİT, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI</b> .....	36
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	43
<b>5.1. MESANE REKÜRRENSİ</b> .....	43
<b>5.2. KOMPLİKASYONLAR</b> .....	44
<b>5.3.1. Preoperatif faktörler</b> .....	44
<b>5.3.2. Postoperatif Faktörler</b> .....	49
<b>5.3.3. Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit, Trombosit/Lenfosit Oranı</b> .....	52
<b>6. SONUÇ</b> .....	57
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	58

## ÖZET

**Altan M. Üst Üriner Sistem Ürotelyal Kanseri Nedeniyle Cerrahi Yapılan Hastalarda Prognoz Ve Mesane Rekürrensi Üzerine Etkili Faktörlerin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Tezi, Ankara 2016.**

1990-2015 tarihleri arasında üst üriner sistem ürotelyal kanseri (ÜÜS ÜK) nedeniyle cerrahi yapılan, tanı anında metastazı ve kasa invaze mesane kanseri (MT) öyküsü olmayan 140 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Mesane rekürrensine ve sağkalıma etkili faktörler araştırıldı. Veriler SPSS 23.0 programında analiz edildi. Ortanca takip süresi 45 (3-324) ay, ortalama hasta yaşı  $62,5 \pm 11,6$  yıl, kadın/erkek oranı ise 30/110 olarak bulundu. MT öyküsü ve yüksek tümör derecesi mesane rekürrensi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ( $p=0,006$  ve  $p=0,002$ ; sırasıyla). T evresi ( $\geq T1$ ), preoperatif anemi varlığı, yüksek tümör derecesi ve pozitif cerrahi sınır (PCS) kansere özgü sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu ( $p=0,035$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,039$ ,  $p<0,001$ ; sırasıyla). Preoperatif verilerine ulaşılan 113 hastalık alt grup analizinde nötrofil/lenfosit (NLO), lenfosit/monosit (LMO) ve trombosit/lenfosit (TLO) oranlarının sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. NLO, LMO, TLO için mesane rekürrensi dışlanmış rekürrenssiz sağkalım sonlanma noktası alındı ve eşik değerler sırasıyla 2,89 ( $<2,9$  ve  $\geq 2,9$ ), 2,88 ( $<2,9$  ve  $\geq 2,9$ ), 149,4 ( $<150$  ve  $\geq 150$ ) olarak bulundu. Yüksek NLO rekürrenssiz, kansere özgü ve hastaliksız sağkalımda; düşük LMO ise rekürrenssiz ve kansere özgü sağkalımda bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Yüksek T evre ve derecesi, preoperatif anemi varlığı, PCS kansere özgü sağkalım için önemli risk faktörleridir. MT öyküsü veya yüksek dereceli tümörü olanlar postoperatif mesane rekürrensleri için daha dikkatli takip edilmelidir. Ayrıca NLO ve LMO sağkalım ve rekürrens için bağımsız birer preoperatif prognostik faktörlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Üst üriner sistem, ürotelyal karsinom, sağkalım

## ABSTRACT

**Altan M. Evaluation Of The Factors That Effect The Prognosis And Bladder Recurrences Of The Patients Who Had Surgery For Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. University of Hacettepe School of Medicine, Thesis in Urology, Ankara 2016.**

Data of 140 patients, who had surgery for primary upper urinary tract urothelial carcinoma (UUT UC) without metastasis and/or invasive bladder carcinoma (BC) at the time of diagnosis from 1990 to 2015 analysed retrospectively. Factors affecting the bladder carcinoma recurrence and survival rates were evaluated. Statistical analyses was done with SPSS 23.0 statistic programme. Median follow up and mean age were 45 (3-324) months and 62.5±11.6 years, respectively. Male to female ratio was 110/30. Previous BC history and high grade UUT UC tumor history were independent risk factors for BC recurrence (p=0.006 and p=0.002; respectively). High tumor stage ( $\geq T1$ ), presence of anemia, high grade and positive surgical margin status were found to be independent risk factors for cancer specific survival (p=0.035, p=0.001, p=0.039, p<0.001; respectively). The effect of neutrophil/lymphocyte (NLR), lymphocyte/monocyte (LMR) and platelet/lymphocyte (PLR) ratios' on survival was evaluated on 113 patients who had complete data. Cut-off values of NLR, LMR, PLR were calculated for recurrence free UUT UC survival, BC recurrence was excluded (2.89 (<2.9 and  $\geq 2.9$ ), 2.88 (<2.9 and  $\geq 2.9$ ), 149.4 (<150 and  $\geq 150$ ), respectively). High NLR is found to be an independent risk factor for recurrence free, cancer specific and disease free survival. Lower LMR value was an independent risk factor for recurrence free and cancer specific survival rates. Higher tumor stage and grades, presence of anemia, positive surgical margin were important risk factors for cancer specific survival. Patients with previous BC history or high grade UUT UC tumors must be followed more vigilantly since increased risk of bladder recurrences. NLR and LMR are independent preoperative prognostic risk factors for survival and recurrence.

**Key words:** Upper urinary tract, urothelial carcinoma, survival



## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	:	American Joint Committee on Cancer
<b>AK</b>	:	Adjuvan kemoterapi
<b>ASA</b>	:	American Society of Anesthesiology Skoru
<b>BCG</b>	:	Bacillus Calmette-Guérin
<b>BT</b>	:	Bilgisayarlı tomografi
<b>COX</b>	:	Cyclooxygenase
<b>CRP</b>	:	C reaktif protein
<b>CS</b>	:	Cerrahi sınır
<b>DSÖ</b>	:	Dünya sağlık örgütü
<b>ECOG</b>	:	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ESH</b>	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>FİSH</b>	:	Floresan in situ hibridizasyon
<b>HNPCC</b>	:	Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom
<b>HS</b>	:	Hastalıklı sağkalım
<b>IL</b>	:	İnterlökin
<b>IVP</b>	:	İntravenöz pyelografi
<b>KÖS</b>	:	Kansere özgü sağkalım
<b>LND</b>	:	Lenf nodu diseksiyonu
<b>LVI</b>	:	Lenfovasküler invazyon
<b>MT</b>	:	Mesane tümörü
<b>NAK</b>	:	Neoadjuvan kemoterapi
<b>RNU</b>	:	Radikal nefroüretrektomi
<b>RS</b>	:	Rekürrensiz sağkalım
<b>ÜÜS ÜK</b>	:	Üst üriner sistem ürotelyal kanseri
<b>VKİ</b>	:	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 1. Rekürrens gelişimi için NLO, LMO ve TLO değerlerinin ROC analiz eğrileri.....36

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> Noninvaziv ve invaziv ÜK 2004 DSÖ sınıflaması.....	8
<b>Tablo 2.</b> Kas invaziv olmayan mesane kanserinde DSÖ/ISUP 2004 derecelendirmesi, histolojik değerlendirme kriterleri.....	8
<b>Tablo 3.</b> ÜÜS ÜK 2009 TNM ve AJCC evrelemesi.....	9
<b>Tablo 4.</b> 1973 ve 2004 DSÖ derecelendirmesi. ....	10
<b>Tablo 5.</b> Hastaların genel özellikleri.....	27
<b>Tablo 6.</b> Hastaların kan grubu dağılımı .....	28
<b>Tablo 7.</b> Tümör evre, derece ve yerleşim yeri gruplandırılması.....	28
<b>Tablo 8.</b> Postoperatif 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar ve Clavien-Dindo sınıflaması.....	29
<b>Tablo 9.</b> Tek değişkenli analizde komplikasyonla ilişkili faktörlerin incelenmesi .....	30
<b>Tablo 10.</b> Mesane rekürrenssiz sağkalıma etkili faktörlerin tek değişkenli analizle araştırılması .....	31
<b>Tablo 11.</b> Genel sağkalım (GS), kansere özgü sağkalım (KÖS) ve rekürrenssiz sağkalımı (RS) etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizde incelenmesi.....	33
<b>Tablo 12.</b> Genel sağkalım çok değişkenli analizi sonuçları.....	34
<b>Tablo 13.</b> Kansere özgü sağkalım çok değişkenli analiz sonuçları .....	34
<b>Tablo 14.</b> Rekürrenssiz sağkalım çok değişkenli analiz sonuçları .....	35
<b>Tablo 15.</b> Rekürrenssizle ilişkili NLO, LMO ve TLO değerlerinin ROC analiz sonuçları. ....	36
<b>Tablo 16.</b> Rekürrenssiz sağkalım üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizde araştırılması.....	37

<b>Tablo 17.</b> Kansere özgü sağkalım üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizde incelenmesi. ....	38
<b>Tablo 18.</b> Hastaliksız sağkalım (HS) üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizde incelenmesi .....	39
<b>Tablo 19.</b> NLO grupları ile ilişki faktörlerin tek değişkenli analizde değerlendirilmesi. ....	40
<b>Tablo 22.</b> Bazı çalışmalardaki kansere özgü sağkalımla ilişkili parametreler .....	52

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üst üriner sistem ürotelyal kanseri (ÜÜS ÜK), ürotelyal kanserlerin sadece %5-10 gibi küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Mesanedeki ÜK'ye oranla daha az görülmesine rağmen daha agresif özellikler gösterirler. Yıllık insidansı 100000'de bir iki olması nedeniyle göreceli olarak oldukça nadir görülen bir tümör grubudur.

Son yıllarda endoskopik ve böbrek koruyucu yöntemlerin düşük dereceli, hidronefroza yol açmamış, radyolojik invazyon bulgusu içermeyen, küçük ve tek odaklı tümör gibi özellikleri bulduran seçilmiş bazı hasta grubuna uygulanabileceği ortaya çıkmıştır. Yüksek dereceli, büyük, çok odaklı ve invaziv tümörlerin tedavisi mesane kaf eksizyonu ile beraber yapılan radikal nefroüretrektomidir (RNU). Lenfadenektomi RNU'nun yapılması gereken önemli bir basamağıdır. RNU düşük komplikasyon oranlarıyla birlikte önemli bir tedavi yöntemidir. Uzman ellerde laparoskopik ve robotik RNU güvenle uygulanabilmektedir. ÜÜS ÜK hastalarında neoadjuvan veya adjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. En önemli prognostik faktörler tümör evresi ve derecesidir. Bunun yanında cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, sigara kullanımı, lenf nodu tutulumu gibi faktörlerde diğer prognostik faktörlerdir. Bir diğer önemli nokta ise cerrahiyi takiben %5-52 oranla gelişen mesane rekürrensidir. Tümör derecesi ve evresi, üreter alt ucunun çıkarılma tekniği, mesane tümörü öyküsü gibi faktörler mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer nokta ise sistemik inflamatuvar belirteçlerin kanser prognozuna etkisidir.

Bu tümör grubunun az görülmesi nedeniyle literatürde geniş hasta sayısı ile yapılmış çalışmalar, prospektif çalışmalar oldukça azdır. Çoğu yüksek hacimli çalışmalar ise çok merkezlidir. Biz bu çalışmayla ÜÜS ÜK nedeniyle tek merkezde cerrahi yapılan hastalarda prognostik faktörleri ve mesane rekürrensine etkili faktörleri belirlemeyi hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Ürotelyal kanserler (mesane, üreter ve renal pelvis) 4. sıklıkla görülen kanserlerdir (1). Fakat üst üriner sistem ürotelyal kanseri (ÜÜS ÜK) bu kanserlerin yaklaşık %5-10'nu oluşturmaktadır (1, 2). ÜÜS ÜK, ürotelyal tümörlerin küçük bir bölümünü oluşturmasına rağmen son yıllarda ÜÜS ÜK görülme sıklığında bir artış vardır (3, 4). Munoz ve Ellison, 1985 ile 1994 arasındaki National Cancer Institute (NCI), Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) veri tabanını değerlendirerek 100.000'de kişi/yıl oranını üreter yerleşimli ÜK için 0,73 ve pelvis yerleşimli ÜK için 1 olarak bildirmişlerdir. Yıllık ÜÜS ÜK insidansını yaklaşık 2 vaka/100.000 olarak belirtmiştir (1). ÜÜS ÜK'in sıklığı etiyolojide yer alan çevresel faktörlere göre bölgesel değişime uğrayabilmektedir. Balkan endemik nefropatisinden etkilenmiş ailelerde insidansın 100-200 kat daha fazla olduğu ve hastalığın diğer etiyolojilere göre daha düşük dereceli, çok odaklı olduğu bildirilmiştir (5). ÜÜS ÜK için önemli bir diğer konu ise genelde böbrek hücreli kanserlerle birlikte değerlendirildiklerinden sıklığı ve mortalite oranları ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (6). ÜÜS ÜK böbrek tümörlerinin %10'nu oluşturduğu, renal pelvis tümörleri üreter tümörlerinden 3-4 kat daha fazla görülmektedir (6-9).

ÜÜS ÜK ileri yaş hastalığıdır. 70-90 yaş aralığında insidansı pik yapmaktadır (10, 11). ÜÜS ÜK'nin sağ veya sol tarafta daha fazla görülmesi ile ilgili bir kanıt yoktur. Bilateral senkron vakalar oldukça nadir görülmektedir (12). Bazı endemik gelişen ÜÜS ÜK, daha fazla bilateralite göstermektedir. Bunun en temel örneği; Balkan nefropatisinde bilateral senkron tümör daha çok görülmektedir (5). ÜK, multifokal ve panüretal bir hastalıktır. ÜÜS ÜK, renal pelvis ve üreter tümörleri olarak ayrılması zordur. En yüksek evresi olan tümör veya aynı evrede yüksek dereceli tümör, tümör yerleşimini belirlemektedir. Renal pelvis yerleşimli tümörler, üreter yerleşimli tümörlere oranla iki kat daha sık görülmektedir. Üreter tümörlerinin yaklaşık % 70'i ise distal üreterde görülmektedir (13). ÜÜS ÜK erkeklerde kadınlara oranla üç kat daha sık görülmektedir (10). Cinsiyet ile tümör histolojisi, onkolojik sonuçlar arasında kanıtlanmış bir fark gösterilememiştir (14, 15).

Bir diğer önemli nokta ise ÜÜS ÜK ile mesane ÜK arasındaki ilişkidir. ÜÜS ÜK, benzer histolojik epitel yapısına sahip mesane ile tanı anında ve takipte nüks ÜK olarak ilişkili olması pek de şaşırtıcı değildir. Tanı anında % 17 oranla eş zamanlı mesanede ÜK vardır (16). %22-47 oranın da ise takipte mesanede ÜK görölmektedir (17-19).

## **2.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

### **2.2.1. Sigara**

ÜÜS ÜK gelişiminde mesane tümörlerindeki benzer en önemli risk faktörlerinin başında sigara gelmektedir. Mesane kanserinin bilinen en önemli risk faktörü sigaradır. Erkeklerde mesane kanserinin %50-65'i, kadınlarda ise %20-30'u sigaradan kaynaklanmaktadır. Mesane kanseri insidansı oranı sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir (20, 21). Sigara öyküsü veya alışkanlığı, ÜÜS ÜK gelişme riskini 3 kat artırır. Bu risk, doza ve süreye bağımlı bir şekilde 7,2 kata kadar artabilir ve üreter tümörleri için daha yüksektir (22, 23). Görüldüğü gibi sigara mesane ve ÜÜS ÜK gelişiminde önemli bir predispozan faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

### **2.2.2. Diyet, Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri**

ÜÜS tümörü gelişimine, mesane tümörlerindeki benzer şekilde birçok risk faktörü eşlik eder. Daha önce bahsedilen sigaranın yanı sıra; analjezik ve kahve tüketimi, mesleksel karsinojenler, siklofosamid tedavisi, kronik enfeksiyonlar ve taşlardır. Renal papiller nekroz ve fenasetin kullanımının bağımsız ama sinerjik risk faktörü olduğu bilinmektedir. Mesane kanserinde olduğu gibi kimya, petrokimya ve plastik endüstrisinde çalışma, kömür ve asfalt maruziyeti mesleksel risk faktörlerini oluşturmaktadır. Kronik bakteriyel enfeksiyonlar, üriner sistem taşları ve hidronefroz, daha çok yassı epitel olmak üzere, ürotelyal adenokanser riskini de arttıran faktörlerdir. Şistozoma enfeksiyonu daha çok mesanede olmak üzere, üreter yassı hücreli kanser etiyojisinde de rol oynar. Siklofosamid, mesane kanseri yanında üst sistemde yüksek dereceli agresif kanserlere yol açabilir (24).

### 2.2.3. Nefropatiler

*Balkan nefropatisi*, balkan ülkelerinde endemik olarak görülen ve etkilenen bireylerde ÜÜS ÜK insidansının 100-200 kat daha yüksek olduğu nefropatidir (5). Aristokolik asit ürünü olan D-aristolaktam, p53 üzerindeki kodon 139'da mutasyona neden olmaktadır (23, 25, 26). Etkilenen bireylerde ortaya çıkan ÜÜS ÜK, daha düşük dereceli olmasının yanı sıra daha fazla bilateral ve daha fazla multiple olarak ortaya çıkmaktadır (27). Aynı etiyolojik ajanın neden olduğu bir diğer nefropati ise zayıflamak için Çin kökenli gıdaları (Chine herb) kullanan Belçikalı kadınlarda tanımlanan *Chinese herb nefropatisi*'dir (28).

Bir diğer önemli nefropati ise başta fenasetin olmak üzere kodein, asetaminofen, aspirin gibi salisilatlar ve bunları içeren kombine preparatların kullanımına bağlı gelişen ve ÜÜS ÜK için önemli bir risk faktörü olan *analjezik nefropatisi*dir (29-31).

ÜÜS ÜK riskini artıran bir diğer önemli risk faktörü inorganik arsenik maruziyetidir (32). Dünyanın belli bölgelerinde artezyen kuyularından elde edilen içme suyunda arsenik oranı yüksek bulunmaktadır. Özellikle Tayvan'ın bazı bölgelerinde %20-25 ÜK insidansı, içme suyunda bulunan arsenikle ilişkilendirilmiştir (23, 33). Özellikle periferik vasküler hasara bağlı ayaklarda gelişen kangrenlerden ismini alan *blackfoot* hastalığında renal pelvis ve üreter ÜK görülme riski artmıştır (32, 34).

### 2.2.4. Genetik

ÜÜS ÜK sitogenetiği ile çalışmaların kısıtlı olmasına rağmen son yıllarda kayda değer bir ilerleme kayıt edilmiştir. Diğer herediter kanserlerde olduğu gibi bu kanserin de genetik profilinin ortaya konması risk gruplarının taranması, erken tanı, kişiye bilgi verilmesi, tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve en önemlisi tedavi edici ajanların geliştirilmesi için önemli bir basamaktır. Yapılan bir çalışmada, mesane kanserindeki gibi 9. kromozomdaki kayıpların, ÜÜS ÜK'da da benzer oranlarda saptandığı, bu nedenle de yerleşim ve evreden bağımsız olarak, ÜÜS ÜK oluşmasında erken kritik değişikliğin bu kayıplar olabileceği savunulmuştur (35).



ÜÜS ÜK'nin herediter kanserler grubunda yer bulması önemli bir gelişmedir. Herediter nonpolipozis kolorektal karsinom (HNPCC) kolorektal kanserlere yatkınlıkla seyreden ve tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturan, otozomal dominant bir hastalıktır (36). HNPCC komponentleri; kolorektal (%63), endometrium (%9), over, ÜÜS ÜK (%5), ince bağırsak, mide ve hepatobilier kanserlerdir. HNPCC gelişmesi için hMSH2 (%60) ve hMHL1 (%30) genlerinde mutasyon olması gereklidir. DNA nükleotid seviyesinde meydana gelen ve en çok mikrosatellit bölgelerde görülen bir takım değişiklikler Mikrosatellit instabilite (MSI) olarak tanımlanmaktadır. MSI iyi bir genetik instabilite belirteçidir. MSI ilk olarak HNPCC hastalarının tümörlerinde gösterilmiştir (36). MSI, sporadik ÜÜS ÜK'nin %15'inde saptanır (37, 38). MSI'i olan ÜÜS ÜK hastalarında, ilginç şekilde alt üreter yerleşimi, kadın cinsiyet, genç yaş (<60 yıl) ve inverte büyüme paterninin daha fazla olduğu bildirilmiştir (39).

Bu konuda en önemli nokta ise hangi hastaların HNPCC ile ilişkili olabileceğidir. ÜÜS ÜK tanısı alan ve HNPCC için yüksek riskli hastalara rutin MSI taraması önerilmektedir (40, 41). Altmış yaşından daha genç, yaş bağımsız HNPCC ile ilişkili kanser hikâyesi olanlar, elli yaşından küçük HNPCC ile ilişkili kanserli birinci derece akrabası olan ve yaş bağımsız HNPCC ile ilişkili kanseri olan iki tane birinci derece akrabası olan hastalar bu gruba girmektedir. 2012'de yapılan bir çalışmada yukarıdaki risk faktörlerini taşıyan hastalar ÜÜS ÜK'li grubun yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.

Kolorektal kanserlerdekine benzer şekilde yüksek MSI değerleri, ÜÜS ÜK'de de düşük dereceli tümörü ve daha uzun sağkalımı, bağımsız prognostik faktör olarak göstermektedir (41). Orta prognozlu hastalarda (T2-3/N0/M0), daha iyi seyredecek grubu tanımlayabilirken daha invaziv tümörlerde (T4 ve/veya N+/M+), MSI taramasının gereksiz olduğu belirtilmektedir.

