



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

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

Dr. Tural BALAYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Ankara
2023**



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

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

Dr. Tural BALAYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bülent AKDOĞAN**

**Ankara
2023**

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemimde kazandığım bilgilerin yanı sıra, tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan değerli abim ve hocam Prof. Dr. Bülent Akdoğan'a,

Tez çalışmam süresince ve asistanlık görevim boyunca beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli abim ve hocam Doç. Dr. Mesut Altan'a,

Beraber geçirdiğimiz asistanlık döneminden bu yana, tüm zorluklarda yanımda olan, birlikte çözümler ürettiğim sevgili eşkıdemlim, kardeşim Dr. Kadir Emre Baltacı'ya,

Asistanlık döneminin her aşamasında beraber çalıştığım, saygı duyduğum Hacettepe üroloji ailesine,

Hayatımın her anında bana destek olan ve sayısız fedakârlığıyla bu günlere gelmeme katkı sağlayan sevgili aileme,

Destekleri için sevgilime teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Tural BALAYEV

ÖZET

Balayev T. Üst Üriner Sistem Ürotelyal Kanseri Nedeniyle Cerrahi Yapılan Hastalarda Prognoz ve Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Tezi, Ankara 2023.

1987-2023 tarihleri arasında üst üriner sistem ürotelyal kanseri (ÜÜS ÜK) nedeniyle cerrahi yapılan, tanı anında metastazı ve kasa invaze mesane kanseri (MT) öyküsü olmayan 210 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Mesane rekürrensine ve sağkalıma etkili faktörler araştırıldı. Veriler SPSS 23.0 programında analiz edildi. Ortanca takip süresi 24 (1-324) ay, ortalama ameliyat yaşı $62,5 \pm 11$ yıl 91 (% 43,3) hasta $<62,5$ yıl, 119 (% 56,7) hasta $>62,5$ yıl, kadın/erkek oranı 44/166 olarak bulundu. Mesane tümörü öyküsü, yüksek tümör derecesi ve pozitif cerrahi sınır (PCS) kansere özgü sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu ($p=0,034$, $p=0,019$, $p<0,001$; sırasıyla). Yüksek T evre ve derecesi, PCS kansere özgü sağkalım için önemli risk faktörleridir. İleri hidronefroz, yaş, derece ve cerrahi sınır durumu genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,048$, $p=0,003$, $p=0,003$, $p<0,001$) Patolojik olarak cerrahi sınır devamında tümör bulunan, MT öyküsü veya yüksek dereceli tümörü olanlar postoperatif mesane rekürrensleri için daha dikkatli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Üst üriner sistem, ürotelyal karsinom, sağkalım

ABSTRACT

Balayev T. Investigation of Prognostic Factors on Prognosis and Survival in Patients Undergoing Surgery for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Retrospective Analysis" University of Hacettepe School of Medicine, Thesis in Urology, Ankara 2023.

Between 1987 and 2023, data from 210 patients who underwent surgery due to upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) without metastasis at the time of diagnosis and a history of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) were retrospectively analyzed. Factors influencing bladder recurrence and survival were investigated. The data were analyzed using SPSS 23.0 software. The median follow-up period was 24 (1-324) months, and the mean age at surgery was $62,5 \pm 11$ years. Of the patients, 91 (43.3%) were <62.5 years old, and 119 (56.7%) were >62.5 years old, with a female-to-male ratio of 44/166. Bladder tumor history, high tumor grade, and positive surgical margin (PSM) were found to be independent risk factors for cancer-specific survival ($p=0.034$, $p=0.019$, $p<0.001$; respectively). High T stage and grade, PSM were significant risk factors for cancer-specific survival. Advanced hydronephrosis, age, and surgical margin status were identified as factors affecting overall survival (respectively, $p=0.048$, $p=0.003$, $p=0.003$, $p<0.001$). Patients with tumor at the surgical margin, a history of MIBC, or high-grade tumor should be closely monitored for postoperative bladder recurrences.

Keywords: Upper urinary tract, urothelial carcinoma, survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	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
2.3.1. Tümör, Nod, Metastaz Evrelemesi	7
2.3.2. Tümör Grade	7
2.3.3. Üst Üriner Sistem Tümörlerinin Moleküler Sınıflaması	8
2.4. Semptomlar	8
2.5. Görüntüleme	9
2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi - Ürografi	9
2.5.2. Manyetik Rezonans - Ürografi	9
2.5.3. Sistoskopi	10
2.5.4. Sitoloji	10
2.5.5. Tanısal Üreteroskopi	10
2.6. Prognoz	11
2.6.1. Hastayla İlgili Faktörler	11

2.6.1.1. Yaş ve Cinsiyet	11
2.6.1.2. Etnisite.....	11
2.6.1.3. Tütün Kullanımı.....	12
2.6.1.4. Cerrahi Gecikme	12
2.6.1.5. Performans Durumu	12
2.6.1.6. Obezite.....	12
2.6.1.7. Diğer Faktörler.....	13
2.6.2. Tümörle İlişkili Faktörler	13
2.6.2.1. Tümör Evre ve Derecesi.....	13
2.6.2.2. Tümör Lokalizasyonu, Multifokalite, Boyut ve Hidronefroz.....	13
2.6.2.3. Varyant Histoloji.....	14
2.6.2.4. Lenf Nodu Tutulumu.....	14
2.6.2.5. Lenfovasküler İnvazyon	14
2.6.2.6. Cerrahi Sınırlar	14
2.6.2.6. Moleküler Belirteçler	15
2.6.2.7. Diğer Patolojik Faktörler.....	15
2.6.3. Klinik karar verme için risk sınıflaması.....	15
2.6.3.1. Düşük ve Yüksek Riskli ÜÜST	15
2.6.3.2. Yüksek Riskli Hastalık İçin Perioperatif Tahmin Araçları.....	16
2.6.3.3. Mesane Nüksü	17
2.7. Tedavi Yöntemleri.....	18
2.7.1. Böbrek Koruyucu Cerrahi	18
2.7.2. Üreteroskopi	18
2.7.3. Perkütan Erişim	18
2.7.4. Üreteral Rezeksiyon.....	19
2.7.5. Adjuvan Topikal Ajan.....	19
2.7.6. Açık Radikal Nefroüretrektomi	19
2.7.7. Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi.....	20
2.7.8. Üreterektomi.....	21
2.7.8.1. Açık Üreterektomi.....	21
2.7.8.2. Endoskopik Üreterektomi.....	21

2.7.9. Lenf Nodu Disseksiyonu.....	22
2.7.10. Postoperatif Mesane İnstilasyonu.....	23
2.7. Takip.....	23
2.7.1. Mesane Rekürrensi.....	23
2.7.2. Nüks Takip.....	24
3. HASTALAR VE OLGULAR.....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. 1 Komplikasyonlar.....	29
4.2. 1 Mesane Rekürrensi.....	30
4.3. 1 Sağkalım.....	32
5. TARTIŞMA.....	36
5.1. 1 Mesane Rekürrensi.....	37
5.2. 1 Komplikasyonlar.....	38
5.3. 1 Sağkalım.....	39
5.3.1. 1 Preoperatif Faktörler.....	39
5.3.2. 1 Postoperatif Faktörler.....	43
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AK	: Adjuvan kemoterapi
ASA	: American Society of Anesthesiology Skoru
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C reaktif protein
CS	: Cerrahi sınır
PCS	: Pozitif cerrahi sınır
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HNPCC	: Herediter nonpolipozis kolorektal karsinom
HS	: Hastaliksız sağkalım
IVP	: İntravenöz pyelografi
KÖS	: Kansere özgü sağkalım
LND	: Lenf nodu diseksiyonu
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MT	: Mesane tümörü
NAK	: Neoadjuvan kemoterapi
RNU	: Radikal nefroureterektomi
RS	: Rekürrensiz sağkalım
ÜÜS ÜK	: Üst üriner sistem ürotelyal kanseri
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1:	Üst üriner sistem karsinomları için 2017 TNM sınıflaması	8
Tablo 2:	Non metastatik ÜÜST'lerin risk sınıflaması	16
Tablo 3:	Prognostik modelleri de içeren ÜÜST prognostik faktörleri.....	17
Tablo 4:	Hastaların genel özellikleri	27
Tablo 5:	Hastaların kan grubu dağılımı.....	28
Tablo 6:	Tümör evre, derece ve yerleşim yeri gruplandırılması.....	28
Tablo 7:	Postoperatif 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar ve Clavien-Dindo sınıflaması	29
Tablo 8:	Tek değişkenli analizde komplikasyonla ilişkili faktörlerin incelenmesi	30
Tablo 9:	Mesane rekürensiz sağkalımı etkileyen faktörlerin tekdeğişkenli analiz sonuçları	31
Tablo 10:	Mesane rekürensiz sağkalımı etkileyen faktörlerin çokdeğişkenli analiz sonuçları	31
Tablo 11:	Genel sağkalım (GS) ve kansere özgü sağkalım (KÖS) etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizde incelenmesi	32
Tablo 12:	Genel sağkalım çok değişkenli analizi sonuçları	34
Tablo 13:	Kansere özgü sağkalım çok değişkenli analiz sonuçları.....	34
Tablo 14:	Bazı çalışmalardaki kansere özgü sağkalımla ilişkili parametreler	46

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 2 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 bulunduran seçilmiş bazı hasta grubuna uygulanabileceği ortaya çıkmıştır. Çok odaklı, yüksek dereceli, büyük 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 faktörler de diğer prognostik faktörlerdir. Bir diğer önemli nokta ise cerrahi takiben % 5-52 oranla gelişen mesane rekürrensidir. Tümör derecesi ve evresi, mesane tümörü öyküsü, üreter alt ucunun çıkarılma tekniği 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 ve 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. Epidemiyoloji

Ürotelyal karsinomlar gelişmiş ülkelerde görülen en sık 6. kanserdir (1). Fakat üst üriner sistem ürotelyal kanseri (ÜÜS ÜK) bu kanserlerin yaklaşık % 5-10'nu oluşturmaktadır (2). ÜÜS ÜK, ürotelyal tümörlerin küçük bir bölümünü oluşturmasına rağmen son yıllarda ÜÜS ÜK görülme sıklığında bir artış vardır (3, 4). Pyelokaliksiyel tümörler, üreteral tümörlerden yaklaşık iki kat daha yaygındır ve multifokal tümör görülme sıklığı yaklaşık % 10-20 arasındadır (1). Üst üriner yolda eşlik eden carcinoma in situ olma olasılığı ise % 11 ile % 36 arasındadır (5). Vakaların % 17'sinde, eşzamanlı mesane kanseri izlenirken (6) tanı alan; Amerikalı erkeklerin % 41'inde, Çinli erkeklerin sadece % 4'ünde mesane kanseri öyküsü mevcuttur (7). Bu durum, genetik ve epigenetik faktörler ile birlikte, Asyalı hastaların diğer etnik gruplara kıyasla neden daha ileri ve yüksek dereceli hastalıklar ile presente olduğunu açıklayabilir (5). ÜÜST hastalarında mesanede rekürrens görülme sıklığı % 2-5, kontralateral üst üriner sistem ile karşılaştırıldığında tanı anındaki tümör derecesine göre % 22-47'dir (8). ÜÜST insidansı 70-90 yaşlarında pik yapar ve ÜÜST, erkeklerde 2 kat daha yaygındır (9). ÜÜS ÜK'nin sağ veya sol taraftan birinde daha fazla görülmesi ile ilgili bir kanıt yoktur. Bilateral senkron vakalar ise oldukça nadir görülmektedir (10). Bazı endemik gelişen ÜÜS ÜK, daha fazla bilateralite göstermektedir. Bunun en temel örneği olan Balkan nefropatisinde bilateral senkron tümör daha çok görülmektedir (11). 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 (12).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

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 (13, 14). Sigara öyküsü veya alışkanlığı, ÜÜS ÜK gelişme riskini 3 kat artırır. Bu risk, doza ve süreye bağımlı olarak 7,2 kata kadar artabilir ve üreter tümörleri için daha yüksektir (15, 16). Görüldüğü gibi mesane ve ÜÜS ÜK gelişiminde, sigara 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, siklofosamid tedavisi, mesleksel karsinojenler, kronik enfeksiyonlar ve taşlardır. Fenasetin kullanımı ve renal papiller nekrozun da 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 faktörlerdendir. Şistozoma enfeksiyonu ise daha çok mesanede olmak üzere, üreter yassı hücreli kanser etiyojisinde de rol oynar. Siklofosamid de yine mesane kanseri yanında üst sistemde yüksek dereceli agresif kanserlere yol açabilir (17). Alkol tüketimi ÜÜST gelişimi ile ilişkilidir. Geniş bir vaka kontrol çalışmasında (1569 vaka ve 506.797 kontrol) alkol tüketenlerin hiç tüketmeyenlere göre daha yüksek ÜÜST riski olduğu kanıtlanmıştır (OR: 1,23; % 95 CI:1,08-1,4 p = 0,001). Hiç tüketmemiş olanlarla kıyaslandığında ÜÜST için sınır değer >15g alkol/gün olarak belirlenmiştir (18).

