



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜST ÜRİNER TOPLAYICI SİSTEM MALİGN TÜMÖRLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK HİSTOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sedef Deniz CEVHEROĞLU ARIÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜST ÜRİNER TOPLAYICI SİSTEM MALİGN TÜMÖRLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK HİSTOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sedef Deniz CEVHEROĞLU ARIÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer YERCİ

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
GİRİŞ	1
1. Üst Üriner Sisteminin Genel Özellikleri	1
1.1. Embriyoloji	1
1.2. Anatomi	3
1.3. Histoloji	4
2. Üst Üriner Toplayıcı Sistem Tümörleri (ÜÜTST)	5
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	5
2.2. Klinik Özellikler	5
2.3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 Üriner Sistem Tümörleri Sınıflama	6
2.3.1. Ürotelyal Tümörler	7
2.3.2. Skuamöz Neoplaziler	27
2.3.3. Glandüler Neoplaziler	27
3.4. Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) Evrelemesi	28
3.5. Tümör Derecelendirme	29
GEREÇ ve YÖNTEM	31
1. Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirilmesi	31
2. İstatistiksel Değerlendirme	31
BULGULAR	33
1. Genel Bulgular	33
2. Tüm Tümör Tipleri ile Histopatolojik Parametreler Arasında Yapılan İstatistiksel Analizler	38
3. Ürotelyal Tümörler ile Histopatolojik Parametreler Arasında Yapılan İstatistiksel Analizler	51
4. İnvaziv Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom Histopatolojik Parametreler Arasında Yapılan İstatistiksel Analizler	59
TARTIŞMA VE SONUÇ	63
KAYNAKLAR	73
TEŞEKKÜR	87
ÖZGEÇMİŞ	88

ÖZET

Üst üriner toplayıcı sistem tümörleri nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörlerde bir çok klinik, patolojik ve moleküler prognostik faktör tanımlanmıştır. Çalışmamızda, kısıtlı veri bulunan bu tümörlerden elde ettiğimiz histopatolojik verilerle, varolan çalışmaları karşılaştırarak merkezimizin tecrübeleri ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Araştırmamızda 2006-2021 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan nefroüretrektomi ve üretrektomi materyalleri değerlendirildi. Noninvaziv papiller düşük/yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar, invaziv düşük/yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom tanısı almış, elektronik bilgi sistemi üzerinden patoloji kayıtları ve klinik takiplerine ulaşılabilen 131 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, lateralizasyon, multifokalite, tümör tipi, boyutu, büyüme paterni, evresi, varyant histolojik özellikleri, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumları, önceden mesane tümör varlığı, mesane nüksü ile birlikte sağ kalım süreleri birbiriyle karşılaştırılarak verilerin istatistiksel analizleri değerlendirildi.

Tümör tipleri karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş bakımından gruplar homojen olup olgular en sık renal pelvis lokalizasyonundan tanı almıştır. Tümör tiplerinden noninvaziv papiller ürotelyal karsinomlar ile ürotelyal dışı karsinomlar arasında boyut farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Tümör evreleri, multifokalite ve insitu varlığı değişkenlerinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ürotelyal tümörlerin; lokalizasyona göre tümör evreleri farklılık göstermektedir. Büyüme paternine göre tümör boyutu ve evreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

Çalışmamızda literatürle benzer ve farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır. Nadir tümörler olmaları nedeniyle prognostik açıdan değerlendirme ve klinik yaklaşımların düzenlenmesi için daha fazla dataya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: renal pelvis, üreter, üst üriner toplayıcı sistem, prognoz, histopatolojik değerlendirme, sağkalım

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Upper Urinary Collecting System Malign Tumors With Histopathological And Prognostic Parameters

Upper urinary collecting system tumors are rare tumors. Many clinical, pathological and molecular prognostic factors have been described in these tumors. In our study, we aimed to contribute to the literature with the experience of our center by comparing the histopathological data obtained from these tumors with the existing studies.

In our study, nephroureterectomy and ureterectomy materials diagnosed in Uludağ University Department of Medical Pathology between 2006 and 2021 were evaluated. A total of 131 cases diagnosed as noninvasive papillary low/high grade urothelial carcinoma, invasive low/high grade urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, whose pathology records and clinical follow-ups were available through the electronic information system were included in the study. Age, gender, lateralization, multifocality, tumor type, size, growth pattern, stage, variant histological features, surgical margin positivity, lymph node involvement and distant metastasis status, presence of previous bladder tumor, bladder recurrence and survival time were compared and statistical analysis of the data were evaluated.

When the tumor types were compared, the groups were homogeneous in terms of gender and age, and the cases were most commonly diagnosed from renal pelvis localization. The size difference between noninvasive papillary urothelial carcinomas and non-urothelial carcinomas was statistically significant. The effect of tumor stages, multifocality and presence of insitu on survival was statistically significant. Tumor stages of urothelial tumors differ according to localization. There is a statistically significant difference between the groups in terms of tumor size and stages according to growth pattern.

In our study, similar and different results were encountered with the literature. Since they are rare tumors, more data are needed for prognostic evaluation and clinical approaches.

Keywords: renal pelvis, ureter, upper urinary collecting system, prognosis, histopathological evaluation, survival

GİRİŞ

1.Üst Üriner Sisteminin Genel Özellikleri

İdrarın böbrekten mesaneye ulaştırılmasında görevli böbrek pelvisi, kaliksler ve üreterler “üst üriner toplayıcı sistemi” oluşturur. Bu bölgenin birincil neoplazileri üriner sistem tümörlerinin çok küçük bir grubudur. Böbrek ve pelvis tümörleri tüm yeni gelişen tümörlerin %4.1'ini oluşturur (1) ve yaklaşık %95'i epitelyal kökenlidir (2,3). Böbrek lokalizasyonunda yerleşimli malignitelerinin yaklaşık %8'i, tüm ürotelyal karsinomların da yaklaşık %5'i üst üriner toplayıcı sistem kaynaklıdır (2,3). Ürotelyal karsinomları skuamöz hücreli karsinom (%0,7-10) (4) ve daha nadir olarak adenokarsinom (0.5–2%) takip eder (5).

Bu lokalizasyonda epitelyal ve nonepitelyal tipte çok çeşitli tümörler görülebilir, en sık görülen benign neoplazi papillom, malign neoplazi ise ürotelyal karsinomdur (3).

1.1.Embriyoloji

Üriner sistem, genital sistem ile beraber nonsegmental intermedier mezodermin ürogenital plak adı verilen bölgesinden ve ona komşu olan mezodermal sölomik epitelden köken almaktadır.

Sistemin gelişimine ilişkin farklı görüşler vardır. Ürogenital çıkıntı embriyonel safhalara uygun olarak tübüler nefrik yapıya dönüşür ve bu tübülonefrik yapı kranialden kaudale doğru; pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak ayrılır.

Pronefroz; çoğunlukla 4. Haftanın sonunda gerileyen, kraniale en yakın tüp grubudur.

Mezonefroz; embriyonun orta bölümü boyunca yer alır ve 5. haftanın başında mezonefrik tübüllere ve mezonefrik kanala (Wolff kanalı) dönüşür. Bu tübüller ilk aşamada böbrek fonksiyonlarını yerine getirir, daha sonra tübüllerin

çoğu geriler. Mezonefrik kanal ise devam eder ve embriyonun kuyruğunda önce kloakaya sonra ürogenital sinüse açılır.

Metanefroz; 5. haftada belirir ve kalıcı yetişkin böbreğinin oluşmasını sağlar. Mezoderm kaynaklı üreter tomurcuğu ve metanefrik blastemden gelişir.

Renogenez basamakları retinoik aside bağlı olan bir karşılıklı indüksiyon sürecini içerir. Embriyonun kuyruğundaki ara mezodermde “renojenik” bir bölge oluşur. Bu renojenik mezoderm “Metanefrik Blastem”dir. Metanefrik Blastem, mezonefrik kanalın kaudal kısmından “Üroterik Tomurcuk”un büyümesini indükleyen büyüme faktörlerini salgılar. Üroterik Tomurcuk çoğalır ve metanefrik blastemanın glomerüllere ve böbrek tübüllerine farklılaşmasını uyaran büyüme faktörlerini salgılayarak blastemayı mezenkimalden epitelyale geçişe teşvik eder (6,7).

Metanefrik Blastemden; glomerüler kılcal damarları kaplayan podositler, Bowman kapsülünü kaplayan epitel hücreleri, proksimal kıvrımlı tübüller, Henle kulbunun inen kalın kolu, henle kulbunun ince kolu, henle kulpunun çıkan kalın kolu, distal kıvrımlı tübüller gelişir.

Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın kloakaya açılan kısmına yakın divertikül şeklindedir. Buradan toplayıcı tübüller minör-majör kaliksler ve üreterler gelişir. Tomurcuk, distal ucu üzerinde metanefrik dokuya nüfuz eder. Daha sonra, tomurcuk genişler, ilkel renal pelvisi oluşturur ve kranial ve kaudal kısımlara bölünüp gelecekteki majör kalikslere dönüşür. Kaliksler metanefrik dokuya girerken ikiye ayrılır. Sonrasında 12 dala ve 5.aya kadar daha fazla dala ayrılarak minör kaliksleri oluşturur. Tüplerin birleşimi ile renal piramid oluşur.

Bu indüktif olayların herhangi bir yönündeki bozulmalar (örneğin; metanefrik veya üreter faktörlerinin mutasyonları veya retinoik asit sinyalinin bozulması) üreter tomurcuk büyümesinin inhibisyonuna ve renal hipoplazi veya ageneziye neden olabilir. Tersine, indüktif faktörlerin bir işlev kazancı varsa, yapıların çoğaltılması veya aşırı çoğalması meydana gelebilir (6,7).

1.2.Anatomi

Üst üriner sistem, böbrek kaliksleri, renal pelvis ve üreterleri içerir (8). Renal medulladaki toplayıcı tübüllerden drene olan idrar, renal papilla içerisinde minör kalikslere boşalır. 7-14 adet minör kaliks birleşerek majör kaliksleri oluşturur. 2-3 adet majör kaliks birleşek idrarı renal pelvise boşaltır (9). Renal pelvisin küçük ve tümüyle sinus içindeki alanı "intrarenal pelvis", büyük hacimli ve ekstrarenal kısmı "ekstrarenal pelvis" olarak isimlendirilir. Renal pelvis üretere açılarak devam eder (10,11).

Üreter böbreği mesaneye bağlayan, 22-30 cm uzunlukta, retroperitoneal tubuler yapıdır (10,11). Böbreğin renal pelvislerinden mesaneye ulaşana kadar retroperiton ve pelvis içerisinde seyrederek. Mesane tabanındaki üreteral orifiste sonlanana kadar intravezikal seyrederek (9). Üreterin sakrum ile ilişkisi göz önüne alındığında üç bölümde sınıflandırılmıştır. Renal pelvisten sakrumun üst kenarına kadar olan kısım üst, sakrumun üst ve alt kenarı arası orta, sakrumun alt kenarından mesaneye kadar olan kısım alt üreterdir.

Abdominal ve pelvik üreter şeklinde de sınıflandırma mevcuttur. Abdominal üreter, lomber kısım olarak adlandırılan iliak kreste kadar 14-16 cm'lik daha uzun bir segment ve iliak damarlar seviyesinde bir iliak segment içerir (12). Abdominal kısımda yer alan üreteri, arkadan genitofemoral sinir, önden ise gonadal arter çaprazlar. Pelvik üreter ise üreter pelvise girdiğinde pelvik duvarın lateral duvarında seyrederek, spina ischiadica seviyesinde ise anteromediale doğru dönerek mesaneye girer. Pelvik üreter parçasını erkeklerde duktus deferens lateralden mediale doğru çaprazlar, kadınlarda ise uterin arter ile komşuluk gösterir ve bu arter tarafından çaprazlanır (13).

Üreterler anatomik olarak retroperitoneal alanda seyri sırasında 3 ayrı yerde darlık gösterirler. Birinci darlık alanı üreteropelvik bileşkedir. Bu alanın çapı 2 mm (6F) olup üreterin en dar yeridir. İkinci darlık iliak damarların üretere ekstrensek basısı ve üreterin pelvise girerken yaptığı kıvrılmaya bağlıdır. Genişliği 4mm (12F)'dir. Son darlık ise üreterovezikal bölgedeki intramural üreterdir. Bu anatomik bölgede üreter genişliği 3-4 mm (9-12F)'dir ve üreterin

en zor dilate olan bölgesidir. Bu anatomik darlıkların önemi, üriner sistem taşlarının belirgin olarak tıkanıklık yaptığı, potansiyel obstrüksiyon yerleri olmasıdır (10,11).

1.3.Histoloji

Pelvis renalis ve üreter, mesane ile benzer histolojik yapıya sahiptir. Üreter ve renal toplayıcı sistem ürotelyal epitelle döşelidir. Ürotelyum epiteli şemsiye, intermediyer ve bazal hücrelerden oluşur. Şemsiye hücreleri üriner boşluğa bakan superfisial tabakadadır. Geniş eozinofilik sitoplazmalı ve bazıları multilobüle büyük nükleuslu hücrelerden oluşur. İntermediyer hücreler ortalama 3-7 hücre kalınlığında olup ürotelyumun çoğunluğunu oluşturur. Bu hücreler oval, ince kromatinli ve göze çarpan intranükleer çentik içerir. Bazal hücreler ise bazal membran üzerinde ince bir tabaka halinde dizili küçük kuboidal hücrelerdir (9). Renal pelviste ürotelyum 2-3 sıralı iken, üreterde 3-5 sığaya çıkmaktadır (3).

Bu epitelin altında lamina propia olarak adlandırılan küçük damar yapılarından zengin, değişken yoğunlukta subepitelyal bağ dokusu vardır. Epitel ve lamina propria mukozayı oluşturur (9,11).

Müskülaris propria mukoza altında bulunan düz kas hücrelerinden oluşan bir tabakadır (9). Böbrek pelvisinde proksimalde müskülaris propria inceyken, distal üreterde daha kalın gözlenir (3).

En dışta adventisya tabakası bulunur, bu tabakada kan damarları ve lenfatikler yoğun pleksuslar ve yağ dokudan oluşur (10,11).

Üreterdeki müsküler tabaka; içte longitudinal, dışta sirküler ve oblik seyreder. Bu sayede idrar akımı, üreteral kasların aktif peristaltizmi ile renal pelvisten mesaneye doğru olmaktadır (10).

Minör kaliksler; renal papillada ürotelyum ile örtülüdür, lamina propria ve müsküler tabaka bulunmaz. Renal sinüs yağına bitişik minör kalikslerin duvarları renal pelvis ve majör kalikslerinkine benzerdir, ancak daha incedir (9).

2.Üst Üriner Toplayıcı Sistem Tümörleri (ÜÜTST)

2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans

Yetişkinlerde üst üriner sistem yerleşimli tümörlerin çoğunu renal hücreli karsinom oluştururken üreter ve pelvis renalis tümörleri %10'dan azını oluşturmaktadır (14).

Pelvis renalis tümörleri üreter tümörlerine göre yaklaşık iki katı sıklıkta görülür. %95'i epitelyal ve %80'i maligndir. Malign neoplazmların %90'ını ürotelyal karsinom (ÜK) oluşturur (15).

Epidemiyolojik çalışmalarda ÜÜTST'de pik insidans yaşı 70 olup cinsiyet dağılımı olarak kadın erkek arasında fark saptanmamıştır (16).

2.2.Klinik Özellikler

Üst üriner toplayıcı sistem tümörleri'nin tanısı insidental veya semptomlarla konabilir (17,18). Üst üriner sistem ürotelyal karsinom (ÜÜSÜK)ları çoğunlukla asemptomatiktir ve erken tanı şansını azaltır. Raman ve ark. (19), ÜÜSÜK'lü 650 hastanın verilerini gözden geçirerek, hastaların %33'ünün insidental tanı aldığını, %61'inin lokal semptomlarla ve %6'sının sistemik semptomlarla başvurduğunu göstermiştir (20). En sık görülen semptom makrohematüri veya mikrohematüridir (%70-80) (20). Yan ağrısı, vakaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Üreterlerde obstrüksiyona bağlı hidronefroz görülebilmektedir (21,22). ÜÜSÜK olgularında anoreksiya, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, ateş, gece terlemesi veya öksürük gibi sistemik semptomlar eşlik ettiğinde metastaz varlığı açısından araştırılmalıdır. Bu bulgular kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (21,22).

2.3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 Üriner Sistem Tümörleri Sınıflama

ÜÜTST Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 sınıflama sisteminde mesane ve üretra kanserleri ile birlikte "Üriner sistem tümörleri" başlığı altında sınıflandırılmaktadır (Tablo-1).

Tablo-1: DSÖ 2022 Üriner Sistem Tümörleri Sınıflaması (23)	
<p><u>Ürotelyal Tümörler</u></p> <p><i>Noninvaziv ürotelyal neoplaziler</i></p> <p>Ürotelyal papillom</p> <p>İnverted ürotelyal papillom</p> <p>Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi</p> <p>Noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli</p> <p>Noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli</p> <p>Ürotelyal karsinoma in situ</p> <p><i>İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler</i></p> <p>İnvaziv ürotelyal karsinom</p> <p>-Konvansiyonel ÜK</p> <p>-Skvamöz diferansiyasyon gösteren ÜK</p> <p>-Glandüler diferansiyasyon gösteren ÜK</p> <p>-Trophoblastik diferansiyasyon gösteren ÜK</p> <p>- Yuvalar içeren (Nested) ÜK</p> <p>-Tübüler ve mikrokistik ÜK</p> <p>-Mikropapiller ÜK</p> <p>-Lenfoepitelyoma benzeri ÜK</p> <p>-Plazmositoid/ Taşlı yüzük/ diffüz ÜK</p> <p>-Dev hücreli ÜK</p> <p>-Berrak hücreli ÜK</p> <p>-Sarkomatoid ÜK</p> <p>-Az diferansiyasyonlu ÜK</p>	<p><u>Skvamöz hücreli neoplaziler</u></p> <p>Skvamöz hücreli papillom</p> <p>Skvamöz hücreli karsinom</p> <p>Saf skuamöz hücreli karsinom</p> <p>Verrüköz karsinom</p> <p><u>Glandüler neoplaziler</u></p> <p><i>Adenomlar</i></p> <p>Villöz adenom</p> <p>Tübüler adenom</p> <p>Tübülovillöz adenom</p> <p><i>Adenokarsinomlar</i></p> <p>Adenokarsinom, NOS</p> <p>Enterik adenokarsinom</p> <p>Musinöz adenokarsinom</p> <p>Mikst adenokarsinom</p> <p>Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom</p> <p>Adenokarsinoma in situ</p> <p><u>Urakal ve divertiküler neoplaziler</u></p> <p>Urakal karsinom</p> <p>İnvaziv ürotelyal karsinom</p> <p><u>Mülleryen tip tümörler</u></p> <p>Berrak hücreli karsinom</p> <p>Endometrioid karsinom</p>

2.3.1.Ürotelyal Tümörler

Benign epitel 5-7 hücre tabakasında oluşur. Reaktif değişiklikler, skuamöz metaplazi, displazi, karsinom diğer organlardakilere benzer şekilde gelişebilir. Ürotelyumdan gelişen karsinom flat ya da papiller şekilde büyüme gösterir. Flat lezyonlar ekzofitik lezyon oluşturmaksızın displazi, karsinoma in situ (KİS), invaziv karsinom olabilir. Papiller lezyonlar benign (papillom), borderline (düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi) ya da malign (düşük/yüksek dereceli noninvaziv/invaziv ürotelyal karsinom) olarak sınıflandırılabilir. KİS terimi sadece flat lezyonlar için kullanılırken, displazi terimi papiller lezyonlarda kullanılmaz (24).

Karsinom özellikleri; papiller lezyonlarda hücre tabakalanmalarında artma, polarite kaybı, bazal tabaka üzerinde mitoz artışı, büyümüş, irregüler, hiperkromatik nükleuslar, diskoheziv hücreler şeklindedir. Lamina propria veya kas tabakası içerisinde karsinom özellikleri gösteren atipik hücre adaları/tabakaları invaziv karsinom olarak değerlendirilmektedir (24).

ÜÜSÜK ve mesane ürotelyal karsinomlarının sınıflandırılması ve morfolojisi benzerdir (25).

2.3.1.1. İnfiltratif Ürotelyal Karsinom

2.3.1.1.1.Epidemiyoloji

Ürotelyal karsinomlar (ÜK) dünya genelinde tüm tümörlerin %3'ünü oluşturur. Üriner sistemin en sık görülen tümörüdür ve en sık mesanede izlenir (26). Üst üriner sistem ÜK'ları tüm ÜK'ların %5-10 unu oluşturur (2). Bu grubun içinde pelvis renalis tümörleri, üreteral tümörlerden yaklaşık 2 kat fazla görülür (27). Renal pelvis ÜK'ları, böbrek lokalizasyonunda izlenen tümörlerin %7'sinden daha azını oluşturur (28). Üreterde tümörlerin en sık görüldüğü segment distal üreterdir (29,30).

ÜÜSÜK peak insidans yaşı 70-90 olup, erkeklerde 2-3 kat fazla görülür (31,32). İlerleyen yaşın doğrudan invaziv/yüksek dereceli hastalık ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (33).

ÜÜSÜK %70-80'i tanı anında invaziv karakterdedir, mesane yerleşimli tümörlerinde ise bu oran %15-25'dir (34). ÜÜSÜK ile sınırlı bir çalışmada renal pelvis ve ureterde görülen kasa invazyon oranları sırasıyla %38 ve %78 saptanmıştır ve bu bölgelerde görülen ÜK mesaneye göre daha yüksek derece ve evrede izlenmiştir (35,36). Renal pelvik lokalizasyon yüksek uzak organ metastazı ve özellikle akciğer ile ilişkilidir. Ancak ureterde görülen ÜK prognozu daha invaziv seyrettiği için renal pelvisten daha kötüdür (36,37).

ÜÜSÜK %22–50 oranında mesanede rekürrens görülürken (27,38,39), %2-6 oranında kontrlatel üst üriner trakta tümör gelişimi izlenebilir (40). Buna karşılık, üst üriner sistem tümörlerinin gelişme insidansı primer mesane kanserli hastalarda düşüktür (%0,7 ila %4) (41). Mesane ile senkron ve metakron tümör birlikteliği görülebilmektedir (27,37). Vakaların %9 ila %17'sinde eş zamanlı mesane karsinomu mevcuttur (27,39). Çoklu mesane tümörü olan hastalar üst üriner sistem kanseri gelişimi açısından yüksek risk altındadır (42,43). Kasa invaziv mesane kanseri bulunan hastaların %3-5'inde metakron ÜÜSÜK gelişir bu durum çoğunlukla familyal/herediterdir. Familyal/herediter ÜÜSÜK'ün kalıtsal polipsiz kolorektal karsinom ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (44).

2.3.1.1.2.Etyoloji

Birçok genetik hastalığın etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Literatür bilgilerinde Lynch sendromunun ÜÜSÜK ile ilişkisi saptanmıştır (45). Lynch ilişkili ÜÜSÜK numunelerinin %98'inden yapılan immünohistokimyasal analizde, mismatch-repair onarımı (MMR) gen mutasyonu ilişkili proteinin ekspresyonu ve kaybı gösterilmiştir. Olguların %46'sın mikrosatellit instabil ve %54 mikrosatellit stabil bulunmuştur. Bu durum tümörlerin çoğunun MSH2 mutasyon taşıyıcılarında geliştiğini göstermektedir (45). Lynch sendromu için yüksek risk altında olduğu belirlenen hastalar, hasta ve aile danışmanlığı için DNA dizilimine tabi tutulmalıdır (46).

ÜÜSÜK'un gelişiminde bir dizi çevresel faktör de rol oynamaktadır (47,48). Tütün maruziyeti rölaf riski 2,5'ten 7'ye yükseltir (48). Sigara içenlerde içmeyenlere göre ÜÜSÜK 5 yıl daha erken teşhis edilmiştir. Ayrıca, sigara

içmek, ÜÜSÜK için radikal nefroüretrektomi (RNÜ) ile tedavi edilen hastalarda artan hastalık nüksü ve kansere özgü mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (49). 10 yıldan fazla süre önce sigarayı bırakanlarda, sigara içmeyenlere göre risk artışı görülmedi. Uzun süreli sigara içen kadınların sağkalımı erkeklere göre daha kötü bulunmuştur (49). Çin tıbbında kullanılan *Aristolochia* bitkileri tarafından üretilen bir nitrofenantren karboksilik asit olan Aristoloşik asit, üriner sistem üzerinde birçok etki gösterir. Birkaç çalışma, *Aristolochia fangchi* ve *Aristolochia clematis*'te bulunan Aristoloşik asidin kanserojen potansiyelini göstermiştir. Çin otlarına bağlı nefropatisi olan veya ÜÜSÜK ile başvuran Balkan endemik nefropatisi olan hastalarda Aristoloşik asit türevi d-aristolaktam, kodon 139'daki p53 geninde meydana gelen spesifik bir mutasyon görülmüştür (50). Balkan endemik nefropatisinin insidansı azalmakta olsa da, bu nefropatinin patofizyolojisinde ve indüklenmesinde sırasıyla aristoloşik asit ve Çin bitkilerinin tüketimi rol oynamaktadır (51). Batı ülkelerinde ÜÜSÜK için önemli bir risk faktörü dizel dumanlarına ve aromatik aminlere mesleki maruziyettir. Benzidin ve β -naftilamin, geçmişte boyalar, tekstiller, kauçuklar ve kimyasallar için çeşitli endüstrilerde kullanılan iki aromatik amindir. Aromatik aminlere maruz kaldıktan sonra ÜÜSÜK gelişiminin rölatif riski 8.3'tür (52).