Mesane tümörü ile ÜÜS ÜK, benzer etiyolojik faktörler içerse de farklı genetik gelişim gösterdiklerini savunan birçok çalışma mevcuttur. Bunun en güzel örneği daha önce bahsedilen HNPCC'dir. Bu sendromda mesane değil sadece ÜÜS ÜK riski artmıştır. Catto ve arkadaşları, promoter metilasyonunun ÜÜS ÜK'de mesane ÜK'ye göre çok daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (42). Üst sistem ile

mesane tümörlerindeki genetik farkı destekleyen klinik bulgulardan diğeri de ÜÜS ÜK'nin, mesane tümörlerine göre tanıda daha ileri evreli olmalarıdır. Birçok çalışma bu bilgiyi desteklemektedir. 2005 yılında İngiltere'den bildirilen yayında 164 ÜÜS ÜK ile 2.197 mesane ÜK'yi kıyaslamışlar; tanıda pT2-4 evre tümör oranının üst sistemde, mesaneye göre anlamlı oranda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (43). Henüz yayınlanmış bir çalışmada, ÜÜS ÜK (83 hasta) ve mesane tümürlü (102 hasta) hastalarda, kanserle ilişkili 300 tane gende somatik mutasyon değerlendirilmiştir. ÜÜS ÜK olan hastalarda FGFR3, HRAS, CDKN2B gibi mutasyonlar mesane kanserli hastalardan daha sık; TP53, RB1, ARID1a gibi mutasyonlar ise daha az görülmektedir. Böylelikle ÜÜS ÜK ve mesane kanserli hastalarda meydana gelen mutasyonların farklı spektrumda olduğu vurgulanmıştır (44). Bu çalışma hedefe yönelik gelecek tedaviler için önemli ipuçları vermektedir.

### **2.2.5. Mesane Tümörü Öyküsü**

Mesane tümörü öyküsü olan hastalarda ÜÜS ÜK riskinin artması, ÜK'nin üst sistem ve mesanede kanserlerinde farklı genetik ve moleküler temelleri olduğu hipotezinin tersine, panötrotelyal bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Palou ve arkadaşları primer yüzeysel mesane tümürlü 1529 hastayı intravenöz pyelografi (İVP) ile değerlendirmiş, hastaların %1,8 oranında eş zamanlı ÜÜS ÜK tanısı bildirmişlerdir (45). Bu tümörlerin %46'sı invaziv, %87'si yüksek dereceli olduğu ve trigon yerleşimli mesane tümörünün eş zamanlı ÜÜS ÜK için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Bir diğerkonu ise mesane tümörü öyküsü olan hastalarda ÜÜS ÜK riskidir. %22-47 oranında takipte mesane ÜK görülmektedir (17-19). İzlem süresi uzadıkça üst sistem tümörü gelişme riski artmasına rağmen aslında 4 yıl izlem sonunda bu riskin oldukça düşük olduğu (%0,7 ile %3 arasında) gösterilmiştir (46-48). Bu oranların aksine Herr, 307 Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi almış kasa invaze mesane tümürlü hastanın bulunduğu 12 yıllık ortanca takipli serisinde, 5 yılda %13, ikinci 5 yılda %28 ve üçüncü 5 yılda %38'e ulaşan oranlarda ÜÜS tümörü geliştiğini bildirmiştir (49). Fakat Herr'nin serisindeki hastaların BCG tedavisi aldıklarını ve göreceli olarak yüksek riskli olduklarını unutmamak gereklidir. ÜÜS

ÜK riski için karsinoma in situ (CIS) varlığı da akılda tutulmalıdır (47, 50). Mesane tümürlü hastaların takibinde, üreter orifisi ve trigonal yerleşimin de ÜÜS ÜK için daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (51).

Radikal sistektomi uygulanan hastalarda ÜÜS ÜK gelişme riski de bir diğer önemli konudur. 235 radikal sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatı, ortalama 42 ay takip süresi olan çalışmada 5 hastada (%2) üst sistem tümörü geliştiği, bu hastaların tümünün hematüri yakınması ile ileri evrede başvurduğu belirtilmiştir. Ayrıca ÜÜS ÜK gelişimi için en önemli faktörün sistektomi spesmeninde prostatik üretrada tutulumun olması çalışmanın dikkat çekici bir sonucudur (52). Aynı çalışmada yazar radikal sistektomi sonrası rutin görüntülemenin tanı veya prognozu değiştirmede çok da yardımcı olmadığı, idrar sitolojisinin ucuz ve güvenilir olduğu ve değerlendirmede ultrasonografinin ilk adım olması gerektiğini savunmaktadır.

129 ÜÜS ÜK ile yapılan bir çalışmada 62 (%48) hastada mesane tümörü öyküsü olduğunu ve mesane tümörü öyküsünün primer tümör evresi ile birlikte hastalığa özgü sağkalımı belirleyen bağımsız faktör olduğu belirtilmiştir (53).

### **2.3. ÜÜS ÜK Sınıflandırılması**

ÜÜS ÜK sınıflaması, mesane tümör sınıflamasıyla benzerdir (54). Dünya Sağlık Örgütü/International Society of Urological Pathology (DSÖ/ISUP) tarafından 1998 yılında bir konsensüs bildirilmiş ve son halini 2004 yılında almıştır. Noninvaziv ve invaziv mesane ÜK 2004 DSÖ sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir (55). Kas invaziv olmayan mesane kanserinde DSÖ/ISUP 2004 derecelendirmesi, histolojik değerlendirme kriterleri ise Tablo 2’de verilmiştir (56).

**Tablo 1.** Noninvaziv ve invaziv ÜK 2004 DSÖ sınıflaması

<b>Noninvaziv ürotelyal neoplazi</b>
Hiperplazi
Reaktif atipi
Atipi önemi bilinmeyen
Ürotelyal displazi (düşük grade intraepitelyal neoplazi)
Ürotelyal karsinoma in situ (yüksek grade intraepitelyal neoplazi)
Ürotelyal papillom
Ürotelyal papillom, inverted tip
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Noninvaziv düşük grade papiller ürotelyal karsinom
Noninvaziv yüksek derece papiller ürotelyal karsinom
<b>İnvaziv ürotelyal neoplazi</b>
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

**Tablo 2.** Kas invaziv olmayan mesane kanserinde DSÖ/ISUP 2004 derecelendirmesi, histolojik değerlendirme kriterleri.

Hiperplazi	Mukoza belirgin olarak kalınlaşmıştır; ancak sitolojik atipi yoktur.
Reaktif (inflamatuvar) atipi	Akut ya da kronik iltihaplı ürotelyal epitelde izlenen nükleer değişiklikler ile karakterizedir. Hücreler uniform olarak büyümüş, tek ve belirgin bir nükleol vardır ancak kromatin dağılımı düzenlidir. Mitoz belirgin olabilir, ama atipik değildir.
Önemi kestirilemeyen atipi	Net bir tanısal antite değildir. Patoloğun morfolojik olarak benign-malign ayırımı yapamadığı olgular için kullandığı bir terimdir. İnflamasyon içeren, ancak inflamasyonun derecesi ile orantılı olmayan belirgin atipi içeren olgulardır. Bu olgularda displazi olasılığı dışlanamamaktadır.
Ürotelyal displazi	Bu lezyonlar değişken olarak sıklıkla belirgin polarite kaybı ile birlikte nükleer yuvarlaklaşma, kalabalıklaşma ve sitolojik atipi göstermektedirler. İrregüler nükleer sınır, kromatin dağılımında bozukluk, belirgin nükleol ve seyrek mitoz mevcuttur. Ancak bulgular in situ karsinom tanısı için yeterli değildir.
Karsinoma in situ (yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)	Nükleer anaplazi bulguları, yüksek dereceli ürotelyal karsinom ile benzerdir. İri, pleomorfik, hiperkromatik nükleusda kromatin dağınık ve kondansedir. Büyük nükleol vardır. Epitelin üst tabakalarına kadar uzanan atipik mitotik figürler izlenir. Belirgin polarite kaybı ve hücre kalabalıklaşma vardır. İnvazyon yoktur.
Papillom	Çok az dallanma gösteren papiller yapılardır. Epitelde atipi veya sıralanma artışı yok ve şemsiye hücreleri belirgindir. Mitoz nadir, bazal yerleşimlidir.
Inverted papillom	Histolojik ve sitolojik olarak normal ürotelyum ile örtülü düzgün yüzey vardır. Lamina propriada papiller bir lezyon invajine olmuş gibi rastgele dağılmış endofitik ürotelyal hücre grupları ile karakterizedir. Lezyon tabanı iyi sınırlıdır.
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPUN)	Sıralanma artışı gösteren ürotelyum ile örtülü, düzgün ve dallanma göstermeyen papiller yapılar vardır. Atipi yok veya minimaldir. Hücre yoğunluğu normale göre artmış, bazal hücrelerde palisatlaşma vardır. Şemsiye hücreleri genellikle korunmuş olup, mitoz nadir ve bazaldedir.

## 2.4. EVRELEME VE DERECELENDİRİLMESİ

### 2.4.1. Evreleme

ÜÜS ÜK evrelemede TNM evrelemesi çok sık kullanılan bir yöntemdir. TNM evresi tümör büyüklüğü, invazyon derinliği ve yayılımı standardize bir evreleme sağlar. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yapılan evreleme sistemi ve 2009 ÜÜS ÜK TNM sınıflaması Tablo 3’de verilmiştir (57).

**Tablo 3.** ÜÜS ÜK 2009 TNM ve AJCC evrelemesi.

<b>Primer tümör (T)</b>	
<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilememektedir
<b>T0</b>	Primer tümör yok
<b>Ta</b>	İnvaziv olmayan papiller karsinom
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Subepitelyal bağ dokusu invazyonu
<b>T2</b>	Kas dokusu invazyonu
<b>T3</b>	Renal pelvis: Tümör kas tabakasını geçmiş, peripelvik yağ doku veya renal parankim invazyonu
	Üreter: Tümör kas tabakasını geçmiş, periüreteral yağ doku invazyonu
<b>T4</b>	Komşu organ ya da böbreği geçip perinefrik yağ doku invazyonu
<b>Bölgesel lenf düğümleri (N)</b>	
<b>NX</b>	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememektedir
<b>N0</b>	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
<b>N1</b>	≤2 cm boyutlarında tek lenf düğümü (metastazı) tutulumu
<b>N2</b>	Tek lenf düğümü; boyutu >2cm ve ≤5cm ya da boyutları >5 cm olmayan çok sayıda lenf düğümü
<b>N3</b>	>5 cm boyutunda lenf düğümü metastazı
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

### 2.4.2. Ürotelyal Karsinomların Derecelendirilmesi

Ürotelyal karsinomların derecelendirilmesi 1973 yılında DSÖ tarafından yapılmış ve bu sınıflandırmada tümör derecesi 3 gruba ayrılmıştır. 2004 yılında DSÖ/ISUP tarafından güncellenerek bazı değişiklikler yapılmıştır (56, 58). Her iki sınıflama da Tablo 4’de verilmiştir. DSÖ 2004 sınıflamasında 3 gruba ayrılan tümör

derecesi, yüksek, düşük ve düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPUN) olarak belirlenmiştir. DMPPUN ÜÜS ÜK 'de tartışmalı bir konu olsa da bu bölümde yer verilmiştir (59).

**Tablo 4.** 1973 ve 2004 DSÖ derecelendirmesi.

<b>1973 DSÖ tümör derecelendirmesi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ürotelyal Papillom</li><li>• Grade 1: İyi diferansiye tümör</li><li>• Grade 2: Orta derece diferansiye tümör</li><li>• Grade 3: Kötü diferansiye tümör</li></ul>
<b>2004 DSÖ tümör derecelendirmesi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ürotelyal Papillom</li><li>• Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMPPUN)</li><li>• Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom</li><li>• Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom</li></ul>

## 2.5. TANI

### 2.5.1. Semptomlar ve Fizik Muayene

ÜÜS ÜK'li %70-80 hastanın tanı yakınması hematüridir (60). 252 hastalık bir seride hastaların tanı anındaki şikâyetleri; %77,6 hematüri, %18,3 flank ağrı, %10 idrarda yanma ve üriner enfeksiyon, %1,2 oranda ele gelen kitle olarak bulunmuştur (61). Bazı hastalar ise ileri evre hastalığa bağlı kilo kaybı, iştahsızlık, kemik ağrısı ve kitle gibi yakınmalar ile tanı alabilir. Bunun yanında mesane kanseri gibi ÜÜS ÜK'nin da otopsi kanseri olmadığı ve büyük oranda semptomatik seyredeceği unutulmamalıdır. Renal hücreli karsinom kadar olmasa da literatürde venöz trombüslü 16 ÜÜS ÜK olgusu sunulmuş, bu trombüslü olguların kötü seyrine dikkat çekilmiştir (62).

Bir diğer tanı şekli ise taş cerrahisi sırasında insidental bulunan tümörlerdir. İsrail'den bildirilen 5 hastalık seride hastalar taş cerrahisi sırasında insidental tanı almışlar ve 19 ay sonunda hepsi hastalığa bağlı olarak kaybedilmiştir (63). Yazar, taş cerrahisi öncesi görüntüleme yöntemlerinden ÜÜS ÜK saptamanın zorluğundan bahsetmiştir. 2006 yılında yayınlanan Hacettepe serisinde 4 hasta perkütan

nefrolitotomi esnasında tanı almıştır (9). Bu sonuç hematürinin tanıdaki önemini açık bir şekilde göstermekte olup taşı olan hastalarda mevcut hematürüyü değerlendirilirken dikkatli olunması gerektiğini gözler önüne sürmektedir. Hasta yaşı, hematürinin derecesi ve yaşanan ülkeye göre bile hematüri prevalansı farklılık gösterebilir. Hematüri etiyojisinin iyi aydınlatılması gerekliliği unutulmamalıdır. ÜÜS ÜK'lar çoğu hastada mesane kanserinde olduğu gibi herhangi bir klinik bulgu verir ve bu nedenle ÜÜS ÜK'ler otopside nadir olarak tanı alırlar.

## **2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.5.2.1. Bilgisayarlı Tomografi**

ÜÜS ÜK tanısında bilgisayarlı tomografi ürografi (BTU), bugün için altın standart yöntem olarak yerini almıştır (64). Yüksek riskli hastaların tanısında yüksek doğruluk oranına sahip olup sensitivitesi %67-100 spesifitesi %93-99 arasındadır (65-67). BT ürografi ile yüksek çözünürlükte, ince kesitlerle, çözünürlük kaybı olmadan yüksek kaliteli görüntüler elde edilebilir (67, 68). Flat lezyonlar için temel zorluk masif invazyon yapana kadar saptanamamasıdır (69). Son yıllarda kullanımı iyice artan BT ürografi tekniği ile dinamik ve üç boyutlu görüntüler elde edilebilmekte, üriner taşlar, tümörler ve perirenal dokular net olarak ayırt edilebilmekte ayrıca tümör kanlanması ve evrelemesi hakkında yorum yapılabilmektedir.

### **2.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

BT çekilemeyen hastalarda alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontrastlı manyetik rezonans ürografinin (MRU) 2 cm'den küçük kitleler için sensitivitesi %75 olarak belirtilmiştir (70). Fakat düşük kreatinin klirensi (<30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda sistemik fibrozis riski unutulmamalıdır. MRU tümörün lokal uzanımı, renal parankime invazyonu, karaciğer ve lenf nodu metastazı hakkında bilgi verebilmektedir.

### 2.5.3. Sistoskopi ve Sitoloji

İdrar sitolojisi, ÜÜS ÜK tanısında önemli bir klinik yardımcıdır. Fakat tümör derecesi ile sitoloji doğruluğu arasında yakın bir ilişki söz konusudur. Düşük dereceli tümörlerde düşük duyarlılığa sahip sitolojinin, enfeksiyon ve benign durumlarda da yanlış pozitif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır (71). 326 hastayla yapılan bir çalışmada yüksek dereceli tümörler için duyarlılık %56, kas invaze tümörler için ise %62 olarak bulunmuşlardır (72). Atipik sitolojiler malign sitolojilere dâhil edildiğinde bu oranlar sırasıyla %74 ve % 77 olarak belirtilmiştir. Sitolojinin pozitif olduğu ve sistoskopinin normal olduğu durumlarda ÜÜS ÜK akılda tutulması gereken en önemli tanıdır. Sitolojinin ÜÜS ÜK için duyarlılığı mesane tümörlerinden daha düşük olduğu için renal üniteden alınan selektif sitolojinin ÜÜS ÜK tanısı için daha değerlidir (72). Bu aşamada tanısal önemi olan bir diğer girişim ise retrograd pyelografidir (73). Sitoloji, kontrast madde verilmeden önce alınmalıdır.

21 ÜÜS ÜK hastası 10 kontrol grubu ile yapılan araştırmada FİSH (floresan in situ hibridizasyon) ve sitoloji karşılaştırılmıştır (74). Kromozom 3, 7, 17 i.in ve p16 (9p21) için FİSH probu kullanılmıştır. FİSH'in sensitivitesi sitolojiye oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%85,7 ve %23,8). Her iki yöntemin de spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir. Sitoloji negatif veya şüpheli olduğunda ÜÜS ÜK için klinik şüphe halinde FİSH kabul edilebilir sensitivite oranıyla kullanılabilir bir yöntemdir (75).

### 2.5.4. Tanısal Üreteroskopi

ÜÜS'nin radyolojik değerlendirmesine ek olarak yapılan tanısal üreteroskopi, ürografi yöntemlerine kombine edildiğinde tanısal doğruluğu artırmaktadır (76). En önemli avantajlarından biri ise eş zamanlı alınan biyopsidir. Eş zamanlı alınan biyopsi önemli tanısal değerler verse de final patoloji ile bütünüyle örtüşmemektedir. 40 hastalık bir çalışmada üreteroskopik biyopsideki tümör derecesi % 78 oranında final patolojiyle uyum gösterirken %22 oranında ise daha düşük derecede olduğu gösterilmiştir (77). Aynı çalışmada Ta raporlanan biyopsilerin %45 daha ileri (pT1-pT3) hastalık olduğu vurgulanmıştır. Üreteroskopi özellikle üreter taşları, darlıkları, tümörleri ve yabancı cisimlerinin ayırıcı tanısında önemli kolaylıklar sağlamaktadır.



2015 yılında yayınlanan bir çalışmada üreteroskopi ile tümörü tespit etme oranını %75, final patolojiyle derece uyumu %79 bulunurken, %65 hastada düşük evreleme yapıldığı belirtilmiştir (78). Üreteroskopi ile tümör ve CIS odaklarının atlanabileceği düşünülerek bazı yayınlarda bunu en aza indirmek için 5-aminolevulanic asit deriveleri ve dar band görüntüleme yöntemleri önerilmiştir (79).

Tümör ekimi, ekstrevasyon gibi düşük ihtimaller de göz ardı edilmemelidir (80). Görüntüleme yöntemlerindeki yüksek tanısal doğruluk oranları her ne kadar üreteroskopinin yerini sınırlasa da şüpheli tanı olduğunda, biyopsi gerektiğinde veya minimal invaziv bir yöntem öncesinde cerraha önemli bilgiler vermektedir.

## **2.6. TEDAVİ**

### **2.6.1. Nefron Koruyucu Tedaviler**

Endoskopik yöntemlerdeki gelişmeler sonucu ÜÜS ÜK tedavisinde de bazı değişiklikler meydana gelmiştir. Soliter böbrek, bilateral ÜK, böbrek fonksiyonları gibi nefron koruyucu yaklaşımları ön plana çıkaran durumlar dışında her iki böbreği olan ve normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalarda nefron koruyucu yaklaşımlar kabul edilmeye başlamıştır. Tek odakta tümör varlığı, 1 cm'den küçük tümör, düşük derece (sitoloji ve biyopsi) ve görüntüleme yöntemlerinde invazyon bulgusu olmayan düşük riskli hastalarda nefron koruyucu yaklaşımlar güvenli bir şekilde seçilebilmektedir (81-84). Hastaların yakın izlem altında olmaları gerektiği ve düşük evre ve derece tanı alabilecekleri unutulmamalıdır.

#### **2.6.1.1. Üreteroskopik Tedavi**

Özellikle fleksible aletlerin gelişmesiyle birlikte uygulama kolaylığı ile artan bir tedavi yöntemidir. İşlemden önce biyopsi alınmalı ve işlem düşük basınç altında yapılmalıdır. Küçük lezyonlara doğrudan fulgarizasyon, büyük lezyonlara ise elektrokoterle çıkarılmasından sonra tümör tabanına fulgarizasyon yapılabilmektedir (85). Lazer kullanımının elektrokoter kullanımına üstünlüğü tartışmalıdır. 59 renal ünite ile yapılan bir çalışmada iki teknik arasında fark gösterilememiştir (86). Postoperatif oluşabilecek tıkanıklıklar için stent yerleştirilmesi önerilmektedir (85).

46 hastaya üreteroskopik tedavinin uygulandığı bir çalışmada tümörsüzlük oranı %69 olarak gösterilmiştir (87). Bu çalışmada tümör boyutunun 1,5 cm üzerinde olan grupta daha yüksek rekürrens geliştiği bildirilmiştir.

#### **2.6.1.2. Perkütan Tedavi**

Bu yöntem özellikle renal pelvis ve kaliks tümörlerinde kullanıma uygun bir seçenektir. İşlem öncesi ureter kateteri ile toplayıcı sistem doldurularak toplayıcı sisteme giriş yapılmaktadır. Bu tedavi yönteminde toplayıcı sistemin bütünlüğünün bozulduğu unutulmamalıdır. Enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonların yanı sıra toplayıcı sistemin bütünlüğünün bozulmasına bağlı oluşabilecek tümör ekimi önemli bir problemdir (88, 89).

#### **2.6.1.3. Segmental Rezeksiyon**

Endoskopik yaklaşımların başarısız olduğu düşük riskli hastalarda veya renal fonksiyonların mutlak korunması gerektiği iyi seçilmiş yüksek riskli hastalarda önemli bir tedavi yöntemidir. Doğru patolojik evreleme endoskopik yaklaşımlara önemli bir üstünlüğüdür. Özellikle pyelokaliksiyel tümör ablasyonu teknik olarak zor ve yüksek rekürrens oranlarına sahiptir.