2.2.3. Nefropatiler

Balkan nefropatisi, balkan ülkelerinde endemik olarak görülen ve etkilenen bireylerde ÜÜS ÜK insidansının 100-200 kat daha yüksek olduğu nefropatidir (21). Aristokolik asit ürünü olan D-aristolaktam, p53 üzerindeki kodon 139'da mutasyona neden olmaktadır (16, 19, 20). Etkilenen bireylerde ortaya çıkan ÜÜS ÜK, daha düşük dereceli olmasının yanı sıra daha fazla bilateral ve daha fazla multiple olarak ortaya çıkmaktadır (22). Aynı etiyojik ajanın neden olduğu bir diğer nefropati ise zayıflamak için Çin kökenli gıdaları (Chine herb) kullanan Belçikalı kadınlarda tanımlanan *Chinese herb nefropatisi*'dir (23).

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 (24).

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 (16). Bir diğer hastalık, özellikle periferik vasküler hasara bağlı ayaklarda gelişen kangrenlerden ismini alan *blackfoot* hastalığında da yine renal pelvis ve üreter ÜK görülme riski artmıştır (25, 26).

2.2.4. Genetik

ÜÜS ÜK sitogenetiği ile çalışmaların kısıtlı olmasına rağmen son yıllarda kayda değer bir ilerleme kaydedilmiştir. 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

kanserinde olduğu 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 (27). Amsterdam kriterleri, Lynch sendromu olan ailelerin tanısında kullanılan bir dizi kriterdir (28). Lynch ilişkili ÜÜST'te; immünohistokimya (İHK) analizi, örneklerin % 98'inde (% 48'i mikrosatellit instable ve % 54'ü mikrosatellit stable) hastalığa yatkınlaştırıcı yanlış eşleşme onarımına (mismatchrepair-MMR) karşılık gelen protein ekspresyonu kaybı gösterdi. Tümörlerin çoğu MSH2 mutasyonu taşıyanlarda gelişir (29). Lynch sendromu olma ihtimali yüksek olan hastalarda, hasta ve aile danışmanlığı için DNA sekanslama yapılmalıdır (30). Lynch sendromu tanımlayan DNA MMR genlerinde germline mutasyonlar ÜÜST hastalarının % 9'unda, mesane kanser hastalarının % 1'inde görülür ki bu da Lynch sendromunu ÜÜST ile ilişkilendirir (31). Ardışık 115 ÜÜST hastasında yapılan taramalarda % 13,9 oranında muhtemel Lynch sendromu tespit edildi, % 5,2 kesin tanı aldı (32). Bu ürolojik kanserlerdeki tanımlanmama sıklığı en yüksek genetik hastalıktır. Bu sebeple ÜÜST ile gelen ve aile öyküsünde ÜÜST olan 60 yaşındaki her hastada (33, 34) veya İHK'da pozitif refleksif MMR testi olan sporadik ÜÜST'lerde (35-37) tarama yapılmalıdır.

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 (38). Üst üriner 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 2197 mesane ÜK'yi kıyaslamışlar; tanıda pT2-4 evre tümör oranının üst sistemde, mesaneye göre anlamlı oranda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (39). Henüz yayınlanmış bir çalışmada, ÜÜS ÜK (83 hasta) ve mesane tümürlü hastalarda (102 hasta), kanserle ilişkili 300 tane gende somatik mutasyon değerlendirilmiştir. ÜÜS ÜK olan hastalarda CDKN2B, FGFR3, HRAS gibi mutasyonlar mesane kanserli hastalardan daha sık;

ARID1a, TP53, RB1, gibi mutasyonlar ise daha az görülmektedir. Böylelikle ÜÜS ÜK ve mesane kanserli hastalarda meydana gelen mutasyonların farklı spektrumunda olduğu vurgulanmıştır (40). Bu çalışma hedefe yönelik gelişecek tedaviler için önemli ipuçları vermektedir.

2.2.5. Mesane Tümörü Öyküsü

Mesane tümörü öyküsü olan hastalarda ÜÜS ÜK riskinin artması, ÜK'nın üst sistem ve mesane kanserlerinde farklı genetik ve moleküler temelleri olduğu hipotezinin tersine, panürotelyal bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Palou ve arkadaşları primer yüzeysel mesane tümörlü 1529 hastayı intravenöz pyelografi (İVP) ile değerlendirmiş, hastalarda % 1,8 oranında eş zamanlı ÜÜS ÜK tanısı bildirmişlerdir (41). Bu tümörlerin % 46'sı invaziv ve % 87'si yüksek dereceli olduğu ve trigon yerleşimli mesane tümörünün eş zamanlı ÜÜS ÜK için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer konu ise mesane tümörü öyküsü olan hastalarda ÜÜS ÜK riskidir. Takipte % 22-47 oranında mesane ÜK görülmektedir (42). 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 (43-45). Bu oranların aksine Herr, 307 Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi almış kasa invaze mesane tümörlü 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 (46). 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 (44, 47). Mesane tümörlü hastaların takibinde, üreter orifisi ve trigonal yerleşimin de ÜÜS ÜK için daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (48).

Bir diğer önemli konu da radikal sistektomi uygulanan hastalarda ÜÜS ÜK gelişme riskidir. 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 (49). 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 (50).

2.3. ÜÜS ÜK Sınıflandırılması

Mesane kanseri ve ÜÜST'lerin sınıflama ve morfolojisi benzerdir (1). Ancak uygun örneklemedeki zorluklardan dolayı non invaziv papiller tümörler (52), düz lezyonlar (carsinoma in situ [CIS]) ve invaziv karsinom arasında ayırım yapmak güçtür. Bu sebeple, klinik karar vermede patolojik evreleme ile güçlü ilişkisinden dolayı histolojik evre kullanılır (53).

2.3.1. Tümör, Nod, Metastaz Evrelemesi

Tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (54). Bölgesel lenf nodları (LN) hiler ve retroperitoneal nodlar, orta ve distal üreter için pelvik lenf nodlarıdır. Laterallik N sınıflamasını etkilemez.

2.3.2. Tümör Grade

Dünya sağlık örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürololojik Patoloji Cemiyeti, ÜK'ler için 2004'te eski 1973 WHO sınıflamasına göre ayrı kategorilerde farklı bir hasta sınıflaması sağlayan yeni bir histolojik sınıflama yayınladı (55,56). 2016'da 2004 WHO evre sınıflamasında majör bir değişiklik olmadan bir güncelleme yayınlandı (55). Yayınların çoğu 1973 sınıflamasını baz aldığı için bu rehberler hem 1973 hem de 2004/2016 WHO sınıflamalarını kullanmaktadır (52).

Tablo 1. Üst üriner sistem karsinomları için 2017 TNM sınıflaması

T – Primer tümör	
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bir kanıt yok Ta Non invaziv papiller karsinoma Tis Karsinoma in situ
T1	Tümör subepitelyal bağ dokuyu invaze etmiştir
T2	Tümör muskularisi invaze etmiştir
T3	(Renal pelvis) Tümör muskularisin ilerisinde peripelvik yağ doku ya da renal parankimi invaze etmiştir
T4	Tümör bitişik organları ya da böbrek içinden perinefrik yağ dokusunu invaze etmiştir
N – Bölgesel lenf nodları	
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük çapı 2 cm'den küçük tek bir nodda metastaz
N2	2 cm'den büyük tek bir noda ya da multiple nodlara metastaz
M – Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

TNM: Tümör, nod, metastaz (sınıflama)

2.3.3. Üst Üriner Sistem Tümörlerinin Moleküler Sınıflaması

Moleküler sınıflamaya odaklanan birtakım yayımlar, ÜÜST'leri DNA, RNA ve protein ekspresyonunu inceleyerek genetik açıdan belirgin ayrı gruplara ayırmayı başarmışlardır. Farklı gen ekspresyonu tümör lokalizasyonu ve sonuç açısından beş farklı alt grup oluşturulmuştur ancak yine de bu alt grupların tedaviye farklı yanıt verip vermeyeceği net değildir (57).

2.4. Semptomlar

Üst üriner sistem tümörlerinin tanısı insidental veya semptomla ilişkili olabilir. Gözle görünen veya görünmeyen hematüri en sık görülen semptomdur (% 70-80) (58,59). Pıhtı veya tümör dokusu obstrüksiyonuna bağlı veya daha az sıklıkla lokal büyümeye bağlı yan ağrısı, vakaların yaklaşık % 20-32'sinde ortaya çıkar (60). Üst üriner sistem tümörleri ile ilişkili sistemik semptomlar (halsizlik, yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi veya öksürük dahil), daha kötü bir prognozla ilişkili metastazların değerlendirilmesini gerektirmektedir (60). 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 (61). Bu sonuç hematürinin tanıdaki önemini açık bir şekilde göstermekte olup taşı olan hastalarda mevcut hematüriyi değerlendirilirken dikkatli olunması gerektiğini gözler önüne sürmektedir. Hasta yaşı, hematürinin derecesi ve yaşanan Ülkeye göre bile hematüri prevalansı farklılık gösterebilir. Hematüri etiolojisinin 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. Görüntüleme

2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi - Ürografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir (62). 1233 hastayı kapsayan 13 çalışmanın meta-analizi, ÜÜST için BT ürografinin havuzlanmış duyarlılığını % 92 (CI: 0.85-0.96) ve havuzlanmış özgüllüğü % 95 (CI: 0.88-0.98) ortaya çıkardı (63). İnce kesitlerin hızlı bir şekilde alınması, çözünürlük kaybı olmadan tanıya yardımcı olmak için birden fazla düzlemde görüntülenebilen yüksek çözünürlüklü izotropik görüntülere olanak tanır. Kitle etkisi veya ürotelyal kalınlaşma olmaksızın epitelyal “flat lezyonlar” genellikle BT ile görülmez. Büyümüş LN'lerin varlığı, ÜÜST'te metastazlar için yüksek oranda prediktiftir (64,65).

2.5.2. Manyetik Rezonans - Ürografi

Manyetik rezonans (MR) ürografi, BT ürografi uygulanamayan hastalarda, genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast maddelerin kontrendike olduğu durumlarda endikedir (66). 2 cm'den küçük tümörler için kontrast enjeksiyonundan sonra MR ürografinin duyarlılığı % 75'tir (66). Nefrojenik sistemik fibrozis riskinden dolayı şiddetli böbrek yetmezliği (<30 mL/dk kreatinin klerensi) olan hastalarda

gadolinyum bazlı kontrast madde ile MR ürografinin kullanımı sınırlandırılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ürografi, MR ürografiye kıyasla ÜÜST tanı ve evrelemede daha duyarlı ve özgündür (67).

2.5.3. Sistoskopi

Üretrosistoskopi, eşlik eden mesane kanserini ekarte etmek için ÜÜST tanısının ayrılmaz bir parçasıdır (5,6).

2.5.4. Sitoloji

Anormal sitoloji, mesane sistoskopisi normal olduğunda ve mesane ve prostatik üretrada CIS yokluğunda yüksek dereceli ÜÜST'ü gösterebilir (68, 69, 70). Sitoloji, ÜÜST için mesane tümörlerinden daha az duyarlıdır ve etkilenen üst yol için selektif olarak gerçekleştirilmelidir (71). Yakın tarihli bir çalışmada yıkama sitolojisi kanserlerin % 91'ini tespit etmiştir (72). Sitolojik örneklerin bozulmasına neden olabileceğinden retrograd üreteropyelografi için kontrast madde uygulanmadan önce renal kavitelerden ve üreter lümeninden alınan yıkama sitolojisi tercih edilir (73). Retrograd üreteropyelografi, ÜÜST'lerini saptamak için bir seçenek olmaya devam etmektedir (74-76). Floresan in situ hibridizasyonun (FISH) ise ÜÜST'lerin karakteristik moleküler anormallikleri için duyarlılığı yaklaşık % 50'dir ve bu nedenle klinik pratikte kullanımı kanıtlanmamıştır (77).