Çevresel faktörlerin yanında karsinojenlere karşı koyma yeteneğindeki genetik farklılıklar, konakçının ÜÜSÜK'e duyarlılığını arttırmaktadır. Bazı genetik polimorfizmler veya daha önce bahsedilen risk faktörlerine karşı bireyler arası duyarlılıktaki değişkenlik, artan kanser riski ve daha hızlı hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir. ÜÜSÜK, mesane ÜK ile bazı risk faktörlerini veya moleküler bozulma yollarını paylaşabilir. ÜÜSÜK'de en sık mutasyona uğrayan genler, FGFR3 (%54), KMT2D (%35), KDM6A (%34), STAG2 (%22), CDKN2A (%21), TP53 (%18), PIK3CA (%16) ve TSC1 (%16) dahil olmak üzere mesanenin ürotelyal karsinomu ile ilgili önceki çalışmalarda yaygın olarak değiştirilen genleri içermektedir (53).

Ailesel/kalıtsal ÜÜSÜK, tüm ÜÜSÜK'lerin %10-20'sini oluşturur ve herediter non-polipozis kolorektal karsinom (HNPCC) ile yakından bağlantılıdır (44). Aslında, ÜÜSÜK, HNPCC sendromunda kolon tümörü dışında en sık

görülen üçüncü kanseri temsil eder (54). Risk altındaki hastalarda, genel popülasyona kıyasla, ÜÜSÜK geliştirme rölatif riski yaklaşık 22 kat fazladır. Bu nedenle bazı kılavuzlar ve uzmanlar, ÜÜSÜK'lu tüm hastaların HNPCC spektrumu için taranmasını ve HNPCC için tüm kriterleri karşılıyorsa DNA dizilemesinden geçmesini önermektedir. Kriterler arasında tanı yaşı <60 veya kişisel HNPCC spektrum kanseri öyküsü veya <50 yaş HNPCC spektrum kanserli bir tane birinci derece akraba veya HNPCC spektrum kanserli iki tane birinci derece akraba bulunmaktadır (44). DNA dizilimi HNPCC sendromu tanısını doğrularsa, hastalar HNPCC ile ilişkili diğer kanserler için klinik değerlendirmeden, yakın takipten ve ailesel genetik danışmanlıktan geçmelidir (44,54).

ÜÜSÜK gelişimi için diğer risk faktörü, suyun arsenik, siklofosamid-fosfamid gibi spesifik iyatrojenik faktörlere kronik maruziyetinden kaynaklandığı düşünülen bir vaskülit olan kara ayak hastalığıdır (48).

2.3.1.1.3.Makroskopik ve mikroskopik özellikler

İnvaziv ürotelyal karsinomlar tek odaklı veya çok odaklı olabilir. Çoğu polipoid, sapsız veya ülseroinfiltratiftir. Papiller yapılanma da görülebilir.

İnfiltratif ürotelyal karsinom, histopatolojik olarak değişken boyutlu yuvalar, tabakalar, trabeküller, kordonlar ve tek hücreler dahil olmak üzere çok çeşitli yapısal paternler ile ortaya çıkabilir. Genellikle multiple patern gösterir. Daha büyük yuvalar oluşturan tümör hücrelerinin çekirdekleri, bazal membrana dik olarak sıralanarak merkeze doğru matürasyon gösteren ürotelyum benzeri, tabakalı bir yapı oluşturabilir. İnvazyon paterninin prognostik öneme sahip olduğunu gösteren veriler vardır. Daha infiltratif kordlar ve tek hücre paternleri kötü prognosis ile ilişkilidir (55,56).

İnvaziv ürotelyal karsinomların büyük çoğunluğu yüksek derecelidir. Bununla birlikte, düşük ve yüksek dereceli invaziv tümörler arasında önemli prognostik farklılıklar bulunmuştur. Bu nedenle özellikle lamina propria'yı invaze etmiş tümörlerde invaziv karsinom için tümör derecesi bildirilmelidir (57).

Mikroskopik olarak, yüksek derecede değişken boyutlu ve şekilli hiperkromatik çekirdeklere sahip belirgin nükleer pleomorfizm vardır. Nükleer konturlar düzensizdir ve genellikle keskin köşeleri vardır. Mitozlar çoktur ve atipik mitotik figürler mevcuttur. Sitoplazma genellikle soluk-eozinofiliktir. Skuamoid görünüm nedeniyle skuamöz farklılaşmadan ayırt edilmesi gerekir (58). Tümör hücreleri sitoplazmik dağınık müsin içerebilir. Sitoplazmik müsin hematoksilin & eozin (H&E) boyalarda görülmez, ancak müsin boyaları uygulandığında yüksek dereceli tümörlerin %60 kadarında saptanabilir (59). Bazen sitoplazmada biriken glikojen, berrak hücre görünümüne neden olabilir (60).

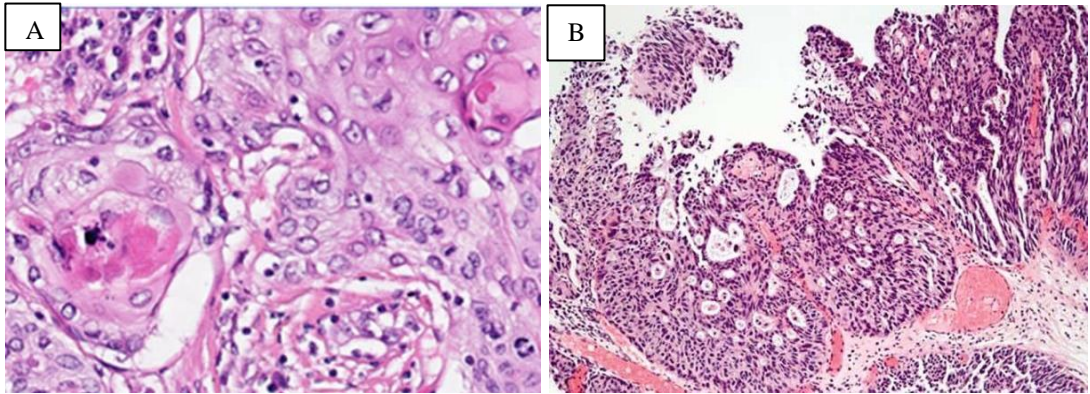
İnvaziv ürotelyal karsinom, hemen hemen tüm vakalarda stromal bir yanıt ortaya çıkarır. Desmoplazi, diffüz infiltratif tümörlerde beklenir; ancak bu ürotelyal karsinom için nispeten nadirdir. Hücrel bir miyofibroblastik proliferasyon, gerçek bir sarkomatoid karsinomdan ayırt edilmelidir (61). Stromal yanıt ayrıca miksoid olabilir ve vakaların az bir kısmında belirgindir ve bu model bir miksoid sarkomatoid bileşenden ayırt edilmelidir (62). Benzer şekilde retraksiyon artefaktı mevcut olabilir, bu görünüm yaygın olarak subepitelyal bağ dokusunun erken invazyonunda görülür ve lenfovasküler invazyon ile karıştırılmamalıdır (63). Normal epitel invaginasyonlarının oluşturduğu von Brunn adaları da invaziv komponent ile ayırd edilmelidir (24). Sınırlı çalışmalar nedeniyle stromal yanıt tipinin prognostik önemi bilinmemektedir. Bazı invaziv karsinomlar, yaygın olabilen bir lenfoplazmositik inflamatuvar yanıt ortaya çıkarır; ancak enflamatuvar bir yanıtın varlığının daha olumlu bir prognoza işaret ettiğini gösteren sınırlı veri vardır (64).

Saf ürotelyal olmayan histolojiye sahip üst üriner sistem ÜK'u nadirdir (65,66). Ancak vakaların yaklaşık %25'inde varyantlar mevcuttur (67,68). Değişken histolojiye sahip üst üriner sistem ÜK'leri saf ÜK ile karşılaştırıldığında sıklıkla yüksek dereceli ve daha kötü prognoza sahiptir (68,69).

Skuamöz diferansiasyon (farklılaşma); eosinofilik sitoplazmalı poligonal hücreler, hücreler arası köprülerin ve/veya keratinizasyonun varlığı ile tanımlanan, invaziv ürotelyal karsinomların %40 kadarında meydana gelen en

yaygın farklılaşma türüdür (70,71) (Şekil-1A). HPV16 genetik materyali, ürotelyal karsinomunun bazal hücreli tipinde saptanmış olmasına rağmen, skuamöz farklılaşmanın HPV enfeksiyonu ile ilişkisi bulunamamıştır (72). Skuamöz farklılaşmanın radyasyon ve kemoterapiye duyarlılığını azalttığına dair sınırlı sayıda rapor vardır (73).

Glandüler diferansiasyon; tümör içinde bez yapılarının oluşumu ile tanımlanır. İnvaziv ürotelyal karsinomların %18 kadarında bildirilmiştir (70,71). Glandüler farklılaşma en yaygın olarak enterik tipte kolon adenokarsinomuna benzeyen bez yapılarına sahiptir. Taşlı yüzük hücreli özellikleri olan/olmayan müsinöz adenokarsinom da görülebilir (Şekil-1B). Glandüler farklılaşma, olağan ürotelyal karsinomda oluşabilen psödoglandüler boşluklardan ayırt edilmelidir. İmmünohistokimyasal olarak glandüler farklılaşma alanlarında bir enterik ekspresyon paterni (CDX2 ve CK20 pozitifliği) mevcuttur. Ürotelyal belirteçleri (p63, GATA3 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler) de eksprese edebilir. Glandüler farklılığın önemi belirsizdir. Sınırlı çalışmalar bu tümörlerin ileri evre tümörlerle ilişkili olduğunu gösterse de evre ile uyumlu olarak kötü prognostik gösterge olarak saptanamamıştır (70,71). Bir çalışma kemoterapi yanıtının azaldığını belirtmiştir (73).

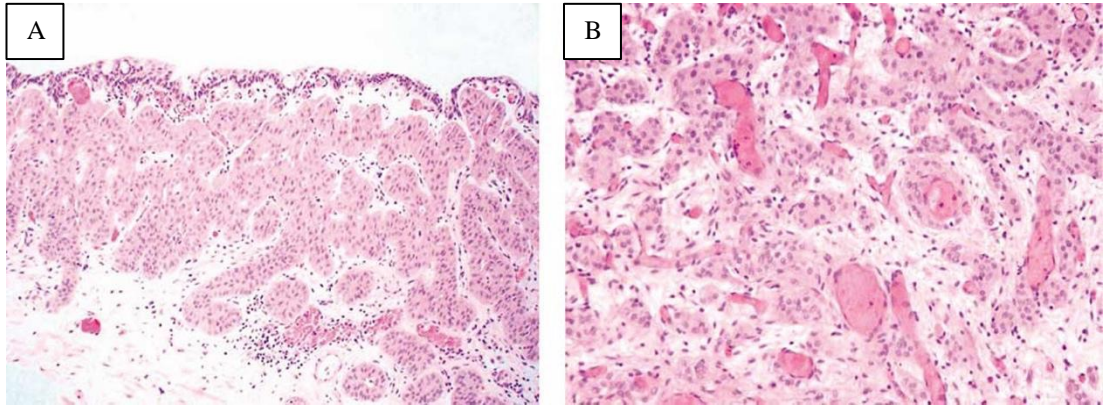


Şekil-1: Ürotelyal karsinom varyant histoloji

A: skuamöz diferansiasyon (74), **B:** glandüler diferansiasyon (75)

Yuvalanan (Nested) ürotelyal karsinom; en sık mesanede görülmekle birlikte böbrek pelvisinde veya üreterde sadece birkaç vaka mevcuttur. Tipik görünümü, ürotelyumun altında ayırık ya da sınırları seçilemeyen kalabalık küçük yuvaların düzensiz bir şekilde çoğalmasıdır. Tübüller, mikrokistik

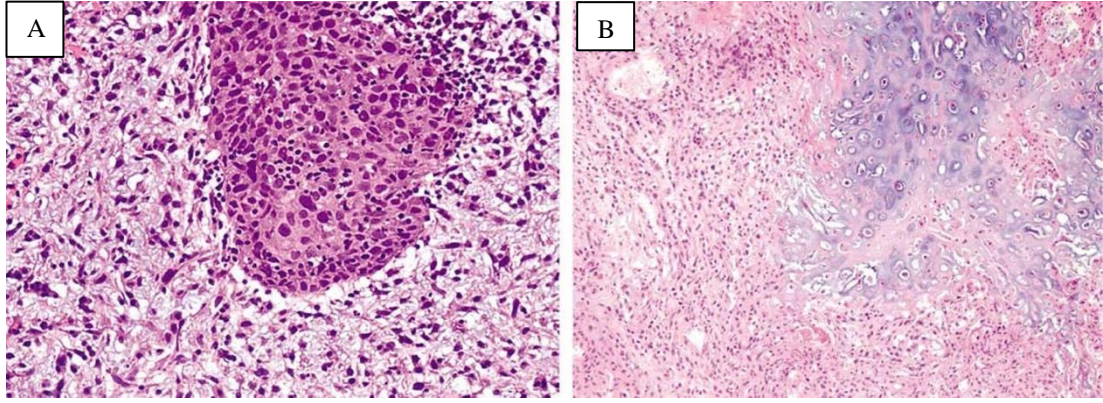
özellikler ve büyük yuvalar şeklinde varyasyonlar içerir. Lezyonun tabanında düzensiz infiltratif tümör stroması vardır. Nükleer atipi az ya da yoktur, özellikle lezyon tabanında sitolojik atipi görülebilir. Ara sıra mitotik figürler mevcuttur. Stroma tipik olarak miksoiddir, desmoplazi yoktur ya da fokaldır. Yuvalanmış karsinoma, normal ürotelyal karsinom ile karıştırılabilir (Şekil-2). Ayırıcı tanıda nefrojenik adenom ve von Brunn yuvaları düşünülmelidir. Yuvalanmış ürotelyal karsinomlar, normal ürotelyal karsinomlarla aynı prognoza sahiptir, ancak genel olarak daha yüksek evreli hastalık ile ortaya çıkma eğilimi gösterdikleri için daha kötü prognoza sahiptirler (76–78).



Şekil-2: Nested (yuvalanan) ürotelyal karsinom (74).

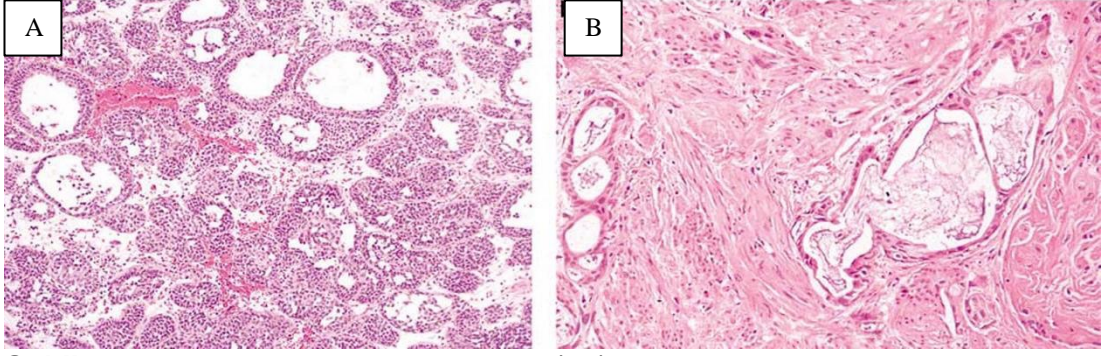
Sarkomatoid ürotelyal karsinom; morfolojik olarak sarkomdan ayırt edilemeyen histolojik özelliklerin varlığı ile tanımlanır. Sarkomatoid karsinom tüm üriner sistem tümörlerinin %0,1-0,3'ünü oluşturur (79,80). Ortalama hasta yaşı 66'dır ve erkek/kadın oranı 3:1'dir (81). Radyasyon ve siklofosamid tedavi iki tipik risk faktörüdür (81,82) Makroskopik olarak, sarkomatoid karsinomlar büyük, polipoid ve infiltratif kenarlıdır. Etsi görünümde olup hemoraji, nekroz ve kavitasyonları içerir. Mikroskopik olarak, konvansiyonel (klasik histoloji), skuamöz, glandüler veya küçük hücre bileşenleri, genellikle baskın olan sarkomatöz alanlarla karışabilir (81,83,84). Sarkomatoid bileşen, yüksek dereceli iğsi veya pleomorfik hücrelerden oluşur (85). Heterolog bileşenler arasında en sık osteosarkom, kondrosarkom bulunur, rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiyosarkom komponenti de izlenebilir. Tanıda heterolog unsurlardan söz edilmelidir. Sınırlı veriler, heterolog elemanları olan tümörlerin, olmayan tümörlerden daha kötü prognoza sahip olabileceğini

düşündürmektedir (Şekil-3). Epitel hücreleri, vakaların %80'inde vimentin eksprese eder. Tersine, sarkomatoid bileşen sitokeratinlerin, çoğunlukla yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerin, en azından fokal ekspresyonunu koruyabilir ve ayrıca p63 ve GATA3'ü eksprese edebilir (81,84). Ayırıcı tanı, ameliyat sonrası iğsi hücre nodülü, psödosarkomatöz stromalı ürotelyal karsinom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör ve primer sarkomu içerir (83). Nodal ve viseral metastazlar genellikle tanı anında mevcuttur. Sistektomi sonrası 5 yıllık kansere özgü sağkalım %20'dir ve medyan genel sağkalım 14 aydır (86).



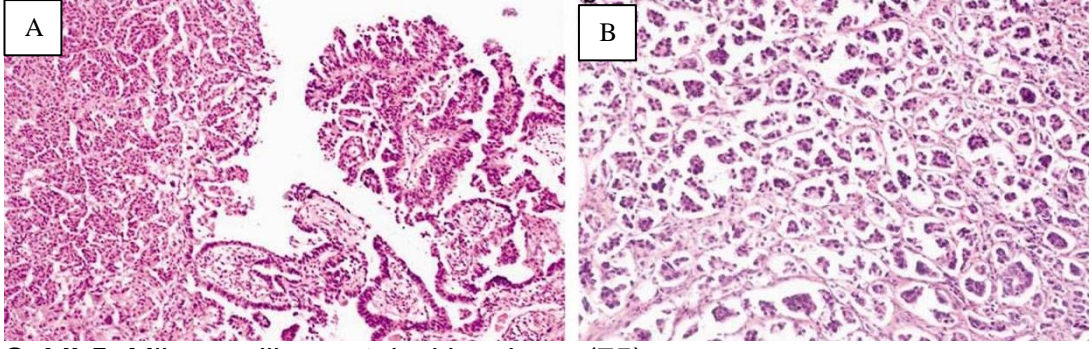
Şekil-3: Sarkomatoid ürotelyal karsinom (75). **A:** Yüksek dereceli iğsi hücreli morfoloji, **B:** Heterolog kırıkta diferansiasyonu

Mikrokistik ürotelyal karsinom; ürotelyal karsinomun daha iyi prognozlu formlarından biridir ve sıklıkla yüksek evrede ortaya çıkar. Selim görümlü epitel ile kaplanmış, ağırlıklı olarak yuvarlak/oval mikrokistler (1-2 mm boyutunda) ile karakterize edilir. İntraluminal sekresyonlar ve kalsifikasyonlar olabilir. Stromal yanıt çoğunlukla yoktur. Kistler infiltrate olma eğilimindedir ve detrusor kasını infiltrate edebilir. Tübüler veya glandüler farklılaşma ile ürotelyal karsinomdan ayırım zor olabilir (Şekil-4). Mikrokistik karsinom, GATA3, SI00P, CK7, CK20, p63 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinleri ve daha düşük oranda üroplakin III ve trombomodulin'i eksprese eder (87). Sistitis sistika veya sistit glandularis ile karıştırılmamalıdır (37).



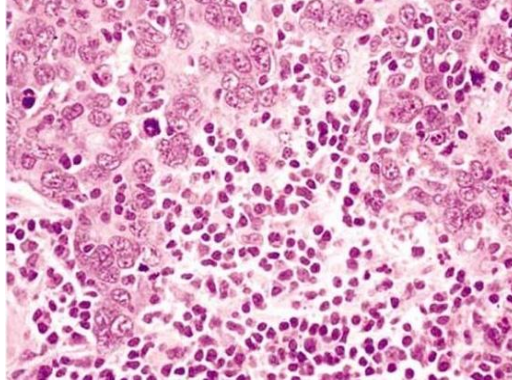
Şekil-4: Mikrokistik ürotelyal karsinom (75).

Mikropapiller ürotelyal karsinom; tüm ürotelyal karsinomların %0,6-2.2'sini oluşturur. 3:1 oranında erkek baskın tümörlerdir ve en sık 6. Dekatta görülür. Vasküler invazyon ile karışabilecek lakünalar ile çevrili küçük ada ve agregatlar oluşturur. Aynı laküner boşlukta vasküler çekirdekleri olmayan çoklu küçük yuvalar karakteristiktir (88) (Şekil-5). Mikropapiller karsinom, atipik periferde lokalize çekirdeklere sahiptir ve yüksek dereceli olarak kabul edilir. Nükleer konturun bozulmasına neden olan sitoplazmik vakuoller de karakteristiktir. Lenfovasküler invazyon yaygındır ve vakaların %50'sinden fazlasında KİS mevcuttur (89). Mikropapiller karsinom genellikle agresif davranışından sorumlu olabilen yüksek patolojik evrede ortaya çıkar (90). Bu varyant GATA3 (%88), S100P (%96), üroplakin II (%91), üroplakin III (%33), trombomodulin (%49), CK7 (%95), CK20 (%61), p63 (%69) ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinleri (%96) ifade eder (91,92) CerbB2'nin (HER2) aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu, bu varyantta geleneksel ürotelyal karsinomdan daha yaygındır. Bir vakayı mikropapiller karsinom olarak sınıflandırmak için belirli bir eşik tanımlanmamıştır; ancak düşük oranlarda bile olsa tanıda belirtilmelidir (89,90). Bu varyant, artmış ölüm riski ile ilişkilidir. Patolojik evre, hastalığa özgü sağkalımın önemli bir öngördürücüsüdür (89). Mikropapiller benzeri yapılanma, invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinomda da görülebilir. Nadiren fibrovasküler çekirdekli, ince, narin, filiform süreçlerle karakterizedir. Bu süreçler yalnızca invaziv olmayan bileşende mevcutsa, tümör mikropapiller karsinom olarak sınıflandırılmamalıdır (93).



Şekil-5: Mikropapiller ürotelyal karsinom (75).

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom; morfolojik olarak nazofarenksin lenfoepitelyoma'sına benzer. Erkeklerde daha sıktır ve ortalama 69 yaş (44-90) olarak geç erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Çoğu hasta ileri evre ile başvurur. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, saf, diffüz ya da fokal olarak ve olağan ürotelyal karsinom veya diğer varyantlarla karışık olabilir. Histolojik olarak tümör, büyük pleomorfik çekirdekler ve belirgin nükleoller, belirsiz sitoplazmik sınırlar ve sinsityal bir görünüme sahip farklılaşmamış hücrelerin yuvaları, tabakaları ve kordonlarından oluşur. Zeminde, T ve B lenfositlerini, plazma hücrelerini, histiyositleri ve ara sıra nötrofilleri veya eozinofilleri içeren belirgin bir lenfoid infiltrattan oluşur, nadir durumlarda eozinofiller öne çıkar. Bazı durumlarda, ürotelyal karsinomun invaziv olmayan bir bileşeni görülebilir (Şekil-6). Epitel hücreleri, birkaç sitokeratin belirteci ile immün reaktiftir ve p63 ile GATA3'ü ekspres eder. Bu tümör, lenfoproliferatif süreç veya şiddetli kronik sistit ile karıştırılabilir, ancak dikkatli mikroskopik bakı ve sitokeratin boyaması doğru tanıyı koymaya yardımcı olur (94–96). Lenfoepitelyoma benzeri karsinom üreterde, renal pelviste ve üretrada da tanımlanmıştır (96,97). Saf veya baskın lenfoepitelyoma benzeri karsinomun nispeten olumlu bir prognoza sahip olduğu ve kemoterapi ve mesane korumalı cerrahi tedavilerine yanıt verebileceği öne sürülmüştür; ancak lenfoepitelyoma benzeri karsinom bileşeni yalnızca fokal olduğunda, bu tümörler geleneksel ürotelyal karsinom gibi davranır (98).