#### **2.6.1.4. Adjuvan Topikal Ajan**

Endoskopik olarak tümörün komplet rezeksiyonu sonrası veya CIS varlığında antegrad BCG veya Mitomsin-C instilasyon tedavisi vermek mümkündür (90). Olası bir obstrüksiyon varlığında tedavinin yan etkilerini engellemek için stent takılması unutulmamalıdır. Üreter stenti takarak reflü mekanizmasıyla topikal ajanları uygulamaya çalışmanın en önemli dezavantajı her zaman reflünün sağlanamamasıdır. Endoskopik tedavi sonrası BCG verilen 50 renal ünitenin uzun dönem sonuçlarını yayımlanan çalışmada rekürrens %36 olarak bildirilmiştir (91). Aynı çalışmada BCG alan grup tümör evre ve derece dağılımı benzer, BCG tedavisi verilmeyen 39 renal ünitelik grupla karşılaştırıldığı rekürrens için her iki grup arasında fark gösterilememiştir.

## **2.6.2. Radikal Nefroüretrektomi**

Yüksek riskli ÜÜS ÜK tedavisinde, tümörün lokalizasyonundan bağımsız olarak, mesaneden kaf eksizyonu ile beraber yapılan RNU altın standart tedavi yöntemidir (92). Böbrek perinefrik yağ dokusu ve gerota fasyası ile birlikte çıkartılmalıdır. Lokal ileri hastalığın lokal kontrolünde önerilse de lokal hastalıkta adrenalektominin yeri hakkında yeterli kanıt yoktur. Adrenalektomi, radyolojik olarak tutulum olması, intraoperatif tutulum bulgularına rastlanması durumunda eklenmelidir. Üriner sistemin kapalı bir sistem halinde bütünüyle çıkartılması önemli bir basamaktır.

### **2.6.2.1. Açık Radikal Nefroüretrektomi**

Açık Radikal Nefroüretrektomi çeşitli insizyonlarla yapılabilen, böbrek ve ureterin çıkarıldığı bir prosedürdür. Hangi yaklaşımın seçileceğini hastanın komorbiditesi, vücut yapısı, tümörün özellikleri gibi parametrelerin yanında cerrahın deneyimi de etkiler. Eğer tek bir insizyon tercih edilecekse torako-abdominal insizyon tercih edilebilir. Bu insizyon böbreğe iyi ulaşma imkânı sağlasa da atelektezi gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. İki insizyon tercih edilecekse; nefrektomi için anterior subkostal veya flank insizyon tercih edilebilir.

### **2.6.2.2. Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi**

Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi ÜÜS ÜK tedavisinde açık RNU seçeneğine alternatif olmuş bir tedavidir (93). Transperitoneal, retroperitoneal ve el yardımcı laparoskopik RNU yöntemleri tanımlanmıştır. Transperitoneal ve retroperitoneal yöntemleri karşılaştırıldığında, iki teknik arasında kan kaybı, postoperatif uzamış ileus da dâhil perioperatif komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri arasında fark gösterilememiştir (94). Standart laparoskopik teknik el yardımcı teknik ile karşılaştırıldığında hastanede kalış ve analjezik kullanım oranları arasında fark bulunamamıştır (95). Laparoskopik RNU sonrası en önde gelen endişe ise lokal nüks ve port yerine ekimdir. Literatüre bakıldığında port yerine ekim bildirilen az sayıda hasta bilinmektedir (96, 97). Her ne kadar laparoskopik RNU'da port yerine ekim ciddi bir risk gibi görülse de bildirilen hastaların sayısının azlığı,

ileri evre hastalığı olanların veya basit nefrektomi planlanıp kanser tanısı olan hastaların bu grupta yer aldığı unutulmamalıdır. Sistemin açılmaması, tümörle aletlerin direkt temasının engellenmesi, morselasyondan kaçınmak, geçirgen olmayan organ torbası kullanmak ve böbrek, üreter, mesane kafının en-blok çıkarılması gibi temel onkolojik ilkelere dikkat edildiğinde açık cerrahiye benzer sonuçları öngörmek mümkündür. Çok merkezli 116 hastalık bir çalışmada laparoskopik RNU sonrası lokal nüks % 2, mesane rekürrens oranı ise % 24, pozitif cerrahi sınır (PCS) %4,5 olarak bulunmuştur (98). Çok merkezli ve yüksek hasta sayılı bir çalışmada Laparoskopik yöntem, açık RNU ile kıyaslanabilen onkolojik sonuçlar vermektedir (99). Fakat bu çalışmayı değerlendirirken laparoskopik RNU yapılan grupta daha fazla düşük evreli tümörlerin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

### **2.6.3. Üreterektomi**

Üreterektomi RNU'nın ayrılmaz bir parçasıdır. Özellikle toplayıcı sistemin bütünlüğünü korumak amacıyla spesmenin en-blok çıkartılması gerekliliği göz önüne alındığında mesane kafıyla beraber üreterin çıkartılması RNU'nun önemli bir bölümüdür. Laparoskopik ve açık RNU prosedürlerinin her ikisinde de uygulanan mesane kaf çıkartılması ve distal üreterektomi yöntemleri tanımlanmıştır.

#### **2.6.3.1. Açık Üreterektomi**

Gibson, Pfannenstiel veya göbek altı orta hat insizyon kullanılabilir. Üreter orifisinin çevresinden 1 cm'lik mesane mukozasıyla birlikte orifis çıkartılmalıdır. Transvezikal, ekstravezikal ve kombine yöntemlerle yapılabilmektedir. Transvezikal yaklaşım intramural üreterin ve orifisin çıkartılmasını garantilemektedir. Bu aşamada, mesanenin kapatılması esnasında traksiyona bağlı kontralateral üreter hasarına dikkat edilmelidir. Güdük üreterdeki tümör yenileme riskinin yüksekliğine benzer şekilde üreteroenterik anastomoz varlığında, üreteroenterik anastomozun çıkartılmaması durumunda nüksün % 37,5 olduğu belirtilmiştir (100). Üreter orifisinin çıkartılması gerekliliğine benzer nedenlerle, eğer hastanın üreteroenterik anastomozu mevcutsa bu anastomoz operasyonun bir parçası olarak çıkartılmalıdır.

### 2.6.3.2. Endoskopik Üreterektomi

**Üreter orifisinin transüretral rezeksiyonu (pluck):** Litotomi pozisyonunda, üreter orifisinin çevresi perivezikal alana kadar rezeke edilir. Nefrektomi sırasında üreter distale kadar disseke edilerek, böbrekle beraber çıkartılır. İkinci bir insizyona gerek olmaması en önemli avantajıdır. Balonlu kateter kullanılarak, balonun tümörün distalinde şişirilmesiyle idrar ile tümör ekilmesi engellenmeye çalışılmıştır (101). Onkolojik sonuçlarının açık tekniğe yakın olduğu belirtilse de yüksek dereceli tümörlerde artmış lokal rekürrens oranlarıyla ilişkilidir (102, 103).

**İntusepsiyon (sıyırma) tekniği:** Bu tekniğin birçok çeşidi tanımlanmıştır. Nefrektomi öncesi üretere retrograd bir kateter yerleştirilir. Üreter distale kadar disseke edildikten sonra üreter, kateter üzerinden bağlandıktan sonra kesilir. Sonrasında orifis çevresinden perivezikal alana kadar rezeke edilen üreter kateter yardımıyla dışarı çekilir. Yüksek nüksüzlük oranı bildirilse de yüzde yirmilere varan üreterin komplet çıkarılamamasına bağlı ek cerrahi gereksinimi önemli bir kısıtlamadır (104, 105).

**Transvezikal sıyırma ve ayırma tekniği:** Açık tekniği en fazla taklit eden tekniktir. Böbrek çıkartılmadan önce, üreter kateteri yerleştirilir. İki adet 3 mm'lik trokar transvezikal yerleştirilir. Üreter orifisinin etrafı çizilir, grasper ile traksiyon sağlanarak diseksiyon kolaylaştırılır.

**Total laparoskopik teknik:** Öncesinde orifis çevresi bugbee koter ile çizilerek, laparoskopu esnasında çıkartılacak kısmın sınırları belirlenir. Laparoskopik olarak üreter kasa kadar disseke edilir ve endovasküler stapler konularak sistem kapalı olarak çıkarılır.

Önceden geçirilen pelvik cerrahi, pelvik radyoterapi, ilyak damarlarda anevrizma, retroperitoneal cerrahi sonrası skar endoskopik prosedürleri sınırlayan teknik sorunlardır (106, 107). Total laparoskopik teknik, pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda fistül ve ekstravazasyon riskini azaltsa da canlı tümör ekimi en önemli sorundur (108). Bununla beraber, tümör ekimi ve yüksek mesane rekürrens oranları, bütün endoskopik yaklaşımlarda en önemli sınırlayıcı basamak olarak karşımıza çıkmaktadır (109, 110).

#### **2.6.4. Lenfadenektomi**

Lenf nodu (LN) pozitifliği T evresi ile korelasyon göstermektedir. T1 hastalarda %2,2 olan LN pozitifliği T2 hastalarda %16 olarak bulunmuştur (111). Fakat lenf nodu disseksiyonunun (LND) indikasyon ve sınırları standardize edilmemiştir. Bölgesel lenfadenektomi RNU operasyonuna dahil edilmelidir. Renal pelvis, üst ve orta üreter tümörlerinde aynı taraf hiler, paraaortik veya parakaval lenfadenektomi eklenmelidir. Çıkarılan lenf nodu sayısının sağkalımla ilgisi bulunmasa da lenf nodu negatif olan hastalarda lenf nodu disseksiyonu yapılmayanlara oranla daha yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir (112). Fikse lenf nodu veya ciddi ateroskleroza olan vakalarda teknik olarak zordur ve olası komplikasyonlarla birlikte değerlendirilmelidir. Her hangi bir ek problemin olmadığı durumlarda yapılacak bölgesel lenfadenektominin ameliyat süresini ve morbiditeyi çok da fazla etkilemediği düşünölmektedir. Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında invaziv ÜÜS ÜK hastalarında bölgesel lenfadenektomi RNU'nun bir parçası olarak yapılmalıdır.

#### **3.6.5.İntravezikal Kemoterapi**

Mesane kanserli hastalarda transüretal rezeksiyon sonrası verilen tek doz intrakaviter kemoterapinin rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (113). Bu bilginin devamında RNU sonrası verilecek intrakaviter tek doz kemoterapini etkinliği araştırılmıştır. 2013 yılında yayınlanan faz 2 bir çalışmada, RNU sonrası ilk 48 saat içinde verilecek tek doz intrakaviter pirarubisin tedavisinin mesane rekürrensini azalttığı vurgulanmıştır (112). Aynı yıl yayınlanan bir diğer çalışmada, primer ÜÜS ÜK nedeniyle RNU yapılan hastalarda postoperatif intravezikal verilen tek doz kemoterapinin güvenliği ve mesane rekürrensini önlemedeki etkinliği gösterilmiştir (114).

## **2.7. PROGNOZ**

### **2.7.1. Preoperatif Faktörler**

#### **2.7.1.1. Yaş**

13 merkezden 1453 hasta ile yapılan bir retropektif bir çalışmada <50 yaşında olan hastalarda mesane tümörü öyküsü ve endoskopik tedavi öyküsünün daha az, >70 yaş grubunda daha fazla infiltratif hastalık olduğu ve daha az LND yapıldığı belirtilmiştir (115). Bu çalışmada RNU yaşının ileri olması kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 1169 hasta ile yapılan çalışmada ileri hasta yaşı; yüksek ASA skoru, yüksek kadın oranı, düşük adjuvan kemoterapi oranı ile ilişkili bulunmuş (116). Çok değişkenli analizde ileri yaş azalmış rekürrenssiz, kansere özgü ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

#### **2.7.1.2. Cinsiyet**

1363 hastalık çok merkezli çalışmada cinsiyetin onkolojik sonuçları üzerine etkisini araştırılmıştır (15). Tanı anında kadınların erkeklerden daha yaşlı olduğu görülmüş, patolojik evre, tümör derecesi, lenf nodu pozitifliği, lenfovasküler invazyon (LVİ), tümör özellikleri benzer bulunmuş ve her iki grup arasında tümör rekürrensi ve kansere özgü sağkalım arasında fark bulunamamıştır. 9 merkezden 754 neoadjuvan kemoterapi almayan ve RNU yapılan hasta içeren çalışmada cinsiyetin rekürrenssiz ve kansere özgü sağkalıma etkisi gösterilememiştir (10).

#### **2.7.1.3. Etnik Köken**

Amerika, Asya ve Avrupa kıtalarını içeren %17'si Japon %83'ü Avrupalı olan 2163 hastalık çok merkezli bir çalışmada etnik kökenler arasında klinik ve patolojik farklar olmasına rağmen sağkalım farkı gösterilememiştir (117).

#### **2.7.1.4. Sigara**

Ehdaie ve arkadaşlarının 288 hastalık çalışmasında hastalar tanı anında sigara içenler (%19,1), daha önceden sigara içenler (%55,2) ve hiç sigara içmeyenler olarak

gruplandırılmış, tanı anında sigara içen grupta hiç içmeyen gruba oranla daha yüksek oranda (HR:3,64) ölüm bildirilmiştir (118). 864 hastalık çalışmada ise tanı anında sigara içmek ve uzun dönem fazla sayıda sigara içmek ( $\geq 20$  adet ve  $\geq 20$  yıl) kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (119). Sigara ile mesane rekürrensi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise tanı anında sigara içmek, sayının fazla olması ( $\geq 20$  adet) ve içilen sürenin uzun olması ( $\geq 20$  yıl) mesane rekürrensini artıran bağımsız faktörler olarak gösterilmiştir (120).

#### **2.7.1.5. Performans Durumu**

417 hastalık bir çalışmada ECOG performans skoru 0 olanlar ile herhangi puanı olan grup karşılaştırılmış ve skorların rekürrenssiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulunamayıp sadece genel sağkalımda etkili olduğu gösterilmiştir (121). 554 hastanın incelendiği çalışmada Amerikan Anestezistler Derneği (ASA - *American Society of Anesthesiologists*-) tarafından yapılan skortlama sistemin sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır (122). ASA skorunun rekürrenssiz ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi gösterilemezken ASA skoru ile kansere özgü sağkalım arasındaki olumsuz korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

#### **2.7.1.6. Obezite**

Yapılan çok merkezli bir çalışmada yüksek vücut kitle indeksinin (VKİ) rekürrenssiz, kansere özgü ve genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir (123). Aynı çalışmada yüksek VKİ'ye sahip olanların daha kötü tümör özelliklerine sahip olduğu önemli bir sonuçtur.

#### **2.7.1.7. Cerrahiye Kadar Geçen Süre**

ÜÜS ÜK agresif ve hızlı ilerleyen bir tümördür. Tümörün bu özelliği düşünüldüğünde yapılacak küratif cerrahinin zaman kaybedilmeden yapılması gerekliliği düşünülmektedir. 186 erken cerrahi (< 3 ay), 54 geç cerrahi uygulanan hastaları karşılaştıran çalışmada her iki grup arasında sağkalım farkı görülmemiştir (124). Bu çalışmada geç cerrahi yapılan grubun %50'sine neoadjuvan kemoterapi



(NAK) verilmiştir. 138 hastalık çalışmada 1 ay sınır olarak alındığında erken cerrahi ve geç cerrahi grupları arasında fark gösterilememiştir (125). Fakat üreteral karsinomu olan 80 hastanın değerlendirilmesinde erken cerrahinin sağkalım üzerine olumlu etkisi bulunmuştur.

### **2.7.1.8. İnflamatuvar Belirteçler**

Tümöre karşı gelişen immün yanıtın prognostik öneminin olması araştırmacıları sedimantasyon, C reaktif protein (CRP), Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Lenfosit/Monosit oranı (LMO), Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) gibi parametrelerin sağkalım üzerine etkisini araştırmaya sevk etmiştir (126, 127) Bu konuyla ÜÜS ÜK üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. 84 hastalık çalışmada yüksek T evresi ve nötrofil sayısı ( $\geq 4000$ ) kötü rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (128). 137 hastalık çalışmada  $NLO \geq 2,5$  olması rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (129). Çok merkezli 665 hastalık bir çalışmada da benzer şekilde NLO ( $>3$ ) sağkalıma etkili bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (130).

### **2.7.2. Postoperatif Faktörler**

#### **2.7.2.1. Tümör Evresi ve Derecesi**

ÜÜS ÜK prognozunu belirlemede en önemli faktörler tümör evresi ve derecesidir. Ta tümörlerde sağkalım oranları %90 üzerindeyken T4 tümörlerde aynı oran %10'lardadır (14, 131, 132).

#### **2.7.2.2. Lenf Nodu Tutulumu**

Ekstra nodal uzanım önemli bir prognostik faktördür. 222 hastalık bir çalışmada lenf nodu yayılımının rekürrens artmasına ve kansere özgü sağkalım oranlarının kötüleşmesine neden olduğu gösterilmiştir (133).

### **2.7.2.3. Cerrahi Sınır**

472 hastalık bir çalışmada pozitif cerrahi sınır (PCS) metastazsız sağkalımı belirleyen bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (134). Aynı çalışmada PCS ile T evresi, tümör derecesi ve LVİ varlığının korele olduğu vurgulanmıştır.

### **2.7.2.4. Lenfovasküler İnvazyon**

173 hastalık bir çalışmada LVİ, tümör evre ve derecesiyle birlikte sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (135). 2009 yılında 76 renal pelvis ÜK hastasıyla yapılan çalışmada kötü onkolojik sonuçları öngörmeye LVİ, evre ve dereceden daha önemli olarak bulunmuştur (136). 1453 hastalık bir çalışmada LVİ hastalık rekürrensinde ve düşük sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktör olarak bulunmasına rağmen lenf nodu pozitifliği olan hastalarda sağkalıma etkisinin olmadığı belirtilmiştir (137). Bu sonuç LVİ varlığının lenf nodu yayılımının erken göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

### **2.7.2.5. Lokalizasyon**

Bir çalışmada, renal pelvis tümörlerinin üreter tümörlerine oranla daha iyi prognoz gösterdiği 86 hastada gösterilmiştir. (138). Üreter tümörlerinin daha kötü olduğuna inanılsa da tümör lokalizasyonun sağkalım üzerine etkisini gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (61).

### **2.7.2.6. Patolojik Özellikler**

1425 hastalık çalışmada tümör nekrozu sağkalım ve hastalık rekürrensi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (139). Sesil büyüme paterni ve CIS varlığı diğer prognostik patolojik parametrelerdir (140, 141).

### **2.7.2.7. Moleküler Belirteçler**

Azalmış p63 immünoreaksiyonu ve artmış p53 ekspresyonu azalmış sağkalım ile ilişkisi bulunsa da çok değişkenli analizde ilişki gösterilememiştir (142). Anormal

COX-2 ekskresyonu kötü prognoz ve yüksek evre ile ilişkili bulunmuştur (143). Az seviyede boyanmış CDKN1B, anöploidi, artmış HIF-1a ekskresyonu kötü sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (144-146).

## **2.8. TAKİP**

### **2.8.1. Mesane Rekürrensi**

Mesane rekürrensleri ÜÜS ÜK takibinde önemli konulardan biridir. %15-45 gibi bir rekürrens oranı düşünüldüğünde mesane rekürrensini öngören parametreler daha da önem kazanmaktadır (147, 148). Yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet, büyük tümör, üreteral tümör, mesane tümörü öyküsü, sigara hikayesi, Ki-67 overekpresyonu gibi parametreler mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (149-154). Yüksek mesane rekürrensi sistoskopik takibi gerekli kılmaktadır. Özellikle ilk yıl üç ayda bir yapılmalıdır (87). Hastanın risk durumuna göre ilk yıldan sonra birkaç yıl altı aylık aralıklarda daha sonra ise yıllık sistoskopi kontrolleri yapılmalıdır.

### **2.8.2. Nüks Takip**

Sistemik veya lokal nüks takibi için fizik muayene, akciğer grafisi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, abdomen görüntülemesinin (BT/MR) yanı sıra diğer renal ünite ve mesane için idrar sitolojisi gereklidir. Özellikle endoskopik tedaviler sonrasında rekürrensin değerlendirilmesi için üst üriner sistemin endoskopik değerlendirilmesi gerekmektedir.

### 3. HASTALAR VE OLGULAR

1990-2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ÜÜS ÜK nedeniyle ameliyat edilen 150 hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tanı anında metastazı olan veya kasa invaze mesane kanseri hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek 140 hastanın verileri incelendi. Tanı anında bütün hastalara BT veya MR ile abdominal görüntüleme yapıldı ve akciğer metastazlarını değerlendirmek için toraks BT çekildi. Hastalara ameliyat öncesi mesane tümörü değerlendirilmesi için sistoskopi yapıldı. RNU mesane kaf eksizyonu ile birlikte yapıldı. Distal üreter alt ucunda tümör tutulumu olan 7 hastaya mesane kaf çıkartılmasıyla birlikte distal üreterektomi ve üreteroneosistostomi yapıldı. Tümörler 2009 TNM evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. 2004 yılında DSÖ tarafından tümör derecelendirmede değişiklik yapılmasıyla birlikte daha önceki grade 1-2 olan hastalar düşük grade, grade 3 hastalar ise yüksek grade olarak kategorize edildi (149). Postoperatif 30 gün içinde meydana gelen komplikasyonlar Clavien-Dindo komplikasyon sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldı. Hastalar sistoskopi, idrar sitolojisi, akciğer grafisi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, abdomen BT/MR ile 3 ila 6 aylık aralarla en az ilk iki yıl, sonra yıllık takip edildi. Uzak organ metastaz olmadan retroperitoneal cerrahi alanda, lenf nodunda veya pelvisteki nüks, lokal nüks olarak değerlendirildi. Lokal nüks ve/veya uzak organ metastazı ise rekürrens olarak sınıflandırıldı. Kasa invaze olmayan mesane rekürrensleri rekürrense dahil edilmedi. Kasa invaze olmayan mesane rekürrensleri transüretral rezeksiyon ve/veya intravezikal BCG ile tedavi edildi. Metastazı olmayan kasa invaze mesane rekürrenslere radikal sistektomi yapıldı. Lokal nüksü olan hastalara kurtarma cerrahisi, lokal nüks veya sistemik rekürrens gelişen hastalara sisplatin, etoposid, vinblastin (CMV) veya gemzar, sisplatin (GC) rejimleri verildi. Metakron ÜÜS ÜK gelişen hastalar endoskopik tedavi ile takip edildi ve yüksek dereceli nükslere RNU yapıldı.