2.5.5. Tanısal Üreteroskopi

Fleksible üreteroskopi (URS) üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin görüntülenmesi ve şüpheli lezyonların biyopsisi için kullanılır. URS kullanılarak tümörün varlığı, görünümü ve boyutu belirlenebilir. Ek olarak, üreteroskopik biyopsilerin, örnek boyutu ne olursa olsun, düşük yanlış negatif oranıyla vakaların % 90'ından fazlasında tümör derecesini belirleyebildiği görülmüştür (78). Tanısal biyopsiyi takiben düşük derecelendirme meydana gelebilir, bu da böbrek koruyucu tedavi seçilirse yoğun takibi gerekli kılar (79,80). Üreteroskopi ayrıca sitoloji in situ için seçici üreteral örnekleme de kolaylaştırır (81,82). Üreteroskopik biyopsi

kullanılarak evre değerlendirmesi doğru değildir. Üreteroskopik biyopsi derecesi, hidronefroz ve üreter sitoloji gibi görüntüleme bulgularının birleştirilmesi, radikal nefroüretrektomi (RNÜ) ile böbrek koruyucu tedavi arasındaki karar verme sürecinde yardımcı olabilir (82). RNÜ öncesi URS ile URS olmamasını karşılaştıran bir meta-analizde, 8/12 çalışma, RNÜ'den önce URS yapılmışsa intravezikal rekürrens riskinin arttığını bulmuştur (83). URS'de biyopsi yapılması da intravezikal nüks için bir risk faktörü olarak tanımlandı (83). Fleksibl üreteroskoplardaki teknik gelişmeler ve yeni görüntüleme tekniklerinin kullanımı, düz lezyonların görselleştirilmesini ve tanısını iyileştirmektedir (84). Dar bant görüntüleme umut verici bir tekniktir, ancak erken sonuçlar mevcuttur (85). Optik koherens tomografi ve konfokal lazer endomikroskopi (Cellvizio®), yüksek dereceli ÜÜST'de kesin histoloji ile umut verici bir korelasyon ile tümör derecesini değerlendirmek ve/veya evreleme amacıyla in vivo olarak kullanılmıştır (86).

2.6. Prognoz

2.6.1. Hastayla İlgili Faktörler

2.6.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Radikal nefroüretrektomi sırasındaki ileri yaş, kansere özgü sağkalımın (KSS) azalmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir (87,88) (KD: 3). Cinsiyetin ÜÜST prognozu üzerinde hiçbir etkisi yoktur (89).

2.6.1.2. Etnisite

Akademik merkezlerde yapılan çok merkezli bir çalışma, ırklar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark göstermedi (90) ancak ABD popülasyonuna dayalı çalışmalar, Afrikalı-Amerikalı hastaların diğer etnik kökenlerden daha kötü sonuçlara sahip olduğunu gösterdi. Bunun bakıma erişimle mi yoksa biyolojik ve/veya bakım kalıplarıyla mı ilgili olduğu bilinmiyor. Başka bir çalışma, başvuru sırasında Çinli ve Amerikalı hastalar arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir (risk faktörü, hastalık özellikleri ve olumsuz onkolojik sonuçların tahmin edicileri) (7).

2.6.1.3. Tütün Kullanımı

Tanı anında sigara içiyor olmak hastalığın tekrarlaması, mortalite (91,92) ve RNÜ sonrası intravezikal nüks (94) (KD: 3) riskini artırır. Tütün tüketimi ile prognoz arasında yakın bir ilişki vardır (93) (KD: 3); sigarayı bırakmak kanser kontrolünü iyileştirir (93).

2.6.1.4. Cerrahi Gecikme

İnvaziv bir tümörün teşhisi ile çıkarılması arasındaki gecikme, hastalığın ilerleme riskini artırabilir. RNÜ ile ilgili bir karar verildikten sonra, prosedür mümkünse on iki hafta içinde gerçekleştirilmelidir (95).

2.6.1.5. Performans Durumu

417 hastalık bir çalışmada ECOG performans skoru 0 olanlar ile herhangi puanı olan grup karşılaştırılmış ve skorların rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulunamayıp sadece genel sağkalımda etkili olduğu gösterilmiştir (96). 554 hastanın incelendiği çalışmada Amerikan Anestezistler Derneği (*ASA-American Society of Anesthesiologists*) tarafından yapılan skorlama sistemin sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır (97). ASA skorunun rekürrensiz ve metastazsız sağkalım üzerine etkisi gösterilemezken ASA skoru ile kansere özgü sağkalım arasındaki olumsuz korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

2.6.1.6. Obezite

Yapılan çok merkezli bir çalışmada yüksek vücut kitle indeksinin (VKİ) rekürrensiz, kansere özgü ve genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir (98). Aynı çalışmada yüksek VKİ'ye sahip olanların daha kötü tümör özelliklerine sahip olduğu da önemli bir sonuçtur.

2.6.1.7. Diğer Faktörler

Daha yüksek bir ASA puanı, RNÜ'dan (99) sonra, kötü PS'de (100) olduğu gibi daha kötü KSS verir. Obezite ve daha yüksek vücut kitle indeksi ırklar arasında potansiyel farklılıklar ile birlikte, RNÜ ile tedavi edilen hastalarda kansere özgü sonuçları olumsuz etkiler (101) (KD: 3). Tedavi öncesi yüksek nötrofil-lenfosit oranı (102,103), düşük albümin (103,104) yüksek C-reaktif protein (103) gibi çeşitli kan bazlı biyo belirteçler veya modifiye Glasgow skoru (105), yüksek De Ritis oranı (aspartat transaminaz/alanin transaminaz) (106), değişmiş böbrek fonksiyonu ve yüksek fibrinojen lokal olarak ilerlemiş hastalık ve kansere özgü mortalite ile ilişkilendirilmiştir (103, 107).

2.6.2. Tümörle İlişkili Faktörler

2.6.2.1. Tümör Evre ve Derecesi

Ana prognostik faktörler tümör evresi ve derecesidir (88, 109). Kas duvarını invaze eden ÜÜST'ler kötü prognoza sahiptir. Büyük bir Hollanda ÜÜST serisinde, 5 yıllık KSS, kasa invaziv olmayan tümörler için % 86, kasa invaziv organa sınırlı tümörler için % 70 ve lokal olarak ilerlemiş tümörler için % 44 olarak bildirilmiştir (110). Yüksek riskli hastalık için RNÜ'ların güncel bir SEER analizi, 5 yıllık KSS'nin T1N0 için % 86, T2N0 için % 77, T3N0 için % 63 ve herhangi bir N1-3 veya T4N0/T için % 39 olduğunu göstermiştir (111).

2.6.2.2. Tümör Lokalizasyonu, Multifokalite, Boyut ve Hidronefroz

Üst üriner sistem tümörlerinin yerleşim yeri bazı çalışmalarda prognostik bir faktördür (112) (KD:3). Tümör evresinin prognoza etkisi açısından düzenleme yapıldıktan sonra, üreteral ve/veya multifokal tümörleri olan hastaların prognozunun, renal pelvis tümörleri olan hastalardan daha kötü olduğu bildirilmiştir (113,114). Hidronefroz, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuç ile ilişkilidir (73, 115, 116). Artan tümör boyutu hem üreteral hem de renal pelvis ÜÜST'te daha yüksek kasa invaziv ve/veya organa sınırlı olmayan hastalık riski ile ilişkilidir. Metastatik

olmayan ÜÜST için gerçekleştirilen 932 RNÜ'yu içeren geniş, çok merkezli bir retrospektif çalışma, $\geq pT2$ ÜÜST barındırma riski taşıyan hastaları belirlemede 2 cm'nin en iyi eşik değeri olarak görüldüğünü göstermiştir (117).

2.6.2.3. Varyant Histoloji

Patolojik varyantlar, daha kötü kansere özgü ve genel sağkalım (GS) (118) (KD: 3) ile ilişkilidir. Çalışılan varyantların çoğu, lokal olarak ilerlemiş hastalık ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olan mikropapiller (119), skuamöz (120) ve sarkomatoid varyantlardır (119).

2.6.2.4. Lenf Nodu Tutulumu

Nodal metastazı olan hastalar cerrahiden sonra çok kötü sağkalıma sahiptirler (121). Lenf nodu yoğunluğu (eşik değeri % 30) ve ektranodal tutulum, N+ ÜÜST'te sağkalım sonuçlarının güçlü belirleyicileridirler (122,123). Radikal nefroüretrektomi sırasında gerçekleştirilen lenf nodu diseksiyonunun (LND), küratif rolü tartışmalı olmasına rağmen optimal tümör evrelemesini sağlar (124- 126).

2.6.2.5. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon (LVI), invaziv ÜÜST'lerin yaklaşık % 20'sinde mevcuttur ve sağkalımın bağımsız bir prediktörüdür (127-129). Lenfovasküler invazyon durumu, tüm ÜÜST örneklerinin patolojik raporlarında özel olarak bildirilmelidir (128, 130,131).

2.6.2.6. Cerrahi Sınırlar

Pozitif yumuşak doku cerrahi sınırı, RNÜ'dan sonra daha yüksek hastalık nüksü ile ilişkilidir. 472 hastalık bir çalışmada pozitif cerrahi sınır (PCS), metastazsız sağkalımı belirleyen bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada PCS ile T evresi, tümör derecesi ve LVI varlığının korele olduğu vurgulanmıştır. Patologlar üreteral sınırı, mesane kafı ve tümör çevresinde pozitif sınırlar aramalı ve bildirmelidir (132).

2.6.2.6. Moleküler Belirteçler

Üst üriner sistem tümörlerinin nadir olması nedeniyle, moleküler çalışmaların ana sınırlılıkları, retrospektif tasarımlar ve çoğu çalışma için küçük örneklem büyüklüğüdür.

Azalmış p63 immünoreaksiyonu ve artmış p53 eksresyonu azalmış sağkalım ile ilişkisi bulunsa da çok değişkenli analizde ilişki gösterilememiştir (133). Anormal COX-2 eksresyonu kötü prognoz ve yüksek evre ile ilişkili bulunmuştur (134). Az seviyede boyanmış CDKN1B, anöploidi, artmış HIF-1a eksresyonu kötü sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (135-137). Araştırılan belirteçlerin hiçbiri, günlük klinik karar verme sürecine girişlerini desteklemek için henüz doğrulanmamıştır (138, 139).

2.6.2.7. Diğer Patolojik Faktörler

Yaygın tümör nekrozu (tümör alanının > % 10'u), RNÜ uygulanan hastalarda bağımsız bir prognostik faktördür (140,141). Neoadjuvan tedavi uygulandığında patolojik evrelemede sağlanabilen düşüş daha iyi GS ile ilişkilidir (142, 143). RNÜ sonrası patolojik değerlendirmede tespit edilen ÜÜST yapısından olan sesil büyüme paterni kötü sağkalım ile ilişkilidir. (144,145). Organa sınırlı ÜÜST'e eşlik eden CIS ve mesane CIS öyküsü, daha yüksek nüks ve kansere özgü mortalite riski ile ilişkilidir (146,147). Renal parankimin mikroskopik infiltrasyonuna kıyasla, peripelvik yağ dokusunun makroskobik infiltrasyonu veya invazyonu, RNÜ'dan sonra daha yüksek bir hastalık nüksü riski ile ilişkilidir (148,149).