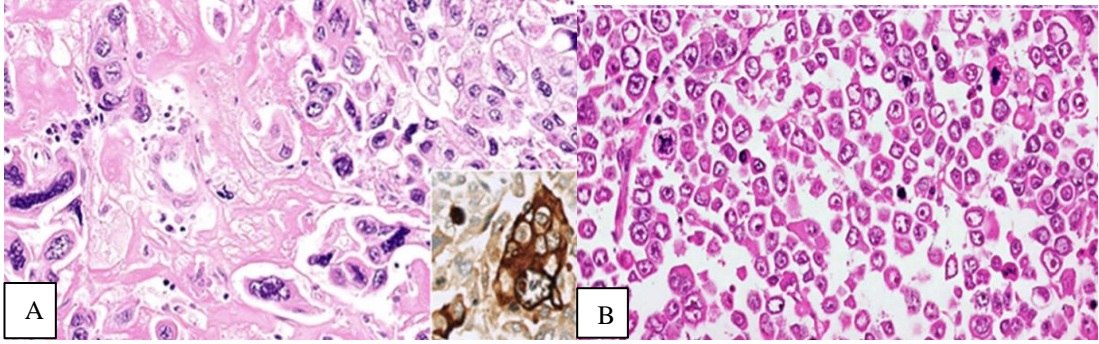
Şekil-6: Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom (75).

Trofoblastik diferansiasyon gösteren ÜK; sinsitiyotrofoblastik dev hücrelere benzeyen tek tek tümör dev hücreleri içeren ve (nadiren) koryokarsinomdan ayırt edilemeyen nadir tümörlerdir (99,100) (Şekil-7A). Morfolojik olarak trofoblastik farklılaşma göstermeyen vakaların %35 kadarında İnsan koryonik gonadotropinin (PhCG) p-alt birimi, immünohistokimya ile saptanabilir (99,101). phCG'nin varlığı, daha yüksek derece ve daha yüksek evre ile ilişkilidir (99,102). Buna karşılık, invaziv yüksek dereceli hastalarda phCG üretimi görülebilir. Metastatik ürotelyal karsinom vakalarının %20-76'sında yüksek serum hCG seviyeleri bildirilmiştir. Çalışmalar yüksek serum hCG seviyelerinin kematorepi yanıtında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (103).

Nadiren, ürotelyal karsinom Mullerian diferansiasyon gösterebilir. Bu en yaygın olarak berrak hücreli adenokarsinom olarak ortaya çıkar (104).

Plazmasitoid varyantı, plazma hücrelerine ve/veya monositlere benzeyen hücrelerden oluşur (105). Sistoskopide, mesane mukozası sıklıkla ödemlidir ve her zaman bir yüzey lezyonu mevcut değildir. Bu tümörler, gevşek veya miksoid bir stromada tek diskohezif malign hücrelerin varlığı ile karakterize edilir. Tümör hücreleri, berrak veya eozinofilik sitoplazmaya ve küçük nükleol ile merkezi veya eksantrik olarak yerleştirilmiş genişlemiş, hiperkromatik nükleusa sahiptir (Şekil-7B). Sitolojik atipi minimal olabilir. Bazı durumlarda, invaziv olmayan bir bileşen (KİS veya papiller karsinom) görülebilir ve lamina propriada tümör hücrelerinin subepitelyal yoğunlaşma odakları da tanımlanabilir. Vakaların yaklaşık %50'sinde yüksek dereceli

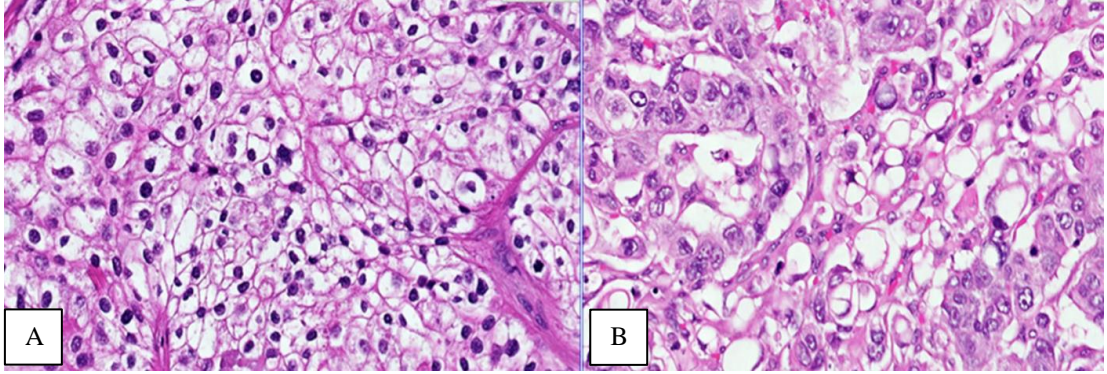
ütrotelyal karsinomun bir bileşeni bulunur. Plazmasitoid morfolojiye ek olarak, sitoplazmik vakuollere sahip, intrasitoplazmik müsin içeren veya içermeyen taşlı yüzük hücrelerinin görünümünü veren değişik sayıda tek hücre görülebilir (106,107) Tümör hücreleri, sitokeratinler (pansitokeratin, CK7, CK20 ve 34°E12), p63, GATA3 ve üroplakinII ve III ile boyanır (106,107). Tümörlerin çoğu meme lobüler karsinomuna benzer şekilde E-kadherinin membranöz ekspresyonunun kaybını gösterir (106,108). Lenfoid belirteçler için immünohistokimyasal boyalar negatif olarak rapor edilmiştir, ancak CD138 için pozitifdir (106,107). Plazmositoid ürotelyal karsinoları genellikle ileri evrede ortaya çıkar, derin, difüz mesane ve çevre doku invazyonu gösterir. Genellikle kötü prognozludur ve rekürrensleri yüksektir (108).



Şekil-7: A: Trofoblastik diferansiyasyon gösteren ÜK (sağ altta Beta-HCG pozitif boyanma), **B:** Plazmasitoid ÜK (74).

Berrak hücreli (glikojenden zengin) ürotelyal karsinom; berrak hücreli renal hücreli karsinoma benzer glikojenden zengin berrak hücrelerden oluşur. (Şekil-8A) Literatürde 25'ten az vaka tanımlanmıştır (14). Berrak hücreler, tipik invaziv ürotelyal karsinom modellerini korur ve genellikle in situ veya papiller bileşenler veya konvansiyonel invaziv ürotelyal karsinom ile ilişkilidir. Polisakkarit içeriği, Periyodik Asit-Schiff (PAS) ile pozitif boyanırken diastaz sindiriminden sonra kaybolur (109). Berrak hücreler, GATA3, S100P, p63, trombomodulin, CK7 ve CK20 ekspresyonu dahil olmak üzere, ürotelyal karsinomun olağan immünohistokimyasal profilini göstermektedir. Nadir bir varyant olması nedeniyle bu morfolojinin prognostik önemi hala net değildir (92).

Lipidden zengin varyant; büyük lipoblast benzeri, nükleus çentiklenme oluşturan, berrak sitoplazmik vakuoller içerir. (Şekil-8B) Literatürde yalnızca 37 vaka bildirilmiştir (110). Lipidden zengin morfoloji genellikle tümörün %10-50'sini oluşturur. Tümör genellikle yüksek derecelidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. 27 hastadan oluşan çok-kurumlu bir çalışmada %60'ının 58 ay içinde hastalıktan öldüğünü gösterdi (110,111).

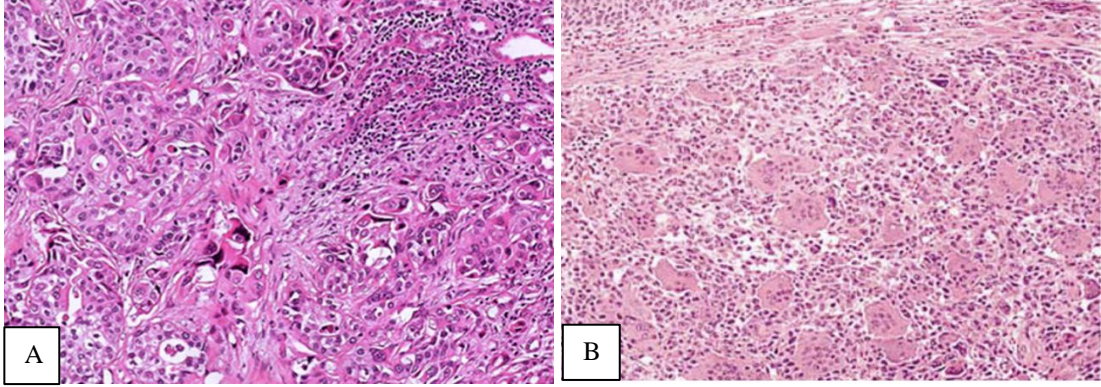


Şekil-8: Ürotelyal karsinom varyant histoloji **A:** Berrak hücreli varyant, **B:** lipidden zengin varyant (74).

Dev hücreli ürotelyal karsinom, sıklıkla konvansiyonel ürotelyal karsinomun eşlik ettiği nadir, agresif bir karsinomdur. Pleomorfik dev hücreli karsinom bileşeni (tümörün %20-100'ünü oluşturur), akciğerin dev hücreli karsinomuna benzer oldukça tuhaf pleomorfik tümör dev hücrelerinden oluşur (Şekil-9A). Genellikle yüksek dereceli kötü diferansiye ürotelyal karsinomdan mononükleer farklılaşmamış karsinoma ve atipik çekirdekli dev hücreli karsinomaya kesintisiz bir geçiş vardır. Tipik veya atipik mitotik figürler, mükölaris propria invazyonu ve yaygın nekroz sıktır. En sık yaşlı erkeklerde görülür (112). Prognoz ÜK ile eşit derecede kötüdür (113). Bu dev hücreler, trofoblastik farklılaşması veya osteoklast benzeri özellikler sergileyenlerden ayırt edilmelidir (78).

Az diferansiye tümörler (osteoklast benzeri dev hücreleri içeren); sarkomatoid karsinom, dev hücreli karsinom, andiferansiye karsinom benzeri mikst morfolojideki alanları içeren varyanttır. Kemiğin dev hücreli tümörüne benzer morfoloji gösterebilir (Şekil-9B). Epitelyal markerlar ile pozitif boyanan mononükleer malign andiferansiye hücreler ve monosit/makrofaj markerları ile

pozitif boyanan osteoklast benzeri multinükleer dev hücrelerden oluşur. Az vaka bildirilmiştir ve kötü prognozludur (113).



Şekil-9: A: Dev hücreli ürotelyal karsinom (74), **B:** Osteoklast benzeri dev hücreleri içeren Az diferansiye ÜK (75).

2.3.1.1.4. İmmünohistokimya

Üroplakin III, genellikle ürotelyal farklılaşmanın en spesifik belirteci olarak kabul edilmiştir ancak nispeten duyarlılığı %19-60 oranındadır (114,115). Daha yakın zamanlarda, üroplakin II'in eşit derecede spesifik olduğu ancak daha hassasiyetinin daha yüksek (%63-77) olduğu gösterilmiştir (115,116).

GATA3, ürotelyal karsinomların %67-90'ında ekspres edilen yaygın olarak kullanılan başka bir belirteçtir (116,117). Düzenleyici bir T-hücre molekülü olarak GATA3, diğer birçok karsinomda, özellikle meme karsinomunda da ekspres edilir. Nükleer GATA3 ekspresyonu farklılaşma ile azalmakla birlikte, ayırıcı tanıda yardımcıdır (117).

Ürotelyal karsinom vakalarının neredeyse %100'ünde CK7 ve %67'sinde CK20 ekspres edilebilir. %50-62 oranıyla CK7 ve CK20'yi birlikte ekspres eden sınırlı tümör grubundan biridir (118,119). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomların %14 kadarı CK7 ve CK20 ekspresyonu göstermez. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda yaygın olarak ekspres edilen yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler (34βE12 ve CK5/6) ayırıcı tanıda faydalıdır (114,119,120).

p63 proteini, spesifik ayırıcı tanıda kullanılan ve vakaların çoğunda (%81-92) ifade edilen bir belirteçtir (119). S100P de ÜK tanısında yararlı bir belirteçtir (121).

2.3.1.1.5. Prognoz

Ana prognostik faktörler ameliyat öncesi ve sonrası faktörler olarak 2 gruba ayrılabilir.

A. Ameliyat öncesi faktörler

1. Yaş ve cinsiyet: ileri yaş, kansere özgü sağkalımın (KÖS) azalmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir (122). Cinsiyetin ÜSÜK'nin prognozu üzerinde etkisi bulunamamıştır (123).

2. Etnik köken: Akademik çok merkezli bir çalışma, ırklar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark görülmemiştir (124).

3. Tütün tüketimi: Tanı anında sigara içiyor olmak, RNÜ sonrası mortalite ve rekürrenste artışa (49) ve mesane içinde rekürrens riskini artırır. Tütün tüketimi ile prognoz arasında yakın bir ilişki vardır (125).

4. Tümör yeri, çok odaklılık, boyut ve hidronefroz: ÜSÜK'ün başlangıçta yerleşim yeri bazı çalışmalarda prognostik bir faktördür (126,127). Tümör evresinin etkisi değerlendirildikten sonra, üreteral ve/veya multifokal tümörleri olan hastaların prognozu renal pelvik tümör tanısı konan hastalardan daha kötü görünmektedir (128,129). Hidronefroz, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuç ile ilişkilidir (130).

5. Cerrahi gecikme: Bir tümörün teşhisi ile çıkarılması arasındaki gecikme, hastalığın ilerleme riskini artırabilir. RNÜ kararı verildikten sonra, prosedür mümkünse 12 hafta içinde gerçekleştirilmelidir (30,131).

6. Diğer:

Amerikan Anestezistler Derneği skorunun (ASA) yüksek olması, düşük performans durumunu gösterir ve bu hastalarda RNÜ'den sonra KÖS daha kötüdür (132).

Obezite ve daha yüksek vücut kitle indeksi, RNÜ ile tedavi edilen hastalarda KÖS sonuçlarını olumsuz etkiler (133).

Tedaviden önce nötrofil-lenfosit oranının yüksek olması (134) ve düşük albümin (135) kansere özgü mortalitenin daha kötü olması ile ilişkilendirilmiştir.

B. Ameliyat sonrası faktörler

1. Tümör evresi ve derecesi: Primer prognostik faktörler, tümör evresi ve derecesidir (136). Kasa invazive ÜÜSÜK'ler genellikle çok kötü prognoza sahiptir. 5 yıllık spesifik sağkalım, pT2/pT3 için <%50 iken pT4 ÜÜSÜK için <%10'dur (137,138).

2. Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu metastazı ve ektranodal genişleme, ÜÜSÜK'de sağkalım sonuçlarının güçlü belirleyicileridir (139). RNÜ sırasında gerçekleştirilen lenf nodu diseksiyonu, küratif rolü tartışmalı olmasına rağmen optimal tümör evrelemesine izin verir (140).

3. Lenfovasküler invazyon: ÜÜSÜK'lerin yaklaşık %20'sinde lenfovasküler invazyon mevcuttur ve sağkalımın bağımsız bir öngördürücüsüdür (141). Lenfovasküler invazyon durumu, tüm ÜÜSÜK örneklerinin patolojik raporlarında özel olarak bildirilmelidir (142).

4. Cerrahi sınırlar: Pozitif yumuşak doku cerrahi sınırı, RNÜ'dan sonra daha yüksek hastalık nüksü ile ilişkilidir. Patologlar üreteral transeksiyon, mesane kafı düzeyinde ve tümör çevresinde pozitif sınırları bildirmelidir (143).

5. Diğer patolojik faktörler:

Geniş tümör nekrozu (tümör alanının >%10'u), RNÜ uygulanan hastalarda bağımsız bir prognostik öngördürücüdür (144).

ÜÜSÜK büyüme paterni aynı zamanda güçlü bir prognostik faktördür ve solid büyüme paterni daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (145,146).

Organa sınırlı ÜÜSÜK'de eşlik eden KİS ve mesane KİS öyküsü, daha yüksek nüks ve kansere özgü mortalite riski ile ilişkilidir (147).

Senkronize veya önceden mesane karsinomu öyküsü olan hastalar, mesane tutulumu olmayan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir (42,43). Çalışmalar üst sistem ve mesane kanserleri karşılaştırıldığında ÜÜSÜK'lerin ileri tümör evresine, daha yüksek dereceli, lenfovasküler invazyona ve LN metastazına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Renal pelviste kasa invazive olmayan ürotelyal karsinomu olan hastalar

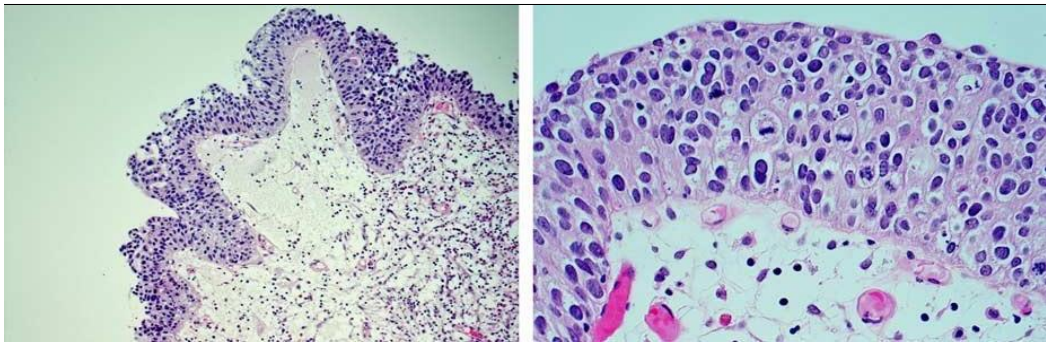
arasında, mesane tutulumu olanların, daha yüksek nüks ve daha düşük kansere özgü sağkalım oranları yaşama olasılığı olduğunu gösterildi (148).

2.3.1.2.Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ (KİS) bir YD lezyon olarak kabul edilir (149). Malign sitolojik özellik gösteren değişken kalınlıktaki epitelden oluşan flat lezyonlardır (78). Ürotelyal KİS, bir veya daha fazla düzensiz nükleol içeren büyük pleomorfik ve hiperkromatik nükleuslu hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Hücre polaritesi kaybı ve düzensiz nükleer kalabalıklaşma vardır. Mitozlar mevcut olabilir veya olmayabilir, ancak nadiren atipik mitozlar bulunur. Sitolojik atipi düşük ve orta büyütmeye görülebilecek şekildedir (78,150) (Şekil-10). Neoplastik hücrelerin ürotelyumun tüm kalınlığını kaplaması gerekmez; izole malign hücrelerin varlığı (pagetoid yayılım) KİS tanısı koymak için yeterlidir. Tek tek tümör hücrelerinin sitolojisi oldukça değişken olabilir.

İmmünohistokimya ürotelyal atipiyi KİS'ten ayırt etmede kullanılabilir; ancak yorumlama her zaman morfolojik bulgularla yapılmalıdır. Normal koşullar altında, CK20 şemsiye hücrelerle sınırlıdır, oysa KİS tüm epitelde immünoreaktiviteye sahip olma eğilimindedir. CD44 normal ürotelyumun bazal tabakasında bulunur; ancak genellikle KİS'de kaybolur. KİS ayrıca Ki-67 boyamasıyla ölçüldüğü gibi yüksek oranda proliferasyon ve p53 proteininin yaygın ve güçlü nükleer ekspresyonunu sergileyebilir (78).

Ürotelyal KİS'nin saf formu, yeni teşhis edilen ürotelyal neoplazmaların %1-3'ünü oluşturur. KİS sıklıkla YD lezyonlarının komşu mukozasında gözlenir (151,152).



Şekil-10: Ürotelyal karsinoma in situ (150).

2.3.1.3. Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMPPÜN)

Çoğunlukla genç hastalarda görülür. Bu ekzofitik lezyonun papillaları belirgin, incedir ve kaynaşmamıştır, çoğunlukla normal ürotelyal hücrelere benzer olup sitolojik atipi yoktur veya minimaldir, yapısal anomali yoktur, polarite korunur ve nükleuslar büyümüştür. Şemsiye hücreleri çoğunlukla mevcuttur. Mitoz nadirdir ve yalnızca bazal katmanlarda bulunur, nekroz yoktur (Şekil-11A). Bu lezyonların prognozu çok iyidir. Tekrarlama riski olsa da progresyon riski düşüktür.

Samaratunga ve ark. (153) ve Pan ve ark.(154) DMPPÜN'de %8 oranında progresyon bildirmiştir. Ancak Compérat ve ark (155), Pich ve ark. (156) yaptığı çalışmalarda DMPPÜN'li hastalarda progresyon gösterilmemiştir. Benzer şekilde Holmanğ ve ark. (157) tarafından 95 hastayı içeren çalışmada da progresyon rapor edilmemiştir. Bazı yazarlar DMPPÜN ve DD pTa tümörlerin aynı tümör grubuna ait olduğunu düşünseler de DMPPÜN 'lerin yönetimi henüz net değildir ve takip ve sürveyansın uzunluğunu belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. pTa tümörlere benzer şekilde uzun süreli takip önerilir.

2.3.1.4.Noninvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom

Noninvaziv Papiller ürotelyal karsinom, bazal membranın ötesine invazyon olmaksızın, düşük ila orta büyütmeye görülebilen bir miktar sitolojik ve yapısal bozukluğu olan bir papiller ürotelyal neoplazik proliferasyondur.

Yeni ürotelyal karsinomların yaklaşık %70-75'i non-invaziv ve papillerdir. Erkek-kadın oranı 3:1'dir. Ortalama hasta yaşı 70'tir. Bu tümörlerin %50'den fazlası düşük derecelidir, rekürrens riski yüksektir ve < %15'i invaziv hastalık geliştirir (158,159)

DSÖ noninvaziv karsinomlarda klinik ve morfolojik olarak en önemli prognostik ve prediktif faktör histolojik derece olarak bildirmiştir (78). Noninvaziv papiller tümörler DSÖ sınıflamasına göre sitolojik ve yapısal özellikleri dikkate alınarak düşük ve yüksek dereceli olmak üzere 2 grup

içerisinde değerlendirilmektedir. Sitolojik bozukluk, nükleer boyut, şekil ve kromatin anormallikleri olarak, yapısal bozukluk ise hücrelerin birbirlerine ve papilla bazal membranına göre yönelimindeki anormallikler olarak tanımlanır (160).

Non-invaziv düşük dereceli ürotelyal karsinomlar aktive FGFR3 mutasyonları, yüksek dereceli ürotelyal karsinom ise TP53 genindeki veya CDKN2A (p16) gibi gen düzenleyici mekanizmalardaki epigenetik ve genetik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (161,162). Non-invaziv ürotelyal karsinomların yaklaşık %70-80'i TERT promoter mutasyonlarını barındırır. Bu mutasyonlar daha yaygın olarak FGFR3 mutant tümörlerde görülmüştür (163).

Düşük dereceli tümörlerde rekürrens ve evre atlama oranı %10-50 iken yüksek derecelilerde bu oran %60 olarak bildirilmiştir (164).

Multiple ve >5 cm neoplazmlar, ürotelyal karsinoma in situ birlikteliği daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir (165).

2.3.1.4.1. Noninvaziv Papiller Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom (NİPDDÜK)

Noninvaziv papiller düşük dereceli ürotelyal karsinom, düzenli papillalarla karakterizedir. Polarite ve nükleer büyüklük, şekil ve kromatin dağılımındaki farklılıklar belirgin olmasa da, sitolojik bozukluk mevcuttur. Mitoz nadirdir ve genellikle ürotelyumun alt yarısında oluşur ve atipik mitoz beklenmez (Şekil-11B). Mikroskopik olarak lezyonda farklı dereceler saptanırsa, tümör gözlenen en yüksek dereceye göre derecelendirilmelidir. DMPPÜN ve NİDPDÜK arasındaki histolojik farklılıkların bazen belirsiz olabileceğine dikkat edilmelidir (78).