DSÖ'nün verileri göz önüne alınarak kadınlarda 12 g/dl, erkeklerde 13g/dl altı değerler anemi olarak kabul edildi. Tümörler; tanıdaki tümör sayısına göre tek

veya multiple (>1 adet), en yüksek T evreli tümörün yerleşimine göre renal pelvis veya üreter tümörü olarak değerlendirildi. Tanı anında sigara içen veya daha önce sigara içmiş hastalar, sigara öyküsü pozitif olan hastalar olarak kabul edildi ve hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldı. Tanı anında yapılan görüntülemelerde hidronefroz (HN) varlığına ve derecesine bakıldı. Hastalar HN yok/var şeklinde gruplandırıldı. Aynı zamanda 3. derece HN olanlar ileri HN olarak gruplandırıldı (155) ve HN olmayan veya orta derece HUN (derece 1-2) olan hastalarla karşılaştırıldı. Aynı evreye sahip tümörlerde yerleşimi yerini belirlemek için tümör derecesi kullanıldı. Evre ve dereceden bağımsız üreterde tümör olması veya olmaması, üreter alt ucu eksizyonunun açık veya endoskopik (herhangi bir endoskopik prosedür) yapılması şeklinde gruplar oluşturuldu. Tümör evresi Ta ve CIS olanlar yüzeysel tümörler,  $\geq T1$  olanlar ise invaziv tümörler olarak gruplandırıldı. Birden fazla tümörü olan hastalarda yüksek evreli tümör primer tümör olarak kabul edildi. Kasa invaze olmayan mesane kanseri rekürrensi dışlanarak lokal ve sistemik rekürrenssiz sağkalım (RS); mesane, lokal ve sistemik rekürrenssizlik ise hastaliksız sağkalım (HS); mesanede rekürrenssizlik ise mesane rekürrenssiz sağkalım olarak belirlendi. Mesane rekürrenssiz sağkalıma, rekürrenssiz sağkalıma, kansere özgü sağkalıma ve genel sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı.

LNO, LMO ve TMO'nun sağkalıma etkisi araştırmak için tam kan sayımı verileri tam olan, tanı anında metastazı ve sistektomi öyküsü olmayan 113 hasta değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu olmayan ve anesteziye engel olacak herhangi bir enfeksiyonu olmayan hastalardan ameliyattan önceki bir hafta içinde rutin olarak görülen tam kan sayım parametreleri kullanıldı. Her bir parametre için rekürrensi öngören eşik değerler bulundu (129, 156). Eşik değerinin altında ve üstünde kalan gruplar arasındaki hasta ve tümör özellikler karşılaştırıldı. LNO, LMO ve TMO'nun hastaliksız sağkalıma, rekürrenssiz sağkalıma ve kansere özgü sağkalıma tek ve çok değişkenli analizle etkileri incelendi.

Tek değişkenli analizde nominal veriler için ki-kare testi, parametrik değişkenler için t-testi, nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, nonparametrik veriler

için ortanca  $\pm$  dağılım genişliği kullanıldı. Eşik değeri, ROC eğrisi ile en yüksek sensitivite, spesifiteyi veren değeri olarak alındı. Çok değişkenli analizde binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde tahmini sağkalım için Kaplan-Meier, sağkalım oranlarını karşılaştırmak için log-rank testi, çok değişkenli sağkalım analizinde cox regresyon analizi ve *backward stepwise* modeli kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Ortanca takip süresi 45 (3-324) ay, K/E oranı 30/110, ortalama ameliyat yaşı  $62,5 \pm 11,6$  yıl, 68 (%48,6) hasta  $<62,5$  yıl, 72 (%51,4) hasta  $>62,5$  yıl olarak bulundu. %38 (51/133) hastada anemi, %65 (91/140) hastada HN, %28,6 (40/140) hastada ileri HN, %62 (87/140) hastada sigara öyküsü, %15,7 (22/140) hastada kasa invaze olmayan MT öyküsü mevcuttu. 95 (%68) hasta hematüri, 19 (%14) hasta yan ağrısı, 5 (%3) hasta dizüri, 1 (%0,7) hasta halsizlik olmak üzere hastaların %86'sında başvuru anında bir şikayeti mevcuttu. 7 (%5) hastada mesane tümörü takibinde, 13 (%9) hastada ise insidental olarak tanı konuldu. 22 (%15,7) hastada tanı anında MT öyküsü mevcuttu. Hastaların kan gruplarına bakıldığında %43'ü (46/107) A grubu, %14'ü (15/107) B grubu, %5,6'sı (6/107) AB grubu, %37,4'ü (40/107) 0 grubu ve %84'ü (90/107) Rhesus faktör antijeni (rh) pozitif olarak bulundu (Tablo 6). %8,6 (12/140) hastada cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu. PCS olan hastaların yarısı pT3, diğer yarı pT4 tümör evresine sahip olup hepsi yüksek dereceliydi.

**Tablo 5.** Hastaların genel özellikleri

Parametreler	Hasta, n (%)	
Yaş	<62,5	68 (48,6)
	>62,5	72 (51,4)
Cinsiyet	Kadın	30 (21,4)
	Erkek	110 (78,6)
HUN	Yok	49 (35)
	Minimal-orta	51 (36,4)
	İleri	40 (28,6)
Semptom	Hematüri	95 (68)
	Yan ağrısı	19 (12)
	Dizüri	5 (3)
	Halsizlik	1 (0,7)
	MT takibinde	7 (5)
	İnsidental	13 (13)
MT öyküsü	Yok	118 (84,3)
	Var	22 (15,7)
Sigara öyküsü	Yok	53 (38)
	Var	87 (62)

**Tablo 6.** Hastaların kan grubu dağılımı

	A	B	AB	0	Toplam
Rh +	41 (%38,3)	15 (%14)	4 (%3,7)	30 (%28)	90 (%84,1)
Rh -	5 (%4,7)	0 (%0)	2 (%1,9)	10 (%9,3)	17 (%15,9)
Toplam	46 (%43)	15 (14)	6 (%5,6)	40 (%37,4)	107 (%100)

18 (%13) hastaya laparoskopik, 115 (% 82) açık RNU ve mesane kaf eksizyonu yapıldı. 7 (%5) hastaya ise distal üreterektomi yapıldı. RNU ve mesane kaf eksizyonu yapılan 133 hastanın 117'sine (%88) açık, 16'sına (%12) endoskopik üreter kaf eksizyonu yapıldı. 40 (%28,6) hastaya LND yapılırken 100 (%71,4) hastaya LND yapılmadı. LND yapılanların %22,5'inde (9/40) lenf nodu pozitifliği mevcuttu. 47 hasta Ta, 16 hasta T1, 21 hasta T2, 41 hasta T3 ve 15 hasta T4 evresine sahipti. 95 (%66,7) hastada yüksek, 45 (%33,3) hastada düşük derece tümör mevcuttu. Tek üreter yerleşimli tümör veya en yüksek evreli tümörün üretere yerleştiği 49 (%35) üreter tümörü mevcuttu (Tablo 7). 63 (%45) hastanın ise üreterinde tümör mevcuttu (evre ve derece bağımsız üreterde tümör olması). 40 (%28,6) hastada birden fazla tümör mevcutken 100 hastada bir adet tümör mevcuttu.

**Tablo 7.** Tümör evre, derece ve yerleşim yeri gruplandırılması

<b>T Evre</b>	<b>CIS</b>	-	<b>Noninvaziv</b>	47 (%34)
	<b>Ta</b>	47		
	<b>T1</b>	16	<b>İnvaziv</b>	93 (%66)
	<b>T2</b>	21		
	<b>T3</b>	41		
	<b>T4</b>	15		
<b>Derece</b>	<b>G1</b>	14	<b>Düşük derece</b>	45 (%33)
	<b>G2</b>	14		
	<b>Düşük derece</b>	17		
	<b>G3</b>	35	<b>Yüksek derece</b>	95 (%67)
	<b>Yüksek derece</b>	60		
<b>Yerleşim</b>	<b>Pelvis</b>	70	<b>Pelvis tümörü</b>	91 (%65)
	<b>Üreter ve pelvis</b>	29		
	<b>Üreter</b>	34	<b>Üreter tümörü</b>	49 (%35)



#### 4.1. KOMPLİKASYONLAR

Ortalama hastanede yatış süresi  $6,81 \pm 3,8$  (2-27) gün olarak bulundu. 117 (%84) komplikasyon meydana gelmedi, 23 (%16) hastada Clavien 1 ve üzeri komplikasyon meydana geldi (Tablo 8). Hiç bir hastada cerrahiye bağlı mortalite izlenmedi.

**Tablo 8.** Postoperatif 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar ve Clavien-Dindo sınıflaması.

Clavien-Dindo sınıflaması		Sayı (%)	Açıklama
0		117 (84)	Komplikasyon yok
1		13 (9)	Yara yeri veya idrar yolu enfeksiyonu
2		5 (4)	Kan transfüzyonu
3	a	3 (2)	2 hastada pnömotoraks, 1 hastada mesaneden kaçak
	b	1 (0,7)	1 hasta kanama nedeniyle reoperasyon
4	a	1 (0,7)	1 hasta MI nedeniyle yoğun bakım tedavisi
	b	-	
5		-	

Postoperatif komplikasyon gelişmesiyle; yaş, cinsiyet, komorbidite, sigara, mesane tümörü öyküsü, anemi, yapılan cerrahi, LND, tümör sayısı, tümör evre ve derecesi, HN varlığı arasında ilişki bulunamadı (Tablo 9). Sadece ileri derece HN komplikasyon ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0,025$ ).

**Tablo 9.** Tek değişkenli analizde komplikasyonla ilişkili faktörlerin incelenmesi

Parametreler		Komplikasyon		p
		Var	Yok	
Cinsiyet	E	%14,5	%85,5	0,250
	K	%23,3	%76,7	
Yaş	<62,5	%11,8	%88,2	0,250
	>62,5	%20,8	%79,2	
Sigara	Yok	%20,8	%79,2	0,281
	Var	%13,8	%86,2	
HN	Yok	%14,3	%85,7	0,616
	Var	%17,6	%82,4	
İleri HN	Yok	%12	%88	0,025*
	Var	%27,5	%75,2	
Mesane tümörü öyküsü	Yok	%9,1	%90,9	0,312
	Var	%17,8	%82,2	
Preoperatif anemi	Yok	%14,6	%85,4	0,435
	Var	%21,6	%78,4	
Cerrahi	Açık	%19	%81	0,611
	L/S	%15,2	%84,8	
	DÜ	%28,6	%71,4	
Yerleşim	Üreter	%20,4	%79,6	0,351
	Pelvis	%14,3	%85,7	
Tümör sayısı	Tek	%16	%84	0,829
	Multiple	%17,5	%82,5	
CIS	Yok	%15,4	%84,6	0,399
	Var	%23,5	%76,5	
LND	Yapılmadı	%16	%84	0,829
	Yapıldı	%17,5	%82,5	
Cerrahi sınır	Negatif	%15,6	%84,4	0,402
	Pozitif	%25	%75	
Grade	1/2	%11,1	%88,9	0,243
	3	%18,9	%81,1	
T evresi	İnvaziv	%19,4	%80,6	0,189
	Noninvaziv	%10,6	%89,4	

#### 4.2. MESANE REKÜRRENSİ

Takipte 52 (%37,1) hastada mesane rekürrensi görüldü. %32,7'si (17/52) yüksek dereceli tümördü. Üç hastada kasa invaze tümör gelişti. Bunlarda birine sadece mesanede kanser olması nedeniyle radikal sistektomi yapıldı. Diğer ikisinde aynı zamanda sistemik nüks olması nedeniyle GC kemoterapi rejimi verildi. Cerrahiden ortalama 9 (3-133) ay sonra mesane rekürrensi gelişmiştir. Mesane

rekürrenslerinin % 63'ü (33/52) ilk bir yıl içinde, %85'i (44/52) ise ilk iki yıl içinde meydana gelmiştir. Hasta yaşının yüksek olması (>62,5), mesane tümörü öyküsü, mesane kafının endoskopik çıkarılması, üreterde tümör bulunması, yüksek dereceli tümör varlığı tek değişkenli analizde mesane rekürrenssiz sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, p=0,028, p=0,028, p=0,003, 0,037, p<0,001). Üreter tümörü, cinsiyet, sigara, tümör sayısı, anemi, tanı anında mesanede tümör varlığı, CIS varlığı ve T evresi ile mesane rekürrenssiz sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır (sırasıyla, p=0,352, p=6,57, p=0,386, p=0,227, p=0,668, p=0,065, p=0,842, p=0,151). 1 ve 5 yıllık mesane rekürrenssiz sağkalım oranları Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Mesane rekürrenssiz sağkalıma etkili faktörlerin tek değişkenli analizle araştırılması

Parametreler		Mesane rekürrenssiz sağkalım		p
		1 yıllık	5 yıllık	
Yaş	<62,5	% 80,5	% 68,9	0,028*
	>62,5	% 70,5	% 51,1	
Cinsiyet	Kadın	% 75,8	% 62,8	0,657
	Erkek	% 74,8	% 52,5	
Sigara	Yok	% 78,9	% 66	0,386
	Var	% 73,2	% 57,5	
Mesane tümörü öyküsü	Yok	% 77,7	% 63,3	0,017*
	Var	% 63,6	% 45,5	
Tümör sayısı	Tek	% 78,9	% 64,9	0,227
	Multiple	% 69,6	% 47,6	
Preoperatif anemi	Yok	% 75,1	% 62,2	0,668
	Var	% 75,1	% 55,2	
Tümör yerleşimi	Renal Pelvis	% 75,6	% 62,6	0,352
	Üreter	% 75,3	% 56,2	
Üreter alt ucu	Endoskopik	% 60,2	% 30,1	0,003*
	Açık	% 78,7	% 63,8	
Üreterde tümör	Yok	% 79,6	% 67,3	0,037*
	Var	% 70,3	% 50,8	
Tanı anında mesanede tümör	Yok	% 78,4	% 63,2	0,065
	Var	% 60,9	% 46,4	
CIS	Yok	% 76,2	% 59,8	0,842
	Var	% 69,5	% 69,5	
T evresi	Yüzeyel	% 80,7	% 72,1	0,151
	İnvaziv	% 72,7	% 53,3	
G evresi	Düşük	% 89	% 85,7	<0,001*
	Yüksek	% 68,6	% 46,4	

Çok değişkenli analizde mesane tümörü öyküsü (HR:2,755 (1,34-5,63); p=0,006) ve yüksek tümör derecesi (HR:3,528 (1,61-7,69); p=0,002) mesane rekürrenssiz sağkalımı azaltan bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

### 4.3. SAĞKALIM

Hastaların %29'u (41/140) hastalık nedeniyle, %17'si ise hastalık dışında başka bir nedenle olmak üzere %46'sı kaybedilmiştir. 5 yıllık genel sağkalım %61,1 ve kansere özgü sağkalım %67,9 olarak bulunmuştur. 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım (mesane rekürrensi dışlanmıştır) oranı ise %62,7 olarak bulunmuştur.

Yaş (p=0,004), ileri HN (p<0,001), MT öyküsü (p<0,001), adjuvan kemoterapi (p=0,006), anemi (p<0,001), yerleşim yeri (p=0,004), tümörü derecesi (p<0,001) ve evresi (p<0,001), PCS (p<0,001) tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili parametreler olarak bulunmuştur. Cinsiyet (p=0,313), sigara (p=0,836), HN (p=0,170), yapılan cerrahi (0,806), tanı anında mesane tümörü (p=0,128), tümör sayısı (p=0,128), CIS (p=0,236), LND (p=0,054), komplikasyon (p=0,257), mesane rekürrensi (p=0,774), rh (p=0,052) ve kan gruplarının sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır (Tablo 11). Çok değişkenli analiz yapıldığında ise yaş, preoperatif anemi, T evresi ve cerrahi sınır durumu genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, p=0,005, p=0,009, p=0,011, p<0,001) (Tablo 12).

**Tablo 11.** Genel sağkalım (GS), kansere özgü sağkalım (KÖS) ve rekürrenssiz sağkalımı (RS) etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizde incelenmesi

Parametreler		GS	p	KÖS	p	RS	p
Cinsiyet	E	%61,2	0,313	%67,3	0,368	%60,3	0,236
	K	%59,4		%68,5		%73,4	
Sigara	Yok	%60	0,836	%66	0,436	%62	0,666
	Var	%62		%67,3		%63,6	
HN	Yok	%64,5	0,170	%66	0,918	%59,8	0,926
	Var	%63,2		%70		%64,5	
İleri HN	Yok	%68,8	<0,001*	%74,6	<0,001*	%70,4	<0,001*
	Var	%37,6		%48,6		%41,9	
Mesane tümörü öyküsü	Yok	%66,7	<0,001*	%73,7	0,001*	%69,2	<0,001*
	Var	%29,6		%33		%20,7	
Yaş	<62,5	65,6%	0,004*	%70,4	0,144	%71,2	0,067
	>62,5	55,9%		%65,3		%52,7	
Adjuvan KT	Yok	%62,8	0,006*	%70,3	0,008*	%65,6	0,016*
	Var	%37,5		%37,5		%25	
Preoperatif anemi	Yok	%70,5	0,001*	%79,3	<0,001*	%73,8	<0,001*
	Var	%36		%40,5		%37,8	
Cerrahi	Açık	%59,9	0,858	%68,1	0,605	%63,9	0,457
	L/S	%66,6		%66,6		%51	
	DÜ	%80		%80		%85,7	
Yerleşim	Üreter	%43,5	0,004*	%49,6	0,003*	%46,6	0,003*
	Pelvis	%74		%80,8		%73,9	
Tanıda mesane tümörü	Yok	%62,3	0,547	%68,3	0,810	%68	0,618
	Var	%51,4		%64,4		%62,3	
Tümör sayısı	Tek	%67	0,128	%76,4	0,010*	%69,9	0,003*
	Multiple	%46,5		%47,7		%45,6	
CIS	Yok	%66,3	0,236	%70,5	0,105	%66,1	0,023*
	Var	%41,9		%45,5		%37,8	
LND	Yapılmadı	%66,3	0,054	%71,8	0,058	%66,1	0,129
	Yapıldı	%44		%55,9		%54,5	
Cerrahi sınır	-	%66,7	<0,001*	%74,4	<0,001*	%69,4	<0,001*
	+	%0		%0		%0	
Grade	1/2	%80,3	<0,001*	%95,7	<0,001*	%97,8	<0,001*
	3	%51,5		%54,6		%45,9	
T evresi	İnvaziv	%81,5	<0,001*	%96,3	<0,001*	%91,3	<0,001*
	Noninv.	%50,7		%53,8		%47,3	
Komplikasyon	Yok	%63,4	0,257	%69,2	0,398	%62,6	0,545
	Var	%48,7		%60,8		%63,5	
Mesane rekürrensi	Yok	%62,7	0,774	%71,2	0,766	%65,9	0,716
	Var	%59,9		%65,2		%59,1	
Rh	-	%82,4	0,052	%82,4	0,061	%80,2	0,130
	+	%49		%59,3		%53,7	
Kan grubu	A	%54	0,311	%62,1	0,399	%59	0,176
	Diğer	%54,8		%67,8		%62,1	
	B	%47,1	0,375	%64,3	0,936	%64,9	0,555
	Diğer	%58,4		%65,5		%59,8	
	AB	%51,4	0,220	%68,6	0,563	%71,4	0,532
	Diğer	%57,4		%65		%59,1	
	0	%65,1	0,409	%69,2	0,657	%60,1	0,554
Diğer	%51,7	%63		%61,1			

**Tablo 12.** Genel sağkalım çok değişkenli analizi sonuçları

Parametreler	p	HR (%95 CI)
Yaş, >62,5	0,005*	2,098 (1,247-3,531)
Anemi, var	0,009*	2,015 (1,188-3,418)
MT öyküsü, var	0,428	1,312 (0,670-2,568)
İleri HN, var	0,115	1,612 (0,88-2,968)
Yerleşim, üreter	0,954	0,983 (0,542-1,782)
Adjuvan Kemoterapi, yok	0,456	1,408 (0,573-3,433)
T evresi, ≥T1	0,011*	2,315 (1,208-4,434)
Derece, yüksek	0,323	1,438 (0,700-2,956)
CS, pozitif	<0,001*	5,636 (2,623-12,110)

İleri HN ( $p<0,001$ ), mesane tümörü öyküsü ( $p=0,001$ ), adjuvan kemoterapi ( $p=0,001$ ), anemi ( $p<0,001$ ), tümör yerleşimi ( $p=0,003$ ), tümör sayısı ( $p=0,010$ ), T evresi ( $p<0,001$ ), tümör derecesi ( $p<0,001$ ), PCS ( $p<0,001$ ) tek değişkenli analizde kansere özgü sağkalımı etkilemektedir (Tablo 11). Tek değişkenli analizde; cinsiyet ( $p=0,368$ ), HN ( $p=0,918$ ), sigara ( $p=0,436$ ), yaş ( $p=0,144$ ), yapılan cerrahi ( $p=0,375$ ), tanı anında MT varlığı ( $p=0,810$ ), CIS ( $p=0,105$ ), LND ( $p=0,054$ ), komplikasyon ( $p=0,257$ ), mesane rekürrensi (0,774), rh (0,061) ve kan grubu ile kansere özgü sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 11). Çok değişkenli analizde preoperatif anemi varlığı, PCS, T evresi, tümör derecesi kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız değişken olarak bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,035$ ,  $p=0,039$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Kansere özgü sağkalım çok değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	p	HR (%95 CI)
İleri HN, var	0,613	1,199 (0,594-2,417)
Preoperatif anemi, var	0,001*	2,881 (1,520-5,490)
MT öyküsü, var	0,188	1,608 (0,793-3,258)
Yerleşim yeri, üreter	0,314	1,396 (0,729-2,672)
Adjuvan KT, var	0,419	1,453 (0,587-3,600)
Tümör sayısı, multiple	0,953	1,023 (0,485-2,157)
T evresi, ≥T1	0,035*	4,903 (1,118-21,496)
Derece, yüksek	0,039*	4,769 (1,084-20,998)
CS, pozitif	<0,001*	4,841 (2,210-10,604)