2.6.3. Klinik karar verme için risk sınıflaması

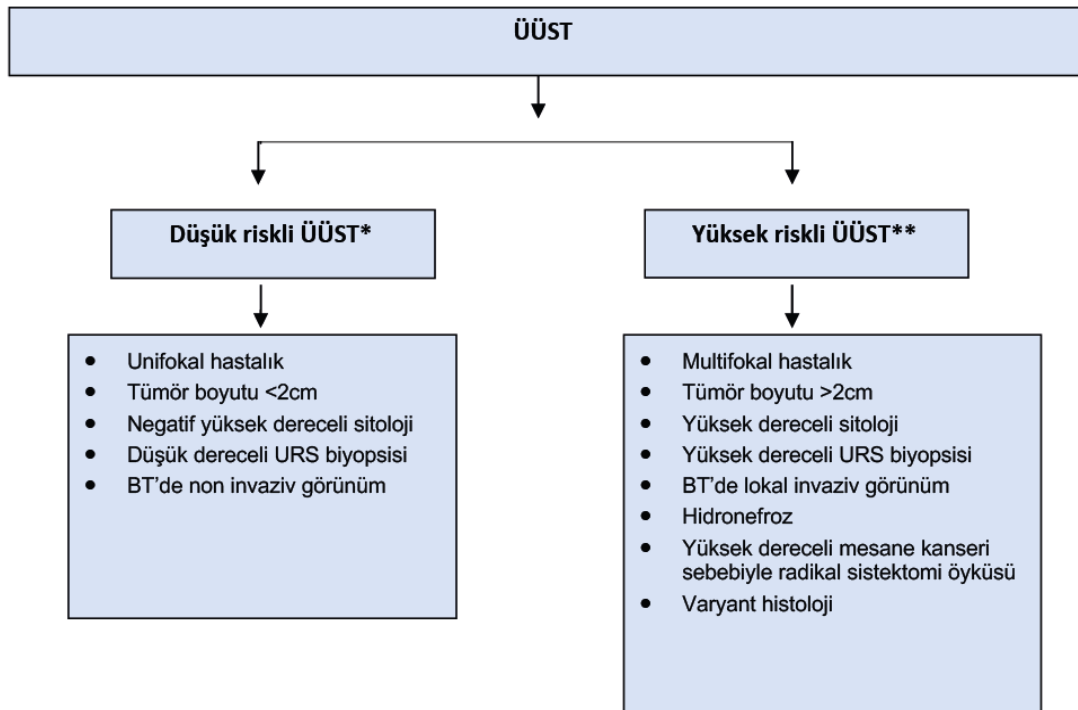
2.6.3.1. Düşük ve Yüksek Riskli ÜÜST

Üst üriner sistem tümörlerinde tümör evresini klinik olarak değerlendirmek zor olduğundan, böbrek koruyucu tedaviden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları ve radikal olarak tedavi edilmesi gereken hastalar belirlemek için ÜÜST'ü,

düşük ve yüksek ilerleme riski şeklinde “risk sınıflandırması” yapmak yararlıdır (150, 151) (bkz. Şekil 2). Risk sınıflandırması için dikkate alınması gereken faktörler Şekil 1’de sunulmaktadır.

Temel amacı aşırı tedaviden kaçınmak (yani, böbrek koruyucu cerrahi için uygun hastaları daha iyi sınıflandırmak) olmak üzere, ikili EAU risk gruplamasını iyileştirmek için birkaç yeni risk sınıflandırma modeli değerlendirilmiştir. Örnekler arasında yeni (153) klinik özelliklere sahip çok değişkenli modeller (152) bir tümör derecesi ve evre bazlı model ve üç katmanlı bir risk sınıflandırma modeli (yani düşük, orta ve yüksek risk) (154) yer almaktadır. Bu modellerin daha fazla doğrulamaya ihtiyacı vardır.

Tablo 2. Non metastatik ÜÜST’lerin risk sınıflaması

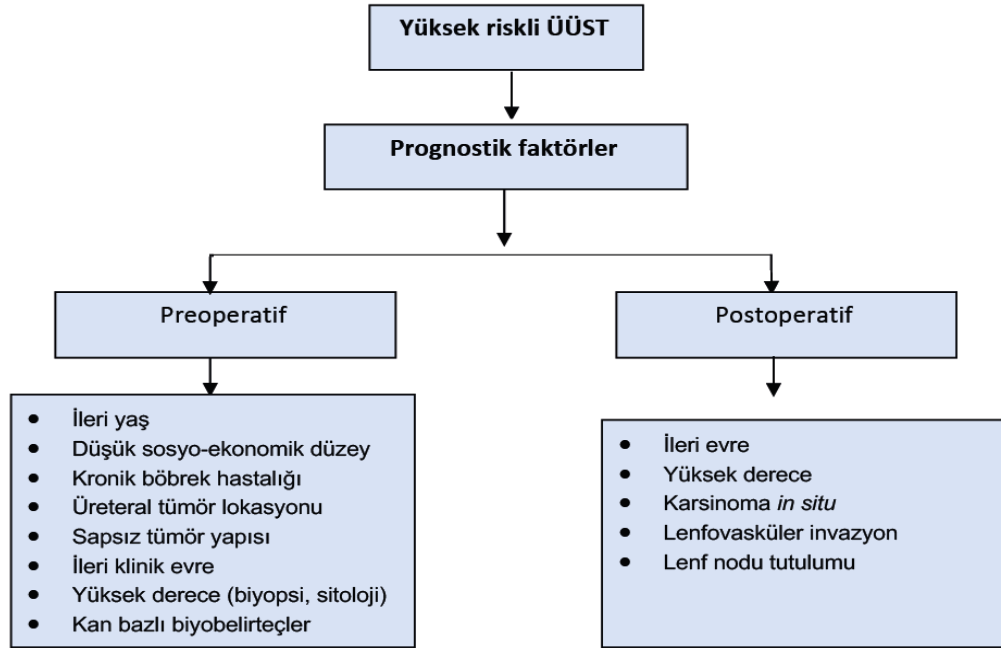


2.6.3.2. Yüksek Riskli Hastalık İçin Perioperatif Tahmin Araçları

Hangi hastada kasa invaze/organ sınırlı olmayan hastalık olduğunu tahmin etmeyi amaçlayan birkaç pre-RNÜ modeli vardır (157,158). Ameliyat öncesi

faktörlere ve ameliyat sonrası patolojik özelliklere dayanan prognostik nomogramlar mevcuttur (158, 159, 160). Hastalara perioperatif kemoterapinin uygulanması ve takibi konusunda danışmanlık yaparken kullanılabilir bu modellerde yer alan ana faktörler Tablo 3’te detaylandırılmıştır.

Tablo 3. Prognostik modelleri de içeren ÜÜST prognostik faktörleri



2.6.3.3. Mesane Nüksü

Mevcut verilerin bir meta-analizi, RNÜ’den sonra mesane rekürrensini önemli öngörücülerini belirlemiştir (155). Mesane nüksü riskinin artması için üç kategori belirlenmiştir:

1. Erkek cinsiyet, önceki mesane kanseri, sigara kullanımı ve ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığı gibi hastaya özel faktörler.
2. Ameliyat öncesi pozitif üriner sitoloji, tümör derecesi, ureter yerleşimi, çok odaklılık, tümör çapı, invaziv pT evresi ve nekroz gibi tümöre özgü faktörler (156).
3. Laparoskopik yaklaşım, ekstrevezikal mesane kafının çıkarılması ve pozitif cerrahi sınırlar gibi tedaviye özgü faktörler (155).

2.7. Tedavi Yöntemleri

2.7.1. Böbrek Koruyucu Cerrahi

Düşük riskli ÜÜST'ler için böbrek koruyucu cerrahi, radikal cerrahi ilişkili morbiditeleri (örn. Böbrek fonksiyon kaybı) onkolojik sonuçlardan taviz vermeden azaltır (161). Düşük riskli kanserlerde, sağkalım RNÜ'ye benzer olduğu için tercih edilen yaklaşımdır (162). Bu sebeple bu seçenek, kontralateral böbreğin durumu ne olursa olsun tüm düşük riskli hastalarda tartışılmalıdır. Ek olarak, ciddi renal yetmezliği ya da soliter böbreği olan seçilmiş yüksek riskli hastalarda da düşünülebilir.

2.7.2. Üreteroskopi

Klinik olarak düşük riskli hastalarda endoskopik ablasyon düşünülmelidir (163, 164). Pelvikalisyel tümörlerin yönetiminde fleksibl üreteroskop kullanışıdır (165). Hasta gerekenler hakkında bilgilendirilmeli ve ikinci bir tanısıl URS'ye (166), sıkı bir gözetime uyumlu olmalı, tam tümör rezeksiyonu veya destrüksiyonu gereklidir (166). Lazer kullanımının elektrokoter kullanımına üstünlüğü tartışılmalıdır. 59 renal ünite ile yapılan bir çalışmada iki teknik arasında fark gösterilememiştir (169). Postoperatif oluşabilecek tıkanıklıklar için stent yerleştirilmesi önerilmektedir (168). 46 hastaya üreteroskopik tedavinin uygulandığı bir çalışmada tümörsüzlük oranı % 69 olarak gösterilmiştir (169). Buna rağmen, risk sınıflaması ve tümör biyolojisi için suboptimal biyopsi ve görüntüleme performansı sebebiyle endoskopik yönetimde hastalık progresyonu riski vardır (167).

2.7.3. Perkütan Erişim

Renal pelvis içindeki düşük riskli ÜÜST'ler için perkütan yönetim düşünülebilir (170, 171) (KD: 3). Ayrıca fleksibl üreteroskop ile zor ulaşılan veya ulaşılamayan alt kaliksiyel sistemdeki düşük riskli tümörler için de kullanılabilir. Ancak bu yaklaşım yeni üreteroskoplardaki distal uç defleksiyonu gibi gelişmiş

endoskopik araçların ulaşılabilirliğine bağlı olarak daha az kullanılmaktadır (170, 171). Ek olarak perkütan erişimde tümör ekim riski bulunmaktadır (171).

2.7.4. Üreteral Rezeksiyon

Geniş kenarlı segmental üreteral rezeksiyon, derecelendirme ve evreleme için uygun örnek sağlarken ipsilateral böbreği de korur. Segmental üreteral rezeksiyon sırasında lenfadenektomi de yapılabilir (174). Proksimal üçte ikilik üreterin rezeksiyonu distale göre daha yüksek başarısızlık oranları ile ilişkilidir (173, 175).

2.7.5. Adjuvan Topikal Ajan

Endoskopik olarak tümörün komplet rezeksiyonu sonrası veya CIS varlığında antegrad BCG veya Mitomsin-C instilasyon tedavisi vermek mümkündür (176). 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 yayınlanan çalışmada rekürrens % 36 olarak bildirilmiştir (176). 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. Tek kol bir faz 3 çalışmasına göre renal pelvis ve kaliklere retrograd yolla uygulanan kemoablasyonda mitomisin içeren revers termal jel (UGN-101) instilasyonlarının, biyopsi ile kanıtlanmış 15 mm'den küçük ÜÜST olan 42 hastada (% 59) tam cevap oranları ile ilişkili bulunmuştur. En sık raporlanan advers etkiler; 71 hastanın 31'inde (% 44) üreterik stenoz, 23'ünde (% 32) üriner sistem enfeksiyonu, 21'inde (% 30) yan ağrısı ve 17'sinde (% 24) mide bulantısıdır. Yetmiş bir hastanın 19'unda (% 27) ilaç ilişkili veya prosedür ilişkili ciddi yan etkiler yaşanmıştır. Bu tedavi ile ilişkili hiç ölüm raporlanmamıştır (177).

2.7.6. Açık Radikal Nefroüretarektomi

Açık Radikal Nefroüretarektomi çeşitli insizyonlarla yapılabilen, böbrek ve

üreterin çıkarıldığı bir prosedürdür. Hangi yaklaşımın seçileceğini tümörün özellikleri, hastanın komorbiditesi, de etkiler. Tümör lokasyonu ile ilişkisiz olarak yüksek riskli ÜÜST'lerde, mesane cuff eksizyonu ile açık RNÜ standart tedavidir (178). Radikal nefroüretrektomi, tümör ekimini engelleyecek şekilde onkolojik prensiplerle uygun yapılmalıdır. 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.

2.7.7. Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi

Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi ÜÜS ÜK tedavisinde açık RNU seçeneğine alternatif olmuş bir tedavidir (179). 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 (180). Standart laparoskopik teknik el yardımcı teknik ile karşılaştırıldığında hastanede kalış ve analjezik kullanım oranları arasında fark bulunamamıştır (81). Laparoskopik RNU sonrası en önde gelen endişe ise lokal nüks ve port yerine ekimdir. Literatüre bakıldığında port yerine ekim bildirilen az sayıda hasta bilinmektedir (182,183). 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 (184). Çok merkezli ve yüksek hasta sayılı bir çalışmada laparoskopik yöntem, açık RNU ile kıyaslanabilen onkolojik sonuçlar vermektedir (185). Fakat bu çalışmayı değerlendirirken laparoskopik RNU yapılan grupta daha fazla düşük evreli tümörlerin olduğu göz önünde

bulundurulmalıdır.

2.7.8. Üreterektomi

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

2.7.8.1. 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 yapılabilir. 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 (181). Üreter orifisinin çıkartılması gerekliliğine benzer nedenlerle, eğer hastanın üreteroenterik anastomozu mevcutsa bu anastomoz operasyonun bir parçası olarak çıkartılmalıdır.