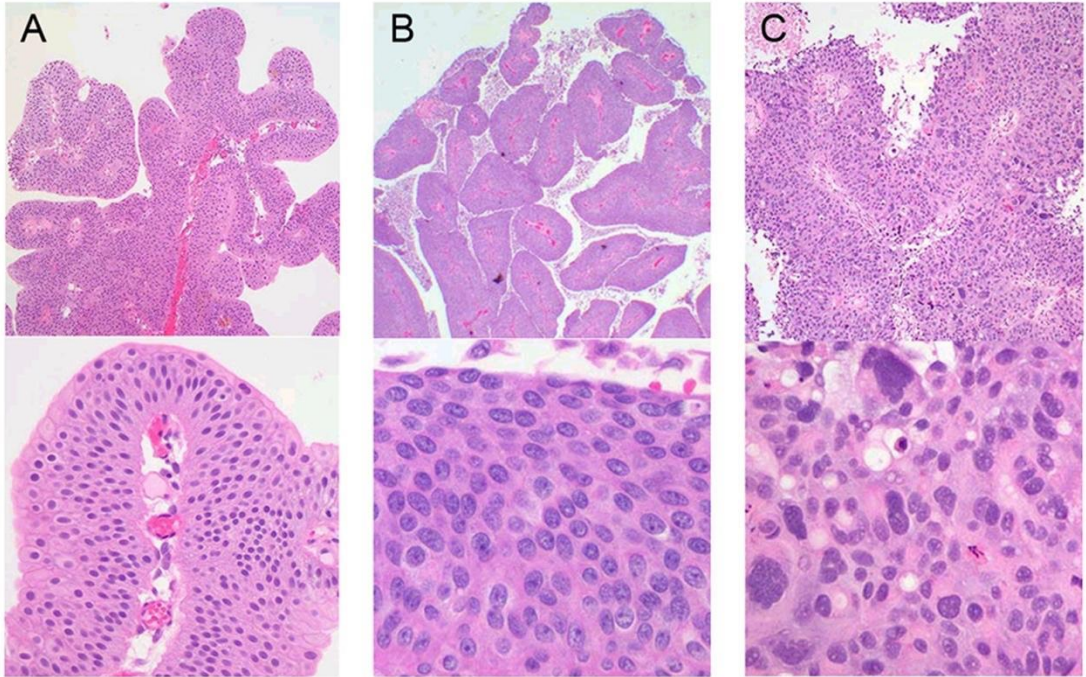
2.3.1.4.2. Noninvaziv Papiller Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom (NİPYDÜK)

Noninvaziv papiller yüksek dereceli ürotelyal karsinom, hem sitolojik hem de arşitektürel düzensizlik nedeniyle küçük büyütmeye tamamen

düzensiz bir görünümle karakterizedir. Pleomorfizm spektrumu geniştir ve orta ila belirgin arasında değişir. Bununla birlikte, belirgin nükleer atipinin varlığı önemlidir: Çekirdekler pleomorfiktir, belirgin nükleollere sahiptir ve sık mitoz içerir. İntraepitelyal nekroz mevcut olabilir. Ürotelyumun kalınlığı önemli ölçüde değişebilir; papilla kaynaşır ve polarite kaybı belirginleşir (Şekil-11C).

Moleküler düzeyde, NİPPYDÜK'lar, invaziv ürotelyal karsinoma benzer. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon çalışmalarında 2q, 3p, 5q, Sp, 9p21, 9q22- q31, 10q23-25, 11p, 13q, 14, 17p13, Y kromozomunda kayıplar ve 1p, 1q23, 5p, 8q22, 12q, 17, and 20q12 kromozomlarında kazançlar gösterilmiştir (23).

YD tümörler %50-65 oranında ilerlerken ve %14-80'lik bir nüks oranı gösterir (37,78) YD tümörler %25 oranında lamina propria, %5 oranında mürskularis propria invazyonu göstermektedir (166).



Şekil-11: A: Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN), B: Noninvaziv papiller düşük dereceli ürotelyal karsinom (NİPDDÜK), C: Noninvaziv papiller yüksek dereceli ürotelyal karsinom (NİPYDÜK) (167).

2.3.2 Skuamöz Neoplaziler

2.3.2.1.Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomlar (SHK) renal pelvis ve üreter tümörlerinin yaklaşık %6-15'ini oluşturur (168–170). Renal pelvise göre daha düşük oranda üreter tutulum vakası vardır (171). Genellikle ileri yaş erkeklerde görülmektedir (172).

Skuamöz hücreli karsinomlar, nefrolitiazis, hidronefroz veya kronik enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (173). Kronik irritasyona bağlı ürotelyum skuamöz metaplazi oluşabilir ve devam eden süreçte displazi, karsinoma in situ, skuamöz hücreli karsinom gelişebilir (169). Histopatolojisi mesanedeki skuamöz hücreli karsinom ile benzerdir. Bu tümör, klinik ve patolojik özellikler göz önüne alındığında genellikle basit olan metastatik skuamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmelidir.

En sık görülen klinik semptomlar yan ağrısı ve hematürüdür. Renal pelvis ve üreterlerde görülen skuamöz hücreli karsinomların çoğu yüksek evrelidir; böbrek parankim infiltrasyonu yaygındır ve 5 yıllık sağkalım nadirdir (15). Berz ve arkadaşlarının çalışmasında median sağkalım süresi 10 ay tespit edilmiştir (4).

SHK başlangıç anında sesil ve invaziv olma eğiliminde oldukları için ürotelyal karsinoma göre daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (173).

2.3.3.Glandüler Neoplaziler

2.3.3.1.Adenokarsinom

Üst üriner sistemin primer adenokarsinomu nadirdir. Raporlar tek vaka veya küçük vaka serilerinden oluşur. Çoğu erişkinlerde, genellikle 6.dekatta görülür, ancak nadir pediatrik vakalar tanımlanmıştır (174).

Taş, kronik inflamasyon ve enfeksiyon, predispozan faktörler olarak görünmektedir (175).

İntestinal metaplazi ve villöz adenom, temelinde gelişebilir ve bazen komşu mukozada invaziv olmayan karsinom bulunur (176).

Adenokarsinomun çeşitli varyantları tanımlanmıştır ve alt sınıflandırmanın prognostik önemi belirsizdir. Prognoz genellikle kötüdür (15). Papiller yapılanma ve kolonun müsinöz adenokarsinomuna benzerlik yaygındır.

Enterik tip adenokarsinom; değişik oranlarda pleomorfizm ve santral nekroz içeren müsin sekrete eden psödostratifiye bez epiteli ile döşeli tümörlerdir (177).

Müsinöz tip adenokarsinom; bol miktarda ekstravaze müsin içinde yüzen yuvalar oluşturan tümörlerdir. Bazılarında müsin, taşlı yüzük morfolojisine sahip tek hücreler içerir.

Mikst tip adenokarsinom; Enterik ve müsinöz paternlerin karışımına sahip tümörler, adenokarsinomun en yaygın histolojisidir (177).

İmmünohistokimyasal profil, gastrointestinal adenokarsinom ile örtüşmektedir. Tümörler, CDX2 ve CK20'yi eksprese eder. B-katenin'in nükleer ekspresyonu kolonik orijini destekler ancak nadiren primer vezikal tümörlerde görülebilir (178). Primer adenokarsinomun kesin tanısı için klinik korelasyon gereklidir.

Üriner sistemin primer adenokarsinomu skuamöz hücreli karsinomlu olgulara benzer şekilde ileri evrede başvurur genel prognozu kötüdür. Genel olarak, 5 yıllık sağkalım %40-50 aralığındadır (179). Prognoz, en iyi, belirli orijin bölgeleri için TNM evreleme sistemini kullanan patolojik evre ile tahmin edilir (180). Hücre dışı müsin içermeyen taşlı yüzük hücrelerinden oluşan tümörler, diğer histolojik tiplere göre daha kötü bir prognoza sahiptir.

3.4. Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) Evrelemesi

En yaygın kabul gören ve kullanılan evreleme American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM evreleme sistemidir. T; tümörün invazyon derinliğini, L; drenajın olduğu bölgesel lenf nodlarının tutulumunu ve M; uzak organ metastazını temsil eder.

T parametresi T0, Ta, Tis, T1-4 olmak üzere yedili bir sistemdir. T0 primer tümör izlenmeyen olguları, Ta lamina propriayı invaze etmeyen papiller

ÜK'lar için kullanılırken, Tis insitu karsinomu tanımlamaktadır. Tümörün bazal membranı aşır subepitelyal bağ doku invazyonu T1, müskülaris propria invazyonu ise T2 olur. Renal pelvis için: Müsküler tabakayı aşır peripelvik yağ dokuya ya da parankime invazyon, üreter için; Müsküler tabakayı aşır, periüreterik yağ dokuya invazyon T3 evresiyken, Komşu organ ya da böbrek perinefrik yağ dokuya invazyon T4 olarak değerlendirilir.

Sınıflama iğerinde yer alan bölgesel lenf nodları (LN), pelvis renalis ve üst üreterde hiler ve retroperitoneal nodlarken, orta ve distal üreter için pelvik LN'larıdır. Bölgesel lenf nodları değerlendirilemediğinde Nx, Lenf nodu metastazı izlenmediğinde N0, tek lenf nodunda <2 cm LN metastazı izlendiğinde N1, tek lenf nodunda >2 cm, ya da multiple lenf nodu metastazı izlendiğinde ise N2 olarak değerlendirilmektedir.

Tümör belirlenen uzak organ metastazı varlığı M1, yokluğu M0 olarak tanımlanmaktadır.

Tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evelmesi Tablo-2'de gösterilmiştir (180).

3.5. Tümör Derecelendirme

DSÖ tarafından eski yıllarda kullanılan 1973 sınıflamasına kıyasla 2004 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ÜK'lerin yeni bir histolojik sınıflandırmasını yayınladı (181). 2016 yılında, büyük değişiklikler olmaksızın 2004 DSÖ derecelendirme sınıflandırmasının bir güncellemesi (78). Literatürde yayınlanan makalelerin bir kısmı 1973 sınıflandırmasını kullandığından, bu kılavuzlar hala hem 1973 hem de 2004/2016 DSÖ sınıflandırmalarına dayanmaktadır. 2022 de yayınlanan DSÖ sınıflamasında değişiklik izlenmediğinden 2016 sınıflaması ile olgularımız değerlendirilmiştir (Tablo-3).

Kısıtlı veri bulunan ÜÜSTT'nin prognozunda etkili preoperatif postoperatif ve patolojik çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Tanı alan olgularımızdan elde ettiğimiz histopatolojik ve prognostik verilerle, varolan çalışmalarını karşılaştıarak merkezimizin tecrübelerini paylaşıp literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Tablo-2: 2017 Üst üriner sistem AJCC/TNM sınıflaması (180)

Primer Tümör (T)

___ TX: Primer tümör değerlendirilemedi

___ T0: Primer tümör saptanmadı

___ Ta: Non invaziv papiller karsinom

___ Tis: Karsinoma in situ

___ T1: Subepitelyal bağ dokuya invaze tümör

___ T2: Müsküler tabakaya invaze tümör

___ T3:

Renal pelvis için: Müsküler tabakayı aşmış, peripelvik yağ dokuya ya da parankime invaze tümör

Üreter için: Müsküler tabakayı aşmış, periüreterik yağ dokuya invaze tümör

___ pT4: Komşu organ invazyonu ya da böbrek perinefrik yağ dokuya invazyon

Lenf Nodları (pN)

___ NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi

___ N0: Lenf nodu metastazı izlenmedi

___ N1: Tek lenf nodunda <2 cm metastaz

___ N2: Tek lenf nodunda >2 cm, ya da multiple lenf nodu metastazı

Metastaz (pM)

___ M0: Uzak metastaz yok

___ M1: Uzak metastaz var

Evre Grup:

___ 0a: Ta N0 M0

___ 0is: Tis N0 M0

___ I: T1 N0 M0

___ II: T2 N0 M0

___ III: T3 N0 M0

___ IV: T4 NX-2 M0-1 / TX- 4 N1-2 M0-1 / TX -4 NX-2 M1

Tablo-3: Histolojik Derecelendirme (DSÖ 2016)(78)

Ürotelyal Tümörler

___ Düşük dereceli

___ Yüksek dereceli

___ Diğer

Skuamöz hücreli karsinom ve Adenokarsinom

___ G1: İyi diferansiye

___ G2: Orta diferansiye

___ G3: Az diferansiye

___ GX: Değerlendirilemedi

GEREÇ ve YÖNTEM

1.Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirilmesi

Elektronik hastane veritabanındaki raporlar incelenerek Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2021 yılları arasında üst üriner sistem rezeksiyon materyallerinden (nefrektomi, üreterektomi, nefroüretrektomi) malign tümör tanısı almış olgular tarandı. Rezeksiyon dışı biyopsi materyalleri çalışma dışı bırakıldı. Noninvaziv papiller düşük dereceli ürotelyal karsinom, noninvaziv papiller yüksek dereceli ürotelyal karsinom, invaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom, invaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom tanısı almış vakalar çalışmaya dahil edildi.

UÜTF Tıbbi Etik Kurulu'ndan 2011-KAEK-26/654 sayılı izin alındı. Çalışmaya dahil edilen tümör tanısı almış 131 olgunun tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Olguların lamları arşivden çıkartıldı. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi tekrar değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), tümör çapı, uzak metastaz varlığı, cerrahi sınırlarının durumu, mesane nüksü ve tanı öncesi mesane tümörü varlığı, yandaş kanser varlığı, sağkalım süresi hastane veritabanından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait 2-3 mikrometre kalınlığında hazırlanan hematoksilin eozin (HE) boyalı kesitler; histopatolojik tanı, varyant histoloji, karsinoma in situ varlığı, büyüme paterni, lenfovasküler invazyon, patolojik evre açısından yeniden incelendi.

Olguların histopatolojik tanıları DSÖ 2022 (32) kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Patolojik tümör evreleri (pT) AJCC 8. edisyona (180) göre güncel hale getirildi.

2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilks ve Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk göstermediğinden "medyan (min:max)" olarak; kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (n(%)) olarak

verilmiştir. Sürekli değişkenlerin bağımsız grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uygunluk göstermediği için, non-parametrik testlerden Kruskal Wallis H testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin çoklu grup karşılaştırmalarında anlamlılık saptanması durumunda subgrup analizleri Dunn-Bonferroni Testi ile yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında ise Pearson Ki Kare, Fisher's Exact test ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmış ve anlamlılık saptanması durumunda subgrup analizlerinde, α hatasını indirmek için, p değerleri, Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır. Zaman içinde ölümlerin özet gösterimi için yaşam tablosu ve gruplar arası sağ kalım analizi için non-parametrik test olan Kaplan Meier analizi yapılmıştır. Kaplan Meier analizi için Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware test istatistikleri kullanılmıştır. Sağ kalım üzerine etkisi olabileceği düşünülen bağımsız değişkenler ile cox regresyon modeli oluşturulmuştur. Forward LR methodu (ileriye doğru seçim) kullanılarak oluşturulan modelde sağ kalım üzerine etkisi olan değişkenlerin Hazard oranları tespit edilmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

1.Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2021 tarihleri arasında rezeksiyon materyallerinden üreter ve pelvis renalis lokalizasyonlarında tanı almış 131 olgunun 18'i (%13,7) noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom, 32'si (%24,4) noninvaziv papiller yüksek dereceli ürotelyal karsinom, 3'ü (%2,1) invaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom, 73'ü (%55,7) invaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom, 4'ü (%2,8) skuamöz hücreli karsinom 1'i (%0,7) müsinöz adenokarsinom ile takiplidir.

Olguların 106'sı (80,9%) erkek, 25'i (%19,1) kadındır. Tüm olguların yaş ortalaması 67,1 iken (45-88), erkeklerin yaş ortalaması 66,9 (45-88) ve kadınların yaş ortalaması 68,8 (49-86) olarak saptandı.

22 (%16,7) olgu üreter, 66 (%50,3) olgu pelvis renalis, 53 (%40,4) olgu her iki lokalizasyondan tanı almıştır.

AJCC/TNM evreleme sistemine göre olguların 50'si (%38,1) pTa, 13'ü (%9,9) pT1, 7'si (%5,34) pT2, 23'ü pT3 (%17,5), 38'i pT4 (%29) olarak değerlendirildi.

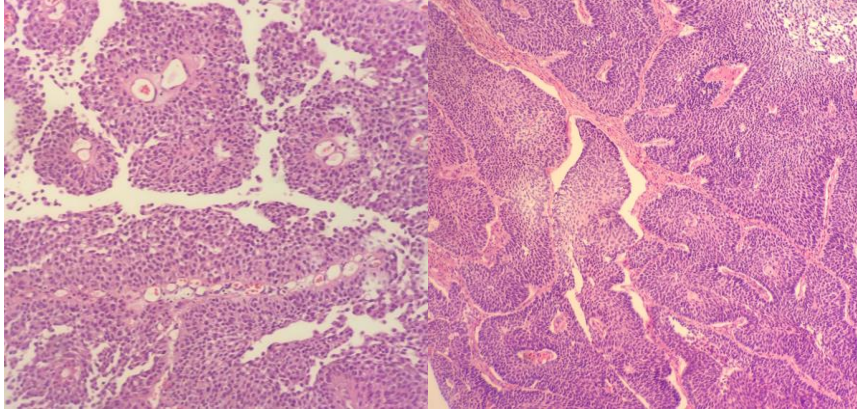
Olguların ortalama takip süresi 3 yıldır (0-12). Ortalama takip süresi sonunda 58 olgunun (%44,3) sağ olduğu, 73 olgunun (%55,7) hastalığa bağlı öldüğü tespit edildi. Ortalama takip süresi içinde 13 olguda nüks, 17 olguda uzak metastaz, 1 olguda ise hem uzak metastaz hem nüks gelişti. 20 olgunun önceden bilinen mesane tümör tanısı mevcuttu.

26 olgu ayrıca yaşamı boyunca mesane dışı ikinci primer kanser tanısı almıştır. Olgulara en sık prostat kanseri eşlik etmekte olup bunu akciğer tümörleri ve kolon tümörleri takip etmektedir. Primer tümör izlenen organlar Tablo-4' de özetlenmiştir.

Tablo-4: İkinci primer tümör izlenen organlar ve oranları frekans tablosu

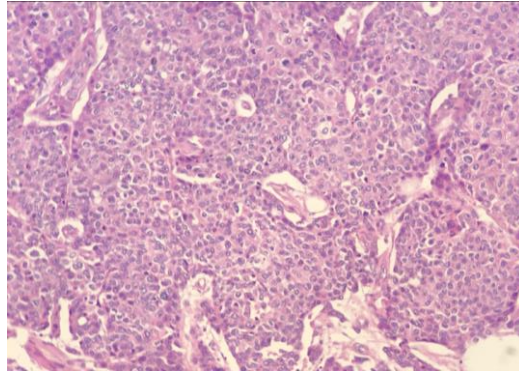
	Frekans	Yüzde
Prostat	7	26,9
Akciğer	6	23,1
Kolon	4	15,4
Karaciğer	1	3,8
Böbrek	1	3,8
Larenks	1	3,8
Özofagus	1	3,8
Kemik iliği	1	3,8
Lenf nodu	1	3,8
Over	1	3,8
Mide	1	3,8
Adrenal	1	3,8
Toplam	26	100,0

Noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom (Şekil-12) tanılı 18 olgunun 8'inde üreter, 16'sında pelvis renalis ve 8'inde hem üreter hem pelvis renalis lokalizasyonunda tümör mevcut olup 12'sinde sol, 6'sında sağ tarafta tümör saptanmıştır. Hastaların tümör spesifik yaş ortalaması 66,5'tur (52-88). Hastaların tamamının patolojik tümör evresi Ta (pTa) olarak değerlendirilmiştir. Olguların tamamında papiller büyüme paterni izlendi. 2 olguda skuamöz diferansiasyon mevcut olup diğer olgular klasik histolojik görünümde idi. 6 olguya karsinoma in situ eşlik etmekte olup rezeksiyon sonrası 2 olguda cerrahi sınırlar pozitif saptanmıştır. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 7 vakada metastaz saptanmamıştır. Tanı öncesi 3 olgu mesane ürotelyal karsinomu ile takiplidir. Takiplerde olguların 4'ünde mesanede ürotelyal karsinom saptanmış olup bu hastalardan 1 tanesi karaciğer metastazı ile başvurmuştur. Hastaların 1'i lenfoma, 1'i kolon, 1'i prostat, 1'i akciğer, 1'i akciğer primer tümörleri ile de takiplidir. Takiplerinde 5 hasta ex olmuştur.



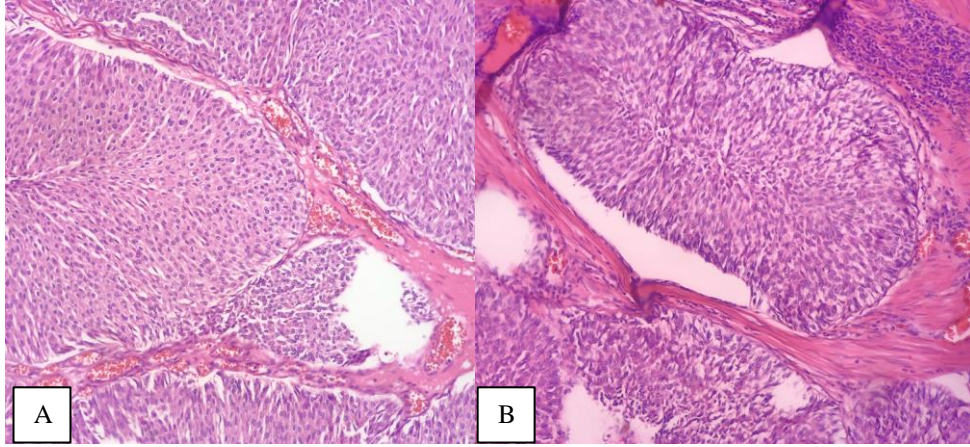
Şekil-12: Noninvaziv papiller düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (H&E x100).

Noninvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom (Şekil-13) tanılı 32 olgunun 8'inde üreter, 16'sında pelvis renalis, 8'inde her ikisinde de tümör mevcut olup 17'sinde sol, 13'ünde sağ tarafta, 2 vakada bilateral tümör saptanmıştır. Hastaların tümör spesifik yaş ortalaması 66'dır (50-80). Hastaların tamamı pTa olarak değerlendirilmiştir. Olguların tamamında papiller büyüme paterni izlendi. 4 olguda skuamöz diferansiyasyon mevcut olup diğer olgular klasik histolojik görünümde idi. 10 olguya karsinoma in situ eşlik etmekte olup rezeksiyon sonrası 3 olguda cerrahi sınırlar pozitif saptanmıştır. Tanı öncesi 9 olgu mesane ürotelyal karsinomu ile takiplidir. Takiplerde olguların 11'inde mesanede ürotelyal karsinom saptanmıştır. 3 olgu akciğer metastazı ile başvurmuştur. Olguların 2'si kolon, 1'i prostat, 1'i adrenal bez, 1'i endometrium ve kolon primer tümörleri ile de takiplidir. Takipleride 13 hasta ex olmuştur.



Şekil-13: Noninvaziv papiller yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom. (H&E x100)

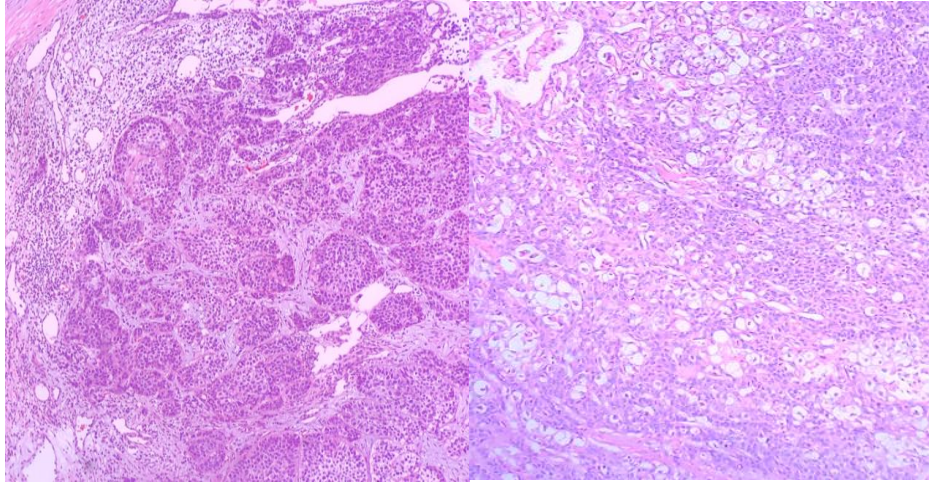
İnvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom (Şekil-14) tanılı 3 olgunun 1'inde bilateral üreter tutulumu izlenmiş olup, 2'sinde pelvis renalis lokalizasyonunda tümör mevcuttur. 1 olguda sol, 1 olguda sağ tarafta tümör saptanmıştır. Hastaların tümör spesifik yaş ortalaması 67,3'tür. (66-70). Hastaların 2'sinin patolojik tümör evresi T1 (pT1) ve 1'inin pT4 olarak değerlendirilmiştir. Olguların 2'sinde papiller büyüme paterni izlenirken 1'inde solid-papiller patern dikkati çaktı. Olgularda varyant histoloji ve karsinoma in situya rastlanmadı, cerrahi sınırlar intakttı. 2 olguda lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup lenf nodu metastazı izlenmemiştir. Takiplerde olguların 1'inde mesanede ürotelyal karsinom saptanmış olup başka 1 olgu karaciğer metastazı ile başvurmuştur. Takiplerinde 2 hasta ex olmuştur.



Şekil-14: İnvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom. **A:** lamina propria invazyonu, **B:** kas invazyonu (H&E x100).

İnvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom (Şekil-15) tanılı 73 olgunun 6'sında üreter, 38'sinde pelvis renalis lokalizasyonunda, 29'unda üreter ve pelvis renalis yerleşimli tümör mevcuttur. 32'sinde sağ, 38'inde sol ve 2 olguda bilateral tümör izlenmiştir. Hastaların tümör spesifik yaş ortalaması 65 'dur. (45-87). 11'i pT1, 7'si pT2, 22'si pT3, 33'ü pT4 olarak değerlendirilmiştir. Olguların 18'inde papiller büyüme paterni izlenirken 40'sinde solid patern 14'ünde her iki büyüme paterni beraberliği dikkati çaktı. 12 olguda skuamöz diferansiyasyon, 3 olguda sarkomatoid diferansiyasyon, 1 olguda mikropapiller, 1 olguda glandüler diferansiyasyon mevcut olup diğer olgular klasik histolojik

görünümde idi. 11 olguya karsinoma in situ eşlik etmekte olup rezeksiyon sonrası 12 olguda cerrahi sınırlar pozitif saptanmıştır. 44 hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup 20'sinde lenf nodu metastazı mevcuttur. Tanı öncesi 9 olgu mesane ürotelyal karsinomu ile takiplidir. Takiplerde olguların 15'inde mesanede ürotelyal karsinom saptanmış olup bu hastalardan 17 tanesi uzak metastaz ile başvurmuştur. 8 hastada akciğer, 2 hastada beyin, 2 hastada periton, 1 hastada kemik, 1 hastada adrenal, 1 hastada kontrlaterale böbrek ve karaciğer, 1 hastada akciğer ve beyin metastazı izlendi. Hastaların 4'ü prostat, 4'ü akciğer, 1'i mide ve prostat, 12'si karaciğer, 1'i over, 1'i lenfoma, 1'i larenks, 1'i özofagus, 1'i prostat ve lenfoma primerleri ile de takiplidir. Takiplerinde 54 hasta ex olmuştur.

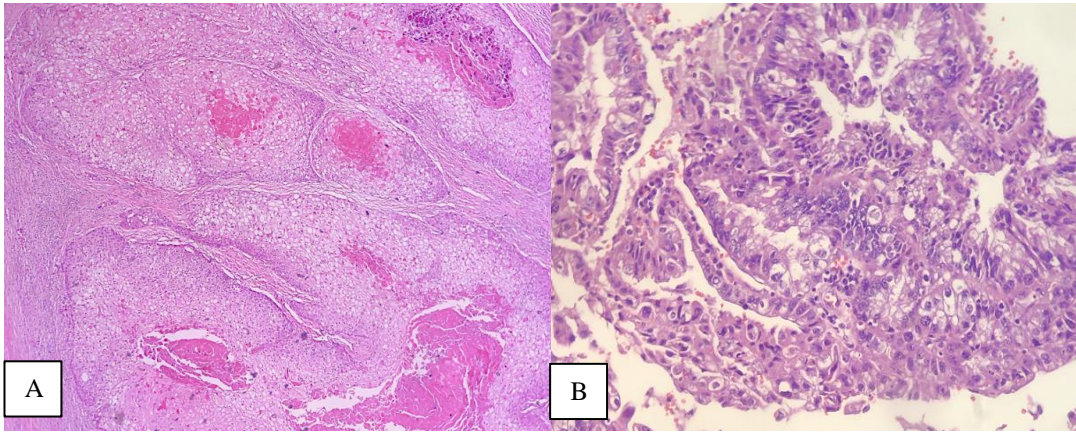


Şekil-15: İnvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom (H&E x40).

Skvamöz hücreli karsinom (Şekil-16A) tanılı 4 olgunun 1'i kadın 3'ü erkektir. 1'inde pelvis renalis, 3'ünde hem renal pelvis ve hem üreter lokalizasyonunda tümör izlenirken, 2'sinde sol, 2'sinde sağ taraftadır. Hastaların tümör spesifik yaş ortalaması 63,25'tir (55-72). Olguların 1'i pT3 diğer 3'ü pT4 olarak değerlendirilmiştir. Rezeksiyon sonrası olguların tamamında cerrahi sınırlar intakttır. Karsinoma in situ görülmemiştir. Takiplerde olguların 1'inde mesanede nüks saptanmış olup diğer olgulardan 1'i kemik ve kolon, 1'i periton metastazı ile başvurmuştur. Takiplerinde 2 hasta 1 yıl içerisinde, 2'si 2 sene içerisinde ex olmuştur.

Adenokarsinom (Şekil 16-B) tanılı 1 olgu 65 yaşında erkektir. Sağ renal pelvis ve üreter yerleşimli 6,5 cm boyutunda tümör saptanmış olup pT4 olarak değerlendirilmiştir. Rezeksiyon materyalinde cerrahi sınırlar intakttır ve karsinoma in situ görülmemiştir. Hastaya ek tedavi uygulanmamış olup 1 sene içerisinde ex olmuştur.

Skuamöz hücreli karsinom ve müsinöz karsinom tanılı 5 olgu, olgu sayısındaki kısıtlılık nedeniyle istatistiksel çalışmalarda ürotelyal karsinom dışı karsinomlar (ÜDK) olarak beraber gruplandırılmıştır.



Şekil-16: A: Skuamöz hücreli karsinom (H&E x40)
B: Müsinöz adenokarsinom. (H&E x100)

2.Tüm Tümör Tipleri ile Histopatolojik Parametreler Arasında Yapılan İstatistiksel Analizler

Olguların tümör tiplerine göre cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo-5'de özetlenmiştir. Tüm tümör tiplerinde erkek cinsiyet baskındır. Fisher-Freeman-Halton ve Kruskal - Wallis H Testi sonucunda istatistiksel olarak cinsiyet ve yaş dağılımları açısından gruplar arasında fark izlenmedi.

Tümör tipine göre boyut, lokalizasyon, taraf, multifokalite oranları karşılaştırılarak Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-5: Tümör tipine göre cinsiyet ve yaş dağılımı

	NİPDDÜK (n=18)	NİPYDÜK (n=32)	İDDÜK (n=3)	İYDÜK (n=73)	ÜDK (n=5)	p- değeri
Cinsiyet						0,091 ^a
Erkek	17 (%94,4)	29 (%90,6)	3 (%100,0)	53 (%72,6)	4 (%80,0)	
Kadın	1 (%5,6)	3 (%9,4)	0 (0,0%)	20 (%27,4)	1 (%20,0)	
Yaş	66,5(52:88)	66 (50:80)	67 (66:70)	65 (45:87)	63,5(55:72)	0,796 ^b

Veriler: medyan (minimum: maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton Test b: Kruskal - Wallis H Test

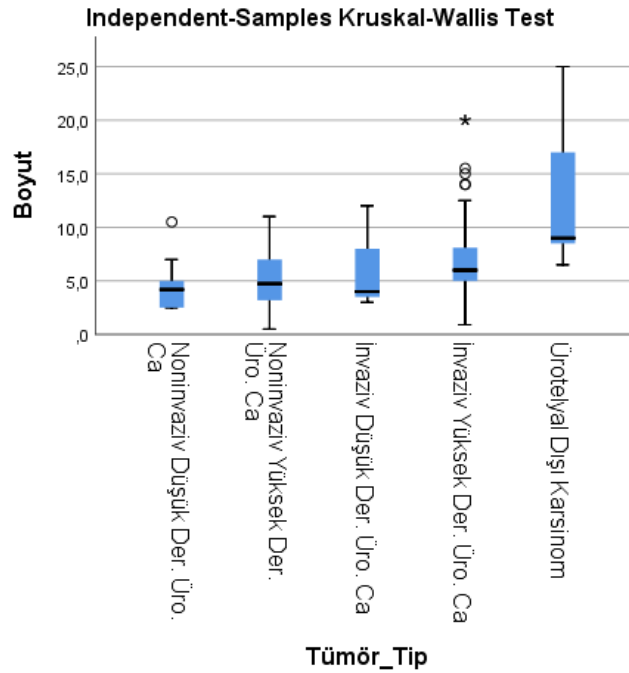
Tablo-6: Tümör tipine göre boyut, lokalizasyon, taraf, multifokalite. dağılımı

	NİPDDÜK (n=18)	NİPYDÜK (n=32)	İDDÜK (n=3)	İYDÜK (n=73)	ÜDK (n=5)	p- değeri
Tümör Boyutu	n=13	n=26	n=3	n=68	n=5	0,003b
	4,2 (2,5:10,5)	4,7 5 (0,5:11)	4 (3:12)	6 (0,9:20)	9 (6,5:25)	
Lokalizasyon						0,005a
Üreter	7 (%38,9)	8 (%25,0)	1 (%33,3)	6 (%8,2)	0 (%0,0)	
Pelvis Renalis	9 (% 50,0)	16 (%50,0)	2 (%66,7)	38 (%52,1)	1 (%20,0)	
Üreter-Pelvis Renalis	2 (%11,1)	8 (%25,0)	0 (%0,0)	29 (%39,7)	4 (%80,0)	
Taraf						0,501a
Sol	12 % (66,7)	17 (%53,1)	1 (%33,3)	39 (%53,4)	2 (%50,0)	
Sağ	6 (33,3%)	13 (%40,6)	1 (%33,3)	32 (%43,8)	2 (%50,0)	
Bilateral	0 (%0,0)	2 (%6,3)	1 (%33,3)	2 (%2,7)	0 (%0,0)	
Multifokalite						0,324a
Yok	17 (%94,4)	27 (%84,4)	2 (%66,7)	68 (%93,2)	4 (%100,0)	
Var	1 (5,6%)	5 (15,6%)	1 (33,3%)	5 (%6,8)	0 (%0,0)	

Veriler: medyan (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton Test. b: Kruskal - Wallis H Testi

16 olgunun makroskopik ve mikroskopik tümör çapına ait bilgi bulunmamaktadır. Kalan 115 olguda tümör çapları 0,5-25 cm aralığında olup, ortalama tümör çapı 6,5 cm'dir. Ortalama tümör çapları histolojik tiplere göre incelendiğinde noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinomda 4,2 cm (2,5-10,5cm), noninvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinomda 4,75 cm (0,5-11cm), invaziv düşük dereceli ürotelyal karsinomda 4 cm (3-12cm), invaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinomda 6 cm (0,9-20cm), ürotelyal dışı karsinomlarda 9 cm dir (6,5-25 cm) (Tablo-6). Tümör boyutları tümör tiplerine göre Kruskal–Wallis H testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında farklılık saptanmıştır (p=0,003). (Grafik-1)

Grafik-1: Tümör boyutlarının tümör tiplerine göre karşılaştırılması



Bunun üzerine Dunn-Bonferroni Testi ile yapılan ikili subgrup analizlerinde NİPDDÜK ile ÜDK ve NİPYDÜK ile ÜDK arasında boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Sırasıyla p=0,009 ve p=0,024). Diğer subgrup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-6a).

NİPDDÜK'da tümör lokalizasyonu 38,9% ile üreterde, 50,0% oranında pelvis renalisde ve 11,1% oranında her iki lokalizasyonda iken İYDÜK'da bu oranlar sırasıyla 8,2%, 52,1%, 39,7% şeklindedir (Tablo-6).

Tümör tiplerine göre taraf ve multifokalite bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo-6).

Tablo-6a: Tümör boyutu için gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar

Tümör 2'li karşılaştırma	p-değeri
NİPDDÜK – NİPYDÜK	>0,99
NİPDDÜK – İDDÜK	>0,99
NİPDDÜK – İYDÜK	0,124
NİPDDÜK – ÜDK	0,009
NİPYDÜK – İDDÜK	>0,99
NİPYDÜK – İYDÜK	0,313
NİPYDÜK – ÜDK	0,024
İDDÜK – İYDÜK	>0,99
İDDÜK – ÜDK	0,653
İYDÜK – ÜDK	0,333

Tablo-6b: Lokalizasyon için gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar

Tümör 2'li karşılaştırma	p-değeri
NİPDDÜK – NİPYDÜK	0,396
NİPDDÜK – İDDÜK	>0,99
NİPDDÜK – İYDÜK	0,002
NİPDDÜK – ÜDK	0,008
NİPYDÜK – İDDÜK	>0,99
NİPYDÜK – İYDÜK	0,048
NİPYDÜK – ÜDK	0,089
İDDÜK – İYDÜK	0,191
İDDÜK – ÜDK	0,071
İYDÜK – ÜDK	0,254

Tümör lokalizasyonları tümör tiplerine göre karşılaştırılmış ve en az 2 grup arasında anlamlı fark olduğu bulununca ($p=0,005$) subgrup analizleri yapılmıştır. 10 farklı subgrup analizi yapıldığı için $\alpha=0,005$ olarak alınmıştır ($0,05/10=0,005$) ve yorum buna göre yapılmıştır. Bu durumda istatistiksel

olarak farklılık sadece NİPDDÜK ile İYDÜK arasında saptanmıştır (p=0,002) (Tablo-6b).

Tümör evreleri; tümör tiplerine göre karşılaştırılmış ve en az 2 grup arasında anlamlı fark olduğu bulununca (p<0,001) subgrup analizleri yapılmıştır (Tablo-7a). 10 farklı subgrup analizi yapıldığı için $\alpha=0,005$ olarak alınmıştır (0,05/10=0,005) ve yorum buna göre yapılmıştır. Bu durumda istatistiksel olarak farklılık NİPDDÜK ve NİPYDÜK ile diğer tümör tipleri arasında olduğu görülmüştür (Tablo-7b).

Tablo-7a: Tümör tiplerine göre T evre'nin karşılaştırılması

	NİPDDÜK (n=18)	NİPYDÜK (n=32)	İDDÜK (n=3)	İYDÜK (n=73)	ÜDK (n=5)	p-değeri
T Evre						<0,001
Ta	18 (%100)	32 (%100) (100,0%)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
T1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%66,7)	11 (%15,1)	0 (%0,0)	
T2	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	7 (%9,6)	0 (%0,0)	
T3	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	22 (%30,1)	1 (%20,0)	
T4	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%33,3)	33 (%45,2)	4 (%80,0)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir a:Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-7b: T evre için gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalar

Tümör 2'li karşılaştırma	p-değeri
NİPDDÜK – NİPYDÜK	-
NİPDDÜK – İDDÜK	0,001
NİPDDÜK – İYDÜK	<0,001
NİPDDÜK – ÜDK	<0,001
NİPYDÜK – İDDÜK	<0,001
NİPYDÜK – İYDÜK	<0,001
NİPYDÜK – ÜDK	<0,001
İDDÜK – İYDÜK	0,168
İDDÜK – ÜDK	0,107
İYDÜK – ÜDK	0,726

Tümör tiplerine göre olguların sağkalım oranları Tablo-8’de, median yaşam süreleri Tablo-9’da ve 1, 3 ve 5 yıllık kümülatif yaşam olasılığı Tablo-10’da özetlenmiştir. Takip süresi sağkalım grafiği Grafik-2’de gösterilmiştir. Buna göre sağkalım oranları yüksekten düşüğe doğru NİPDDÜK, NİPYDÜK, İDDÜK, İYDÜK, ÜDK şeklindedir.

Tablo-8: Tümör tipleri sağkalım tablosu

Tümör Tipi	Vaka özeti		Sansürlü veri	
	Toplam Vaka sayısı	Ölüm sayısı	Yaşayan	Sağ kalım oranı
Noninvaziv Papiller Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom	18	5	13	%72,2
Noninvaziv Papiller Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom	32	13	19	%59,4
İnvaziv Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom	3	2	1	%33,3
İnvaziv Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom	73	54	19	%26,0
Ürotelyal Dışı Karsinom	5	5	0	%0,0
Tamamı	131	79	52	%39,7

Tablo-9: Tümör tiplerine göre grupların medyan yaşam süreleri

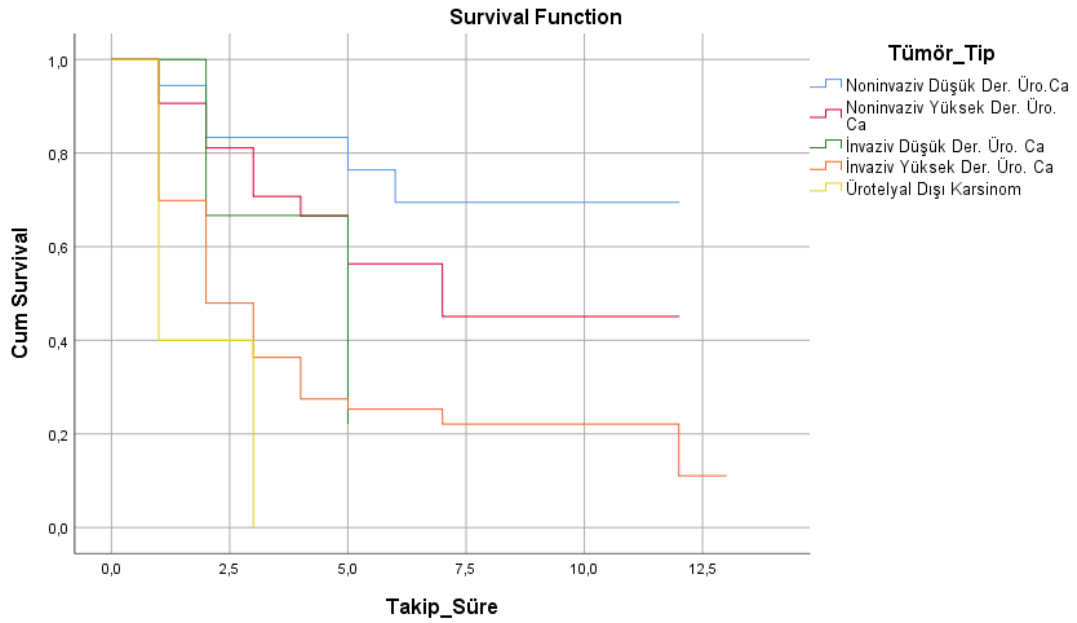
Birinci Derece Kontroller		Ortalama zaman
Tümör Tipi	Noninvaziv Papiller Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom	11,00
	Noninvaziv Papiller Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom	6,56
	İnvaziv Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom	4,38
	İnvaziv Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom	1,91
	Ürotelyal Dışı Karsinom	0,83

Ortalama zaman: yıl

Tablo-10: Kümülatif Yaşama Olasılığı (KYO)

Tümör tipi	1 yıllık KYO	3 yıllık KYO	5 yıllık KYO
Noninvaziv Papiller Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom	%83	%83	% 69
Noninvaziv Papiller Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom	%81	%67	% 56
İnvaziv Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinom	%67	%67	% 0
İnvaziv Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom	%48	%27	% 25
Ürotelyal Dışı Karsinom	%40	%0	% 0

Grafik-2: Tümör tiplerinin sağkalım-takip süresi grafiği



Tümör tiplerine göre Kaplan Meier analizi yapılmışta grupların sağ kalım oranları birbirinden farklıdır. ($p < 0,001$) Ürotelyal dışı karsinom varlığında ortalama yaşam süresi 0,8 yıl, invaziv düşük dereceli ürotelyal karsinomda ortalama yaşam süresi 3 yıl, İnvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinomda ortalama yaşam süresi 3,7 yıl, Noninvaziv papiller yüksek dereceli ürotelyal karsinomda ortalama yaşam süresi 6,6 yıl, Noninvaziv papiller düşük dereceli ürotelyal karsinomda ortalama yaşam süresi 8,4 yıldır (Tablo-11).

Tablo-11: Tümör tiplerine göre hayatta kalma süresi için ortalamalar ve medyanlar

Tümör Tipi	Ortalama				Median			
	Aritmetik Ortalama	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Medyan Değer	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Minimum	Maksimum
NİPDDÜK	8,375	1,002	6,411	10,339
NİPYDÜK	6,595	,929	4,773	8,416	6,000	.	.	.
İDDÜK	3,000	1,155	,737	5,263	4,000	2,449	,000	8,801
İYDDÜK	3,678	,565	2,570	4,786	1,000	,356	,303	1,697
ÜDK	,800	,490	,000	1,760	,000	.	.	.

Sağ kalım üzerine yapılan cox regresyon analizinde modelde bulunan tümör tipleri birlikte değerlendirildiğinde modelin bütünü anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna göre tümör tipleri arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık vardır. NİPDDÜK baz alındığında, NİPYDÜK ve İDDÜK varlığında ölüm için tehlike oranında artış saptanmamıştır. Buna karşın İYDDÜK olduğunda ölüm için tehlike oranı (HR) 4,269 kat ve ÜDK'da HR 8,527 kat artmaktadır (Tablo-12).

Tablo-12 Tümör tipleri için cox regresyon analizi

	Standart hata	p-değeri	Ölüm için tehlike oranı (HR)	%95,0 Güven aralığı	
				En düşük	En yüksek
NİPDDÜK		,001			
NİPYDÜK	,528	,292	1,744	,620	4,905
İDDÜK	,839	,215	2,832	,547	14,664
İYDÜK	,471	,002	4,269	1,695	10,750
ÜDK	,643	,001	8,527	2,420	30,045

Sağ kalım üzerine yapılan cox regresyon analizinde modelde bulunan tümör evreleri birlikte değerlendirildiğinde modelin bütünü anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna göre tümör evreleri arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık vardır. Evre 0 baz alındığında, Evre 1 ve 2 varlığında ölüm için tehlike oranında artış saptanmamıştır. Buna karşın Evre 3 olduğunda ölüm için tehlike oranı (HR) 2,521 kat ve Evre 4 HR 4,636 kat artmaktadır (Tablo-13).

Tablo-13: Tümör evreleri -sağkalım cox regresyon Analizi

	Standart hata	p değeri	Ölüm için tehlike oranı (HR)	95,0% Güven aralığı	
				En düşük	En yüksek
T Evre		,000			
TEvre 1	,446	,284	1,613	,673	3,869
T Evre2	,508	,094	2,340	,865	6,329
T Evre3	,346	,008	2,521	1,280	4,964
T Evre4	,301	,000	4,636	2,570	8,364

Sağ kalım oranları en düşük izlenen iki tümör olan İYDÜK ile ÜDK'ların evreleri eşitlenerek sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Evre 4 İYDÜK olan 33 hastanın sadece 4 ü yaşıyorken, 29 hasta takip süresi içinde ölmüştür. Evre 4 ÜDK olan 4 hastanın tamamı ölmüş, yaşayanı yoktur (Tablo-14a). Bu iki grup arasında yapılan sağ kalım dağılımları analizinde yapılan her 3 istatistikte de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-14b).

Tablo-14a: Evre 4 İYDÜK ve ÜDK'lerin ölüm- sağkalım dağılım tablosu

Evre 4 Tümör Tipleri	Toplam sayı	Ölen Olgu sayısı	Yaşayan Olgu	
			Sayı	Yüzde
İYDÜK	33	29	4	%12,1
ÜDK	4	4	0	%0,0
Toplam	37	33	4	%10,8

Tablo-14b: Sağkalım dağılımlarının eşitliği testi

	Ki kare	p-değeri
Log Rank (Mantel-Cox)	,037	,848
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,025	,875
Tarone-Ware	,002	,964

Sağ kalım üzerine etkisi olabileceğini düşündüğümüz tümör tipleri, tümör evreleri, LN metastazı, uzak metastaz, lokalizasyon, multifokalite, insitu varlığı, yaş ve tümör boyutu bağımsız değişkenleri ile cox regresyon modeli oluşturuldu. Forward LR methodu (ileriye doğru seçim) kullanılarak oluşturulan modelin uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). (Tablo-15)

Çalışmada, hastaların ameliyat olduğu tarihten ölüm zamanına kadar geçen süre (yıl olarak) yaşam süresi olarak alınmıştır. Kayıp veriler içeren hastalar çıkartıldığında geriye kalan 64 hastanın izlenme süresi sona erdiğinde hastalardan 37'si (%57.8) ex olmuş olup ve 27 'si (%42.2) yaşamaktadır.

Uygulamada tümör tipleri, tümör evreleri, LN metastazı, uzak metastaz, lokalizasyon, multifokalite, in situ varlığı, yaş ve tümör boyutu (mm cinsinden) değişkenleri çözümlenmeye alınmıştır. Bu değişkenler, değişkenlerin düzeyleri ve tanımlayıcı değerleri Tablo-15'de verilmiştir.

Cox regresyon çözümlemesinde değişken düzeylerinden biri (genellikle etkenin olmadığı ya da hastalık üzerinde en az etkisinin olduğu düşünülen düzey) referans kategorisi olarak alınmakta ve değişken düzeylerinin yorumlanması buna göre yapılmaktadır. Bu çalışmada, modeldeki değişken standart hatası (SH), p değeri, tehlike oranı (HR) ile değişken düzeyleri için güven aralığının alt ve üst sınırları verilmiştir. HR önemli bulunan düzeyin, referans kategorisine göre kaç kat (ya da %) daha riskli olduğu yorumunu getirmektedir. Önemli bulunan değişkenlerin her bir düzeyine karşılık gelen p değerlerine bakılarak önemli değişken düzeyleri belirlenmektedir. Her bir değişken için ilk düzeyler referans kategorisi olarak alındığından tablolarda yer almamaktadır.