İleri HN (p<0,001), MT öyküsü (p<0,001), AK (p=0,016), anemi (p<0,001), tümör yerleşimi (p=0,003), tümör sayısı (p=0,003), CIS (p=0,023), PCS (p<0,001), tümör evresi (p<0,001) ve derecesi (p<0,001) tek değişkenli analizde rekürrenssiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 11). Cinsiyet (p=0,236), HN (p=0,926), sigara (p=0,666), yaş (p=0,067), yapılan cerrahi (p=0,296), tanı anında MT (p=0,618), LND (p=0,129), komplikasyon (p=0,545), mesane rekürrensi (p=0,716), rh (p=0,130) ve kan grubu ile rekürrenssiz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 11). Çok değişkenli analizde MT öyküsü, preoperatif anemi, T evresi, tümör derecesi ve PCS rekürrenssiz sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, p=0,005, p=0,022, p=0,032, p=0,039, p<0,001) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Rekürrenssiz sağkalım çok değişkenli analiz sonuçları

<b>Parametreler</b>	<b>p</b>	<b>HR (%95 CI)</b>
<b>İleri HN, var</b>	0,726	1,134 (0,585-2,161)
<b>Preoperatif anemi, var</b>	0,022*	2,036 (1,107-3,746)
<b>MT öyküsü, var</b>	0,005*	2,599 (1,333-5,067)
<b>Yerleşim yeri, üreter</b>	0,399	1,297 (0,709-2,374)
<b>Adjuvan KT, var</b>	0,916	1,052 (0,413-2,677)
<b>CIS, var</b>	0,864	1,076 (0,465-2,490)
<b>Tümör sayısı, multiple</b>	0,936	1,037 (0,483-2,226)
<b>T evresi, ≥T1</b>	0,032*	5,028 (1,153-21,918)
<b>Derece, yüksek</b>	0,039*	8,649 (1,119-66,877)
<b>CS, pozitif</b>	<0,001*	4,880 (2,371-10,044)

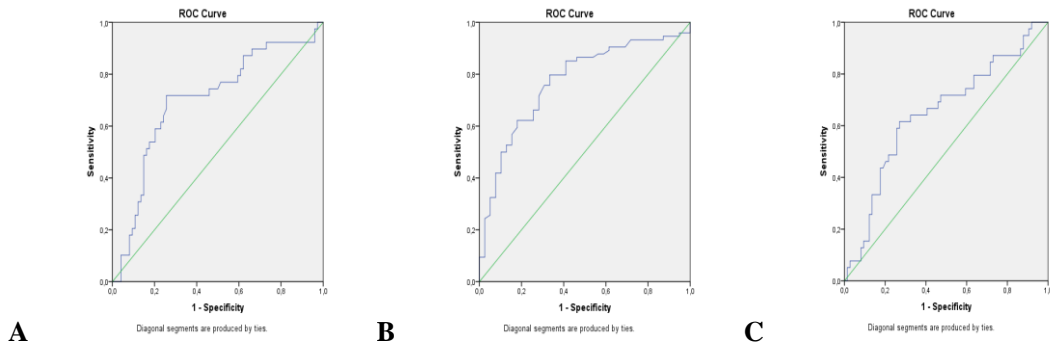
12 hastanda PCS mevcuttu. PCS olan hastalarda ortanca rekürrens süresi 4,5 (3-31) ay, ortanca ölüm süresi ise 14 (3-31) ay olarak bulundu. 3 hastada metakron ÜÜS ÜK gelişti ikisi endoskopik yaklaşımla takip edilmekte, 1 hastaya ise yüksek dereceli tümör nedeniyle RNU yapıldı. 46 hastada hastalık rekürrensi izlendi. 9 hastada lokal rekürrens gelişti ve 2 hastaya KT sonrası kurtarma cerrahisi yapıldı. Her iki hastada takipte metastaz (6 ve 18 aylarda) gelişti ve kaybedildi. Diğer 7 hasta kemoterapi sonrası sistemik rekürrens gelişti ve kayıp edildi. 46 hastanın 16 sına performans skoru kötü olduğu için veya hasta istemediği için kemoterapi verilemedi. 19 hastaya GC rejimi 11 hastaya CMV rejimi verildi. Rekürrensi gelişen hastalardan 41'i öldü ve diğer 6 hasta hastalıkla yaşıyor.

#### 4.4. LÖKOSİT/LENFOSİT, LENFOSİT/MONOSİT, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI

Tam kan sayım parametrelerine ulaşılabilen 113 hastanın sonuçları incelendi. Yaş ortalaması  $63,7 \pm 11,1$  yıl, ortanca takip süresi 34 (3-186) ay, K/E oranı 27/86 olarak bulundu. Mesane rekürrensi dışlanarak rekürrens gelişmesi ile LNO için ROC analizi yapıldığında 2,89 değeri için duyarlılık %75, özgüllük %76,7 olarak bulundu (Şekil 1). 47 (%41,6) hasta NLO  $\geq 2,9$  olarak gruplandırıldı. LMO için ROC analizi yapıldığında ise 2,88 değeri için duyarlılık % 71,6 ve özgüllük %71,8 olarak bulunmuştur. 64 (%56,6) hasta LMO  $< 2,9$  olarak sınıflandırıldı. TLO için ROC analizi yapıldığında 149,4 değeri için duyarlılık %66,7 ve özgüllük %59,5 olarak bulundu. 56 (%49,6) hasta TLO  $\geq 150$  olarak gruplandırıldı (Şekil 1, Tablo 15). Yüksek TLO ( $\geq 150$ ), yüksek NLO ( $\geq 2,9$ ) ve düşük LMO değerinin rekürrense ilişkili olduğu görülmüştür.

**Tablo 15.** Rekürrense ilişkili NLO, LMO ve TLO değerlerinin ROC analiz sonuçları.

	Eşik değeri	Yüksek risk grubu	Duyarlılık	Özgüllük	AUC (CI%95)	p
NLO	2,84	$\geq 2,9$	%75	%76,7	0,701 (0,596-0,806)	$<0,001$
LMO	2,88	$< 2,9$	%71,6	%71,8	0,770 (0,680-0,860)	$<0,001$
TLO	149,4	$\geq 150$	%66,7	%59,5	0,647 (0,538-0,757)	=0,010



**Şekil 1.** Rekürrens gelişimi için NLO, LMO ve TLO değerlerinin ROC analiz eğrileri

A) NLO ile rekürrens arasındaki ROC eğrisi. B) LMO ile rekürrenssizlik arasındaki ROC eğrisi. C) TLO ile rekürrens arasındaki ROC eğrisi.



5 yıllık rekürrensiz sağkalım (mesane rekürrensi dışlanmıştır) %59,6 olarak bulunmuştur. NLO ( $p<0,001$ ), LMO ( $p<0,001$ ), TLO ( $p=0,012$ ), MT öyküsü ( $p=0,006$ ), anemi ( $p=0,001$ ), HN ( $p=0,002$ ), tümör evresi ( $p<0,001$ ), tümör derecesi ( $p<0,001$ ) ve CS durumu ( $p<0,001$ ) tek değişkenli analizde rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Yaş ( $p=0,088$ ), cinsiyet ( $p=0,174$ ), tümör yerleşimi ( $p=0,270$ ) ve komorbidite ( $p=0,560$ ) ve komplikasyon (0,939) tek değişkenli analizde rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 16). Çok değişkenli analiz yapıldığında; LMO, NLO, MT öyküsü, tümör evresi ve PCS rekürrensiz sağkalıma etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,037$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,007$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Rekürrensiz sağkalım üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizde araştırılması.

Parametreler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		5 yıllık RS	p	HR (%95CI)	p
Yaş	<63,5	%72,2	0,088	—	—
	≥63,5	%45,7			
Cinsiyet	Kadın	%74,9	0,174	—	—
	Erkek	%55,6			
İleri HN	Yok	%69,1	0,002*	1,576 (0,777-3,198)	0,208
	Var	%40,2			
Sigara	Yok	%59,5	0,961	—	—
	Var	%59,9			
Komorbidite	Yok	%62,4	0,560	—	—
	Var	%54,7			
MT öyküsü	Yok	%66,9	0,006*	2,232 (1,108-4,444)	0,025*
	Var	%22			
Preoperatif anemi	Yok	%71,7	0,001*	1,483 (0,712-3,089)	0,293
	Var	%33			
Taş öyküsü	Yok	%57,6	0,316	—	—
	Var	%69,8			
Komplikasyon	Yok	%56	0,939	—	—
	Var	%63,5			
Tümör yerleşimi	Pelvis	%64,4	0,270	—	—
	Üreter	%50,7			
NLO	<2,9	%83,2	<0,001*	2,905 (1,355-6,225)	0,006*
	≥2,9	%30			
LMO	<2,9	%80,6	<0,001*	2,172 (1,048-4,502)	0,037*
	≥2,9	%30,3			
TLO	<150	%73,8	0,012*	0,773 (0,306-1,951)	0,293
	≥150	%46,1			
Tümör evre	<T1	%92,2	<0,001*	7,435 (1,725-32,043)	0,007*
	≥T1	%43,2			
Tümör derece	Düşük	%93,9	<0,001*	2,157 (0,465-10,107)	0,326
	Yüksek	%46,4			
Cerrahi sınır	Negatif	%67	<0,001*	4,828 (2,252-10,353)	<0,001*
	Pozitif	%0			

5 yıllık kansere özgü sağkalım %64,8 olarak bulunmuştur. İleri HN (p=0,003), MT öyküsü (p=0,002), anemi (p<0,001), NLO (p<0,001), LMO (p<0,001), TLO (p=0,003), tümör evresi (p<0,001), tümör derecesi (p<0,001) ve PCS tek değişkenli analizde kansere özgü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Yaş (p=0,105), cinsiyet (p=0,172), sigara öyküsü (p=0,681), komorbitite (p=0,402), komplikasyon (p=0,724), tümör yerleşimi (p=0,174) ile kansere özgü sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çok değişkenli analizde; ileri HN, NLO, LMO, tümör evresi ve PCS KÖS ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, p=0,042, p=0,002, p=0,031, p=0,039 ve p=0,007). (Tablo 17)

**Tablo 17.** Kansere özgü sağkalım üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizde incelenmesi.

Parametreler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	5 yıllık KÖS	p	HR (%95CI)	p
Yaş	<63,5	%70,9	—	—
	≥63,5	%61,6		
Cinsiyet	Kadın	%67,7	—	—
	Erkek	%62,9		
İleri HN	Yok	%80,8	2,178 (1,039-4,614)	0,042*
	Var	%50,5		
Sigara	Yok	%65,5	—	—
	Var	%64,4		
Komorbitite	Yok	%66,5	—	—
	Var	%61,5		
MT öyküsü	Yok	%78,9	1,361 (0,619-2,991)	0,057
	Var	%36,2		
Preoperatif anemi	Yok	%71,7	1,483 (0,712-3,089)	0,443
	Var	%33		
Taş öyküsü	Yok	%57,6	—	—
	Var	%69,8		
Komplikasyon	Yok	%65,5	—	—
	Var	%60,8		
Tümör yerleşimi	Pelvis	%64,4	—	—
	Üreter	%50,7		
NLO	<2,9	%86	3,685 (1,604-8,466)	0,002*
	≥2,9	%40,3		
LMO	<2,9	%87,4	2,403 (1,082-5,337)	0,031*
	≥2,9	%36,2		
TLO	<150	%80,8	1,034 (0,383-2,795)	0,947
	≥150	%50,5		
Tümör evre	<T1	%91,8	4,761 (1,079-21,015)	0,039*
	≥T1	%51,4		
Tümör derece	Düşük	%93,5	1,951 (0,415-9,179)	0,326
	Yüksek	%54,1		
Cerrahi sınır	Negatif	%72,3	3,127 (1,358-7,202)	0,007*
	Pozitif	%0		

5 yıllık hastaliksız sağkalım %38,4 olarak bulunmuştur. Yaş (p=0,016), MT öyküsü (p=0,016), anemi (p=0,022), NLO (p<0,001), LMO (p<0,001), tümör evresi (p<0,001), tümör derecesi (p<0,001) ve PCS (p<0,001) tek değişkenli analizde hastaliksız sağkalım (HS) ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet (p=0,522), ileri HN (p=0,113), sigara (p=0,208), komplikasyon (p=0,557), tümör yerleşimi (p=0,344), TLO (p=0,076) ile HS arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çok değişkenli analizde; MT öyküsü, NLO, tümör derecesi ve PCS HS'yi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (sırasıyla, p<0,032, p=0,021, p=0,001, p=0,017) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Hastaliksız sağkalım (HS) üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizde incelenmesi

Parametreler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		5 yıllık HS	p	HR (%95CI)	p
Yaş	<63,5	%50,3	0,016*	1,304 (0,757-2,252)	0,339
	≥63,5	%25,5			
Cinsiyet	Kadın	%38	0,522	—	—
	Erkek	%39,9			
HN	Yok	%42,8	0,113	—	—
	Var	%29,3			
Sigara	Yok	%39,9	0,804	—	—
	Var	%35,4			
Komorbitite	Yok	%44,2	0,208	—	—
	Var	%25,1			
MT öyküsü	Yok	%42,4	0,016*	1,889 (1,058-3,373)	0,032*
	Var	%15,2			
Preoperatif anemi	Yok	%46,8	0,022*	1,326 (0,771-2,281)	0,308
	Var	%22,2			
Taş öyküsü	Yok	%39,5	0,820	—	—
	Var	%37,5			
Komplikasyon	Yok	%36,5	0,557	—	—
	Var	%44,4			
Tümör yerleşimi	Pelvis	%42,1	0,344	—	—
	Üreter	%30,8			
NLO	<2,9	%53,7	<0,001*	1,840 (1,097-3,087)	0,021*
	≥2,9	%18,3			
LMO	<2,9	%47,8	<0,022*	1,223 (0,729-2,051)	0,446
	≥2,9	%25,4			
TLO	<150	%46,2	0,076	—	—
	≥150	%30,3			
Tümör evre	<T1	%	<0,001*	4,761 (1,079-21,015)	0,039*
	≥T1	%51,4			
Tümör derece	Düşük	%68	<0,001*	1,240 (0,596-2551)	0,565
	Yüksek	%243			
Cerrahi sınır	Negatif	%76	<0,001*	2,302 (1,161-4,564)	0,017*
	Pozitif	%0			

NLO, TLO yüksekliği ve LMO düşüklüğü ile ilişkili parametreleri incelemek için tek ve çok değişkenli analiz yapılmıştır. Tek değişkenli analizde karşılaştırıldığında preoperatif anemi varlığı, erkek cinsiyet ve yüksek tümör evresi NLO yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla, p=0,001, p=0,005 ve p=0,009). (Tablo 19) Çok değişkenli analiz yapıldığında ise preoperatif anemi varlığı (OR:3,621 (1,523-8,605), p=0,004) ve erkek cinsiyet (OR:4,600 (1,500-14,107), p=0,008) yüksek NLO ile ilişkili bağımsız parametreler olarak bulunmuştur. LMO düşüklüğü ile tek değişkenli analizde preoperatif anemi ve ileri T evresi ilişkili bulunmuştur (sırasıyla, p=0,025, p=0,004). (Tablo 20) Çok değişkenli analizde ise sadece yüksek T evresi ile ilişkili bulunmuştur (OR:2,944 (1,202-7,209), p=0,018). TLO yüksekliği ile tek değişkenli analizde ileri hasta yaşı, preoperatif anemi ve yüksek T evresi ilişkili bulunmuştur (sırasıyla, p=0,030, p<0,001 ve p=0,032). (Tablo 21) Çok değişkenli analizde sadece preoperatif anemi varlığı yüksek TLO ile ilişkili bulunmuştur (OR:4,889 (2,134-11,203), p<0,001).

**Tablo 19.** NLO grupları ile ilişki faktörlerin tek değişkenli analizde değerlendirilmesi.

		NLO grup		p
		<2,9	≥2,9	
Yaş	<62,5	%63	%37	0,347
	>62,5	%54,2	%45,8	
Cinsiyet	Erkek	%51,2	%48,8	0,005*
	Kadın	%81,5	%18,5	
Anemi	Yok	%70,6	%28,6	0,001*
	Var	%38,6	%61,4	
Komorbidite	Yok	%57,4	%42,6	0,780
	Var	%60	%40	
Sigara	Yok	%60	%40	0,629
	Var	%55,3	%44,7	
İleri HN	Yok	%60,8	%39,2	0,475
	Var	%53,8	%46,2	
Yerleşim	Pelvis	%58,3	%41,7	0,983
	Üreter	%58,5	%41,5	
MT öyküsü	Yok	%60	%40	0,684
	Var	%55,6	%44,4	
Taş öyküsü	Yok	%60	%40	0,684
	Var	%55,6	%44,4	
Komplikasyon	Yok	%57,8	%42,2	0,788
	Var	%60,9	%39,1	
Tümör evresi	<T1	%75,7	%24,3	0,009*
	≥T1	%50	%50	
Tümör derecesi	Düşük	%72,7	%27,3	0,047*
	Yüksek	%52,5	%47,5	
Cerrahi sınır	Negatif	%60,8	%39,2	0,188
	Pozitif	%36,4	%63,6	

**Tablo 20.** LMO grupları ile ilişki faktörlerin tek değişkenli analizde değerlendirilmesi.

		LMO grup		p
		<2,9	≥2,9	
Yaş	<62,5	%38,9	%61,1	0,359
	>62,5	%47,5	%52,5	
Cinsiyet	Erkek	%46,5	%53,5	0,228
	Kadın	%33,3	%66,7	
Anemi	Yok	%35,3	%64,7	0,025*
	Var	%56,8	%43,2	
Komorbitite	Yok	%44,1	%55,9	0,842
	Var	%42,2	%57,8	
Sigara	Yok	%38,7	%61,3	0,157
	Var	%52,6	%47,4	
HN	Yok	%43,2	%56,8	0,972
	Var	%43,6	%56,4	
Yerleşim	Pelvis	%41,7	%58,3	0,630
	Üreter	%46,3	%53,7	
MT öyküsü	Yok	%39,6	%60,4	0,097
	Var	%59,1	%40,9	
Taş öyküsü	Yok	%43,5	%56,5	0,779
	Var	%40,7	%59,3	
Komplikasyon	Yok	%41,1	%58,9	0,339
	Var	%52,2	%47,8	
Tümör evresi	<T1	%24,3	%75,7	0,004*
	≥T1	%52,6	%47,4	
Tümör derecesi	Düşük	%33,3	%66,7	0,167
	Yüksek	%47,5	%52,5	
Cerrahi sınır	Negatif	%42,2	%57,8	0,431
	Pozitif	%54,5	%45,5	

**Tablo 21.** TLO grupları ile ilişki faktörlerin tek değişkenli analizde değerlendirilmesi.

		TLO grup		p
		<150	≥150	
Yaş	<62,5	%61,1	%38,9	0,030*
	>62,5	%40,7	%59,3	
Cinsiyet	Erkek	%45,3	%54,7	0,053
	Kadın	%66,7	%33,3	
Anemi	Yok	%64,7	%35,3	<0,001*
	Var	%27,3	%57,1	
Kororbitite	Yok	%48,5	%51,5	0,702
	Var	%53,3	%46,7	
Sigara	Yok	%52	%48	0,642
	Var	%47,4	52,6%	
HN	Yok	%51,4	%48,6	0,790
	Var	%48,7	%51,3	
Yerleşim	Pelvis	%51,4	%48,6	0,790
	Üreter	%48,8	51,2%	
MT öyküsü	Yok	%54,9	%45,1	0,052
	Var	%31,8	%68,2	
Taş öyküsü	Yok	%49,4	%50,6	0,825
	Var	%51,9	%48,1	
Komplikasyon	Yok	%54,4	%45,6	0,092
	Var	%34,8	%65,2	
Tümör evresi	<T1	%64,9	%35,1	0,032*
	≥T1	%43,4	%56,6	
Tümör derecesi	Düşük	%60,6	%39,4	0,165
	Yüksek	%46,3	%53,6	
Cerrahi sınır	Negatif	%50	%50	0,775
	Pozitif	%54,5	%45,5	

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. MESANE REKÜRRENSİ

ÜÜS ÜK nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda mesane rekürrensi %5-%53 oranında görülmektedir (154). Bu kadar yüksek oranlara ulaşabilen nüks oranları göz önüne alındığında, mesane rekürrensi ile ilişkili faktörlerin ortaya konması risk belirleme ve mesane rekürrensi takibinde önemli bir konudur. 189 hastanın değerlendirildiği çalışmada mesane rekürrens oranı %31,2 olarak bulunmuş ve çok değişkenli analizde sadece tümör multifokalitesi rekürrensle ilişkili bulunmuştur (157). 2014 yılında yayınlamış bir derlemede; kadın cinsiyet, ureter yerleşimli tümör, düşük evre (Tis, Ta, T1), MT öyküsü ve artmış tümör boyutu (>3 cm) mesane rekürrensiyle ilişkili faktörler olarak gösterilmiştir (154). Kasa invaze veya yüksek dereceli mesane tümörü olan hastaların dahil edilmediği 1.261 hastalık çalışmada mesane rekürrensiyle ilişkili faktörler araştırılmıştır (110). Bu çalışmada yaş, kadın cinsiyet, ureteral yerleşim, MT öyküsü, laparoskopik RNU, ureter alt ucunun endoskopik veya ekstrevezikal çıkartılması mesane rekürrensini artıran faktörler olarak bulunmuştur. 474 hastalık çalışmada kadın cinsiyet, tümör multifokalitesi ile birlikte preoperatif pozitif idrar sitolojisi mesane rekürrensi ile ilişkili bulunmuştur. 754 hastalık çalışmada papiller patern, LVİ olmaması ve  $\geq T2$  evre tümör mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (158). Xylinas ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içiyor olmak ve uzun süreli çok sayıda içmek ( $\geq 20$  yıl,  $\geq 20$  adet) artmış mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (120).