2.7.8.2. Endoskopik Üreterektomi

Üreter orifisinin transüretral rezeksiyonu (pluck): Litotomi pozisyonunda, üreter orifisinin çevresi perivezikal alana kadar rezeke edilir. Nefrektomi sırasında üreter distale kadar diseke edilerek, böbrekle beraber çıkartılır. İkinci bir insizyona gerek olmaması en önemli avantajdır. Balonlu kateter kullanılarak, balonun tümörün distalinde şişirilmesiyle idrar ile tümör ekilmesi engellenmeye çalışılmıştır (186). Onkolojik sonuçlarının açık tekniğe yakın olduğu belirtilse de yüksek dereceli tümörlerde artmış lokal rekürrens oranlarıyla ilişkilidir (187, 188).

İntusepsiyon (sıyırma) tekniği: Bu tekniğin birçok çeşidi tanımlanmıştır. Nefrektomi öncesi üretere retrograd bir katater 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 (189, 190).

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

Total laparoskopik teknik: Öncesinde orifis çevresi bugbee koter ile çizilerek, laparoskopi 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, retroperitoneal cerrahi sonrası skar, ilyak damarlarda anevrizma, endoskopik prosedürleri sınırlayan teknik sorunlardır (191, 192). Total laparoskopik teknik, pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda fistül ve ekstrasvazyon riskini azaltsa da canlı tümör ekimi en önemli sorundur (193). Bununla beraber, tümör ekimi ve yüksek mesane rekürrens oranları, bütün endoskopik yaklaşımlarda en önemli sınırlayıcı basamak olarak karşımıza çıkmaktadır (194, 110).

2.7.9. Lenf Nodu Disseksiyonu

Lenf nodu disseksiyonu şablonu kullanımının, hastanın sağkalımı üzerinde, çıkarılan LN sayısından daha büyük bir etkisi olması muhtemeldir (196). LND şablon temelli ve bütünlüğü kasa invaziv hastalığı olan hastalarda KSS'yi iyileştirir ve lokal nüks riskini azaltır (197). Klinik (198) ve patolojik olarak (199) nod negatif hastalarda dahi LND sağkalımı iyileştirir. İlerleyen tümör evresi ile LN metastazı

riski artar (200). LN metastazı riskinin düşük olması nedeniyle TaT1 ÜÜST vakalarında lenf nodu diseksiyonu gereksizdir (201-204), ancak ameliyat öncesi tümör evrelemesi yetersiz olduğu için yüksek riskli metastatik olmayan ÜÜST için RNÜ planlanan tüm hastalara şablon temelli bir LND önerilmelidir. LND için şablonlar tanımlanmıştır (197,205, 206).

2.7.10. Postoperatif Mesane İnstilasyonu

ÜÜST için RNÜ sonrası mesane nüksü oranı % 22-47'dir (203, 207). İki prospektif randomize çalışma (208,209) ve iki meta-analiz (210,211) ameliyattan 2-10 gün sonra tek bir intravezikal kemoterapi dozunun (mitomisin C, epirubisin) mesane tümörü nüksü riskini RNÜ sonrası ilk yıllarda azalttığını göstermiştir. İnstilasyondan önce, ilacın ekstrevasyonu ile ilgili herhangi bir endişe olması durumunda bir sistogram düşünülebilir. Mevcut kanıtlara dayanarak, bir perioperatif kemoterapi uygulamasının ötesindeki ek instilasyonlar intravezikal nüks riskini önemli ölçüde azaltmamaktadır (212). Böbrek koruyucu cerrahi sonrası intravezikal kemoterapi uygulamasının kullanımını destekleyen doğrudan bir kanıt bulunmama ile birlikte, tek doz kemoterapi bu durumda da etkili olabilir.

2.7. Takip

2.7.1. Mesane Rekürrensi

Mesane rekürrensi ÜÜS ÜK takibinde önemli konulardan biridir. % 15-45 gibi bir rekürrens oranı düşünüldüğünde mesane rekürrensini öngören parametreler daha da önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet, büyük tümör, üreteral tümör, mesane tümörü öyküsü, sigara hikâyesi Ki-67 over ekspresyonu gibi parametreler mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (61,213 154). Yüksek mesane rekürrensi sistoskopik takibi gerekli kılmaktadır. Özellikle ilk yıl üç ayda bir yapılmalıdır (169). Hastanın risk durumuna göre ilk yıldan sonra birkaç yıl altı aylık aralıklarda daha sonra ise yıllık sistoskopi kontrolleri yapılmalıdır.

2.7.2. 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 rekürrensini değerlendirilmesi için üst üriner sistemin endoskopik değerlendirilmesi gerekmektedir.

3. HASTALAR VE OLGULAR

1987-2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ÜÜS ÜK nedeniyle ameliyat edilen 226 hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tanı anında metastazı olan veya kasa invaze mesane kanseri hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek 210 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. 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 transüretal rezeksiyon ve/veya intravezikal BCG ile tedavi edildi. Metastazı olmayan kasa invaze mesane rekürrenslerine 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 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 görüntüleme 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 dışlandı. Mesane rekürrenssiz sağkalıma, kansere özgü sağkalıma ve genel sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı.

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 değer, ROC eğrisi ile en yüksek sensitivite, spesifiteyi veren değer 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 24 (1-324) ay, K/E oranı 44/166, ortalama ameliyat yaşı $62,5 \pm 11$ yıl 91 (% 43,3) hasta $<62,5$ yıl, 119 (% 56,7) hasta $>62,5$ yıl olarak bulundu. % 63,3 (133/210) hastada HN, % 35,2 (74/210) hastada ileri HN, % 62,9 (132/210) hastada sigara öyküsü, % 19,5 (41/210) hastada kasa invaze olmayan MT öyküsü mevcuttu. 140 (% 69,5) hasta hematüri, 27 (% 12,9) hasta yan ağrısı, 5 (% 2,4) hasta dizüri, 4 (% 1,9) hasta halsizlik olmak üzere hastaların 182 (% 86,7) 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 % 44,1'ü (78/177) A grubu, % 14,7'ü (26/177) B grubu, % 6,8'si (12/177) AB grubu, % 34,5'ü (61/177) 0 grubu ve % 86,1'i (149/173) Rhesus faktör antijeni (rh) pozitif olarak bulundu (Tablo 5). % 9,5 (20/210) hastada cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu. PCS olan hastaların hepsi yüksek dereceliydi.

Tablo 4. Hastaların genel özellikleri

Parametreler	Hasta, n (%)	
Yaş	<62,5	91 (43,3)
	>62,5	119 (56,7)
Cinsiyet	Kadın	44 (20,9)
	Erkek	166(79,1)
HUN	Yok	77(36,7)
	Minimal-orta	59(28,1)
	İleri	74 (35,2)
Semptom	Hematüri	140 (69,5)
	Yan ağrısı	27 (12,9)
	Dizüri	5 (2,4)
	Halsizlik	4 (1,9)
	MT takibinde	7 (5)
	İnsidental	13 (9)
	MT öyküsü	
Yok	169 (80,5)	
Var	41 (19,5)	
Sigara öyküsü	Yok	53 (37,1)
	Var	133 (62,9)

Tablo 5. Hastaların kan grubu dağılımı

	A	B	AB	0	Toplam
Rh +	67 (%88,2)	25(%96,2)	8 (%72,7)	30 (%28)	149 (%86,1)
Rh -	9 (%11,8)	1 (%3,8)	3 (%27,3)	10 (%9,3)	24(%13,9)
Toplam	76 (%43,9)	26(15)	11(%6,4)	60 (%34,7)	173(%100)

68 (% 33,5) hastaya laparoskopik, 135 (% 66,5) açık RNU ve mesane kaf eksizyonu yapıldı. 7 (% 3,3) hastaya ise distal üreterektomi yapıldı. RNU ve mesane kaf eksizyonu yapılan 201 hastanın 164'sine (% 81,6) açık, 37'sına (% 18,4) endoskopik üreter kaf eksizyonu yapıldı. 61 (% 30,) hastaya LND yapılırken 141 (% 69,8) hastaya LND yapılmadı. LND yapılanların % 27,8'inde (17/61) 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 6). 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 6. Tümör evre, derece ve yerleşim yeri gruplandırılması

	CIS	Sayı (n)	Noninvaziv	77 (% 36,7)
	T Evre	Ta		
T1		31		
T2		30		
T3		54		
T4		18		
Derece	G1	56	Düşük derece	74 (% 32,7)
	G2	19		
	G3	151	Yüksek derece	152 (% 67,3)
Yerleşim	Pelvis	112 (% 49,6)		
	Üreter ve pelvis	66 (% 29,2)		
	Üreter	48 (% 21,2)		

4.1. Komplikasyonlar

Ortalama hastanede yatış süresi $6,51 \pm 3,3$ (2-27) gün olarak bulundu. 184 (% 87,6) komplikasyon meydana gelmedi, 26 (% 7,1) hastada Clavien 1 ve üzeri komplikasyon meydana geldi (Tablo 7). Hiçbir hastada cerrahiye bağlı mortalite izlenmedi.

Tablo 7. Postoperatif 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar ve Clavien-Dindo sınıflaması

Clavien-Dindo sınıflaması	Sayı (%)	Açıklama	
0	184 (87,6)	Komplikasyon yok	
1	15 (7.1)	Yara yeri veya idrar yolu enfeksiyonu	
2	5 (2.4)	Kan transfüzyonu	
3	a	3 (1.4)	2 hastada pnömotoraks, 1 hastada mesaneden kaçak
	b	1 (0,5)	1 hasta kanama nedeniyle reoperasyon
4	a	2 (1)	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 8). Sadece ileri derece HN komplikasyon ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,034$).

Tablo 8. Tek değişkenli analizde komplikasyonla ilişkili faktörlerin incelenmesi

Parametreler		Komplikasyon		P
		Var	Yok	
Cinsiyet	E	% 11,4	% 88,6	0,424
	K	% 15,9	% 84,1	
Yaş	<62,5	% 8,8	% 91,2	0,167
	>62,5	% 15,1	% 84,9	
Sigara	Yok	% 16,7	% 83,3	0,147
	Var	% 9,8	% 90,2	
HN	Yok	% 9,1	% 90,9	0,271
	Var	% 14,3	% 85,7	
İleri HN	Yok	% 8,8	% 91,2	0,034*
	Var	% 18,9	% 81,1	
Mesane tümörü öyküsü	Yok	% 14	% 86	0,536
	Var	% 10,3	% 89,7	
Cerrahi	Açık	% 13,3	% 86,7	0,273
	L/S	% 8,8	% 91,2	
	DÜ	% 28,6	% 71,4	
Yerleşim	Üreter	% 15,4	% 84,6	0,588
	Pelvis	% 10,3	% 89,7	
Tümör sayısı	Tek	% 13,1	% 86,9	0,704
	Multiple	% 11,4	% 88,6	
CIS	Yok	% 11,8	% 88,2	0,548
	Var	% 16,7	% 83,3	
LND	Yapılmadı	% 12,6	% 87,4	0,982
	Yapıldı	% 12,7	% 87,3	
Cerrahi sınır	Negatif	% 11,6	% 88,4	0,284
	Pozitif	% 20	% 80	
T evresi	İnvaziv	% 15	% 85	0,124
	Noninvaziv	% 7,8	% 92,2	

4.2. Mesane Rekürrensi

Takipte 69 (% 31,4) hastada mesane rekürrensi görüldü. % 13'ü (9/69) 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 ortanca 9 (3-133) ay sonra mesane rekürrensi gelişmiştir. Hasta yaşının yüksek olması (>62,5), mesane tümörü öyküsü, tümörün üreter yerleşimi, tümör sayısı, cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek dereceli tümör varlığı tek değişkenli analizde mesane rekürrenssiz sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur.(sırasıyla, p=0,018, p<0,001, p=0,001, p=0,01, p<0,018, p<0,001). (Tablo 9).Çokdeğişkenli analizde yüksek dereceli tümör ve üreter yerleşimli tümörler ile mesane rekürrenssiz sağkalım arasında ilişki bulunmuştur (Tablo 10)

Tablo 9. Mesane rekürrenssiz sağkalımı etkileyen faktörlerin tekdeğişkenli analiz sonuçları

	p
İleri HN, var	0,177
MT öyküsü, var	<0,001*
Yerleşim yeri, üreter	0,001*
Adjuvan KT, var	0,112
CIS, var	0,628
Tümör sayısı, multiple	0,001*
T evresi, ≥T1	0,389
Derece, yüksek	<0,001*
CS, pozitif	0,018*
Yaş	0,018*
Cinsiyet	0,599

Tablo 10. Mesane rekürrenssiz sağkalımı etkileyen faktörlerin çokdeğişkenli analiz sonuçları

	p	HR (% 95 CI)
MT öyküsü, var	0,283	
Yerleşim yeri, üreter	0,005*	2,163 (1,268-3,692)
CIS, var	0,387	
Tümör sayısı, multiple	0,296	
Derece, yüksek	0,016*	1,539 (1,084-2,183)
CS, pozitif	0,456	
Yaş	0,078	

4.3. Sağkalım

Hastaların % 23,9'u (54/210) hastalık nedeniyle, % 11,9'si ise hastalık dışında başka bir nedenle olmak üzere % 36,8'si kaybedilmiştir. 5 yıllık genel sağkalım % 63,9 olarak bulunmuştur.