Tablo-15: Cox regresyon modelinde kullanılan değişkenler ve düzeyler

Bağımsız Değişkenler	Değişken Düzeyleri	Toplam Sayı n (%)	Ölen Olgu	Yaşayan Olgu
Tümör Tipleri		64	37	27
	NİPDDÜK	6 (%9,4)	2 (%5,4)	4 (14,8%)
	NİPYDÜK	11 (%17,2)	2 (%5,4)	9 (33,3%)
	İDDÜK	2 (%3,1)	2 (%5,4)	0 (0,0%)
	İYDÜK	43 (%67,2)	29 (% 78,4)	14 (51,9%)
	ÜDK	2 (%3,1)	2 (%5,4)	0 (0,0%)
Lenf Nodu Metastazı				
	0=Yok	45 (%70,3)	22 (%59,5)	23 (%85,2)
	1=Var	19 (%29,7)	15 (%40,5)	4 (%14,8)
Uzak Metastaz				
	0=Yok	54 (% 84,4)	28 (75,7%)	26 (%96,3)
	1=Var	10 (%15,6)	9 (24,3%)	1 (%3,7)
Yaş	66,65±8,20	64	37	27
Boyut	6 (2,5:20)	64	37	27
Tümör Evre				
T(0)	Ta	17 (%26,6)	4 (%10,8)	13 (%48,1)
T(1)	T 1	9 (%14,1)	4 (10,8%)	5 (%18,5)
T(2)	T 2	1 (%1,6)	0 (%0,0)	1 (%3,7)
T(3)	T3	14 (%21,9)	10 (%27,0)	4 (%14,8)
T(4)	T 4	23 (%35,9)	19 (%51,4)	4 (%14,8)
Lokalizasyon				
	1=Üreter	10 (%15,6)	7 (%18,9)	3 (%11,1)
	2=Pelvis renalis	31 (%48,4)	14 (%37,8)	17 (%63,0)
	3=Üreter - Pelvis renalis	23 (%35,9)	16 (%43,2)	7 (%25,9)
Multifokalite				
	0=Yok	59 (%92,2)	33 (%89,2)	26 (%96,3)
	1=Var	5 (%7,8)	4 (%10,8)	1 (%3,7)
İnsitu Varlığı				
	0=Yok	50 (%78,1)	35 (%94,6)	15 (%55,6)
	1=Var	14 (%21,9)	2 (%5,4)	12 (%44,4)

Tablo 16: Tüm açıklayıcı değişkenler durumunda ileriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon çözümlemesinin sonuçları

Bağımsız Değişkenler	Standart Hata	p-değeri	HR	Güven Aralığı (%95,0) Alt Sınır-Üst Sınır
Tümör Tipleri		0,453		
NİPYDÜK		0,180		
İDDÜK		0,464		
İYDÜK		0,884		
ÜDK		0,549		
Lenf Nodu Metastazı		0,992		
Uzak Metastaz		0,289		
Yaş		0,070		
Boyut		0,833		
Tümör Evre		0,009		
T1	0,712	0,634	1,404	0,348 - 5,663
T2	482,376	0,984	0,000	0,000 - .
T3	0,594	0,041	3,375	1,053 - 10,817
T4	0,571	0,001	6,317	2,064 - 19,332
Lokalizasyon		0,111		
Pelvis renalis		0,310		
Üreter - Pelvis renalis		0,859		
Multifokalite	0,595	0,021	3,943	1,228 - 12,662
İnsitu Varlığı	0,736	0,013	6,170	1,457 - 26,131

Veriler: ortalama±standart sapma, medyan (minimum:maksimum), n(%) olarak ifade edilmiştir. SH: Standart Hata HR:Tehlike Oranı.

Tümör tiplerinden noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom baz alınmıştır. Tümör evrelerinden Evre Ta baz alınmıştır. Lokalizasyondan üreterde yerleşik tümör baz alınmıştır.

Çalışmadaki dokuz açıklayıcı değişken birlikte düşünüldüğünde sağ kalımı etkileyen faktörlerin hangilerinin olduğunu belirlemek için ileriye doğru seçim yöntemiyle Cox regresyon çözümlenmesi yapıldığında elde edilen modele ait sonuçlar Tablo-16'de verilmiştir. Tablo-16'da görüldüğü gibi ileriye doğru seçim yöntemi uygulandığında modelde tümör evreleri, multifokalite ve karsinoma insitu varlığı kalmaktadır. p değerleri incelendiğinde tümör evreleri, multifokalite ve insitu varlığı değişkenlerinin sağkalımı etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven düzeyinde söylenebilmektedir ($p < 0.05$). Tümör evrelerinden Evre T3 ve Evre T4 önemli bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,041$ ve $p = 0,001$). Evre T3 olan hastalarda, Evre Ta olan hastalara göre yaklaşık 3,4 kat daha fazla riskli olduğu söylenebilmektedir. Evre T4 de ise bu oran 6,3 'e çıkmaktadır. Multifokalite varlığı önemli olarak bulunmuştur ($p = 0,021$). Multifokalite olan hastalarda olmayanlara göre 3,94 kat daha fazla riskli olduğu görülmektedir. Son olarak karsinoma insitu varlığı da sağkalımda ölüm riskini 6,17 kat arttırmaktadır ($p = 0,013$)

Mesane nüksü ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (Tablo-17).

Tablo-17: Cerrahi sınır pozitifliği mesane nüksü ilişkisi

	Cerrahi sınır Negatif (n=113)	Cerrahi sınır Pozitif (n=18)	p-değeri
Mesane Nüksü			0,150
Yok	69 (%61,1)	9 (%50,0)	
Var	29 (%25,7)	3 (%16,7)	
Tanı öncesi mesane tümörü varlığı	15 (%13,3)	6 (%33,3)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir.(Fisher-Freeman-Halton Testi)

3.Ürotelyal Tümörler ile Hipstopatolojik Parametreler Arasında Yapılan İstatistiksel Analizler

Tablo-18: Ürotelyal tümörlerde lokalizasyon-taraf ilişkisi

	NİPDDÜK (n=18)	NİPYDÜK (n=32)	İDDÜK (n=3)	İYDÜK (n=73)	p-değeri
Taraf					0,351
Sol (n=69) (54,8%)	12 (%66,7)	17 (%53,1)	1 (%33,3)	39 (%53,4)	
Sağ (n=52) (41,3%)	6 (%33,3)	13 (%40,6)	1 (%33,3)	32 (%43,8)	
Bilateral (n=5) (4,0%)	0 (%0,0)	2 (%6,3)	1 (%33,3)	2 (%2,7)	
Lokalizasyon					0,009
Üreter (n=22) (17,5%)	7 (%38,9)	8 (%25,0)	1 (%33,3)	6 (%8,2)	
Pelvis renalis (n=65) (51,6%)	9 (%50,0)	16 (%50,0)	2 (%66,7)	38 (%52,1)	
Üreter - Pelvis renalis (n=39) (31,0%)	2 (%11,1)	8 (%25,0)	0 (%0,0)	29 (%39,7)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir. (Fisher-Freeman-Halton Testi)

131 olgunun 126'sı ürotelyal tümörlerden oluşmaktadır. Ürotelyal tümörler baz alınarak istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır. Tablo-18'de ürotelyal tümörler taraf ve lokalizasyon açısından değerlendirilmiştir. %50'den fazlası renal pelvis lokalizasyonunda olup İDDÜK dışındaki tümörlerde sol taraf tutulum oranları yüksek saptanmıştır (Tablo-18).

Ürotelyal tümörlerde taraf ve lokalizasyon ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo-19). Üreterden tanı alan 22 olgunun 15'i (%68,2) Ta, 2'si (%9,1) T1, 2'si (%9,1) T2, 2'si (%9) T3, 1'i (%4,5) T4 evresindedir. Renal pelvisten tanı alan 65 olgunun 25'i (%38,5) Ta, 7'si (10,8) T1, 4'ü (%6,2) T2, 12'si (%18,5) T3, 17'si (%26,2) T4 T evresindedir. Her iki alanı da tutan tümörlerin 10'u Ta (%25,6), 4'ü T1(%10,3), 1'i(%2,6) T2, 8'i(%20,5) T3, 20'si (%41) T4 evresinde tanı almıştır.

Tablo-19: Taraf-lokalizasyon ilişkisi

	Üreter (n=22)	Pelvis Renalis (n=65)	Üreter - Pelvis renalis (n=39)	p-değeri
Taraf				0,558
Sol (n=69) (54,8%)	11 (%50,0)	37 (%56,9)	21 (%53,8)	
Sağ (n=52) (41,3%)	9 (%40,9)	27 (%41,5)	16 (%41,0)	
Bilateral (n=5) (4,0%)	2 (%9,1)	1 (%1,5)	2 (%5,1)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir. (Fisher-Freeman-Halton Testi)

Lokalizasyona göre tümör evreleri farklılık göstermektedir. Farklılığı oluşturan üreter ile üreter-pelvis renalis arasındaki karşılaştırmadır. Üreter-pelvis renalisde tümör görülen hastaların %41'i T4 iken, üreterde tümör görülen hastaların %68'i Ta olarak bulunmuştur (Tablo-20).

Tablo-20: Lokalizasyona göre tümör evreleri

	Üreter (n=22)	Pelvis renalis (n=65)	Üreter - Pelvis renalis (n=39)	p-değeri
Tümör Evreleri				0,030
Ta	15 (%68,2)	25 (%38,5)	10 (%25,6)	
T1	2 (%9,1)	7 (%10,8)	4 (%10,3)	
T2	2 (%9,1)	4 (%6,2)	1 (%2,6)	
T3	2 (%9,1)	12 (%18,5)	8 (%20,5)	
T4	1 (%4,5)	17 (%26,2)	16 (%41,0)	

126 ürotelyal tümör tanılı olgunun 21'inde (%16,7) uzak metastaz izlenmiştir. % 52,4 oranla en sık metastaz yeri akciğer olup bunu %14,3 ile karaciğer, %9,5 ile beyin takip etmektedir (Tablo-21).

Tablo-21: Ürotelyal tümörlerde uzak metastazın organlara göre dağılımı

		Frekans	Yüzde	Metastazlar içinde yüzde değeri
Metastaz olan organlar	Akciğer	11	%8,7	%52,4
	Karaciğer	3	%2,4	%14,3
	Beyin	2	%1,6	%9,5
	Kemik	1	%0,8	%4,8
	Herni kesesi	1	%0,8	%4,8
	Böbrek	1	%0,8	%4,8
	Adrenal	1	%0,8	%4,8
	Periton	1	%0,8	%4,8
	Toplam	21	%16,7	%100,0
Metastaz durumu olmayan hastalar		105	%83,3	
Toplam		126	100,0	

Ürotelyal tümörlerde in situ varlığının mesane nüksüne etkisi Pearson Ki Kare Testi ile, cerrahi sınır pozitifliği ve uzak metastazla ilişkisi Fisher's Exact Testi değerlendirilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-22).

Tablo-22: İnsitu varlığının mesane nüksü, önceden mesane tümörü varlığı, uzak metastaz ve cerrahi sınırlar ile ilişkisi

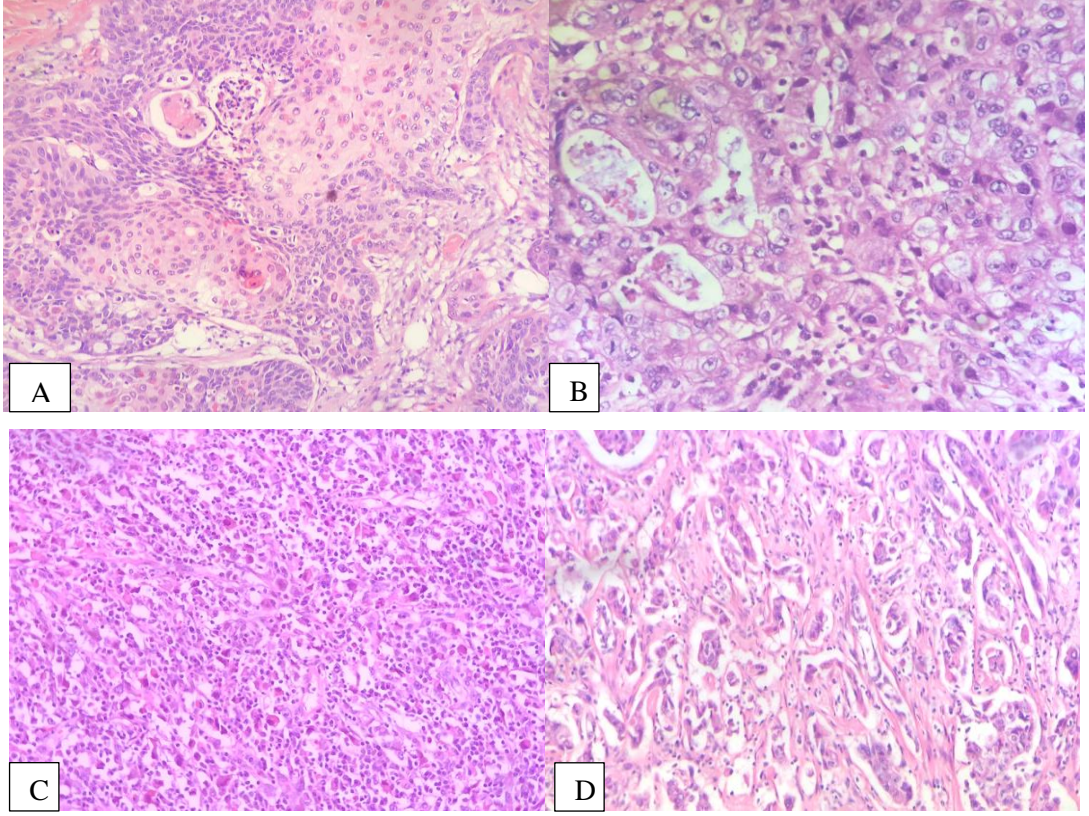
	İnsitu Yok (n=99)	İnsitu Var (n=27)	p-değeri
Mesane			0,705 ^a
Tümör yok (n=74) (58,7%)	60 (%60,6)	14 (%51,9)	
Takiplerde Mesane nüksü (n=31) (24,6%)	23 (%23,2)	8 (%29,6)	
Tanı öncesi Mesane Ca (+) (n=21) (16,7%)	16 (%16,2)	5 (%18,5)	
Uzak Metastaz			0,404 ^b
Yok (n=104) (82,5%)	80 (%80,8)	24 (%88,9)	
Var (n=22) (17,5%)	19 (%19,2)	3 (%11,1)	
Cerrahi Sınır			0,118 ^b
Negatif (n=109) (86,5%)	83 (%83,8)	26 (%96,3)	
Pozitif (n=17) (13,5%)	16 (%16,2)	1 (%3,7)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Pearson Ki Kare Test b:Fisher's Exact Test

Ürotelyal tümör izlenen 126 olgunun 22'sinde (%17,5) varyant histolojisi mevcuttur. (Tablo-23) 18'i skuamöz diferansiasyon, 2'si sarkomatoid diferansiasyon, 1'i glandüler, 1'i mikropapiller diferansiasyon göstermekteydi (Şekil-17).

Tablo-23: Varyant histoloji frekans tablosu

	Frekans	Yüzde
Klasik	104	82,5
Varyant histoloji	22	17,5
Total	126	100,0



Şekil-17: A: Skuamöz diferansiasyon (H&E x100) **B:** Glandüler diferansiasyon (H&E x400) **C:** Sarkomatoid ÜK (H&E x100) **D:** Mikropapiller ÜK (H&E x100)

Ürotelyal tümörler varyant histoloji ve klasik histoloji olarak iki gruba ayrılmış, Fisher's Exact Testi ile multifokalite, Mann-Whitney U testi ile boyut, Fisher-Freeman-Halton Testi ile T evre, Pearson Ki Kare Testi ile büyüme paterni ve lokalizasyon açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo-24).

Varyant histoloji ve klasik histoloji izlenen ürotelyal tümörler uzak metastaz ve lenf nodu metastazı açısından Fisher's Exact Test karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık izlenmemiştir (Tablo-25).

Tablo-24: Varyant histoloji ve klasik histoloji izlenen ürotelyal tümörler multifokalite, boyut, evre, büyüme paterni lokalizasyon tablosu

	Klasik Tip (n=104)	Varyant histoloji (n=22)	p-değeri
Multifokalite			>0,99 ^a
Yok	94 (%90,4)	20 (%90,9)	
Var	10 (%9,6)	2 (%9,1)	
Boyut	n=90	n=20	0,184 ^b
	5,35 (0,5:20)	5,9 (2,5:20)	
Evre			0,053 ^c
Ta (n=50) (39,7%)	44 (%42,3)	6 (%27,3)	
T1 (n=13) (10,3%)	12 (%11,5)	1 (%4,5)	
T2 (n=7) (5,6%)	6 (%5,8)	1 (%4,5)	
T3 (n=22) (17,5%)	13 (%12,5)	9 (%40,9)	
T4 (n=34) (27,0%)	29 (%27,9)	5 (%22,7)	
Büyüme Paterni			0,115 ^d
Papiller (n=70) (55,6%)	62 (%59,6)	8 (%36,4)	
Solid (n=41) (32,5%)	30 (%28,8)	11 (%50,0)	
Papiller – Solid (n=15)(11,9%)	12 (%11,5)	3 (%13,6)	
Lokalizasyon			0,339 ^d
Üreter (n=22) (17,5%)	18 (%17,3)	4 (%18,2)	
Pelvis renalis (n=65) (51,6%)	51 (%49,0)	14 (%63,6)	
Üreter - Pelvis renalis (n=39)(31,0%)	35 (%33,7)	4 (%18,2)	

Veriler: n(%) ve medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir. a:Fisher's Exact Test b:Mann-Whitney U Test c: Fisher-Freeman-Halton Testi d:Pearson Ki Kare Testi

Tablo-25: Klasik-varyant histolojide uzak metastaz, lenf nodu tutulumunun karşılaştırması

	Klasik Tip (n=104)	Varyant histoloji (n=22)	p-değeri
Uzak Metastaz			0,361
Yok(n=104) (82,5%)	84 (%80,8)	20 (%90,9)	
Var (n=22) (17,5%)	20 (%19,2)	2 (%9,1)	
Lenf Nodu Metastazı			0,323
Yok (n=48) (70,6%)	40 (%74,1)	8 (%57,1)	
Var (n=20) (29,4%)	14 (%25,9)	6 (%42,9)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Fisher's Exact Test

Ürotelyal tümörlerde varyant histoloji varlığının mesane nüksü gelişimi üzerine etkisi Pearson Ki Kare Testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo-26).

Tablo-26: Ürotelyal tümörlerde varyant histolojinin mesane kanseri gelişimi ile ilişkisi

	Klasik (n=104)	Varyant histoloji (n=22)	p-değeri
Mesane tümörü			0,822
Tümör yok ya da tanı öncesi mesane kanseri (+)	78 (%75,0)	17 (%77,3)	
Takiplerde mesane nüksü (+)	26 (%25,0)	5 (%22,7)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir. Pearson Ki Kare Test

Tablo-27: Varyant histoloji tiplerinin multifokalite, boyut, evre, büyüme paterni, lokalizasyon ilişkisi

	Klasik (n=104)	Skumöz (n=18)	Sarko- matoid (n=2)	Mikro- papiller (n=1)	Glandüler (n=1)	p- değeri
Multifokalite						0,794 ^a
Yok (n=114) (90,5%)	94 (%90,4)	16 (88,9%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	
Var (n=12) (9,5%)	10 (%9,6)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Boyut	5,35 (0,5:20)	5,65 (2,5:11)	10,25 (5:15,5)	-	-	0,349 ^b
pT Evre						0,141 ^a
Ta (n=50) (39,7%)	44 (%42,3)	6 (%33,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
T1 (n=13) (10,3%)	12 (%11,5)	1 (%5,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
T 2 (n=7) (5,6%)	6 (%5,8)	1 (%5,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
T3 (n=22) (17,5%)	13 (%12,5)	7 (%38,9)	1 (%50,0)	0 (%0,0)	1 (%100)	
T4 (n=34) (27,0%)	29 (%27,9)	3 (%16,7)	1 (%50,0)	1 (%100)	0 (%0,0)	
Büyüme Paterni						0,071 ^a
Papiller (n=70) (55,6%)	62 (%59,6)	8 (%44,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Solid (n=41) (32,5%)	30 (%28,8)	8 (%44,4)	2 (%100)	1 (%100)	0 (%0,0)	
Papiller – Solid (n=15) (11,9%)	12 (%11,5)	2 (%11,1)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100)	
Lokalizasyon						0,573 ^a
Üreter (n=22) (17,5%)	18 (%17,3)	4 (%22,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Pelvis renalis (n=65) (51,6%)	51 (%49,0)	11 (%61,1)	2 (%100,)	1 (%100)	0 (%0,0)	
Üreter -Pelvis renalis (n=39)(31,0%)	35 (%33,7)	3 (%16,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100)	

Veriler: Medyan (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. a:Fisher-Freeman-Halton Testi b:Kruskal Wallis H Test

Ürotelyal tümörlerde en sık izlenen varyant histoloji tipi skuamöz diferansiasyondur (%14,2). Histolojik tipler Fisher-Freeman-Halton Testi ile multifokalite, evre, büyüme paterni, lokalizasyon, Kruskal Wallis H Testi ile boyut açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo-27).

4.İnvaziv Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom ile Histopatolojik Parametreler Arasında Yapılan İstatistiksel Analizler

En fazla olgu sayısı ile İYDÜK tanılı 73 olgu varyant histoloji açısından değerlendirilmiştir. En sık %16,4 oranıyla skuamöz diferansiasyon izlenmiştir, bunu sarkomatoid (%2,7), mikropapiller (%1,4), glandüler diferansiasyon (%1,4) takip etmektedir. (Tablo-28)

Tablo-28: İnvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinomda: varyant histolojinin sıklığı

Histoloji	Frekans	Yüzde
Klasik	57	78,1
Skuamöz	12	16,4
Sarkomatoid	2	2,7
Mikropapiller	1	1,4
Glandüler	1	1,4
Toplam	73	100,0

İYDÜK'da klasik histoloji izlenen olgularda medyan yaşam süresi 4 yılken, varyant histoloji izlenenlerde 2 yıldır (Tablo-29a). Varyant histoloji tipleri arasında yapılan farklı seviyeleri için hayatta kalma dağılımlarının eşitliği testi ve Kaplan Meier analizine göre klasik histoloji ve varyant histoloji arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-29b).

Tablo-29a: Klasik ve varyant histoloji gösteren İYDÜK olgularının median yaşam sürelerinin karşılaştırılması

Histoloji	Medyan Yaşam Süresi	Medyan Yaşam Süreleri	
		95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır (minimum Yaşam süresi)	Üst Sınır (Maksimum Yaşam süresi)
Klasik	4	2,4	5,5
Varyant histoloji	2	1,1	2,9
Genel Sağ Kalım	3	1,7	4,3

Süre yıl olarak alınmıştır.

Tablo-29b: Klasik-varyant histoloji için hayatta kalma dağılımlarının eşitliği testi

	Ki -kare	p-değeri
Log Rank (Mantel-Cox)	0,737	0,391
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,624	0,429
Tarone-Ware	0,774	0,379

Tablo-30: İYDÜK'da varyant histolojinin mesane nüksü gelişimi üzerine etkisi

	Klasik (n=57)	Skuamöz (n=12)	Sarkomatoid (n=2)	Mikro- papiller (n=1)	Glandül er (n=1)	p- değeri
Mesane tümörü						0,022
Tümör yok ya da tanı öncesi mesane kanseri (+)	44 (%77,2)	12 (%100)	0 (%0,0)	1 (%100)	1 (%100)	
Takiplerde mesne nüksü	13 (%22,8)	0 (%0,0)	2 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

Veriler: n(%) olarak ifade edilmiştir. Fisher-Freeman-Halton Testi

Varyant histoloji tiplerine göre yeni mesane kanseri gelişimi bakımından gruplar arasında farklılık saptanmıştır. Klasik histolojide mesane nüksü oranı %22,8 iken skuamöz, mikropapiller ve glandüler tiplerde mesane nüksü görülmemiştir. Buna karşın sarkomatoid varyantta 2 hastada (%100) takiplerde mesane nüksü olduğu görülmektedir (Tablo-30).

İYDÜK'da büyüme paterni ile tümör boyutunun ilişkisi Kruskal - Wallis H Testi ile, tümör evreleri ile ilişkisi Fisher-Freeman-Halton Testi ile karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo-31a).