176 hastalık çalışmada erkek cinsiyet, ureter yerleşimi, multiple tümör ve nükleostoplazmik transport proteini olan KPNA2 (karyopherin alpha 2) ekspresyonu mesane rekürrensini artıran faktörler olarak bulunmuştur (159). Sasaki ve arkadaşlarının 171 hastalık çalışmasında yüksek tümör derecesi (derece 3) ile birlikte HER2 (Human epidermal growth factor receptor type 2) pozitifliği artmış mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda hastaların %37,1'inde (52/140) mesane rekürrensi gelişmiş olup bunların %32,7'si (17/52) yüksek dereceli tümörler olarak bulunmuştur. Mesane rekürrenslerinin %85'i (44/52) ilk iki yıl içinde meydana gelmiştir. Sadece üç hastada kasa invaze mesane rekürrensi gelişmiştir.

Yüksek tümör derecesi ve MT öyküsü mesane rekürrensini artıran bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Bir diğer önemli bulgu ise mesanede rekürrens gelişmesinin genel, kansere özgü ve rekürrenssiz sağkalım üzerine etkisinin olmamasıdır. Çoğu mesane rekürrensini düşük derecede olması, sadece üç hastada kasa invaze tümör görülmesi bunu açıklayabilir. Ayrıca kasa invaze mesane rekürrensi gelişen üç hastanın ikisinde mesanede rekürrensi ile beraber sistemik rekürrens de mevcuttu.

## **5.2. KOMPLİKASYONLAR**

90 hastalık açık RNU serisinde postoperatif 30 gün içindeki komplikasyon oranı %40, bu komplikasyonların üçte birinin ise Clavien 3 ve üzeri olduğunu belirtilmiştir (161). Yakın zaman önce bildirilen çok merkezli bir çalışmada açık, laparoskopik ve robotik RNU intraoperatif komplikasyon oranları %4, %4 ve %2 olarak verilmiştir (162). Postoperatif komplikasyon oranları ise sırasıyla %30, %23 ve %19 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada robotik RNU diğer iki tekniğe oranla daha az komplikasyonla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca RNU yapılanlarda LND ve  $\geq 78$  yaş yüksek komplikasyon oranıyla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda %16 (23/140) hastada en az Clavien 1 ve üzeri komplikasyon geliştiği görülmüştür. Sadece 4 (%3,4) hastada ise Clavien 3 ve üzeri komplikasyon gelişmiştir. Bu oranlar RNU'nun düşük ve kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla yapılabileceğini göstermektedir. Komplikasyon gelişimi için sadece ileri HN varlığı risk faktörü olarak bulunmuştur. İleri HN bozulmuş bir anatomik plana neden olup diseksiyonu zorlaştırabileceği veya ileri hastalık ile ilişkili olabileceği ihtimaller dahilindedir. Mevcut çalışmada ameliyat süreleri ilgili data bulunmamaktadır ve ameliyat süresinin komplikasyonla olan ilişkisi araştırılmamıştır.

## **5.3. SAĞKALIM**

### **5.3.1. Preoperatif faktörler**

13 merkezden 1.453 RNU yapılan hastanın yer aldığı retrospektif çalışmada yaş ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır (115). Bu çalışmada hastaların  $>60$



yaş olması kötü genel sağkalım, >80 yaş olması kötü kansere özgü sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Fakat çalışmada ileri yaştın daha infiltratif tümör özellikleriyle ilişkili olduğu ve >70 yaş grubunda daha fazla LND yapıldığı, daha fazla adjuvan kemoterapi aldığı unutulmamalıdır. 1.169 hastalık benzer bir çalışmada, 70 ve üzeri yaş grubunda artmış mesane rekürrens oranları, 60 ve üzeri yaş grubunda ise artmış kanser spesifik ve genel mortalite oranları bildirilmiştir (116). Bu çalışmada artmış yaş ile kötü ASA ve ECOG skoru, üreter yerleşim, mesane tümörü öyküsü ve kadın cinsiyet ilişkili bulunmuştur.

Mesane kanserinde de yaş önemli bir tartışma konusudur. Yaşın sonuçlara etki etmediğini bildiren çalışmalar olsa da mesane kanserinde de genç yaş azalmış rekürrens oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (163, 164). Bu çalışmada ortanca yaş 62,5 olarak bulunmuş ve >62,5 yaş ileri hasta yaşı olarak gruplandırılmıştır. İleri hasta yaşının kansere özgü ve rekürrenssiz sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir. Fakat ileri hasta yaşı genel sağkalım analizinde bağımsız bir parametre olarak bulunmuştur. ÜÜS ÜK ileri yaş hastalığı olduğu için ve hastanın ne kadar yaşı ileriye yüksek morbidite ve yüksek kanser dışı ölüm ihtimali olduğu düşünülürse, artmış hasta yaşının genel sağkalımı etkilemesi çok da şaşırtıcı değildir.

ÜÜS ÜK erkelerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülmektedir (1, 10). Mevcut çalışmada da erkek hastaların sayısı kadınların yaklaşık üç katı kadardır. Cinsiyet ve ÜK arasındaki ilişki özellikle mesane kanserinde çok fazla sorgulanmış ve kadın cinsiyetin kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülse de ilişkisini gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (165, 166). Bu konu ÜÜS ÜK için de araştırılmıştır. 268 hastalık bir çalışmada kadın yaşı yaş bağımlı olarak kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (167). Kadınlar premenopozal ve postmenopozal olarak ayrılmış; 59 ve üzeri yaş grubundaki kadınların aynı yaş grubundaki erkeklere oranla daha kötü kansere özgü mortalite oranlarının olduğu bildirilmiştir. 1.363 RNU yapılan hasta içeren çalışmada cinsiyetin kansere özgü sağkalım ve hastalık rekürrensi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (15). Bu çalışmada kadın/erkek oranı 1/2,1 olarak gösterilmiştir. Kadınların daha yaşlı olduğu fakat tümör özellikleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer bir çalışma da Shariat ve arkadaşlarının yaptığı 754 hastalık bir çalışmadır (10). Bu çalışmada da RNU yapılan yaş kadınlarda daha yüksek olmasına

rağmen tümör özellikleri arasında fark görülmemiştir. Cinsiyetin rekürrens ve kansere bağlı ölüm üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da cinsiyetin rekürrens, kansere özgü ve genel sağkalım üzerine etkisi yoktur. Bu noktada bahsedilen bütün serilerde hasta sayısında erkeklerin bariz üstünlüğü dikkat çekmekte ve bu durumun sonuçları yorumlarda göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

ÜÜS ÜK tümörlerinde mesane de olduğu gibi sigara önemli bir faktörüdür (22, 168). Aynı zamanda sigara içen hastalar içmeyenlere göre 5 yıl, günlük  $\geq 20$  adetten fazla içenler ise daha az içenlere göre 6,5 yıl erken ÜÜS ÜK tanısı aldığı gösterilmiştir (169). Tanı anında sigara içmenin, 20 yıldan daha uzun süredir günlük  $\geq 20$  adetten fazla sigara içmenin kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (118, 119). Bizim çalışmamızda tanı anında sigara içenler veya daha önce sigara içmiş olanlar sigara öyküsü olanlar olarak gruplandırıldı ve datamızda sigara süreleri yer almamaktaydı. %64 hastada sigara öyküsü mevcut olup, sigara öyküsü ile rekürrens, kansere özgü ve genel sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak sigara kullanım sürelerinin bilinmemesi, kısa süreli sigara öyküsü mevcut olup sigarayı bırakanların olabileceği gibi faktörler gösterilebilir.

469 hastalık seride yüksek T evresi ve tümör derecesiyle HN ilişkili bulunmuştur. 520 hastalık çalışmada HN; ileri hasta yaşı, üreter lokalizasyonu, sesil büyüme paterni, yüksek T evresi ve tümör derecesi ile ilişkili bulunmuştur (170). Aynı çalışmada preoperatif HN varlığının kötü kansere özgü ve genel sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakın zaman önce yayınlanan derlemede ise preoperatif HN varlığının azalmış sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (171). Bu çalışmada HN varlığının tek değişkenli analizde genel, kansere özgü ve rekürrenssiz sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır. Fakat ileri derecede HN varlığı tek değişkenli analizde her üç sağkalım parametresi üzerine anlamlı olarak olumsuz etki göstermektedir. Buna rağmen çok değişkenli analizde preoperatif ileri derece HN varlığının sağkalım oranları üzerine etkisi bulunamamıştır.

Mesane tümörlü hastaların %1,8'inde eş zamanlı üst üriner sistem tümörü bildirilmiştir (45). ÜÜS ÜK hastalarının MT öyküsü daha çok mesane rekürrensiyle ilişkilendirilmiştir. 129 ÜÜS ÜK ile yapılan bir çalışmada 62 (%48) hastada MT

öyküsü olduğu ve mesane tümörü öyküsünün primer tümör evresi ile birlikte hastalığa özgü sağkalımı belirleyen bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir (53). Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde MT öyküsü genel, kansere özgü ve rekürrenssiz sağkalımla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Fakat çok değişkenli analizde MT öyküsü sadece rekürrenssiz sağkalım oranlarını anlamlı olarak azaltmaktadır; genel ve kansere özgü sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır. Bu sonuç değerlendirilirken, hastaların yaklaşık %16'sında MT öyküsünün olduğu, çalışmaya sadece kasa invaze olmayan mesane tümürlü hastaların alındığı ve rekürrenssiz sağkalımda mesane rekürrenslerinin dışlandığı unutulmamalıdır.

Bilgimiz dahilinde kan grubu ve rh ile ÜÜS ÜK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yoktur. Kan gruplarının sağkalım üzerine etkisi mesane kanserinde araştırılmıştır. 511 radikal sistektomi hastasının verilerini retrospektif inceleyen bir çalışmada kan grubu ve rh ile sağkalım arasında ilişki gösterilememiştir (172). Ülkemizden yayınlanan 290 hastalık çalışmada da benzer şekilde rh ve kan grubunun sağkalım sonuçlarına etkisi bulunamamıştır (173). Bizim çalışmamızda hastalar her bir kan grubu için kan grubuna sahip olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılmış ve A,B,0 ve rh gruplarının sağkalıma etkisi bulunamamıştır.

282 hastalık bir seride preoperatif anemi varlığının azalmış sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir (174). 99 hastalık bir çalışmada benzer şekilde preoperatif hemoglobin düzeyiyle kansere özgü sağkalım arasında ilişki gösterilmiştir (175). Milejevic ve arkadaşlarının çalışmasın preoperatif anemi yüksek tümör evre ve derecesi, lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (176). Aynı çalışmada anemi kötü kansere özgü sağkalım ve üriner sistem dışındaki rekürrense ilişkili bulunmuştur. Aneminin sistemik nedenleri arasında kronik kan kaybı, kemik iliği bozuklukları, azalmış yapım, renal yetmezlik, hipotiroidi gibi faktörler sayılabilir (177).

Tümör hastalarında da anemiye sıklıkla karşılaşılmaktadır. Tümöre bağlı kanama, hemoliz, eritropeotinin azalması, yetersiz kemik iliği üretimi, kemoterapi gibi nedenlere bağlı olmaktadır (178). Anemi aynı zamanda kanser hücrelerinin immün sistemle olan etkileşimleri sonrası da olabilmektedir (179). Bizim çalışmamızda DSÖ verileri kullanılarak anemik grup belirlendi. Preoperatif anemi

varlığı kansere özgü, genel ve rekürrensiz sağkalım oranlarını olumsuz etkileyen bağımsız parametre olarak bulunmuştur. Bu veri hastaların preoperatif progresyon riskini belirlemede kullanılabilir.

Benzer klinik ve patolojik özellikleri olan 109 hastalık açık ve laparoskopik RNU karşılaştıran çalışmada her iki teknik arasında onkolojik sonuçlar açısından fark gösterilmemiştir (180). Benzer şekilde literatür incelendiğinde her iki teknik arasında onkolojik sonuçlar için anlamlı fark göstermeyen bir çok çalışma mevcuttur (181-183). Aksine 403 açık 446 laparoskopik tekniğin retrospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmada her iki grup arasında genel ve kansere özgü sağkalım arasında fark bulunmazken laparoskopik RNU daha kötü rekürrensiz sağkalımla ilişkili bulunmuştur (184). 40 açık, 40 laparoskopik RNU'nun randomize edildiği bir çalışmada laparoskopik grup daha az kanama oranları ve daha kısa hastanede kalış süresiyle ilişkili bulunmuştur (185). Aynı çalışmada her iki grup arasında metastazsız ve kansere özgü sağkalım farkı bulunmazken; T3 ve yüksek dereceli tümörlerde laparoskopik grubun anlamlı olarak daha kötü metastazsız ve kansere özgü sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu, organa sınırlı hastalıkta her iki tekniğin benzer onkolojik sonuçlarının olmasına rağmen lokal ileri hastalıkta açık yaklaşımın daha iyi onkolojik sonuçlar sunmaktadır.

Laparoskopik yaklaşımın diğer üzerinde durulması gereken sonucu ise port yerine tümör ekimidir (97, 186, 187). Özellikle büyük, invaziv tümörlerde laparoskopik teknik etkinliğini tam olarak kanıtlamış değildir (96).

ÜÜS ÜK için bir diğer önemli nokta endoskopik ve nefron koruyucu cerrahilerdir. Yakın zaman önce yayınlanan çalışmada 134 distal üreterektomi, 128 RNU ve 42 endoskopik cerrahi sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma yayınlanmıştır (188). Bu çalışmada endoskopik tedavide lokal rekürrens oranı her iki tedavi yöntemine oranla daha yüksek bulunmuştur. Distal üreterektomi ve RNU'nun benzer onkolojik sonuçları verdiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece 7 hastaya distal üreterektomi, 18 hastaya laparoskopik RNU yapılmış olup hiçbir endoskopik tedavi yapılan hasta bulunmamaktadır. Her üç teknik arasında onkoloji sonuçlar bakımında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada laparoskopik RNU ve distal

üretorektomi yapılan hastaların sayılarının açık yapılanlara oranla çok daha az olduğu göz önüne alınmalıdır.

LND RNU'nun bir parçası olarak önerilmektedir (112). 166 LND yapılan, 146 LND yapılmayan 312 hastalık RNU serisinde lenf nodu pozitifliği azalmış sağkalım ile ilişkili olmakla beraber N0 hastaların onkoloji sonuçları Nx hastalardan daha iyi bulunmuştur (112). 269 hastalık çalışmada da lenf nodu tutulumunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (189). Bizim çalışmamızda ise sadece 40 (%28,6) hasaya LND yapıldı ve bunların %22,5'i (9/40) pozitif olarak geldi. Lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan grupta sağkalım farkı bulunmadı. LND yapılmayan hastalarda da lenf nodu pozitifliğinin olabileceği, operasyon sırasında palpe edilen lenf nodu varlığında veya organ dışına yayılmış hastalık bulgularının olması durumunda LND'nin yapılmış olabileceği, LND yapılan hastaların ve LN yayılımı olan hastalarının sayılarının azlığı ve farklı cerrahların tercihi gibi nedenlerle lenf nodu pozitifliği sağkalım analizinde değerlendirilmemiştir.

### **5.3.2. Postoperatif Faktörler**

637 Hastalık çalışmada üreter yerleşimli tümör bağımsız kötü prognostik parametre olarak bulunmuştur (190). Benzer sonuç 86 hastalık bir çalışmada da gösterilmiştir (138). Fakat tümör yerleşimin onkolojik sonuçlara etkisi tartışmalı bir konudur. 1.249 hastalık bir çalışmada tümör yerleşiminin kanser rekürrensine ve kansere özgü sağkalıma etkisinin olmadığı bildirilmiştir (191). Benzer sonuç 324 hastalık çalışmada da belirtilmiştir (192). Bizim çalışmamızda üreter yerleşimli tümör tek değişkenli analizde rekürrensiz, kansere özgü ve genel sağkalımı anlamlı şekilde azaltırken, çok değişkenli analizde prognostik bir faktör olarak bulunamamıştır.

Diğer bir üzerinde durulan nokta ise tümör sayısının sağkalım üzerine etkisidir. 2.492 hasanın incelendiği çalışmada tümör multifokalitesi; MT öyküsü, lenf nodu tutulumu, üreter yerleşimi, ileri evre, yüksek derece, sesil büyüme paterni ve LVİ ile ilişkili bulunmuştur (193). Bu çalışmada tümör multifokalitesinin progresyon ve kansere bağlı ölüm üzerine etkisini bulunmamıştır. Fakat 1.529 organa

sınırlı ÜÜS ÜK olan hastalar değerlendirildiğinde multifokal tümör daha çok progresyon ve kansere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda birden fazla tümörü olan hastalarda azalmış rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım oranları olmasına rağmen çok değişkenli analizde tümör sayısı ile her iki sağkalım parametresi arasında ilişki gösterilememiştir. Mevcut çalışmada hastaların sadece %28,6'sında (40/140) birden fazla tümör mevcut olduğu vurgulanmalıdır.

Tümör T evresi önemli bir prognostik belirteçtir (92, 194). Bizim çalışmamızda tümör evresi yüzeysel (CIS/pTa) ve invaziv (pT1/2/3/4) olarak gruplandırıldı. İnvaziv tümörü varlığı genel, kansere özgü ve rekürrensiz kötü sağkalım sonuçları için bağımsız bir faktör olarak bulundu. Bir diğer önemli prognostik faktör ise tümör derecesidir (195). Bizim çalışmamızda tümör derecesi tek değişkenli analizde her üç sağkalım parametresi için risk faktörü iken çok değişkenli analizde kansere özgü ve rekürrensiz sağkalıma için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

2004 yılında DSÖ'nün derecelendirme sisteminde değişiklik yaparak derece 1-2-3 yerine yüksek ve düşük derece sisteminin kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Bu çalışmada eski sınıflamaya göre derece 1 ve 2, yeni sınıflama sistemindeki düşük dereceli tümörlerle birlikte düşük dereceli tümörler olarak gruplandırılmıştır. Böylelikle yeni sınıflamada yüksek derece olarak değerlendirilebilecek 2. derece tümörlerin bir kısmının, düşük derece tümörler olarak gruplandırıldığı bu sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok merkezli 772 hastalık bir çalışmada eş zamanlı CIS varlığı bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiştir (141). 1.387 hastalık çalışmada eş zamanlı CIS varlığı yüksek evre ve derece, MT öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (196). Bu çalışmada organa sınırlı hastalıkta CIS varlığı rekürrens ve kansere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Fakat aynı sonuç tüm hastaları içeren değerlendirmede gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda eş zamanlı CIS varlığının her üç sağkalım parametresine anlamlı etkisi bulunmamıştır. 472 hastalık çalışmada cerrahi sınır pozitifliği bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (134). Fakat bazı çalışmalarda cerrahi sınır pozitifliği bağımsız prognostik faktör

olarak gösterilememiştir (189, 197). Bunun nedeni olarak cerrahi sınır pozitifliklerinin seriler arasındaki oransal farkları olabilir. Bizim serimizde %8,6 (12/140) hastanın CS pozitifliği mevcut olup CS durumu her üç sağkalım parametresi için de bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. PCS olan hastaların hepsi düşük dereceli ve pT3/T4 tümöre sahipti.

ÜÜS ÜK'de adjuvan kemoterapinin (AK) yeri tartışmalıdır. 542 yüksek riskli (T3 veya T4 veya N+) hastanın 121 tanesine AK verildiği retrospektif çalışmada her iki grup arasında sağkalım farkı gösterilememiştir (198). Benzer bir çalışmada, 140 AK alan 487 AK almayan yüksek riskli (T3 veya T4 veya N+ veya M+) gruplar arasında sağkalım farkı izlenmemiştir (199). RNU yapılan ve LN pozitifliği olan hastaları değerlendiren retrospektif bir çalışmada 45 AK verilmiş, 29 AK verilmemiş hasta karşılaştırılmıştır (200). 5 yıllık kansere özgü sağkalım AK grubunda %42,5 bulunurken AK almayan grupta %12,5 bulunmuştur. Çok değişkenli analizde AK'nin kansere özgü sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı belirtilmiş fakat rekürrenssiz sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. 60 AK verilen, 111 verilmeyen toplam 171 T3N0M0 hastanın incelendiği çalışmada AK alan grubun daha iyi kansere ve rekürrenssiz sağkalım oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (201).

Bizim çalışmamızda %5,7 (8/140) hastaya AK verilmiş olup tek değişkenli analizde AK alan grubun daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Fakat AK çok değişkenli analizde genel, kansere özgü ve rekürrenssiz sağkalım üzerine anlamlı bir faktör olarak bulunamamıştır. AK alan hasta sayısının çalışmaya dahil olan hastaların çok küçük bir kısmını oluşturduğu için alt grup analizi yapılmamış ve tek değişkenli analizdeki düşük sağkalım oranları postoperatif kötü patolojik bulgulara sahip hastalara KT verilebildiğini düşündürmüştür.

Tablo 22'de yüksek hasta sayılı çalışmalarda çok değişkenli analizde anlamlı kansere özgü mortaliteyi etkileyen faktörler belirtilmiştir.