Yaş (p=0,003), ileri HN (p<0,001), MT öyküsü (p<0,001), 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=0,280), sigara (p=0,953), yerleşim yeri (p=0,089), HN (p=0,159), adjuvan kemoterapi (p=0,018), yapılan cerrahi (p=0,913), tanı anında mesane tümörü (p=0,547), tümör sayısı (p=0,128), CIS (p=0,236), LND (p=0,054), komplikasyon (p=0,257), mesane rekürrensi (p=0,754), rh (p=0,052) ve kan gruplarının sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır (Tablo 11). Çok değişkenli analiz yapıldığında ise yaş, ileri hidronefroz, derece ve cerrahi sınır durumu genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, p=0,003, p=0,048, p=0,003, p<0,001) (Tablo 12).

Tablo 11. Genel sağkalım (GS) ve kansere özgü sağkalım (KÖS) etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizde incelenmesi

Parametreler		GS	P	KÖS	P
Cinsiyet	E	%62,5	0,280	%66,3	0,645
	K	%58,8		%59,6	
Sigara	Yok	%62,2	0,953	%57,9	0,185
	Var	%62,4		%68,3	
HN	Yok	%63,9	0,159	%64	0,838
	Var	%61,2		%66,8	
İleri HN	Yok	%68,8	<0,001*	%71	0,009*
	Var	%43,2		%49,2	
Mesane tümörü öyküsü	Yok	%71	<0,001*	%73,1	<0,001*
	Var	%30		%32,4	
Yaş	<62,5	%66,7	0,003*	%71,4	0,09
	>62,5	%57,2		%65,8	
Adjuvan KT	Yok	%63,3	0,018*	%70	0,003*
	Var	%38,4		%38,4	

Tablo 11. (Devamı) Genel sağkalım (GS) ve kansere özgü sağkalım (KÖS) etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizde incelenmesi

Parametreler		GS	P	KÖS	P
Cerrahi	Açık	%60,9	0,913	%68,3	0,836
	L/S	%70,1		%71,3	
	DÜ	%80		%80	
Yerleşim	Üreter	%46,3	0,089	%52,5	0,01*
	Pelvis	%74,8		%81,7	
Tanıda mesane tümörü	Yok	%62,3	0,547	%68,6	0,584
	Var	%51,4		%66,8	
Tümör sayısı	Tek	%67	0,128*	%76,5	0,034*
	Multiple	%46,5		%48,5	
CIS	Yok	%66,3	0,236	%70,3	0,305
	Var	%41,9		%48,9	
LND	Yapılmadı	%66,3	0,054	%74,1	0,006*
	Yapıldı	%44		%54,7	
Cerrahi sınır	-	%66,7	<0,001*	%75,1	<0,001*
	+	%0		%0	
Grade	1/2	%80,3	<0,001*	%96,6	<0,001*
	3	%51,5		%55,1	
T evresi	İnvaziv	%81,5	<0,001*	%55	<0,001*
	Noninv.	%50,7		%93,4	
Komplikasyon	Yok	%63,4	0,257	%68,5	0,431
	Var	%48,7		%60,8	
Mesane rekürrensi	Yok	%63	0,754	%71,5	0,825
	Var	%53,7		%66,2	
Rh	-	%82,4	0,052	%83,7	0,036*
	+	%49		%59,7	
Kan grubu	A	%54	0,311	%62,1	0,399
	Diğer	%54,8		%67,8	
	B	%47,1	0,375	%64,3	0,936
	Diğer	%58,4		%65,5	
	AB	%51,4	0,220	%68,6	0,563
	Diğer	%57,4		%65	
	0	%65,1	0,409	%69,2	0,657
Diğer	%51,7	%63			

Tablo 12. Genel sağkalım çok değişkenli analizi sonuçları

Parametreler	P	HR (% 95 CI)
Yaş, >62,5	0,003*	2,154 (1,298-3,575)
MT öyküsü, var	0,154	
İleri HN, var	0,048*	1,803 (1,005-3,234)
Adjuvan Kemoterapi, yok	0,398	
T evresi, \geq T1	0,065	
Derece, yüksek	0,003*	1,481 (1,039-2,11)
CS, pozitif	<0,01*	4,999 (2,251-14,103)

Tablo 13. Kansere özgü sağkalım çok değişkenli analiz sonuçları

Parametreler	P	HR (%95 CI)
İleri HN, var	0,172	
MT öyküsü, var	0,034*	2,129 (1,057-4,29)
Yerleşim yeri, ureter	0,284	
Adjuvan KT, var	0,573	
Tümör sayısı, multiple	0,483	
T evresi, \geq T1	0,603	
Derece, yüksek	0,019*	2,129 (1,057-4,29)
CS, pozitif	<0,001*	4,663 (2,074-10,475)
RH	0,064	
Lenf nodu diseksiyonu	0,88	

20 hastada PCS mevcuttu. PCS olan hastalarda ortanca rekürrens süresi 6 (3-31) ay, ortanca ölüm süresi ise 14 (3-31) ay olarak bulundu. 3 hastada metakron ÜS 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 kaybedildi. 54 hastanın 20'sine 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.

5 yıllık kansere özgü sağkalım % 67,7 olarak bulunmuştur. İleri HN ($p=0,009$), MT öyküsü ($p<0,001$), tümör yerleşimi ($p=0,01$), tümör evresi ($p<0,001$), tümör derecesi ($p<0,001$), Rh ($p=0,036$), adjuvan KT ($P=0,03$), Lenf nodu diseksiyonu ($p=0,06$) ve PCS ($p<0,001$), tek değişkenli analizde kansere özgü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Yaş ($p=0,09$), cinsiyet ($p=0,645$), sigara öyküsü ($p=0,185$), komplikasyon ($p=0,431$), yapılan cerrahi ($p=0,836$) CIS ($p=0,305$) ile kansere özgü sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çok değişkenli analizde; mesane tümör öyküsü, tümör derecesi ve PCS KÖS ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,034$, $p=0,019$, $p<0,001$) (Tablo 13).

5. TARTIŞMA

Ürotelyal karsinomlar, gelişmiş ülkelerde en sık görülen 6. kanser türüdür (1). Mesane ve üretra gibi alt üriner sistem ile pyelokaliksiyel sistem ve üreter gibi üst üriner sistemde ortaya çıkabilirler. Mesane tümörleri, Ürotelyal Karsinomların % 90-95'ini oluşturarak en yaygın üriner sistem maligniteleridir (51).

Pyelokaliksiyel tümörler, üreteral tümörlere göre yaklaşık iki kat daha yaygındır ve multifokal tümör görülme sıklığı % 10-20 arasındadır (5). Üst üriner yolda eşlik eden carcinoma in situ olma olasılığı % 11 ile % 36 arasında değişirken, vakaların % 17'sinde eşzamanlı mesane kanseri gözlemlenebilir (1).

Tedavi sonrasında Üst Üriner Sistem Tümörleri (ÜÜST) hastalarında mesanede rekürrens görülme sıklığı % 2-5 arasında değişirken, tanı anındaki tümör derecesine göre kontralateral üst üriner sistemle karşılaştırıldığında % 22-47 arasında değişen oranlarda bulunmaktadır (8). Bazı yeni çevresel faktörler ÜÜST gelişimine eklendi (16). Bu faktörlerin nedensel rolünü destekleyen yayınlanmış kanıtlar sigara içimi ve aristoloşik asit dışında güçlü değil. Tütün tüketimi ÜÜST gelişmesinin rölatif riskini 2,5'tan 7,0'a çıkarmaktadır. 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. Çok odaklı, yüksek dereceli, büyük 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. Cerrahi sonrası takiplerde nüks ve ölüm riski değişiklik göstermektedir (266). Özellikle radikal nefroüretrektomi sonrasında sorunsuz bir takip ve sağkalım arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır (111). Metakron mesane tümörlerinin zamanla artan olasılığı nedeniyle, lokal nükslerin ve uzak metastazların tespiti için düzenli bir takip şarttır. Takip rejimleri genellikle sistoskopi ve idrar sitolojisi üzerine dayanmaktadır (267). Mesane nüksü uzak bir nüks olarak kabul edilmemelidir.

Böbrek koruyucu cerrahi uygulandığında, ipsilateral Üst Üriner Tümörlerin (ÜÜT) hastalık nüksü (165) ve 5 yıldan sonraki renal nüfuzlu üreterektomiye ilerleme riski yüksek olduğu için dikkatli ve uzun süreli bir takip gerekmektedir (268). Endoürolojik gelişmelere rağmen, böbrek koruyucu tedavi sonrası takip zor ve sıklıdır ve tekrarlanan endoskopik işlemleri içerebilir. Böbrek koruyucu cerrahi sonrası takip, mesane kanseri takibi gibi, primer endoskopik tedaviyi takiben 6-8 hafta içinde erken tekrarlanan (second look) üreteroskopiye içermesi önerilmiştir, ancak henüz rutin bir uygulama değildir.

5.1. Mesane Rekürrensi

ÜÜS ÜK nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda mesane rekürrensi % 5-% 53 oranında görülmektedir (213). 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 (214). 2014 yılında yayınlamış bir derlemede; kadın cinsiyet, üreter yerleşimli tümör, düşük evre (Tis, Ta, T1), MT öyküsü ve artmış tümör boyutu (>3 cm) mesane rekürrensiyle ilişkili faktörler olarak gösterilmiştir (213). Kasa invaze veya yüksek dereceli mesane tümörü olan hastaların dahil edilmediği 1261 hastalık çalışmada mesane rekürrensiyle ilişkili faktörler araştırılmıştır (94). Bu çalışmada yaş, kadın cinsiyet, üreteral yerleşim, MT öyküsü, laparoskopik RNU, üreter alt ucunun endoskopik veya ekstravezikal 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 (215). Xylinas ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içiyor olmak ve uzun süreli çok sayıda içmek (≥ 20 yıl, ≥ 20 adet) artmış mesane rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (94).

Bizim çalışmamızda hastaların % 31,4'inde (69/210) mesane rekürrensi gelişmiş olup bunların % 13'ü (9/69) yüksek dereceli tümörler olarak bulunmuştur.

Mesane rekürrenslerinin % 68,1'i (47/69) ilk iki yıl içinde meydana gelmiştir. Sadece üç hastada kasa invaze mesane rekürrensi gelişmiştir.

Yüksek tümör derecesi ve üreter yerleşimli tümörler mesane rekürrensini artıran bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Bir diğer önemli bulgu ise mesanede rekürrens gelişmesinin genel, kansere özgü 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. Komplikasyonlar

90 hastalık açık RNU serisinde postoperatif 30 gün içindeki komplikasyon oranı % 40, bu komplikasyonların üçte birinin ise Clavien 3 ve üzeri olduğunu belirtilmiştir (216). Çok merkezli bir çalışmada açık, laparoskopik ve robotik RNU intraoperatif komplikasyon oranları % 4, % 4 ve % 2 olarak verilmiştir (217). 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 ≥ 78 yaş yüksek komplikasyon oranıyla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda % 7,1 (26/210) hastada en az Clavien 1 ve üzeri komplikasyon geliştiği görülmüştür. Sadece 6 (% 2,8) 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 ile ilgili data bulunmamaktadır ve ameliyat süresinin komplikasyonla olan ilişkisi araştırılmamıştır.

5.3. Sağkalım

5.3.1. Preoperatif Faktörler

13 merkezden 1453 RNU yapılan hastanın yer aldığı retrospektif çalışmada yaş ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır (218). Bu çalışmada hastaların >60 yaş olması kötü genel sağkalım, >80 yaş olması kötü kansere özgü sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Fakat çalışmada ileri yaşın daha infiltratif tümör özellikleriyle ilişkili olduğu ve >70 yaş grubunda daha fazla LND yapıldığı, daha fazla adjuvan kemoterapi aldığı unutulmamalıdır. 1169 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 (219). Bu çalışmada artmış yaş ile kötü ASA ve ECOG skoru, üreter yerleşim, mesane tümörü öyküsü ve kadın cinsiyet ilişkili bulunmuştur. 472 Hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ileri yaş, birden fazla mesane tümörü rekürrensi, kısa sürede nüksün kısa kansere özgü sağkalımla ilişkilendirildi (220).