Tablo-31a: Büyüme paterninin boyut ve T evre ile ilişkisi

	Papiller	Solid	Papiller - Solid	p-değeri
Boyut	(n=57)	(n=39)	(n=14)	<0,001^a
	4,5 (0,5:11)	7 (2,5:20)	6 (2:20)	
Tümör Evre	(n=70)	(n=41)	(n=15)	<0,001^b
Ta (n=50) (39,7%)	50 (%71,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
T1 (n=13) (10,3%)	9 (%12,9)	1 (%2,4)	3 (%20,0)	
T2 (n=7) (5,6%)	5 (%7,1)	1 (%2,4)	1 (%6,7)	
T3 (n=22) (17,5%)	2 (%2,9)	13 (%31,7)	7 (%46,7)	
T4 (n=34) (27,0%)	4 (%5,7)	26 (%63,4)	4 (%26,7)	

Veriler: medyan (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Kruskal - Wallis H Testi b:Fisher-Freeman-Halton Test

Bunun üzerine yapılan subgrup analizlerinde tümör boyutu açısından farklılık papiller ve solid büyüme paternine sahip tümörler arasında saptanmıştır ($p<0,001$). Papiller tümörlerde medyan tümör çapı 4,5 cm iken solid tümörlerde medyan tümör çapı 7 cm'dir. Ayrıca tümör evrelerine göre yapılan karşılaştırmada gruplar arasında farklılık saptanması üzerine subgrup analizi yapılmış ve farklılığı yaratanın papiller ve solid tümörler ($p<0,001$) ile papiller ve papiller-solid tümörler ($p<0,001$) arasında olduğu görülmüştür. Papiller büyüme paternine sahip tümörlerin %71,4'ünü Evre Ta tümörler oluştururken, solid büyüme paternine sahip tümörlerin %31,7 'sini Evre 3 ile %63,4'ünü Evre T4 tümörler ve papiller-solid büyüme paternine sahip tümörlerin %46,7 'sini Evre T3 ile %26,7 'sini Evre T4 tümörler oluşturmaktadır. Solid ve papiller-solid tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,020$, Bonferroni düzeltmeli) (Tablo-31b).

Tablo-31b: Büyüme paterninin boyut ve evre ile ilişkisi subgrup analizi

	Papiller & Solid	Papiler & (Papiller – Solid)	Solid & (Papiller – Solid)
Boyut	<0,001	0,183	>0,99
Tümör Evre	<0,001	<0,001	0,020

p değerleri, çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Üriner sistemin tümörleri içerisinde nadir görülen üst üriner sistem tümörleri için prognozu etkileyen çeşitli klinikopatolojik prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, tümör boyutu, multifokalite, tümör evresi, derecesi, tümör lokalizasyonu, lenf nodu tutulumu, büyüme paterni, senkronize ya da önceden mesane tümör varlığı, cerrahi sınırlar, karsinoma in situ en sık bilinen faktörler arasındadır.

İleri yaşın kötü pronoz ve mortalite riski ile ilişkili olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Kim ve ark. (122) yaptığı çalışmada ileri yaş daha kötü progresyonsuz sağ kalım, kansere özgü sağkalım ve genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkiliydi; ancak mesane rekürrensiz sağkalım ile ilişkili değildi. Raman ve ark. (182) üst üriner sistem tümörü olan 13.800 hastayı incelemiş ve ÜÜSÜK'a bağlı mortalitenin yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Wang ve ark. (183) da 50 yaş altı hastalarla karşılaştırıldığında, 50 yaş üstü hastalarda ameliyat sonrası mortalitenin rölatif riskinin arttığını göstermiştir. Petrelli ve ark. (136) metaanalizinde yapılan çok değişkenli analizlerden oluşan 14 çalışmada ileri yaşın zayıf bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda da yaşın sağ kalıma etkisi cox regresyon modeli ile çalışılmış olup anlamlı sonuç elde edilememiştir. Tüm olgular içerisinde sadece 3'ü 50 yaş altı olup tamamı invaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom olgusudur.

Tümör boyutu da bazı malign tümörlerde prognostik bir faktör olarak doğrulanmıştır. Simone'un (1) ÜK'lar üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçları metastazsız sağkalımın tümör boyutuyla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur: Tümör çapı <3 cm olduğunda 5 yıl içinde metastaz görülmezken, >3 cm olduğunda 5 yıllık metastazsız sağkalım oranı %67 olmuştur (184). Wang ve ark. (183) tümör boyutunun ÜÜSÜK için bir risk faktörü olduğunu ve daha büyük tümör çapının daha kötü prognoza işaret ettiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda >3 cm üzerinde tanı alan 110 olgunun 21'inde uzak metastaz ve ayrıca 13'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. 3 cm üzerindeki tümörleri olan olgular için 5 yıllık sağ kalım %52 bulunmuştur. Bu veriler literatür ile

benzerlik göstermektedir. Literatürden farklı olarak <3 cm tümörü olan 21 olgunun 5 yıl içerisinde 1'inde akciğer metastazı, 2'sinde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Bu olguların tamamı İDDÜK tanılı olup olgular pT3-4 saptanmıştır. Bu durumun invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Tümör tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde boyutlarla yapılan karşılaştırmalarda NİPDDÜK ve NİPYDÜK (sırasıyla ortalama 4,2 ve 4,75 cm) ile ÜDK (ortalama 9 cm) arasında boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. 5 yıllık sağ kalımlar karşılaştırıldığında tümör boyutları ile orantılı izlenmiştir (sırasıyla %69, %56, %0). Bu durum ÜDK'ların hızlı büyüme göstermesi ve ileri hastalık döneminde tespit edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Multifokal tümörler, üriner sistem içinde iki veya daha fazla farklı yerleşimi olan tümörler olarak tanımlanır ve prognozda etkilidir. İlk defa Keeley ve arkadaşları (185) multifokaliteyi rekürrensiz sağ kalım üzerinde olumsuz etkisi olan bir prognostik faktör olarak bildirmiştir. Wu ve ark. (186) çalışmasında spesifik olarak, multifokal ÜÜSÜK'lü bireyler, tümör multifokalitesi olmayan hastalara göre kansere özgü mortalite açısından üç kat daha yüksek riskli bulunmuştur. Benzer şekilde, tümör multifokalitesinin artan hastalık progresyonu ve kansere özgü mortalite riskleri ile ilişkili olduğunu ve hem rekürrensiz sağkalım hem de kanser spesifik sağkalımdan bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermişler. Tümör multifokalitesi olan hastalarda tümörlerin daha agresif biyolojik potansiyelinden veya tanı veya tedavide gecikmeden dolayı daha ileri hastalıkla sonuçlanabildiğini göstermiştir.

Mesane tümörleri ile karşılaştırıldığında, üst üriner sistem karsinomu vakalarının %60'ı tanı anında invazivdir (187). Çalışmamızda vakaların %60,3'ü tanı anında invaziv saptanmıştır.

Tümör invazyon derinliği ve evresinin sağkalım üzerinde etkisi literatürde çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. Holmang ve ark. (187) ÜÜSÜK için nefroüretrektomi uygulanan hastalarda, patolojik evre kansere özgü sağkalımın bağımsız bir öngördürücüsü olarak tanımlamıştır. Olgac ve ark. (35) renal pelvisinden ürotelyal karsinom tanısı alan 130 nefroüretrektomi hastasında yaptığı çalışmada univaryant analizde histolojik derece, evre,

vasküler invazyon, cerrahi sınır ve boyutu sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Multivaryant analizde ise sadece evre sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Hall ve ark. (188) tarafından 252 ÜÜSÜK olgusunun multifaktöriyel analizi, tümör evresinin ameliyat sonrası sağkalımın tek göstergesi olduğunu ortaya koymuştur.

Wang ve ark. (183) çalışmasında tümör evresi ve derecesi ameliyat sonrası ÜÜSÜK hastalarının sağkalımını etkileyen risk faktörleriydi. Düşük tümör evrelemesi (T1-T2) ve yüksek tümör evrelemesi (T3-T4) arasında ve farklı tümör dereceleri (G1-G2 ve G3-G4) arasında 5 yıllık sağkalım oranı açısından anlamlı bir fark oluşmuştu.

Munoz ve Ellison (189) tarafından 434 ÜÜSÜK hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, Tis tümürlü hastaların 5 yıllık sağkalım oranının %95,1 ve lokal tümürlü hastaların 5 yıllık sağkalım oranının %88,9 olduğu, ancak uzak metastazı olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranının sadece %16,5 olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda tümör evreleri, multifokalite ve insitu varlığı değişkenlerinin sağkalımı etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven düzeyinde söylenebilmektedir ($p < 0.05$). Tümör evrelerinden Evre T3 ve Evre T4 önemli bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,041$ ve $p = 0,001$). Evre T3 olan hastalarda evre Ta olan hastalara göre yaklaşık 3,4 kat daha fazla riskli olduğu söylenebilmektedir. Evre T4 de ise bu oran 6,3 'e çıkmaktadır. Multifokalite varlığı da önemli olarak bulunmuştur ($p = 0,021$). Multifokalite olan hastalarda olmayanlara göre 3,94 kat daha fazla ölüm riski olduğu görülmektedir. Karsinoma insitu varlığı da sağkalımda ölüm riskini 6,17 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($p = 0,013$).

Tümör yerleşiminin ÜÜSÜK'lü hastaların prognozu üzerindeki etkisi uzun süredir tartışma konusudur. Prospektif çalışmaların eksikliği nedeniyle, tümör yerleşiminin ÜÜSÜK prognozu üzerindeki etkisine ilişkin kesin bir sonuca varılamamaktadır.

Wu ve ark. (186) toplam 12094 hastada ÜÜSÜK progresyon ve sağkalımı üzerinde tümör yerleşiminin etkisine ilişkin 17 güncel retrospektif çalışmadan elde edilen meta-analizde üreter tümörlerinin renal pelvik

tümörlerden daha kötü bir prognoz gösterdiğini belirtmiştir. Üreteri çevreleyen geniş bir kan damarı ve lenfatik pleksus içeren daha ince bir adventisya tabakasının varlığı, tümörün lenfatik ve hematojen yayılımını kolaylaştırması nedeniyle pelvis renalisten daha kötü prognozlu olmasını açıklayan bir hipotezdir. Bir başka çalışmaya göre, üreterin düz kas tabakası daha incedir ve minimal tümör invazyonu meydana geldiğinde daha yüksek evreye geçmeye izin verir. Nispeten, renal pelvisin daha geniş cerrahi rezeksiyon sınırlarına izin veren bol renal parankim ve perihilar yağ dokusu ile ilişkili daha kalın bir adventisyal tabakaya sahip olması koruyucu bir rol sağlamaktadır. (190). Çalışmamızda 22 olgu üreter, 66 olgu pelvis renalis, 53 olgu her iki lokalizasyondan tanı almıştır. Tüm ürotelyal tümörlerde izole pelvis renalis yerleşimi üreter yerleşiminden daha sık izlenmiştir. Lokalizasyona göre tümör evreleri farklılık göstermektedir. Farklılığı oluşturan üreter ile üreter-pelvis renaliste tümör birlikteliği arasındaki karşılaştırmadır. Sadece üreterde tümör görülen hastaların %68'i Evre Ta iken üreter ve pelvis renalisde tümör görülen hastaların %41'i Evre 4 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız bahsedilen çalışmalarla farklılık göstermektedir. Ancak çalışmamıza benzer şekilde çeşitli çalışmalarda pT3/4 ve pN1 kanserler göz önüne alındığında renal pelvik tümörler üreter hastalığından daha ileri bir tümör evresinde ortaya çıkmıştır (191–194). Bu tutarsızlık, üreter tümörlerinin daha düşük evrelerde ve derecelerde obstrüksiyon nedeniyle daha erken semptomatik hale gelmesi nedeniyle, herhangi bir semptom vermeden ilerleyebilen renal pelvik tümörlere kıyasla endoskopi ile daha erken tespit edilebilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Humprey ve ark. ile Nuhn ve ark. (36,37) yaptığı çalışmalarda renal pelvik lokalizasyonun başta akciğer lokalizasyonu olmak üzere yüksek uzak organ metastazı ile ilişkisi bulunmuştur. Ayrıca Zigeuner ve ark. (195) araştırmasında üreter tümörü olan hastaların daha sonra mesane kanseri geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda üreterden tanı alan 22 vakanın 2'si (%9), renal pelvisten tanı alan 66 vakanın 23'ünde (%34,8) uzak metastaz izlenmiştir. Renal pelvisten tanı alan ve uzak metastaz izlenen hastaların %60'ında akciğere metastazı mevcuttur. Sadece

üreterden tanı alan 22 vakanın 6'sında (%27,2), sadece pelvis renalis lokalizasyonundan tanı alan 66 vakanın 19'unda (%28,7) mesane nüksü izlendi. Mesane nüksü açısından vakalar arasında farklılık saptanmadı. Literatürden farklı olarak üreter tümörlerinde düşük nüks görülmesi bu bölgedeki tümörlerin daha yüksek oranda erken evrede saptanması ve tedavi edilmesi ile ilişkisi olduğu yönünde yorumlanmıştır. Taraf ve lokalizasyon tümör tiplerine göre karşılaştırılmış ve taraf açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çok merkezli çalışmalar, LN metastazının daha yüksek evre, daha yüksek histolojik derece ve uzak metastaz gibi daha yüksek tümör invazivliği ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamıştır. LN metastazı, tümör nüksünü ve sağkalım oranını bağımsız olarak etkileyebilir; bu nedenle, ÜÜSÜK prognozu için bağımsız bir risk faktörüdür (184). Wang ve ark. (183) çalışmasında LNM'nin kötü prognozla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Nazzani ve ark. (140) metastatik olmayan ÜÜSÜK hastalarında lenf nodu invazyonun, kanser spesifik mortalite (KSM) 'nin en önemli belirleyicisi olduğunu ve pozitif lenf nodu sayısının bağımsız olarak daha yüksek KSM ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda lenf nodu metastazı ile sağkalım, uzak metastaz, tümör invazyon derinliği arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Tümör tiplerinden sadece İYDÜK'da lenf nodu metastaz yapma oranları (%45,5) açısından diğer ÜÜST'den farklı saptanmıştır (p=0,001).

Petrelli ve ark. (136) 2017 yılında yaptığı metanalizde tümör büyüme paterni, mesane rekürrensi veya metakron mesane nüksü varlığı, histoloji varyantları, sadece birer çalışmada daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Karsinoma in situ'nun ise prognoz ile ilişkisi saptanamamıştır. Benzer şekildeki çalışmalarda (145,146) ÜÜSÜK'da büyüme paterni güçlü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiş ve solid büyüme paterninin daha kötü prognozla ilişkisi bulunmuştur. Angulo ve ark. (196) tümör büyüme paternini (papiller veya solid) çok değişkenli analizde sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak göstermiştir. Vartolomei ve ark. (197) 2477 hastayı içeren çok kurumlu bir çalışmada büyüme paterninin evre ve lenf nodu metastazın ve hastalık nüksü insidansı üzerinde önemli etkisi olduğu sonucuna varmıştır.

Çalışmamızda ürotelyal tümörler büyüme paternine göre tümör evreleri ve boyutu açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Büyüme paterninin evreye etkisi açısından papiller ve solid tümörler ($p<0,001$) ile papiller ve papiller-solid tümörler ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Papiller büyüme paternine sahip tümörlerin %71,4 'ünü Ta tümörler oluştururken, solid büyüme paternine sahip tümörlerin %31,7 'sini T3 ile % 63,4 'ünü T4 tümörler ve papiller-solid büyüme paternine sahip tümörlerin %46,7 'sini T3 ile %26,7 'sini T4 tümörler oluşturmuştur. Bu durum solid büyüme paterninin ileri evre tümörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Papiller tümörlerde medyan tümör çapı 4,5 cm iken solid tümörlerde medyan tümör çapı 7 cm saptanmıştır. Solid büyüme paterni büyük tümör çapı ve ileri evre ile ilişkili olup daha kötü seyretmektedir. Bulgularımız literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Mesane de rekürrens de prognostik parametreler arasında değerlendirilmektedir. ÜÜSÜK %22–50 oranında mesanede (27,38,39) ve %2-6 oranında kontrateral üst üriner trakta rekürrens izlenir (40). Buna karşılık, primer mesane kanserli hastalarda üst üriner sistem tümörlerinin insidansı %0,7-%4 oranındadır (41). Benzer şekilde olgularımızın %24,4'ünde mesane nüksü görülmüş olup olguların %3,8'inde kontrateral böbrekte de tümör mevcuttur.

Holmang ve ark. (42,43) çalışmalarında senkronize veya önceden mesane karsinomu öyküsü olan hastalar, mesane tutulumu olmayan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda önceden mesane tutulumu olan olgularımızla tutulum olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Collin ve ark. (143) RNÜ'dan sonra pozitif cerrahi sınırın varlığı daha yüksek hastalık nüksü ile ilişkilendirmişti. Ancak çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği ile mesane nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Redrow ve ark. (147) organa sınırlı ÜÜSÜK'de eşlik eden KİS ve mesane KİS öyküsü, daha yüksek nüks ve kansere özgü mortalite riski ile

ilişkili bulmuştur. Çalışmamızda in situ karsinom saptanan 27 olgu çeşitli parametreler ile karşılaştırılmıştır. İn situ varlığının mesane nüksü, önceden mesane tümörü varlığı, uzak metastaz ve pozitif cerrahi sınırlar ile ilişkisi saptanmamıştır.

Varyant histolojilerin prognoz üzerine etkileri hakkında çalışmalar yayınlanmıştır. ÜÜSÜK varyant histolojinin sıklığı, son 15 yılda yayınlanan sınırlı sayıda büyük rezeksiyon serilerine göre daha önce %7,5 ile %40 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Ürotelyal karsinomun histolojik varyantlarının spektrumu, mesaneninkine benzerdir ve özellikle mesane karsinomunda, daha kötü sonuçlarla ilişkisi uzun süredir tartışılmaktadır (198). Bildirilen serilerde skuamöz farklılaşmanın en yaygın varyant histoloji olduğu ve bunu sarkomatoid, glandüler, mikropapiller veya diffüz plazmasitoid histoloji takip ettiğini göstermektedir (65,67,68,175,199). Rollim ve ark. (74) serisinde lipidden zengin, psödoanjiosarkomatöz, iç içe, dev hücreli, küçük hücreli, mikrokistik karsinomlar, lenfoepitelyoma benzeri, trofoblastik, rabdoid veya lenfoitten zengin veya miksoid stroma gösteren karsinomları daha nadir formlar olarak tanımlamıştır.

Rink ve ark. (67) çalışmasında, varyant histoloji, ileri patolojik evre, daha düşük sağkalım oranı ve cerrahi sonrası daha yüksek nüks oranı gibi agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Deuker ve ark. (200) 'nın 11.809 üst üriner sistem tümörü hastası ile yaptığı çalışmada 11.492 (%97.3) klasik tip ÜÜSÜK, 38 (%0.3) diğer varyant histoloji gösteren ÜK, 154 (%1.3) skuamöz hücreli karsinom, 86 (%0.7) adenokarsinom, 39 (%0.3) nöroendokrin karsinom olgusu bildirmiştir. Bu çalışmada varyant histoloji gösteren hastaların tanı anındaki hastalık evresi ÜÜSÜK'a göre daha ileri düzeyde izlenmiştir. Çalışmamızda literatürle benzer sıklık oranlarıyla 21 olguda (%16,6) varyant histoloji izlenirken, bunun 18'i (%14,3) skuamöz diferansiasyon, 1'i (%1,6) sarkomatoid, 1'i (%0,8) glandüler, 1'i (%0,8) mikropapiller diferansiasyon şeklinde dağılım göstermektedir. Diğer nadir varyantlar izlenmemiştir. Konvansiyonel ÜK ile varyant histoloji tipleri arasında yapılan mesane nüksü ve Kaplan Meier analizine göre sağ kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ÜÜSÜK tüm varyantları, çoğunlukla izole vaka raporları veya küçük vaka serileri olarak rapor edilmiştir. 519 vakalık seriden oluşan bir çalışmada 39 hastadan oluşan üst üriner sistem mikropapiller ürotelyal karsinomu ileri evre ve azalan kansere özgü sağkalım ile ilişkilendirmiştir (201). Mikropapiller varyant histolojisi gösteren tek olgumuzun varlığı istatistiksel olarak değerlendirme açısından anlamlı değildir.

Ürotelyal karsinomun sarkomatoid karsinom (karsinosarkom) olarak adlandırılan bifazik varyantı yakın zamana kadar sadece küçük vaka serilerinde tanımlanmıştır. Bu varyant kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen insidans %0,2 ile %4,3 arasında değişmektedir (202). Genellikle nodal ve viseral metastazlar genellikle tanı anında mevcuttur (86). Çalışmamızda sarkomatoid varyant insidansımız literatür ile uygun olarak %1,6 oranındadır. Sarkomatoid varyant histolojisi gösteren ve lenf nodu diseksiyonu yapılan tek olguda lenf nodu metastazı mevcuttur. Sarkomatoid varyant izlenen 2 hastada (%100) takiplerde mesane nüksü olduğu görülmektedir. Ancak vaka sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Primer skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli nöroendokrin karsinom, literatürde genellikle küçük kurumsal vaka serileri olarak rapor edilmiştir. Deuker ve ark. (200) tüm evrelerde kanser spesifik mortaliteyi (KSM), SHK için ÜÜSÜK'e göre daha yüksek bulmuştur. Bununla birlikte, pT1-2 evresinde SHK veya adenokarsinom benzer sağkalım ile sonuçlanmıştır. Berz ve ark. (4) çalışmasında SHK olgularının median sağkalım süresini 10 aydır. Lenf nodu durumuna göre uygun şekilde evrelenerek aşama aşama karşılaştırıldığında, üst üriner sistemin ÜK ve SHK'sinin sağkalımı aynı bulunmuştur. Holmang, Lele ve ark. (170) renal pelvis ve üreterde skuamöz hücreli karsinom tanılı 65 olgu ile yaptığı retrospektif çalışmada ÜK hastaları ile SHK hastaları arasında evreye göre prognoz farkı saptamamıştır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde vakaların %96,5 ürotelyal tümörlerden oluşurken %2,8 skuamöz hücreli karsinom, %0,7 adenokarsinom saptanmıştır. Olgu sayısının azlığı nedeniyle bu iki tümör tipi ÜDK olarak sınıflandırılmıştır. ÜDK olgularının %80'i pT4 Evresinde tanı

almıştır ve tümör tiplerine göre Kaplan Meier analizi yapılmış ÜDK'ların ortalama yaşam süresi 0,8 yıl bulunmuştur. Diğer tümör tipleri ile karşılaştırıldığında en kısa yaşam süresi bu tümörlerde görülmüştür. Tümör tipleri ile sağ kalım üzerine yapılan cox regresyon analizinde modelinde NİPDDÜK baz alındığında, NİPYDÜK ve İDDÜK varlığında ölüm için tehlike oranında artış saptanmamıştır. Buna karşın İYDDÜK olduğunda ölüm için tehlike oranı (HR) 4,269 kat ve ÜDK'da HR 8,527 kat artmaktadır. Sağkalım süreleri en kısa olan iki tümör tipi olan ÜDK ile İYDÜK'lar Evre 4 bazında değerlendirildiğinde yapılan istatistiksel çalışmalarda sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır.

Üst üriner sistemden tanı alan hastalarımızda en sık %26,9 oranında prostat, % 23,1 oranında akciğer ve % 15,4 oranında kolon primeri eşlik etmekteydi. Olgularda görülen kanser tipleri 2020 yılında yayınlanan kanser istatistikleri (203) ile de uyumlu izlenmiştir.

Sonuç olarak ÜÜSTT'nin prognozunda etkili preoperatif, postoperatif ve patolojik çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Çalışmamızda literatürle benzer ve farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır.