**Tablo 22.** Bazı çalışmalardaki kansere özgü sağkalımla ilişkili parametreler

<b>Kaynak</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Kansere özgü sağkalıma etkili parametreler</b>	<b>Özellik</b>
Bolenz (202)	432	T4 (T2 ile karşılaştırılmıştır), LVİ, LN dansitesi (%30)	Hepsine LND yapılmış %31 (1325/432) pLN+ Çok merkezli
Novara (189)	269	pLN+, $\geq$ T3, MT öyküsü, Senkron KİMT, Multifokal tümör	Çok merkezli Non-metastatik AK ve NAK dışlanmış
Youssef (203)	586	$\geq$ T3, Sesil patern LVİ, LND yapılmaması	Hepsi yüksek dereceli Non-metastatik
Roupret (204)	2371	$\geq$ T1 ve Tis, pLN+, LVİ Sesil patern, Yüksek derece, CIS, Yaş	Çok merkezli
Ku (205)	328	Mesane kaf eksizyonu yapılmaması, Üreter ve pelviste tümör (birlikte), $\geq$ T2, Yaş, PCS	Non-metastatik NAK dışlanmış
Cha (194)	1273	Yaş, $\geq$ T3, Nx/N1, LVİ Sesil patern	Çok merkezli NAK dışlanmış
Yates (206)	667	$\geq$ T3, pLN+, Üreter yerleşimi, Yaş	
Jeldres (207)	2959	T evre, Yüksek derece, pLN+	Çok merkezli
Mevcut çalışma	140	Preoperatif anemi, $\geq$ T1, Yüksek derece, PCS	Non-metastatik

### 5.3.3. Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit, Trombosit/Lenfosit Oranı

Son yıllarda sistemik ve lokal inflamasyonun kanser gelişimi üzerine olan etkisi artan kanıtlarla birlikte üzerinde durulan önemli konudur (208). Kendi büyüme sinyallerinin hücrelere yeterli olması, anti-growth sinyallere duyarsızlık, sınırsız replikasyon yeteneği, apoptozisten kaçma, sürekli anjiogenezis ve doku invazyonuyla beraber metastaz yapabilme özeliği malign büyüme için gerekli altı esansiyel değişiklik olarak tanımlanmıştır (209). 2009 yılında Colotta ve arkadaşları, kanserle ilişkili inflamasyonun genetik instabiliteye neden olduğunu; inflamatuvar mediyatörlerin genetik değişiklikler oluşturduğunu ve inflamasyonun malign büyüme



için yedinci esansiyel değişiklik olduğunu bildirmişlerdir (210). 2011 yılında Hanahan kanserle ilişkili daha önce tanımladığı esansiyel değişiklikleri sekiz maddeye çıkarmış ve inflamasyonu da bu esansiyel değişikliklere dahil etmiştir (211).

Kanser gelişimde inflamasyon çok önemli bir rol oynamaktadır (212). Bazı kanserler inflamasyonu takip ederken bazen ise kanserden sonra inflamasyon gelişmekte; tümör mikroçevresindeki inflamasyon tümör proliferasyonunda ve hücre yaşamına etki ederek anjiogenezis ve invazyonda önemli bir faktör olarak rol almaktadır (208). İnflamasyon, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin deaktivasyonu ile intrensek olarak etki edebilmektedir (208). Tümör hücreleri tümör mikroçevresi ile direk veya indirekt olarak inflamatuvar hücrelerle ilişki içindedir (213). Bazen inflamasyon immün yanıtın down regülasyonu ve tümör hücrelerinin immün yanıtın kaçmalarına neden olabilmektedir (214).

Nötrofiller dolaşımında serbest olarak veya küçük damarların endotelyumuna bağlı olarak bulunurlar; granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve IL-6 ile kemik iliğinden çıkışı ve damar endetelyumundan serbestlenmesi sağlanır (215). G-CSF ve IL-6 mesane ÜK için otokrin büyüme faktörü olarak gösterilmiştir (216, 217). Her iki otokrin faktör de mesane kanserinde prognoz üzerine anlamlı etki göstermektedir (216, 218). Dolaşımdaki yüksek nötrofil düzeyi tümörle ilişkili anjiogenezisle önemli bir basamak olan anjiogenezle ilişkili kemokinler, büyüme faktörleri ve proteazlarla ilişkilidir (219). Tümörle ilişkili nötrofil ekstrasellüler matriks remodeling basamağına önemli katkı sağlar (220). Bir diğer deyişle nötrofillerin neden olduğu enzimatik reaksiyon ile tümörün ekstrasellüler alana ve damar duvarına migrasyonu kolaylaşır ve bu basamakta metastaz gelişimi için önemli bir kısımdır (221)

Düşük lenfosit sayısı zayıflamış hücrel immünite ile ilişkilidir. Çünkü lenfositler tümör proliferasyon ve metastazını inhibe eden sitokinlerin üretiminden ve sitotoksik hücre ölümünden sorumlu kan elemanlarıdır (222). Kolon kanserinde tümörde artmış oranla CD8+ T lenfosit bulunması artmış sağkalım, daha az erken metastaz ve daha düşük evre ile ilişkili bulunmuştur (223).

Tümör mikroçevresi için bir diğer önemli hücre ise tümörle ilişkili makrofajlardır (TAM-Tumor-associated macrophage-). TAM'ler IL-10, prostoglandin E2 gibi inhibitör sitokinler ile tümöre karşı oluşan immün cevabı baskırlar (224). Meme kanserinde artmış TAM oranlarıyla azalmış progresyonsuz ve genel sağkalım ilişkili bulunmuştur (225). Sonuç olarak TAM azalmış kansere karşı immün cevap ve artmış tümör büyümesiyle ilişkilidir (226). Bir diğer immün baskılayıcı olarak fonksiyon yapan hücre grubu ise polimorfonükleer granülosit olan myeloid kökenli baskılayıcı hücrelerdir (MDSC -myeloid-derived suppressör cell-). MDSC T hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını baskılayarak immün yanıtı baskılamaktadır (227). Kanser gelişimi aşamasında inflamasyonu tüm özelliklerin oraya konması özellikle gelecekte gelişecek selektif anti inflamatuvar hedefe yönelik ilaçlar ve tedavi yöntemleri için önemli bir konudur.

İnflamasyon ile kanser arasındaki ilişkinin ortaya konmasının ve inflamasyon ile ilişkili belirteçlerin genişletilmesinin bir diğer klinik kullanım şekli ise kanserle ilgili preoperatif model oluşturarak rekürrens ve progresyon gelişecek hastaların preoperatif belirlenmesi olmuştur. Sistemik inflamatuvar belirteçleri kullanan Glasgow Prognostic Score (GPS) modeli, CRP ve albümin değerleri ile yapılan skorlamanın kanser hastaları için bağımsız prognostik olduğunu göstermiştir (228). ÜÜS ÜK için tümör lokalizasyonu, derecesi ve yapısı ile organ dışı yayılımı tahmin etmek için %76 doğrulukla preoperatif model oluşturulmuştur (229). Geliştirilen diğer bir model ise düşük sodyum (<141 mEq/L) ve normalin altı hemoglobin düzeyi ile organ dışına yayılımı ( $\geq T3$  ve LVI) öngörmektedir (230). Bu preoperatif modeller rutin klinik kullanıma girememiştir.

İnterlökin (IL) 6, C reaktif protein (CRP), fibrinojen, albümin, lökositöz gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin çeşitli kanserlerin prognozuna etkisi incelenmiştir (128, 218, 231-233). Benzer şekilde NLO, LMO, TLO, trombositöz gibi sistemik inflamasyon göstergesi olduğuna inanılan diğer parametreler de çeşitli kanserlerde onkolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (234-237). NLO sistemik inflamasyonun bir göstergesidir (238). NLO yüksekliği ile ÜÜS ÜK ile beraber mide, hepatosellüler kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi çeşitli kanserlerde kötü prognostik bir faktör olarak gösterilmiştir (129, 234, 239, 240). Tanaka ve arkadaşları 2014 yılında 665 ÜÜS ÜK'li hasta içeren çalışmanın

sonuçlarını yayınlamışlardır (130). NLO için sınır değeri 3 ( $>3$  ve  $\leq 3$ ) olarak alınmış; T evresi, LVİ, pLN pozitifliğinin yanı sıra yüksek NLO değeri çok değişkenli analizde azalmış kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada beyaz küre ( $>8000$ ), nötrofil sayısı ( $>6000$ ) ve lenfosit sayısı ( $>1200$ ) ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aksine 195 RNU yapılan hasta içeren seride kanser spesifik sağkalım için  $\geq T3$  ve beyaz küre  $\geq 8300$  bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (241). NLO ( $<2,7$  ve  $\geq 2,7$ ) ile trombosit sayısının kanser spesifik sağkalıma etkisi gösterilememiştir. 137 hastalık çalışmada ise mesane rekürrensi dışlanarak rekürrens gelişmesi eşik NLO değeri için baz olarak alınmış; rekürrens gelişimi için eşik NLO değeri 2,5 bulunmuştur (129).  $\geq T3$ , yüksek derece, LVİ ile beraber yüksek NLO ( $\geq 2,5$ ) kansere özgü sağkalımı azaltan bağımsız değişken olarak gösterilmiştir. 202 hastalık kansere bağlı ölümün NLO için baz alındığı çalışmada da yüksek NLO ( $\geq 2,7$ ), yüksek tümör T evresiyle ( $\geq T2$ ) beraber kansere özgü sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (242). Sung ve arkadaşları NLO oranını ROC eğrisi çizerek 2,5 olarak bulmuşlar ve NLO ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile kombine ederek sağkalım analizi yapmışlardır (243). Grup 0 (NLO $<2,5$  ve ESH normal), grup 1 (NLO $\geq 2,5$  veya ESH yüksek) ve grup 2 ( $\geq 2,5$  ve ESH yüksek) olarak gruplandırılıp incelenmiştir. İleri yaş, T evresi, pLN pozitifliği, PCS, mikropapiller varyant ile beraber grup 1 ve grup 2 kansere özgü sağkalımı azaltan bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Birçok tümörle beraber ÜÜS ÜK için diğer incelenen parametre ise LMO ve TLO'dur (235, 237, 244). Hutterer ve arkadaşlarının çalışmasında eşik LMO (2) için ROC eğrisi çizilmiş ve sonlanma noktası olarak genel ölüm alınmıştır (245).  $\geq 65$  yaş,  $\geq T2$  evre tümör ve LMO $<2$  genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. Song ve arkadaşlarının çalışmasında mesane dışı rekürrens gelişimi sonlanma noktası alınarak NLO, LMO ve TLO eşik değerleri için ROC analizi çizilmiştir (246). NLO yüksekliği ( $\geq 2,2$ ) sadece  $\geq T3$  tümör evresi; LMR düşüklüğü ( $<3,6$ ) yüksek yaş ve  $\geq T3$  tümör evresi; TLO yüksekliği ise  $\geq T3$  tümör evresi ve LVİ ile ilişkili bulunmuştur. Aslında her üç parametrenin de ileri tümör evresi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Progresyonsuz ve hastaliksız sağkalım analizinde T evresi, NLO ve TLO bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. TLO çok değişkenli analizde sağkalım için anlamlı prognostik

faktör olarak bildirilmemiş ve NLO'nun LMO'ya oranla daha güçlü prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda ROC eğrisi çizilerek NLO, LMO ve TLO için eşik değerler bulunmuş ve sonlanım noktası olarak mesane rekürrensi dışlanarak sistemik rekürrens varlığı alınmıştır. Rekürrensiz sağkalım (mesane rekürrensi dışlanmış) ve kansere özgü sağkalım analizinde yüksek NLO ve düşük LMO düzeyi bağımsız prognostik risk faktörlerinin arasında yer alırken, TLO bahsedilen her iki sağkalım parametresi için çok değişkenli analizde anlamsız bulunmuştur. Ayrıca rekürrenssiz sağkalım için mesane tümörü öyküsü, T evresi, cerrahi sınır; kansere özgü sağkalım için ileri HN, T evresi, cerrahi sınır bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Hastalısız sağkalımda (mesane rekürrensi dahil edilmiştir) ise mesane tümörü öyküsü, T evresi, cerrahi sınır pozitifliği ile beraber sadece NLO yüksekliği bağımsız prognostik risk faktörü olarak bulunmuştur. NLO yüksekliği ve LMO düşüklüğü ile ilişkili faktörler araştırılmıştır. Çok değişkenli analizde NLO yüksekliği ile bağımsız olarak erkek cinsiyet ve anemi varlığı; LMO düşüklüğü ile sadece T evresi ilişkili bulunmuştur. NLO yüksekliğinin tümörün patolojik özellikleriyle ilişkili bulunamaması tümörün sistemik etkisiyle olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda anemiyle ilişkili bulunması ise tümörün sistemik kemik iliğine olan etkisi fikrimizi güçlendirmektedir. Özellikle artan NLO ve LMO ile kanserin sağkalım ilişkisini gösteren değer net olarak ortaya konması, etkileşim şeklini ve alta yatan mekanizmasının tam olarak aydınlatılabilmesi için daha çok hasta sayılı, moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğu diğer bir gerçektir.

Çalışmanın retropektif olması, her ne kadar komorbidite varlığı analize katılsa da farklı komorbiditelerin aynı grupta değerlendirilmesi, hastaların mevcut dahili hastalıkları için kullandıkları ilaçların ayrı ayrı değerlendirilmemesi, çalışmanın çok geniş bir zaman dilimine sahip olup farklı aralıklardaki laboratuvar sonuçlarını içermesi gibi çalışmayı sınırlayıcı nedenler mevcuttur. Ancak benzer kısıtlamalar literatürdeki sınırlı sayıda çalışmalarda da mevcuttur.

## 6. SONUÇ

ÜÜS ÜK yapılan hastalarda en önemli konulardan biri mesane rekürrensidadır. Yüksek dereceli tümörü olan veya mesane tümörü hikayesi olan hastalarda mesane rekürrensi daha sık görölmektedir. Bu hastalar özellikle postoperatif ilk iki yıl daha dikkatli takip edilmelidir. Preoperatif anemi varlığı, yüksek tümör evresi ve derecesinin yanı sıra pozitif cerrahi sınır kansere bağılı ölüm için bağımsız risk faktörleridir. Kanser rekürrensi için bu faktörlere ek olarak mesane tümörü öyküsü bağımsız risk faktörüdür. Tümör cerrahisi yaparken tümörü temiz cerrahi sınırla çıkarmak ÜÜS ÜK hastaları için önemli bir cerrahi hedef olmalıdır. Postoperatif dönemde bu risk faktörüne sahip hastalar nüks açısından daha dikkatli takip edilmelidir. NLO ve LMO ÜÜS ÜK hastalarının prognozunu tahmin etmede kullanılabilcek rutin değerlendirmede yapılan ucuz, kolay ve önemli preoperatif parametrelerdir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *The Journal of urology*. 2000;164 (5):1523-5.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62 (1):10-29.
3. David KA, Mallin K, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Surveillance of urothelial carcinoma: stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000. *Cancer*. 2009;115 (7):1435-47.
4. Scher H, Bahnson R, Cohen S, Eisenberger M, Herr H, Kozlowski J, et al. NCCN urothelial cancer practice guidelines. *National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park, NY)*. 1998;12 (7a):225-71.
5. Petkovic SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. *The Journal of urology*. 1975;114 (6):858-65.
6. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1998;48 (1):6-29.
7. Guinan P, Vogelzang NJ, Randazzo R, Sener S, Chmiel J, Fremgen A, et al. Renal pelvic cancer: a review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. *Cancer Incidence and End Results Committee. Urology*. 1992;40 (5):393-9.
8. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer*. 1988;62 (9):2016-20.
9. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, Sahin A, Erkan I, Ozen H. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;176 (1):48-52.

10. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World journal of urology*. 2011;29 (4):481-6.
11. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, 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;75 (2):321-7.
12. Holmang S, Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. *Cancer*. 2004;101 (4):741-7.
13. Anderstrom C, Johansson SL, Pettersson S, Wahlqvist L. Carcinoma of the ureter: a clinicopathologic study of 49 cases. *The Journal of urology*. 1989;142 (2 Pt 1):280-3.
14. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*. 2012;62 (1):100-14.
15. Fernandez MI, Shariat SF, Margulis V, Bolenz C, Montorsi F, Suardi N, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*. 2009;73 (1):142-6.
16. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World journal of urology*. 2013;31 (1):141-5.
17. Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *European urology*. 2012;61 (5):1069-70.

18. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU international*. 2006;98 (6):1181-6.
19. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU international*. 2008;101 (11):1368-74.
20. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89 (3):630-9.
21. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer*. 2000;86 (2):289-94.
22. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer research*. 1992;52 (2):254-7.
23. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU international*. 2009;104 (10):1436-40.
24. Brenner DW, Schellhammer PF. Upper tract urothelial malignancy after cyclophosphamide therapy: a case report and literature review. *The Journal of urology*. 1987;137 (6):1226-7.
25. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 1995;2 (4):243-8.
26. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104 (29):12129-34.



27. Radovanovic Z, Krajinovic S, Jankovic S, Hall PW, Petkovic S. Family history of cancer among cases of upper urothelial tumours in a Balkan nephropathy area. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1985;110 (2):181-3.
28. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;33 (6):1011-7.
29. Steffens J, Nagel R. Tumours of the renal pelvis and ureter. Observations in 170 patients. *British journal of urology*. 1988;61 (4):277-83.
30. Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, Wahlqvist L. Uroepithelial tumors of the renal pelvis associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Cancer*. 1974;33 (3):743-53.
31. Palvio DH, Andersen JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer*. 1987;59 (5):972-6.
32. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU international*. 2008;102 (1):48-54.
33. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, Zavadil J, Sidorenko VS, Edwards KL, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109 (21):8241-6.
34. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer research*. 1985;45 (11 Pt 2):5895-9.
35. Fadl-Elmula I. Chromosomal changes in uroepithelial carcinomas. *Cell & chromosome*. 2005;4:1.

36. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348 (10):919-32.
37. Amira N, Rivet J, Soliman H, Cancel-Tassin G, Le Duc A, Janin A, et al. Microsatellite instability in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *The Journal of urology*. 2003;170 (4 Pt 1):1151-4.
38. Hartmann A, Zanardo L, Bocker-Edmonston T, Blaszyk H, Dietmaier W, Stoehr R, et al. Frequent microsatellite instability in sporadic tumors of the upper urinary tract. *Cancer research*. 2002;62 (23):6796-802.
39. Hartmann A, Dietmaier W, Hofstadter F, Burgart LJ, Chevillie JC, Blaszyk H. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: inverted growth pattern is predictive of microsatellite instability. *Human pathology*. 2003;34 (3):222-7.
40. Roupret M, Catto J, Coulet F, Azzouzi AR, Amira N, Karmouni T, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Journal of medical genetics*. 2004;41 (7):e91.
41. Roupret M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2005;65 (6):1233-7.
42. Catto JW, Azzouzi AR, Rehman I, Feeley KM, Cross SS, Amira N, et al. Promoter hypermethylation is associated with tumor location, stage, and subsequent progression in transitional cell carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23 (13):2903-10.
43. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU international*. 2005;95 (6):791-3.
44. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, Scott SN, Zabor EC, Shah RH, et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *European urology*. 2015;68 (6):970-7.

45. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *The Journal of urology*. 2005;174 (3):859-61; discussion 61.
46. Rabbani F, Perrotti M, Russo P, Herr HW. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19 (1):94-100.
47. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Perez J, Vicente-Rodriguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *The Journal of urology*. 2000;164 (4):1183-7.
48. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P. Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *The Journal of urology*. 1999;162 (5):1603-6.
49. Herr HW. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16 (3):1099-102.
50. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology*. 1997;49 (3):347-52.
51. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *The Journal of urology*. 2009;181 (3):1035-9; discussion 9.
52. Sved PD, Gomez P, Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Upper tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *BJU international*. 2004;94 (6):785-9.

53. Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2004;172 (6 Pt 1):2177-81.
54. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European urology*. 2011;59 (6):997-1008.
55. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *International journal of surgical pathology*. 2005;13 (2):143-53.
56. Sauter G AF, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
57. Sobin L GM, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological, Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edn. Wiley-Blackwell U, pp. 258-261.
58. Chopin DK, Gattegno B. Superficial bladder tumors. *European urology*. 2002;42 (6):533-41.
59. Sauter G, F. Algaba, and M. Amin, Tumors of the urinary system in: World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Francia: IARC Press, 2004.
60. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nature reviews Urology*. 2012;9 (4):218-26.
61. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998;52 (4):594-601.

62. Williams JH, Frazier HA, 2nd, Gawith KE, Laskin WB, Christenson PJ. Transitional cell carcinoma of the kidney with tumor thrombus into the vena cava. *Urology*. 1996;48 (6):932-5.
63. Katz R, Gofrit ON, Golijanin D, Landau EH, Shapiro A, Pode D, et al. Urothelial cancer of the renal pelvis in percutaneous nephrolithotomy patients. *Urologia internationalis*. 2005;75 (1):17-20.
64. Kwon ED, Loening SA, Hawtrey CE. Radical prostatectomy and adjuvant radioactive gold seed placement: results of treatment at 5 and 10 years for clinical stages A2, B1 and B2 cancer of the prostate. *The Journal of urology*. 1991;145 (3):524-31.
65. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU international*. 2007;99 (6):1363-70.
66. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, Sato K, Horiguchi Y, Nishiwaki Y, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196 (5):1102-9.
67. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, Staunton M, Massey C. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194 (2):453-8.
68. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tillich M. Multiphase multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *European radiology*. 2006;16 (6):1244-52.
69. Xu AD, Ng CS, Kamat A, Grossman HB, Dinney C, Sandler CM. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195 (4):959-65.

70. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *The Journal of urology*. 2010;183 (4):1330-65.
71. Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy. *The Journal of urology*. 2001;165 (2):600-11.
72. Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2011;108 (5):701-5.
73. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, Rofsky NM, Pedrosa I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clinical radiology*. 2010;65 (3):185-92.
74. Luo B, Li W, Deng CH, Zheng FF, Sun XZ, Wang DH, et al. Utility of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2009;189 (2):93-7.
75. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, Martini T, Knuchel-Clark R, Zaak D, et al. Fluorescence in situ hybridisation in the diagnosis of upper urinary tract tumours. *European urology*. 2010;58 (2):288-92.
76. Blute ML, Segura JW, Patterson DE, Benson RC, Jr., Zincke H. Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. *The Journal of urology*. 1989;141 (6):1298-301.
77. Guarnizo E, Pavlovich CP, Seiba M, Carlson DL, Vaughan ED, Jr., Sosa RE. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. *The Journal of urology*. 2000;163 (1):52-5.
78. Yamany T, van Batavia J, Ahn J, Shapiro E, Gupta M. Ureterorenoscopy for upper tract urothelial carcinoma: how often are we missing lesions? *Urology*. 2015;85 (2):311-5.