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 (221, 222). 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 (9). 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 (223, 224). Bu konu ÜÜS ÜK için de araştırılmıştır. 268 hastalık bir çalışmada kadın yaşı, yaş bağımlı olarak kötü

onkolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (225). Kadınlar premenopazal ve postmenopozal olarak ayrılmış; 59 ve üzeri yaş grubundaki kadınların aynı yaş grubundaki erkeklere oranla daha kötü kansere özgü mortalite oranlarının olduğu bildirilmiştir. 1363 RNU yapılan hasta içeren çalışmada cinsiyetin kansere özgü sağkalım ve hastalık rekürrensi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (226). 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 (9). Bu çalışmada da RNU yapılan yaşlı 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 mesanede olduğu gibi sigara önemli bir faktördür (229, 230). Aynı zamanda sigara içen hastalar içmeyenlere göre 5 yıl, günlük ≥ 20 adetten fazla içenler ise daha az içenlere göre 6,5 yıl erken ÜÜS ÜK tanısı aldığı gösterilmiştir (231). Tanı anında sigara içmenin, 20 yıldan daha uzun süredir günlük ≥ 20 adetten fazla sigara içmenin kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (232). 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, ureter lokalizasyonu, sesil büyüme paterni, yüksek T evresi ve tümör derecesi ile ilişkili bulunmuştur (233). 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

(234). 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 (41). 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 (50).

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 (235). Ülkemizden yayınlanan 290 hastalık çalışmada da benzer şekilde RH ve kan grubunun sağkalım sonuçlarına etkisi bulunamamıştır (236). 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.

Benzer klinik ve patolojik özellikleri olan 109 hastalık açık ve laparoskopik RNU karşılaştıran çalışmada her iki teknik arasında onkolojik sonuçlar açısından fark gösterilmemiştir (237). Benzer şekilde literatür incelendiğinde her iki teknik arasında onkolojik sonuçlar için anlamlı fark göstermeyen birçok çalışma mevcuttur (238). 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 rekürrenssiz sağkalımla ilişkili bulunmuştur (239). 40 açık, 40 laparoskopik RNU'nun randomize edildiği bir çalışmada laparoskopik grup daha az kanama oranları ve daha kısa hastanede kalış süresiyle ilişkili bulunmuştur (240). 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.

20.000'den fazla hastayı kapsayan yakın tarihli büyük bir meta-analizinde de doğrulanmıştır. Açık veya laparoskopik RNU uygulanan hastalar arasında 2-5 yıllık nüksüz sağkalım, kansere özgü sağkalım veya genel sağkalım açısından hiçbir fark bulunmamıştır (241).

Laparoskopik yaklaşımın diğer üzerinde durulması gereken sonucu ise port yerine tümör ekimidir (242, 243). Özellikle büyük, invaziv tümörlerde laparoskopik teknik etkinliğini tam olarak kanıtlamış değildir (182).

ÜÜS ÜK için bir diğer önemli nokta endoskopik ve nefron koruyucu cerrahilerdir. Bir çalışmada 134 distal üreterektomi, 128 RNU ve 42 endoskopik cerrahi sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma yayınlanmıştır (244). 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, 68 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 üreterektomi yapılan hastaların sayılarının açık yapılanlara oranla çok daha az olduğu göz önüne alınmalıdır.

LND RNU'nun bir parçası olarak önerilmektedir (245). 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 (245). 269 hastalık çalışmada da lenf nodu tutulumunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (246). Bizim çalışmamızda ise sadece 61 (% 30) hasaya LND yapıldı ve bunların % 27,8'i (17/61) 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 (247). Benzer sonuç 86 hastalık bir çalışmada da gösterilmiştir (248). Fakat tümör yerleşimin onkolojik sonuçlara etkisi tartışmalı bir konudur. 1249 hastalık bir çalışmada tümör yerleşiminin kanser rekürrensine ve kansere özgü sağkalıma etkisinin olmadığı bildirilmiştir (249). Benzer sonuç 324 hastalık çalışmada da belirtilmiştir (237). Bizim çalışmamızda üreter yerleşimli tümör tek değişkenli analizde rekürrenssiz, 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. 2492 hastanın incelendiği çalışmada tümör multifokalitesi; MT öyküsü, lenf nodu tutulumu, üreter yerleşimi, ileri evre, yüksek derece, sesil büyüme paterni ve LVİ ile ilişkili bulunmuştur (250). Bu çalışmada tümör multifokalitesinin progresyon ve kansere bağlı ölüm üzerine etkisini bulunmamıştır. Fakat 1529 organa sınırlı ÜÜS ÜK olan hastalar değerlendirildiğinde multifokal tümör daha çok progresyon ve kansere bağlı ölümle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda birden fazla tümörü olan hastalarda azalmış rekürrenssiz 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 % 46,5'sinde (97/210) birden fazla tümör mevcut olduğu vurgulanmalıdır.

Tümör T evresi ana prognostik faktördür (81,88,178,251). Bizim çalışmamızda tümör evresi yüzeysel (CIS/pTa) ve invaziv (pT1/2/3/4) olarak gruplandırıldı. İnvaziv tümörü varlığı genel, kansere özgü ve rekürrenssiz kötü

sağkalım sonuçları için bağımsız bir faktör olarak bulundu. Bir diğer önemli prognostik faktör ise tümör derecesidir (109-111). Bizim çalışmamızda tümör derecesi tek değişkenli ve çok değişkenli analizde her iki sağkalım parametresi için risk faktörü olarak bulunmuştur.

2004 ve 2016 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 7852 hastalık bir çalışmada eş zamanlı CIS varlığı bağımsız kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (146,147). 1387 hastalık çalışmada eş zamanlı CIS varlığı yüksek evre ve derece, MT öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (252). 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 (253). Fakat bazı çalışmalarda cerrahi sınır pozitifliği bağımsız prognostik faktör olarak gösterilememiştir (246, 197). Bunun nedeni olarak cerrahi sınır pozitifliklerinin seriler arasındaki oransal farkları olabilir. Bizim serimizde % 20 (42/140) 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. (254). 261 hastayı içeren bir çalışmada radikal nefroüretrektomiden sonraki 90 gün içinde başlatılan adjuvan gemsitabin-platin kombinasyon kemoterapisi verilmiş ve hastaliksız sağkalımda önemli bir iyileşme bildirilmiştir (255). Benzer bir çalışmada, 140 AK alan 487 AK almayan yüksek riskli (T3 veya T4 veya N+ veya M+) gruplar

arasında sağkalım farkı izlenmemiştir (256). RNU yapılan ve LN pozitifliği olan hastaları değerlendiren retrospektif bir çalışmada 45 AK verilmiş, 29 AK verilmemiş hasta karşılaştırılmıştır (257). 5 yıllık kansere özgü sağkalım AK grubunda % 42,5 bulunurken AK almayan grupta % 12,5 bulunmuştur. Çok değişkenli analizde AK'ninkansere özgü sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı belirtilmiş fakat rekürrensiz sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. 60 AK verilen, 111 verilmeyen toplam 171 T3N0M0 hastanın incelendiği çalışmada AK alan grubun daha iyi kansere ve rekürrensiz sağkalım oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (258).

Bizim çalışmamızda % 6,6 (12/210) hastaya AK verilmiş olup tek değişkenli analizde AK alan grubun daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Fakat AK çok değişkenli analizde genel ve kansere özgü 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 14'de yüksek hasta sayılı çalışmalarda çok değişkenli analizde anlamlı kansere özgü mortaliteyi etkileyen faktörler belirtilmiştir.

Tablo 14. Bazı çalışmalardaki kansere özgü sağkalımla ilişkili parametreler

Kaynak	Hasta sayısı	Kansere özgü ve sağkalıma etkili parametreler	Özellik
Bolenz (262)	432	T4 (T2 ile karşılaştırılmıştır), LVİ, LN dansitesi (% 30)	Hepsine LND yapılmış % 31 (1325/432) pLN+ Çok merkezli
Gopal Sharma (259)	35714	Cerrahi sınır, nekroz, evre, derece, yerleşme yeri, lenf nodu durumu, lenfovasküler invazyon (LVI), karsinoma in situ (CIS), multifokalite	Çok merkezli Non-metastatik
Li-Jen Wang (261)	1120	İleri yaş+ Erkek cinsiyet+ Yüksek klinik evre+	Non-metastatik
Roupret (263)	2371	≥T1 ve Tis, pLN+, LVİ Sesil patern, Yüksek derece, CIS, Yaş	Çok merkezli
Benoit Peyronnet(260)	7554	Mesane kaf eksizyonu yapıldı, >T3,T4 TM açık daha iyi prognoz	Çok merkezli Açık ve laparoskopik karşılaştırılmış
Cha (264)	1273	Yaş, ≥T3, Nx/N1,LVİ Sesil patern	Çok merkezli NAK dışlanmış
Jeldres (265)	2959	T evre, Yüksek derece, pLN+	Çok merkezli
Mevcut çalışma	210	≥T1,Yüksek derece, PCS,mesane tm öyküsü	Non-metastatik

6. SONUÇ

ÜÜS ÜK yapılan hastalarda en önemli konulardan biri mesane rekürrensidir. Standart tedavi yöntemi olan açık radikal nefroüretrektomi ile beraber güncel cerrahi yaklaşımlar olan laparoskopi ve robotik tedavi yöntemleri ile güvenle tedavi edilebilir. Seçili hasta gruplarında böbrek koruyucu cerrahi de önerilebilir. Yüksek tümör evresi olan ve ileri hidroüreteronefrozu hastalarda operasyon sırasında komplikasyon görülme riski artmaktadır.

Yüksek dereceli tümörü olan veya mesane tümörü hikayesi olan hastalarda mesane rekürrensi daha sık görülmektedir. Bu hastalar özellikle postoperatif ilk iki yıl daha dikkatli takip edilmelidir. Yüksek tümör evresi ve derecesi, tanı anında ileri hidronefrozu olan, multipl yerleşimli tümörler, pozitif cerrahi sınırlı hastalar kansere bağlı ölüm için bağımsız riskfaktörleridir. Tümör cerrahisi yaparken tümörü temiz cerrahi sınırla çıkarmak ÜÜS ÜK hastaları için önemli bir cerrahi hedef olmalıdır. Patoloji raporunda PCS olan, lenf nodu tutulumu olan hastalar daha erken aralıklı kontrole çağırılmalıdır. Postoperatif dönemde bu risk faktörüne sahip hastalar nüks açısından daha dikkatli takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71: 7.
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. Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 2017. 35:379.
6. Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 141.
7. Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol*, 2017. 197: 1208.
8. Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2010. 57: 963.
9. Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481.

10. Holmang S, Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. *Cancer*. 2004;101 (4):741-7.
11. Petkovic SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. *The Journal of urology*. 1975;114 (6):858-65.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Zaitso, M., et al. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*,2017. 48: 36.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. Fadl-Elmula I. Chromosomal changes in uroepithelial carcinomas. *Cell & chromosome*. 2005;4:1.
28. Umar, A., et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96: 261.
29. Therkildsen, C., et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol*, 2018. 12: 1286.
30. Roupret, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *EurUrol*, 2008. 54: 1226.
31. Ju, J.Y., et al. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2018. 42: 1549.
32. Metcalfe, M.J., et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2018. 199: 60.
33. Pradere, B., et al. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 48.
34. Audenet, F., et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patientspecific risk identification tool. *BJU Int*, 2012. 110: E583.
35. Gayhart, M.G., et al. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2020. 154: 792.

36. Schneider, B., et al. Loss of Mismatch-repair Protein Expression and Microsatellite Instability in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Clinicopathologic Implications. *Clin Genitourin Cancer*, 2020.18: e563.
37. Ito, T., et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol*, 2020. 50: 80.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguete-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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.

52. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801.
53. Subiela, J.D., et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2020. 46: 1989.
54. Brierley, J.D., et al. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. 2016.
55. Moch H, H.P., et al. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Fourth edition. 2016, Lyon
56. Sauter, G., et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias, In: *WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. 2004, IARC Press: Lyon.
57. Fujii, Y., et al. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell*, 2021. 39: 793.
58. Inman, B.A., et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer*, 2009. 115: 2853.
59. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 218.
60. Baard, J., et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr Opin Urol*, 2021. 31: 354.
61. 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.
62. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.
 63. Janisch, F., et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2020.38: 1165.
 64. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495.
 65. Millán-Rodríguez, F., et al. Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract. *Eur Urol*, 1999. 35: 318.
 66. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330.
 67. Razavi, S.A., et al. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Acad Radiol*, 2012. 19: 1134.
 68. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
 69. Rosenthal DL, W.E., et al. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. 2016, Switzerland.
 70. Witjes, J.A., et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol*, 2010. 57: 607.

71. Messer, J., et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2011. 108: 701.
72. Malm, C., et al. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scand J Urol*, 2017. 51: 137.
73. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904.
74. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.
75. Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*, 2009. 181: 524.
76. Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*, 2009. 181: 524.
77. McHale, T., et al. Comparison of urinary cytology and fluorescence in situ hybridization in the detection of urothelial neoplasia: An analysis of discordant results. *Diagn Cytopathol*, 2019. 47: 282.
78. Rojas, C.P., et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1696.
79. Subiela, J.D., et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2020. 46: 1989.

80. Smith, A.K., et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*, 2011. 78: 82.
81. Clements, T., et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol*, 2012. 26: 398.
82. Brien, J.C., et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 69.
83. Sharma, V., et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 206: 558.
84. Bus, M.T., et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol*, 2015. 29: 113.
85. Knoedler, J.J., et al. Advances in the management of upper tract urothelial carcinoma: improved endoscopic management through better diagnostics. *Ther Adv Urol*, 2018. 10: 421.
86. Breda, A., et al. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio((R))) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 954.
87. Kim, H.S., et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 7464.

88. Collà Ruvolo, C., et al. Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2020.
89. Mori, K., et al. Differential Effect of Sex on Outcomes after Radical Surgery for Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 58.
90. Matsumoto, K., et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*, 2011. 108: E304.
91. Simsir, A., et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 1039.
92. Rink, M., et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2013. 63: 1082
93. Shigeta, K., et al. A Novel Risk-based Approach Simulating Oncological Surveillance After Radical Nephroureterectomy
94. Xylinas, E., et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2014. 114: 56.
95. Waldert, M., et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int*, 2010. 105: 812-96.
96. 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.

97. 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.
98. 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.
99. Berod, A.A., 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 Int*, 2012. 110: E1035.
100. Carrion, A., et al. Intraoperative prognostic factors and atypical patterns of recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with laparoscopic radical nephroureterectomy. *Scand J Urol*, 2016. 50: 305.
101. Yeh, H.C., et al. Interethnic differences in the impact of body mass index on upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2021. 39: 491.
102. Vartolomei, M.D., et al. Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. *World J Urol*, 2018. 36: 1019.
103. Mori, K., et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2020. 38: 315.
104. Liu, J., et al. The prognostic significance of preoperative serum albumin in urothelial carcinoma: asystematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*, 2018. 38.

105. Soria, F., et al. Prognostic value of the systemic inflammation modified Glasgow prognostic score in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) treated with radical nephroureterectomy: Results from a large multicenter international collaboration. *Urol Oncol*, 2020. 38: 602.e11.
106. Mori, K., et al. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. *Urol Oncol*, 2020. 38: 601.e17.
107. Xu, H., et al. Pretreatment elevated fibrinogen level predicts worse oncologic outcomes in upper tract urothelial carcinoma. *Asian J Androl*, 2020. 22: 177.
108. Clements, T., et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol*, 2012. 26: 398.
109. Mbeutcha, A., et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol*, 2017. 35: 337.
110. van Doeveren, T., et al. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int*, 2021. 128: 343.
111. Rosiello, G., et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. *J Surg Oncol*, 2020. 121: 1154.
112. Yafi, F.A., 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 Int*, 2012. 110: E7.
113. Kaczmarek, K., et al. Survival differences of patients with ureteral versus pelvicalyceal tumours: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*, 2021. 17: 603.

114. Williams, A.K., et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1161.
115. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495.
116. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621.
117. Foerster, B., et al. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 272.e1.
118. Mori, K., et al. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 1075.
119. Zamboni, S., et al. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. *BJU Int*, 2019.
120. Yu, J., et al. Impact of squamous differentiation on intravesical recurrence and prognosis of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Ann Transl Med*, 2019. 7: 377.
121. Pelcovits, A., et al. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. *World J Urol*, 2020. 38: 1243.
122. Roscigno, M., et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 776.

123. Raza, S.J., et al. Lymph node density for stratification of survival outcomes with node positive upper tract urothelial carcinoma. *Can J Urol*, 2019. 26: 9852.
124. Roupret, M., 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. *J Urol*, 2013. 189: 1662
125. Nazzani, S., et al. Rates of lymph node invasion and their impact on cancer specific mortality in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2019. 45: 1238.
126. Lughezzani, G., et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 75: 118.
127. Liu, W., et al. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*, 2019. 2019: 7386140.
128. Kikuchi, E., et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 612.
129. Novara, G., et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol*, 2010. 57: 1064.
130. Godfrey, M.S., et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int*, 2012. 110: 798.
131. Samaratunga, H., et al. Data Set for the Reporting of Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter-Nephroureterectomy and Ureterectomy

Specimens: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol*, 2019. 43: e1

132. Colin, P., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 3613.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Lughezzani, G., et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 100.
139. Scarpini, S., et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol*, 2012. 30: 182.

140. Zigeuner, R., et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*, 2010. 57: 575.
141. Seitz, C., et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol*, 2010. 184: 1895.
142. Martini, A., et al. Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2019.
143. Singla, N., et al. Pathologic stage as a surrogate for oncologic outcomes after receipt of neoadjuvant chemotherapy for high-grade upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2020. 38: 933.e7.
144. Remzi, M., et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int*, 2009. 103: 307.
145. Liu, H.Y., et al. The Prognostic Impact of Tumor Architecture for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Weighted Analysis. *Front Oncol*, 2021. 11: 613696.
146. Gao, X., et al. Concomitant carcinoma in situ as a prognostic factor in the upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2020. 38: 574.
147. Redrow, G.P., et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. *J Urol*, 2017. 197: 287.
148. Rink, M., et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 188: 398.

149. Roscigno, M., et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCCstage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int*, 2012. 110: 674.
150. Roupret, M., et al. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*, 2014. 66: 181.
151. Seisen, T., et al. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 155.
152. Foerster, B., et al. Pretreatment Risk Stratification for Endoscopic Kidney-sparing Surgery in Upper Tract Urothelial Carcinoma: An International Collaborative Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 507.
153. Katayama, S., et al. Accuracy and Clinical Utility of a Tumor Grade- and Stage-based Predictive Model in Localized Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus*, 2021
154. Marcq, G., et al. Novel Classification for Upper Tract Urothelial Carcinoma to Better Risk-stratify Patients Eligible for Kidney-sparing Strategies: An International Collaborative Study. *Eur Urol Focus*, 2021.
155. Seisen, T., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2015. 67: 1122.
156. Zhang, X., et al. Development and Validation of a Model for Predicting Intravesical Recurrence in Organ-confined Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients after Radical Nephroureterectomy: a Retrospective Study in One Center with Long-term Follow-up. *Pathol Oncol Res*, 2020. 26: 1741.

157. Petros, F.G., et al. Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2019. 37: 292 e1.
158. Yoshida, T., et al. Development and external validation of a preoperative nomogram for predicting pathological locally advanced disease of clinically localized upper urinary tract carcinoma. *Cancer Med*, 2020. 9: 3733.
159. Roupret, M., 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. *J Urol*, 2013. 189: 1662.
160. Zhang, G.L., et al. A Model for the Prediction of Survival in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma After Surgery. *Dose Response*, 2019. 17: 1559325819882872.
161. Guo, R.Q., et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 121: 184.
162. Seisen, T., et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 70: 1052
163. Cutress, M.L., et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012. 110: 1608.
164. Cutress, M.L., et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 2012. 110: 614.

165. Cornu, J.N., et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 151.
166. Villa, L., et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*, 2016. 34: 1201.
167. Vemana, G., et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. *Urology*, 2016. 95: 115.
168. 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.
169. 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.
170. Cutress, M.L., et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012. 110: 1608
171. Roupret, M., et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol*, 2007. 51: 709.
172. Seisen, T., et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 70: 1052.

173. Jeldres, C., et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*, 2010. 183: 1324.
174. Seisen, T., et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 70: 1052.
175. Colin, P., et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 2012. 110: 1134.
176. 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.
177. Kleinmann, N., et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 776.
178. Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 2009. 115: 1224.
179. 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.
180. 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.
181. Mufti GR, Gove JR, Riddle PR. Nephroureterectomy after radical cystectomy. *The Journal of urology*. 1988;139 (3):588-9
181. 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.
182. 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.
183. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *The Journal of urology*. 2003;170 (4 Pt 1):1301.
184. 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.
185. 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.
186. Matin SF. Radical laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: current status. *BJU international*. 2005;95 Suppl 2:68-74.
187. 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.
188. Jones DR, Moisey CU. A cautionary tale of the modified "pluck" nephroureterectomy. *British journal of urology*. 1993;71 (4):486.
189. Clayman RV, Garske GL, Lange PH. Total nephroureterectomy with ureteral intussusception and transurethral ureteral detachment and pull-through. *Urology*. 1983;21 (5):482-6.
190. 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.
191. 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.
192. Akhtar M, Fitzpatrick JM. Handling the distal ureter during open nephroureterectomy: principles and techniques. *BJU international*. 2005;95 Suppl 2:65-7.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol*, 2010. 17: 848.
 197. Dominguez-Escrig, J.L., et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 224.
 198. Dong, F., et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol*, 2019. 24: 296.
 199. Lenis, A.T., et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2018. 36: 9 e1.
 200. Lughezzani, G., et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 75: 118.
 201. Moschini, M., et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2017. 35: 1541.
 202. Zareba, P., et al. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. *Cancer*, 2017. 123: 1741.

203. Xylinas, E., et al. External validation of the pathological nodal staging score in upper tract urothelial carcinoma: A population-based study. *Urol Oncol*, 2017. 35: 33 e21.
204. Xylinas, E., et al. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. *J Urol*, 2013. 189: 468.
205. Matin, S.F., et al. Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates. *J Urol*, 2015. 194: 1567.
206. Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. *Int J Urol*, 2014. 21: 453.
207. Roupret, M., et al. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*, 2014. 66: 181.
208. O'Brien, T., et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*, 2011. 60: 703.
209. Ito, A., et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 1422.
210. Hwang, E.C., et al. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 5: Cd013160.

211. Fang, D., et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013. 91: 291.
212. Harraz, A.M., et al. Single Versus Maintenance Intravesical Chemotherapy for the Prevention of Bladder Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e1108.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.

218. 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.
219. 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.
220. Lai, S., Wu, P., Liu, S. *et al.* Presence of secondary bladder cancer following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: characteristics, risk factors, and predictive value. *BMC Urol* **22**, 211 (2022).
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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

225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2008;13:453-61.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. Engel O, Soave A, Peine S, Kluth LA, Schmid M, Shariat SF, et al. The impact of the AB0 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. Gabrielle Grob, Devin Rogers Oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a literature review 2023 *Ağu* 31;12(8):1351-1362. doi: 10.21037/tau-22-882.
242. Peyronnet, B., *et al.* Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 205.
243. Ong, A.M., *et al.* Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*, 2003. 170: 1301.
244. Seisen T, Nison L, Remzi M, Klatté 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.
245. 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.
246. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygués 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.

247. 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,
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. Dong, F., et al. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial

- carcinoma: first evidence from population based data. *Clin Exp Metastasis*, 2017. 34: 467.
255. Birtle, A., et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020. 395: 1268.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. Gopal Sharma, Anuj Kumar Yadav, impact of pathological factors on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. 2022 May-Jun;48(3):406-455.
260. Gabrielle Grob, Devin Rogers Oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a literature review Vol 12, No 8 (August 31, 2023)

261. Li-Jen Wang, Wen-Chi Chou Risk Stratification of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients for Survival Prediction: A Simple Summation Scoring Method *J Cancer*. 2018 Jun 6;9(13):2284-2294.
262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. Ploussard, G., et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol*, 2015. 67: 803.
267. Xylinas, E., et al. Multifocal Carcinoma In Situ of the Upper Tract Is Associated With High Risk of Bladder Cancer Recurrence. *Eur Urol*, 2012. 61: 1069.
268. Mohapatra, A., et al. Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management. *Int Urol Nephrol*, 2020. 52: 1465.