5 yıllık sağ kalımlar tümör boyutları ile orantılı izlenmiştir. 3 cm üzerindeki tümörlerde 5 yıllık sağ kalım literatüre benzer şekilde %52 bulunmuştur. En yüksek tümör boyutu ortalaması ÜDK'larda olup bu durumun ÜDK'ın hızlı büyüme göstermesi ve ileri hastalık döneminde tespit edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Tümör evreleri, multifokalite ve insitu varlığının sağkalımı etkileyen önemli risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Evre Ta'ya göre T3 olan hastaların 3,4 kat, Evre T4 olanların ise 6,3 kat ölüm riski bulunmuştur. Multifokalite varlığının 3,94 kat, karsinoma insitu varlığının da 6,17 kat ölüm riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

Literatüre benzer şekilde; solid büyüme paterni ileri evre ve büyük tümör çapı ile ilişkili bulunmuştur. Olgularımızın %24,4'ünde mesane nüksü görülmüş olup olguların %3,8'inde kontralateral böbrekte de tümör izlenmiştir.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda renal pelvik tümörler üreter tümörlerinden daha ileri evrede ortaya çıkmıştır. Bu durum üreter tümörlerinin

obstrüksiyon nedeniyle daha erken tanı alması ve erken evrelerde saptanmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Varyant histoloji dağılımları literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak; varyant histoloji gösteren gösteren vaka sayılarını azlığı nedeniyle histolojik tipler arasında mesane nüksü ve sağ kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kısıtlı veri bulunan bu tümörlerden elde ettiğimiz histopatolojik veriler varolan çalışmalarla karşılaştırarak merkezimizin tecrübeleri paylaşılmıştır. Nadir tümörler olmaları nedeniyle varyant histoloji olgularının sayısı istatistiksel değerlendirmeler için kısıtlıdır. Prognostik açıdan değerlendirme ve klinik yaklaşımların düzenlenmesi için daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan 12;72(1):7–33.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan 8;69(1):7–34.
3. Çulhacı N. Renal Pelvis ve Üreter. İn: Yörükoğlu K, Tuna B. (eds) Üropatoloji. İzmir: Kongre Kitabevi; 2016: 167-192.
4. Berz D, Rizack T, Weitzen S et al. Survival of patients with squamous cell malignancies of the upper urinary tract. *Clin Med Insights Oncol.* 2012;6:11–8.
5. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA et al . Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):915–20.
6. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 12th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
7. Özgür G. K., Özyavuz R. Ürogenital sistem Embriyolojisi. İn: Anafarta K., Arıkan N., Bedük Y. *Temel Üroloji.* 4.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011; 21-26 .
8. Kubo T, Kawamura S. Anatomy and function of the upper urinary tract. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1992 Nov;83(11):1759–66.
9. McKenney J.K *Genitourinary and Male Genital Tract: Üreter and Renal Pelvis* İn: Lindberg, M. R., Lamps, L. W.(eds) *Diagnostic pathology: Normal histology.* 2nd edition. Salt Lake City, UT : Elsevier, Inc; 2017. 296-299.
10. Kabalin J.N. *Anatomy.* İn: Walsh PC, Retnik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's Urology.* Eighth Edition, Philadelphia: WB Saunders; 2002 Vol. 1. 1-70.
11. Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. İn: Anafarta K., Arıkan N., Bedük Y. *Temel Üroloji.* 4.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011. 1-6 . İn.
12. Gray, H. *Descriptive and surgical anatomy.* The Promotional Reprint Co. Ltd, London, UK; 1994.
13. Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. İn: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *CampbellWalsh Urology.* 9th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; 3359-3422 .
14. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106–19.
15. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology.* 2006 May;67(3):518–23.
16. Aragon-Ching JB, Nizam A, Henson DE. Carcinomas of the Renal Pelvis, Ureters, and Urinary Bladder Share a Carcinogenic Field as Revealed in Epidemiological Analysis of Tumor Registry Data. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Dec;17(6):436–42.

17. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol.* 2012 Apr; 9(4):218–26.
18. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Preoperative Hydronephrosis Grade Independently Predicts Worse Pathological Outcomes in Patients Undergoing Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Journal of Urology.* 2011 May;185(5):1621–6.
19. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy?. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2011 Nov;29(6):716–23.
20. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer.* 2009 Jul 1;115(13):2853–62.
21. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1696–700.
22. Clements T, Messer JC, Terrell JD, et al. High-Grade Ureteroscopic Biopsy Is Associated with Advanced Pathology of Upper-Tract Urothelial Carcinoma Tumors at Definitive Surgical Resection. *J Endourol.* 2012 Apr;26(4):398–402.
23. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol.* 2022 Aug;
24. Interpreting the Complex Epithelium. In: *The Practice of Surgical Pathology.* New York, NY: Springer New York; 2008. p. 28–36.
25. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non–muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022 Jan;81(1):75–94.
26. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):639–53.
27. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol.* 2013 Feb 3;31(1):141–5.
28. Perez-Montiel, D., Wakely, P., Hes, O. et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol.* 2006;19: 494–503.
29. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS. Long-term Outcomes of Immediate Versus Delayed Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Endourol.* 2012 May;26(5):566–73.
30. Lee JN, Kwon SY, Choi GS, et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Surg Oncol.* 2014 Sep;110(4):468–75.
31. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 2011 Aug 1;29(4):481–6.
32. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *International Journal of Urology.* 2017 Oct;24(10):730–4.

33. Tyler A. Urothelial Cancers: Ureter, Renal Pelvis, and Bladder. *Semin Oncol Nurs.* 2012 Aug;28(3):154–62.
34. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009 Mar 15;115(6):1224–33.
35. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1545–52.
36. Nuhn P, Novara G, Seitz C, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Prognostic value of prior history of urothelial carcinoma of the bladder in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma: results from a retrospective multicenter study. *World J Urol.* 2015 Jul 22;33(7):1005–13.
37. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):106–19.
38. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal Carcinoma In Situ of the Upper Tract Is Associated With High Risk of Bladder Cancer Recurrence. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):1069–70.
39. Kirkali Z, Tuzel E. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Aug;47(2):155–69.
40. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic Outcomes Following Three Different Approaches to the Distal Ureter and Bladder Cuff in Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):963–9.
41. Catto JWF, Yates DR, Rehman I, et al. Behavior of Urothelial Carcinoma With Respect to Anatomical Location. *Journal of Urology.* 2007 May;177(5):1715–20.
42. Holmäng S, Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas. *Cancer.* 2004 Aug 15;101(4):741–7.
43. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, et al. Synchronous bilateral primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tracts: ten patients with more than five years of follow-up. *Urology.* 2004 Feb;63(2):380–2.
44. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas and Other Urological Malignancies Involved in the Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) Tumor Spectrum. *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1226–36.
45. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2004 Feb 18;96(4):261–8.
46. Audenet F, Colin P, Yates DR, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11b):E583–9.
47. Green DA, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial Carcinoma of the Bladder and the Upper Tract: Disparate Twins. *Journal of Urology.* 2013 Apr;189(4):1214–21.

48. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009 Nov;104(10):1436–40.
49. Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al. Impact of Smoking on Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2013 Jun;63(6):1082–90.
50. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I , et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(6):559–67.
51. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012 May 22;109(21):8241–6.
52. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors Affecting The Occurrence Of Urothelial Tumors In Dye Workers Exposed To Aromatic Mines. *International Journal Of Urology.* 1995 Sep;2(4):243–8.
53. Li Q, Bagrodia A, Cha EK, Coleman JA. Prognostic Genetic Signatures in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Curr Urol Rep.* 2016 Feb 13;17(2):12.
54. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009 Apr;10(4):400–8.
55. Denzinger S, Burger M, Fritsche HM, et al. Prognostic value of histopathological tumour growth patterns at the invasion front of T1G3 urothelial carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(4):282–7.
56. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jul;24(7):980–7.
57. Nishiyama N, Kitamura H, Maeda T, et al. Clinicopathological Analysis of Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Prognostic Value and Clinical Reliability of the 2004 WHO Classification System. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;43(11):1124–31.
58. Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, et al. Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. *Virchows Archiv.* 2011 Mar 7;458(3):301–12.
59. Donhuijsen K, Schmidt U, Richter HJ, Leder LD. Mucoid cytoplasmic inclusions in urothelial carcinomas. *Hum Pathol.* 1992 Aug;23(8):860–4.
60. Kotliar SN, Wood CG, Schaeffer AJ, Oyasu R. Transitional cell carcinoma exhibiting clear cell features. A differential diagnosis for clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. *Arch Pathol Lab Med.* 1995 Jan;119(1):79–81.
61. Young RH, Wick MR. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with pseudosarcomatous stroma. *Am J Clin Pathol.* 1988 Aug;90(2):216–9.
62. Tavora F, Epstein JI. Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma. *Hum Pathol.* 2009 Oct;40(10):1391–8.
63. Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB, Epstein JI. Use of *Ulex europaeus* agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and “pseudovascular” invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol.* 1990 Jan;3(1):83–8.

64. Cai T, Nesi G, Boddi V, et al. Prognostic role of the tumor-associated tissue inflammatory reaction in transitional bladder cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2006 Aug;16(2):329–34.
65. Sakano S, Matsuyama H, Kamiryo Y, et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2015 Apr 27;20(2):362–8.
66. Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): Report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2011 Aug;37(5):366–72.
67. Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of Histological Variants on Clinical Outcomes of Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Journal of Urology.* 2012 Aug;188(2):398–404.
68. Mori K, Janisch F, Parizi MK, et al. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology.* 2020 Jun;203(6):1075–84.
69. Kim JK, Moon KC, Jeong CW, et al. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2017 Jul;35(7):458.e9-458.e15.
70. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology.* 2007 Jul;70(1):69–74.
71. Kim SP, Frank I, Cheville JC, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):405–9.
72. Alexander RE, Hu Y, Kum JB, et al. p16 expression is not associated with human papillomavirus in urinary bladder squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Nov;25(11):1526–33.
73. Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, et al. Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience. *J Urol.* 1989 Jan;141(1):33–7.
74. Rolim I, Henriques V, Rolim N, et al. Clinicopathologic analysis of upper urinary tract carcinoma with variant histology. *Virchows Arch.* 2020 Jul;477(1):111–20.
75. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern Pathology.* 2009 Jun 29;22(S2):S96–118.
76. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2014 Aug;465(2):199–205.
77. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol.* 2013 May;189(5):1670–5.

78. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. World Health Organization Classification of Tumours WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016.
79. Ehdai B, Maschino A, Shariat SF, et al. Comparative outcomes of pure squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma with squamous differentiation in patients treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):74–9.
80. Nakano Y, Kitano H, Hieda K, et al. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma of renal pelvis with direct invasion of the pancreas and descending colon. *IJU Case Rep*. 2022 Sep 4;5(5):350–3.
81. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol*. 1998 May;159(5):1497–503.
82. Mukhopadhyay S, Shrimpton AE, Jones LA, Nsouli IS, Abraham NZ. Carcinosarcoma of the urinary bladder following cyclophosphamide therapy: evidence for monoclonal origin and chromosome 9p allelic loss. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):e8-11.
83. Cheng L, Zhang S, Alexander R, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 2011 May;35(5):e34-46.
84. Ikegami H, Iwasaki H, Ohjimi Y, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 patients. *Hum Pathol*. 2000 Mar;31(3):332–40.
85. Jones EC, Young RH. Myxoid and sclerosing sarcomatoid transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 25 cases. *Mod Pathol*. 1997 Sep;10(9):908–16.
86. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, Hemstreet Iii GP, Kessinger A. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma*. 2010;2010.
87. Venyo AKG. Microcystic variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol*. 2013;2013:654751.
88. Kamat AM, Gee JR, Dinney CPN, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):881–5.
89. Comp erat E, Roupret M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*. 2010 Dec;42(7):650–4.
90. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2004 Jul;45(1):55–64.
91. Li W, Liang Y, Deavers MT, et al. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants. *Am J Clin Pathol*. 2014 Dec;142(6):864–71.
92. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2014 Jul;45(7):1473–82.

93. Lim M, Adsay NV, Grignon D, Osunkoya AO. Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation: a study of 14 cases. *Mod Pathol.* 2009 Oct;22(10):1280–6.
94. Holmäng S, Borghede G, Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):779–82.
95. Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch.* 2001 Jun;438(6):552–7.
96. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol.* 2007 Aug;20(8):828–34.
97. Allende DS, Desai M, Hansel DE. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter. *Ann Diagn Pathol.* 2010 Jun;14(3):209–14.
98. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma-- a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol.* 2001 Apr;35(2):102–5.
99. Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* 1993 Mar 1;71(5):1835–41.
100. Regalado JJ. Mixed micropapillary and trophoblastic carcinoma of bladder: report of a first case with new immunohistochemical evidence of urothelial origin. *Hum Pathol.* 2004 Mar;35(3):382–4.
101. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Oliver RT, Baithun SI. Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414(3):273–7.
102. Hotakainen K, Lintula S, Jarvinen R, et al. Overexpression of human chorionic gonadotropin beta genes 3, 5 and 8 in tumor tissue and urinary cells of bladder cancer patients. *Tumour Biol.* 2007;28(1):52–6.
103. Douglas J, Sharp A, Chau C, et al. Serum total hCG β level is an independent prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7):1759–66.
104. Oliva E, Amin MB, Jimenez R, Young RH. Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol.* 2002 Feb;26(2):190–7.
105. Sahin AA, Myhre M, Ro JY, et al. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. *Acta Cytol.* 35(3):277–80.
106. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1111–4.
107. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009 Jul;40(7):1023–8.

108. Keck B, Stoehr R, Wach S, et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder-rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):346–54.
109. Knez VM, Barrow W, Lucia MS, Wilson S, la Rosa FG. Clear cell urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014 Aug 14;8:275.
110. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):371–6.
111. Kojima Y, Takasawa A, Murata M, et al. A case of urothelial carcinoma, lipid cell variant. *Pathol Int*. 2013 Mar;63(3):183–7.
112. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Regueiro JC. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2009 Oct;40(10):1461–6.
113. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Pathology*. 2012 Aug;44(5):407–18.
114. Parker DC, Folpe AL, Bell J, et al. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jan;27(1):1–10.
115. Smith SC, Mohanty SK, Kunju LP, et al. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology*. 2014 Jul;65(1):132–8.
116. Tian W, Guner G, Miyamoto H, et al. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. *Hum Pathol*. 2015 Jan;46(1):58–64.
117. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014 Jan;38(1):13–22.
118. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jun;29(6):747–54.
119. Kunju LP, Mehra R, Snyder M, Shah RB. Prostate-specific antigen, high-molecular-weight cytokeratin (clone 34betaE12), and/or p63: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated prostate adenocarcinoma from urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006 May;125(5):675–81.
120. Genega EM, Hutchinson B, Reuter VE, Gaudin PB. Immunophenotype of high-grade prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2000 Nov;13(11):1186–91.
121. Zhao L, Antic T, Witten D, et al. Is GATA3 expression maintained in regional metastases?: a study of paired primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013 Dec;37(12):1876–81.
122. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jan 31;8(5):7464–76.
123. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, et al. Evidence-based Sex-related Outcomes After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial

- Carcinoma: Results of Large Multicenter Study. *Urology*. 2009 Jan;73(1):142–6.
124. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*. 2011 Oct;108(8b):E304–9.
 125. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 2014 Jul;114(1):56–61.
 126. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, 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 Jul;110(2b):E7–13.
 127. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, et al. Ureteral and Multifocal Tumours Have Worse Prognosis than Renal Pelvic Tumours in Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract Treated by Nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1258–65.
 128. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, et al. The Impact of Tumor Multifocality on Outcomes in Patients Treated With Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):245–53.
 129. Hurel S, Rouprêt M, Seisen T, , et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*. 2015 Mar 9;33(3):335–41.
 130. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *European Urology*. Elsevier B.V.; 2020.
 131. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int*. 2010 Mar;105(6):812–7.
 132. Berod AA, Colin P, Yates DR, 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 Dec;110(11c):E1035–40.
 133. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, et al. Obesity Adversely Impacts Disease Specific Outcomes in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Journal of Urology*. 2011 Jul;186(1):66–72.
 134. Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*. 2014 May 1;110(10):2531–6.
 135. Liu J, Wang F, Li S, et al. The prognostic significance of preoperative serum albumin in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018 Aug 31;38(4).
 136. Petrelli F, Yasser Hussein MI, Vavassori I, Barni S. Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2017;100:9–15.
 137. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):100–14.

138. Rouprêt M, Hupertan V, Seisen T, 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. *Journal of Urology*. 2013 May;189(5):1662–9.
139. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic Value of Extranodal Extension and Other Lymph Node Parameters in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Journal of Urology*. 2012 Mar;187(3):845–51.
140. Nazzani S, Mazzone E, Preisser F, 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 Jul;45(7):1238–45.
141. Liu W, Sun L, Guan F, Wang F, Zhang G. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2019 Sep 3;2019:1–15.
142. Samaratunga H, Judge M, Delahunt B, et al. Data Set for the Reporting of Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter—Nephroureterectomy and Ureterectomy Specimens. *American Journal of Surgical Pathology*. 2019 Oct;43(10):e1–12.
143. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, et al. Influence of Positive Surgical Margin Status After Radical Nephroureterectomy on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Survival. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct 28;19(11):3613–20.
144. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al. Tumour Necrosis Is an Indicator of Aggressive Biology in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):575–81.
145. Remzi M, Haitel A, Margulis V, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int*. 2009 Feb;103(3):307–11.
146. Fritsche HM, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2012 Sep;30(5):666–72.
147. Redrow GP, Guo CC, Brausi MA, et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. *Journal of Urology*. 2017 Feb;197(2):287–95.
148. Rink M, Ehdaie B, Cha EK, et al. Stage-Specific Impact of Tumor Location on Oncologic Outcomes in Patients With Upper and Lower Tract Urothelial Carcinoma Following Radical Surgery. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):677–84.
149. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic Expressions of Urothelial Carcinoma In Situ. *Am J Surg Pathol*. 2001 Mar;25(3):356–62.
150. Akhtar M, Al-Bozom IA, ben Gashir M, et al. Urothelial Carcinoma In Situ (CIS): New Insights. *Adv Anat Pathol*. 2019 Sep;26(5):313–9.
151. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF. Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res*. 1977 Aug;37(8 Pt 2):2794–8.
152. Melamed Mr, Voutsas Ng, Grabstald H. Natural History And Clinical Behavior Of In Situ Carcinoma Of The Human Urinary Bladder. *Cancer*. 1964 Dec;17:1533–45.

153. Samaratunga H, Makarov D , Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology*. 2002 Aug;60(2):315–9.
154. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic Significance of the 2004 WHO/ISUP Classification for Prediction of Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Mortality of Non–Muscle-Invasive Urothelial Tumors of the Urinary Bladder. *Am J Clin Pathol*. 2010 May 1;133(5):788–95.
155. Compérat E, Larré S, Roupret M, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Archiv*. 2015 May 20;466(5):589–94.
156. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, et al. Biologic Differences Between Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms of Low Malignant Potential and Low-Grade (Grade 1) Papillary Carcinomas of the Bladder. *Am J Surg Pathol*. 2001 Dec;25(12):1528–33.
157. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1634–7.
158. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4–34.
159. Miñana B, Cózar JM, Palou J, et al. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):323–8.
160. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*. 1998 Dec;22(12):1435–48.
161. Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, et al. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis*. 2006 Jan;27(1):112–6.
162. Kouidou S, Malousi A, Maglaveras N. Methylation and repeats in silent and nonsense mutations of p53. *Mutat Res*. 2006 Jul 25;599(1–2):167–77.
163. Allory Y, Beukers W, Sagraera A, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):360–6.
164. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004 Aug;46(2):170–6.
165. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol*. 2000 Sep;164(3 Pt 1):680–4.
166. Gontero P, Gillo A, Fiorito C, et al. Prognostic factors of “high-grade” Ta bladder cancers according to the WHO 2004 classification: are these equivalent to “high-risk” non-muscle-invasive bladder cancer? *Urol Int*. 2014;92(2):136–42.
167. Abbott JE, Cicic A, DiMatteo AD, Fazio E, Davalos JG. Contemporary Management and Trends in the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *World J Nephrol Urol*. 2015;4(2):189–200.

168. Blacher EJ, Johnson DE, Abdul-Karim FW, Ayala AG. Squamous cell carcinoma of renal pelvis. *Urology*. 1985 Feb;25(2):124–6.
169. Li MK, Cheung WL. Squamous Cell Carcinoma of the Renal Pelvis. *Journal of Urology*. 1987 Aug;138(2):269–71.
170. Holmäng S, Lele SM, Johansson SL. Squamous Cell Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Incidence, Symptoms, Treatment and Outcome. *Journal of Urology*. 2007 Jul;178(1):51–6.
171. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Modern Pathology*. 2006 Apr 10;19(4):494–503.
172. Vozianov AF, Shcherbak AI, Zubko VI, Ishmuradov BT, Sabadash AS. Primary tumors of the kidney pelvis. *Lik Sprava*. (3–4):76–8.
173. Paonessa J, Beck H, Cook S. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: a case report. *Medical Oncology*. 2011 Dec 9;28(S1):392–4.
174. Elawdy M, Taha DE, Osman Y, El-Hamid M, El-Mekresh M. Non-transitional cell carcinoma of the upper urinary tract:A case series among 305 cases at a tertiary urology institute. *Urol Ann*. 2017;9(1):99.
175. Hayashi H, Mann S, Kao C sui, Grignon D, Idrees MT. Variant morphology in upper urinary tract urothelial carcinoma: a 14-year case series of biopsy and resection specimens. *Hum Pathol*. 2017 Jul;65:209–16.
176. Rao DS, Krigman HR, Walther PJ. Enteric type adenocarcinoma of the upper tract urothelium associated with ectopic ureter and renal dysplasia: an oncological rationale for complete extirpation of this aberrant developmental anomaly. *J Urol*. 1996 Oct;156(4):1272–4.
177. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordóñez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer*. 1991 Apr 15;67(8):2165–72.
178. Ulbright TM, Young RH. Primary mucinous tumors of the testis and paratestis: a report of nine cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Sep;27(9):1221–8.
179. el-Mekresh MM, el-Baz MA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol*. 1998 Aug;82(2):206–12.
180. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th edition. Wiley-Blackwell; 2017.
181. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. *Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias*. Lyon: IARCC Press 2004; p: 29-34.
182. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1059–64.
183. Wang Q, Zhang T, Wu J, et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China. *BMC Urol*. 2019 Apr 18;19(1):24.
184. Simone G, Papalia R, Loreto A, et al. Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2009 Apr;103(8):1052–7.

185. Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol*. 1997 Jan;157(1):33–7.
186. Wu Y, Dong Q, Liu L, Han P, Wei Q. The impact of tumor location and multifocality on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 May 15;4(1):6361.
187. Holmang S, Holmberg E, Johansson SL. A population-based study of tumours of the renal pelvis and ureter: Incidence, aetiology and histopathological findings. *Scand J Urol*. 2013 Dec 2;47(6):491–6.
188. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998 Oct;52(4):594–601.
189. Brown GA, Busby JE, Wood CG, et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: time to change the treatment paradigm? *BJU Int*. 2006 Dec;98(6):1176–80.
190. Park J, Ha SH, Min GE, et al. The Protective Role of Renal Parenchyma as a Barrier to Local Tumor Spread of Upper Tract Transitional Cell Carcinoma and its Impact on Patient Survival. *Journal of Urology*. 2009 Sep;182(3):894–9.
191. Zhang X, Zhu Z, Zhong S, Xu T, Shen Z. Ureteral tumours showing a worse prognosis than renal pelvis tumours may be attributed to ureteral tumours more likely to have hydronephrosis and less likely to have haematuria. *World J Urol*. 2013 Feb 22;31(1):155–60.
192. Mouracade P, Velten M, Gigante M, et al. Factors impacting survival in patients with upper tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy. *Can J Urol*. 2012 Feb;19(1):6105–10.
193. Park S, Hong B, Kim Cs, Ahn H. The Impact of Tumor Location on Prognosis of Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Journal of Urology*. 2004 Feb;171(2):621–5.
194. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, et al. Impact of Tumor Location on Prognosis for Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Managed by Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):1072–9.
195. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int*. 2006 Dec;98(6):1181–6.
196. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in Stage T1 bladder cancer. *Urology*. 1995 Jan;45(1):47–53.
197. Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, et al. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol*. 2017 Jan 21;35(1):121–30.
198. Bianconi M, Cimadamore A, Faloppi L, et al. Contemporary best practice in the management of urothelial carcinomas of the renal pelvis and ureter. *Ther Adv Urol*. 2019 Jan 8;11:175628721881537.
199. Deuker M, Stolzenbach LF, Collà Ruvolo C, et al. Upper Urinary Tract Tumors: Variant Histology Versus Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Apr 1;19(2):117–24.

200. Deuker M, Stolzenbach LF, Collà Ruvolo C, et al. Upper Urinary Tract Tumors: Variant Histology Versus Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(2):117–24.
201. Masson-Lecomte A, Colin P, Bozzini G, et al. Impact of micropapillary histological variant on survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2014 Apr 2;32(2):531–7.
202. Black PC, Brown GA, Dinney CPN. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009 Jan;27(1):3–7.
203. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması s¼recinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan saygıdeğer hocam Prof. Dr.Ömer YERCİ ve Prof. Dr. Berna AYTAÇ VURUŐKAN'a, eğitimim s¼resince tecr¼belerinden faydalanma olanağı bulduğum, ilgi ve desteklerini esirgemeyen, her daim güler yüzle ve sevgiyle yaklaŐan tüm değerli hocalarıma, tezime olan katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli Op.Dr.Özkan BALÇİN'e, eğitimim boyunca keyifle çalıŐtıđım, güzel anılar biriktirdiğim, yorucu tempomuzu çekilebilir kılan asistan arkadaşlarıma ve tüm patoloji ailesine teŐekk¼rlerimi sunarım.

Ayrıca, pozitif d¼Ő¼nceleriyle ve destekleriyle her zaman yanımda olan, varlıklarıyla beni mutlu eden, bu günlere gelmemde çok emeği geçen canım annem Demet CEVHEROğLU ve babam Mehmet Cengiz CEVHEROğLU'na, biricik kardeŐim İpek CEVHEROğLU'na ve yol arkadaşım, sevgili eŐim Güngör ARIÇ'a sonsuz teŐekk¼r ederim.

ÖZGEÇMİŞ

13.08.1994 yılında Bursa'da doğdum. İlköğrenimimi Çakır İlköğretim Okulu'nda birincilikle bitirdim. Lise eğitimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında başladığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2014 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne geçiş yaparak 2018 yılında buradan mezun oldum. 2018 yılının Kasım ayında başladığım uzmanlık eğitimime Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda devam etmekteyim.