79. Audenet F, Traxer O, Yates DR, Cussenot O, Roupret M. Potential role of photodynamic techniques combined with new generation flexible ureterorenoscopes and molecular markers for the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU international*. 2012;109 (4):608-13; discussion 13-4.
80. Hendin BN, Strem SB, Levin HS, Klein EA, Novick AC. Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1999;161 (3):783-5.
81. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *European urology*. 2008;53 (4):720-31.
82. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer*. 2003;98 (1):55-60.
83. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2010;183 (6):2148-53.
84. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, Leon P, Nison L, Bozzini G, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40 (12):1629-34.
85. Tawfik ER, Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 1997;50 (3):321-9.
86. Martinez-Pineiro JA, Garcia Matres MJ, Martinez-Pineiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *The Journal of urology*. 1996;156 (2 Pt 1):377-85.

87. Keeley FX, Jr., Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1997;157 (5):1560-5.
88. Huang A, Low RK, deVere White R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *The Journal of urology*. 1995;153 (3 Pt 2):1041-2.
89. Gerber GS, Lyon ES. Endourological management of upper tract urothelial tumors. *The Journal of urology*. 1993;150 (1):2-7.
90. Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *European urology*. 2011;60 (5):955-60.
91. Rastinehad AR, Ost MC, Vanderbrink BA, Greenberg KL, El-Hakim A, Marcovich R, et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette Guerin therapy? *Urology*. 2009;73 (1):27-31.
92. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115 (6):1224-33.
93. Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *European urology*. 2012;61 (6):1142-53.
94. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2005;173 (1):38-41.



95. Landman J, Lev RY, Bhayani S, Alberts G, Rehman J, Pattaras JG, et al. Comparison of hand assisted and standard laparoscopic radical nephroureterectomy for the management of localized transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2002;167 (6):2387-91.
96. Roupret M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World journal of urology*. 2009;27 (1):81-8.
97. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *The Journal of urology*. 2003;170 (4 Pt 1):1301.
98. El Fettouh HA, Rassweiler JJ, Schulze M, Salomon L, Allan J, Ramakumar S, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. *European urology*. 2002;42 (5):447-52.
99. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *European urology*. 2009;56 (1):1-9.
100. Mufti GR, Gove JR, Riddle PR. Nephroureterectomy after radical cystectomy. *The Journal of urology*. 1988;139 (3):588-9.
101. Matin SF. Radical laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: current status. *BJU international*. 2005;95 Suppl 2:68-74.
102. Walton TJ, Sherwood BT, Parkinson RJ, Obakponovwe O, Thomas SA, Taylor MC, et al. Comparative outcomes following endoscopic ureteral detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2009;181 (2):532-9.
103. Jones DR, Moisey CU. A cautionary tale of the modified "pluck" nephroureterectomy. *British journal of urology*. 1993;71 (4):486.

104. Clayman RV, Garske GL, Lange PH. Total nephroureterectomy with ureteral intussusception and transurethral ureteral detachment and pull-through. *Urology*. 1983;21 (5):482-6.
105. Giovansili B, Peyromaure M, Saighi D, Dayma T, Zerbib M, Debre B. Stripping technique for endoscopic management of distal ureter during nephroureterectomy: experience of 32 procedures. *Urology*. 2004;64 (3):448-52; discussion 52.
106. Lee D, Trabulsi E, McGinnis D, Strup S, Gomella LG, Bagley D. Totally endoscopic management of upper tract transitional-cell carcinoma. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2002;16 (1):37-41.
107. Akhtar M, Fitzpatrick JM. Handling the distal ureter during open nephroureterectomy: principles and techniques. *BJU international*. 2005;95 Suppl 2:65-7.
108. Venkatesh R, Rehman J, Landman J, Lee D, Ragab ME, Sundaram CP, et al. Determination of cell viability after laparoscopic tissue stapling in a porcine model. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2005;19 (6):744-7.
109. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *European urology*. 2014;65 (1):210-7.
110. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *European urology*. 2014;65 (3):650-8.
111. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010;75 (1):118-24.
112. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Ishikawa S, Kubota K, et al. The role of lymph-node dissection in the treatment of upper urinary tract cancer: a multi-institutional study. *BJU international*. 2008;102 (5):576-80.

113. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2004;171 (6 Pt 1):2186-90, quiz 435.
114. Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis*. 2013;91 (3):291-6.
115. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU international*. 2010;105 (12):1672-7.
116. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World journal of urology*. 2011;29 (4):473-80.
117. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, Margulis V, Walton TJ, Roscigno M, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU international*. 2011;108 (8 Pt 2):E304-9.
118. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, Ostroff JS, Shariat SF, Bochner BH, et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2013;111 (4):589-95.
119. Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdaie B, Raman JD, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *European urology*. 2013;63 (6):1082-90.
120. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Lee RK, Elghouayel M, Ficarra V, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU international*. 2014;114 (1):56-61.

121. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, Chromecki TF, Ficarra V, Fritsche HM, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU international*. 2012;109 (8):1155-61.
122. Berod AA, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Audouin M, Adam E, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU international*. 2012;110 (11 Pt C):E1035-40.
123. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, Lotan Y, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2011;186 (1):66-72.
124. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, Wood CG, Matin SF, Dinney CP, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urologic oncology*. 2012;30 (3):266-72.
125. Lee JN, Kwon SY, Choi GS, Kim HT, Kim TH, Kwon TG, et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2014;110 (4):468-75.
126. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British journal of cancer*. 2012;107 (4):695-9.
127. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology*. 2012;79 (5):1085-91.
128. Hashimoto T, Ohno Y, Nakashima J, Gondo T, Ohori M, Tachibana M. Clinical significance of preoperative peripheral blood neutrophil count in patients with non-metastatic upper urinary tract carcinoma. *World journal of urology*. 2013;31 (4):953-8.

129. Azuma T, Matayoshi Y, Odani K, Sato Y, Sato Y, Nagase Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2013;11 (3):337-41.
130. Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Shirotake S, Miyazaki Y, et al. A multi-institutional validation of the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014;21 (12):4041-8.
131. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *European urology*. 2007;51 (5):1281-8.
132. Li CC, Chang TH, Wu WJ, Ke HL, Huang SP, Tsai PC, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *European urology*. 2008;54 (5):1127-34.
133. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Donner G, Chromecki TF, Margulis V, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2012;187 (3):845-51.
134. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, Audenet F, Pignot G, Arvin-Berod A, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Annals of surgical oncology*. 2012;19 (11):3613-20.
135. Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, Hatakeyama N, Matsumoto M, Nishiyama T, et al. Lymphovascular invasion independently predicts increased disease specific survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *The Journal of urology*. 2005;174 (6):2120-3; discussion 4.

136. Chung SD, Wang SM, Lai MK, Huang CY, Liao CH, Huang KH, et al. Lymphovascular invasion predicts poor outcome of urothelial carcinoma of renal pelvis after nephroureterectomy. *BJU international*. 2009;103 (8):1047-51.
137. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27 (4):612-8.
138. Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *The Journal of urology*. 2004;171 (2 Pt 1):621-5.
139. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *European urology*. 2010;57 (4):575-81.
140. Remzi M, Haitel A, Margulis V, Karakiewicz P, Montorsi F, Kikuchi E, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU international*. 2009;103 (3):307-11.
141. Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World journal of urology*. 2011;29 (4):487-94.
142. Zigeuner R, Tsybrovskyy O, Ratschek M, Rehak P, Lipsky K, Langner C. Prognostic impact of p63 and p53 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2004;63 (6):1079-83.
143. Kang CH, Chiang PH, Huang SC. Correlation of COX-2 expression in stromal cells with high stage, high grade, and poor prognosis in urothelial carcinoma of upper urinary tracts. *Urology*. 2008;72 (1):153-7.

144. Kamai T, Takagi K, Asami H, Ito Y, Arai K, Yoshida KI. Prognostic significance of p27Kip1 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *BJU international*. 2000;86 (1):14-9.
145. Klaunig JE, Barut BA. Influence of transplantation site on metastatic ability of mouse bladder carcinoma sublines. *The Journal of urology*. 1988;140 (4):844-7.
146. Ke HL, Wei YC, Yang SF, Li CC, Wu DC, Huang CH, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha predicts an unfavorable outcome in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2008;15 (3):200-5.
147. Hatch TR, Hefty TR, Barry JM. Time-related recurrence rates in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1988;140 (1):40-1.
148. Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. *British journal of urology*. 1991;67 (1):32-6.
149. Gunay LM, Akdogan B, Koni A, Inci K, Bilen CY, Ozen H. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: is there a best? *Clinical genitourinary cancer*. 2013;11 (1):39-44.
150. Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase M, et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology*. 2000;55 (5):663-7.
151. Koga F, Nagamatsu H, Ishimaru H, Mizuo T, Yoshida K. Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urologia internationalis*. 2001;67 (2):135-41.

152. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, Scherr DS. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU international*. 2005;96 (7):1031-5.
153. Joung JY, Yang SO, Jeong IG, Han KS, Seo HK, Chung J, et al. Identification of immunohistochemical factors that predict the synchronous or metachronous development of bladder tumors in patients with upper urinary tract tumors. *Urologia internationalis*. 2008;81 (3):306-11.
154. Yuan H, Chen X, Liu L, Yang L, Pu C, Li J, et al. Risk factors for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Urologic oncology*. 2014;32 (7):989-1002.
155. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urologic oncology*. 2013;31 (6):904-8.
156. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *British journal of cancer*. 2013;108 (4):901-7.
157. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, Yang JW, Shu K, Huang CC, 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 (8):1620-6.
158. Ishioka J, Saito K, Kijima T, Nakanishi Y, Yoshida S, Yokoyama M, et al. Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU international*. 2015;115 (5):705-12.
159. Shi B, Su B, Fang D, Tang Y, Xiong G, Guo Z, et al. High expression of KPNA2 defines poor prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *BMC cancer*. 2015;15:380.



160. Sasaki Y, Sasaki T, Kawai T, Morikawa T, Matsusaka K, Kunita A, et al. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma-an analysis of 171 patients. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7 (2):699-708.
161. Lin YK, Deliere A, Lehman K, Harpster LE, Kaag MG, Raman JD. Critical analysis of 30 day complications following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *The Canadian journal of urology*. 2014;21 (4):7369-73.
162. Pearce SM, Pariser JJ, Patel SG, Steinberg GD, Shalhav AL, Smith ND. The effect of surgical approach on performance of lymphadenectomy and perioperative morbidity for radical nephroureterectomy. *Urologic oncology*. 2016;34 (3):121.e15-21.
163. Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *European urology*. 2007;51 (3):699-706; discussion -8.
164. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*. 2005;104 (1):36-43.
165. Messer JC, Shariat SF, Dinney CP, Novara G, Fradet Y, Kassouf W, et al. Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a competing risk analysis. *Urology*. 2014;83 (4):863-7.
166. Soave A, Dahlem R, Hansen J, Weisbach L, Minner S, Engel O, et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41 (3):368-77.

167. Sikic D, Wach S, Taubert H, Richterstetter M, Kunath F, Goebell PJ, et al. Female Gender Is an Age-dependent Negative Prognostic Factor for Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Anticancer research*. 2015;35 (7):4277-81.
168. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer*. 2008;122 (1):155-64.
169. Miyazaki J, Nishiyama H, Fujimoto H, Ohyama C, Koie T, Hinotsu S, et al. Impact of smoking on the age at diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: Subanalysis of the Japanese Urological Association multi-institutional national database. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2015;22 (11):1023-7.
170. Zhang Z, Fang D, Chen X, Li X, Xiong G, Zhang L, et al. Predictive role of preoperative hydronephrosis on poor pathological outcomes and prognosis in upper tract urothelial carcinoma patients: Experience from a nationwide high-volume center in China. *Oncology letters*. 2015;10 (5):3113-22.
171. Tian Y, Gong Y, Pang Y, Wang Z, Hong M. Clinical and prognostic value of preoperative hydronephrosis in upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016;4:e2144.
172. Engel O, Soave A, Peine S, Kluth LA, Schmid M, Shariat SF, et al. The impact of the ABO and the Rhesus blood group system on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *World journal of urology*. 2015;33 (11):1769-76.
173. Suer E, Ozcan C, Gokce I, Gulpinar O, Gogus C, Turkolmez K, et al. Do blood groups have effect on prognosis of patients undergoing radical cystectomy? *International urology and nephrology*. 2014;46 (8):1521-6.
174. Rink M, Sharifi N, Fritsche HM, Aziz A, Miller F, Kluth LA, et al. Impact of preoperative anemia on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *The Journal of urology*. 2014;191 (2):316-22.

175. Morizane S, Iwamoto H, Masago T, Yao A, Isoyama T, Sejima T, et al. Preoperative prognostic factors after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *International urology and nephrology*. 2013;45 (1):99-106.
176. Milojevic B, Dzamic Z, Kajmakovic B, Durutovic O, Bumbasirevic U, Sipetic Grujicic S. Prognostic Impact of Preoperative Anemia on Urothelial and Extraurothelial Recurrence in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13 (5):485-91.
177. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clinic proceedings*. 2005;80 (7):923-36.
178. Gierth M, Mayr R, Aziz A, Krieger S, Wullich B, Pycha A, et al. Preoperative anemia is associated with adverse outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141 (10):1819-26.
179. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68 Suppl 1:3-11.
180. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Kaag M, Cronin AM, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *European urology*. 2010;58 (5):645-51.
181. Waldert M, Remzi M, Klingler HC, Mueller L, Marberger M. The oncological results of laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell cancer are equal to those of open nephroureterectomy. *BJU international*. 2009;103 (1):66-70.
182. Manabe D, Saika T, Ebara S, Uehara S, Nagai A, Fujita R, et al. Comparative study of oncologic outcome of laparoscopic nephroureterectomy and standard nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007;69 (3):457-61.

183. Hsueh TY, Huang YH, Chiu AW, Huan SK, Lee YH. Survival analysis in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma: a comparison between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy. *BJU international*. 2007;99 (3):632-6.
184. Fairey AS, Kassouf W, Estey E, Tanguay S, Rendon R, Bell D, et al. Comparison of oncological outcomes for open and laparoscopic radical nephroureterectomy: results from the Canadian Upper Tract Collaboration. *BJU international*. 2013;112 (6):791-7.
185. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *European urology*. 2009;56 (3):520-6.
186. Mondet F, Boyer C, Esterni JP. [Early metastatic dissemination after nephroureterectomy for upper urinary tract tumour: a possible role of laparoscopy?]. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2004;14 (6):1203-5; discussion 5.
187. Chueh SC, Tsai ID, Lai MK. Solitary port-site metastasis after laparoscopic bilateral nephroureterectomy for transitional cell carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplantation proceedings*. 2004;36 (9):2697-8.
188. Seisen T, Nison L, Remzi M, Klatte T, Mathieu R, Lucca I, et al. Oncologic Outcomes of Kidney Sparing Surgery versus Radical Nephroureterectomy for the Elective Treatment of Clinically Organ Confined Upper Tract Urothelial Carcinoma of the Distal Ureter. *The Journal of urology*. 2016;195 (5):1354-61.
189. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer*. 2007;110 (8):1715-22.

190. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU international*. 2012;110 (2 Pt 2):E7-13.
191. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *European urology*. 2010;57 (6):1072-9.
192. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Adamy A, Kaag M, et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *European urology*. 2010;58 (4):574-80.
193. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Margulis V, Novara G, Scherr DS, et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *European urology*. 2012;61 (2):245-53.
194. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromecki TF, Scherr DS, et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *European urology*. 2012;61 (4):818-25.
195. Petrelli F, Yasser Hussein MI, Vavassori I, Barni S. Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology*. 2016.
196. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., Lotan Y, Remzi M, Margulis V, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urologic oncology*. 2012;30 (3):252-8.
197. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28 (12):1545-52.

198. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *The Journal of urology*. 2009;182 (3):900-6.
199. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer*. 2011;117 (24):5500-8.
200. Fujita K, Inamoto T, Yamamoto Y, Tanigawa G, Nakayama M, Mori N, et al. Role of adjuvant chemotherapy for lymph node-positive upper tract urothelial carcinoma and the prognostic significance of C-reactive protein: A multi-institutional, retrospective study. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2015;22 (11):1006-12.
201. Huang YC, Chen MF, Shi CS, Shindel AW, Huang CE, Pang ST, et al. The Efficacy of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Patients with pT3N0M0 Upper Tract Urothelial Carcinoma. *The Journal of urology*. 2015;194 (2):323-9.
202. Bolenz C, Shariat SF, Fernandez MI, Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P, et al. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density. *BJU international*. 2009;103 (3):302-6.
203. Youssef RF, Krabbe LM, Shariat SF, Lotan Y, Sagalowsky AI, Raman J, et al. TALL score for prediction of oncological outcomes after radical nephroureterectomy for high-grade upper tract urothelial carcinoma. *World journal of urology*. 2015;33 (12):1965-72.
204. Roupret M, Hupertan V, Seisen T, Colin P, Xylinas E, Yates DR, et al. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *The Journal of urology*. 2013;189 (5):1662-9.

205. Ku JH, Moon KC, Jung JH, Jeong SH, Kwak C, Kim HH. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *British journal of cancer*. 2013;109 (5):1130-6.
206. Yates DR, Hupertan V, Colin P, Ouzzane A, Descazeaud A, Long JA, et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *British journal of cancer*. 2012;106 (6):1083-8.
207. Jeldres C, Sun M, Lughezzani G, Isbarn H, Shariat SF, Widmer H, et al. Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2010;116 (16):3774-84.
208. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454 (7203):436-44.
209. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100 (1):57-70.
210. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30 (7):1073-81.
211. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144 (5):646-74.
212. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Molecular cancer research: MCR*. 2006;4 (4):221-33.
213. Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nature immunology*. 2012;13 (4):343-51.
214. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature reviews Immunology*. 2009;9 (3):162-74.

215. Tazzyman S, Lewis CE, Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *International journal of experimental pathology*. 2009;90 (3):222-31.
216. Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, Nakamura K, Kubo A, Hata J, et al. Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer research*. 1995;55 (15):3438-43.
217. Okamoto M, Hattori K, Oyasu R. Interleukin-6 functions as an autocrine growth factor in human bladder carcinoma cell lines in vitro. *International journal of cancer*. 1997;72 (1):149-54.
218. Andrews B, Shariat SF, Kim JH, Wheeler TM, Slawin KM, Lerner SP. Preoperative plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor predict disease recurrence and survival of patients with bladder cancer. *The Journal of urology*. 2002;167 (3):1475-81.
219. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003;6 (4):283-7.
220. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10 (15):4895-900.
221. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2012;19 (1):217-24.
222. Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, Li LR, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *International journal of colorectal disease*. 2010;25 (12):1427-33.



223. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353 (25):2654-66.
224. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2008;13:453-61.
225. Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, Greenall M, Clarke J, Harris AL. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer research*. 1996;56 (20):4625-9.
226. Whiteside TL. Immune responses to malignancies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125 (2 Suppl 2):S272-83.
227. Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13 (2 Pt 2):721s-6s.
228. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39 (5):534-40.
229. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Wood CG, Zigeuner R, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *The Journal of urology*. 2010;184 (2):453-8.
230. Fujita K, Uemura M, Yamamoto Y, Tanigawa G, Nakata W, Sato M, et al. Preoperative risk stratification for cancer-specific survival of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated by nephroureterectomy. *International journal of clinical oncology*. 2015;20 (1):156-63.
231. Gakis G, Todenhofer T, Renninger M, Schilling D, Sievert KD, Schwentner C, et al. Development of a new outcome prediction model in carcinoma invading the bladder based on preoperative serum C-reactive protein and standard

- pathological risk factors: the TNR-C score. *BJU international*. 2011;108 (11):1800-5.
232. Tanaka N, Kikuchi E, Matsumoto K, Hayakawa N, Ide H, Miyajima A, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with localized upper tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2013;111 (6):857-64.
233. Ku JH, Kim M, Choi WS, Kwak C, Kim HH. Preoperative serum albumin as a prognostic factor in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2014;40 (6):753-62.
234. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73 (3-4):215-20.
235. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T, Jesche J, Eberhard K, Pummer K, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. 2014;32 (7):1041-8.
236. Todenhofer T, Renninger M, Schwentner C, Stenzl A, Gakis G. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors. *BJU international*. 2012;110 (11 Pt B):E533-40.
237. Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, Liang WJ. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36 (11):8831-7.
238. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102 (1):5-14.

239. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 2008;32 (8):1757-62.
240. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137 (2):425-8.
241. Cheng YC, Huang CN, Wu WJ, Li CC, Ke HL, Li WM, et al. The Prognostic Significance of Inflammation-Associated Blood Cell Markers in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23 (1):343-51.
242. Dalpiaz O, Ehrlich GC, Mannweiler S, Hernandez JM, Gerger A, Stojakovic T, et al. Validation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2014;114 (3):334-9.
243. Sung HH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Clinical significance of prognosis using the neutrophil-lymphocyte ratio and erythrocyte sedimentation rate in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2015;115 (4):587-94.
244. Chen Q, Dai Z, Yin D, Yang LX, Wang Z, Xiao YS, et al. Negative impact of preoperative platelet-lymphocyte ratio on outcome after hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine*. 2015;94 (13):e574.
245. Hutterer GC, Sobolev N, Ehrlich GC, Gutsch T, Stojakovic T, Mannweiler S, et al. Pretreatment lymphocyte-monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2015;68 (5):351-5.

246. Song X, Zhang GM, Ma XC, Luo L, Li B, Chai DY, et al. Comparison of preoperative neutrophil-lymphocyte, lymphocyte-monocyte, and platelet-lymphocyte ratios in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:1399-407.