

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „АЛЕКСАНДРОВСКА”
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ

оперативни техники и прогноза при
уротелни тумори на горните пикочни
пътища

Д-р Ангел Андреев Еленков

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователната и научна степен
„ДОКТОР”

Научен ръководител:
Проф. Д-р Петър Колев Панчев, д.м.н.

София
2016

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	3
Литературен обзор.....	4
Изводи от литературния обзор.....	25
Цел и задачи	27
Материали и методи.....	29
Резултати.....	53
Обсъждане.....	99
Изводи	113
По-съществени приноси	115
Библиография	116

Въведение

Туморите на уротела на горните пикочни пътища представляват рядко заболяване, което макар отдавна известно на учените, до преди две – три десетилетия знанията за него са се базирали предимно на изследване на малки групи пациенти и доклади на клинични случаи. В последните две десетилетия учени от цял свят започнаха да обединяват сили в многоцентрови проучвания и мета-анализи на по-големи групи болни, което доведе до по-добро разбиране на заболяването и рисковите фактори. Въпреки това много отворени и нерешени остават въпросите за определяне индивидуалната прогноза на болните на базата на обективни критерии като биологична характеристика на тумора, проведеното лечение и индивидуалните особености на пациента. Дискусиите продължават относно оперативното лечение и индикациите за органосъхраняващи операции. Тези и много други нерешени въпроси ни накараха да предприемем настоящото проучване.

Литературен обзор

ИСТОРИЯ

Уротелните тумори са известни на учените от преди повече от един век. През 1841 г. Rayet описва първичния уретерален карцином. През 1878 г. Wising и Blix документират първия случай на тази неоплазия. През 1902г. M. Albaran поставя за първи път предоперативно диагнозата тумор на уретера след проведено от него цистоскопско изследване. Същата година Reynes предлага за първи път извършването на радикална нефректомия с отстраняване на уретера и маншон от пикочния мехур. През 1903 г. Albaran извършва първата операция при болен с тумор на бъбречното легенче, която е органсъхраняваща. През 1920 Thomas J. и E. Regnier са първите хирурзи извършили нефректомия при болен с тумор на бъбречното легенче и папилом на пикочния мехур (Thomas J., E.Regnier et. al 1924). A. Crance и H. Knickenboker през 1924 г. извършват радикална нефроуретеректомия при пациент с тумор в уретера като съобщават за 25-годишна преживяемост без рецидив при оперирания болен. През 1933 г. са събрани 337 тумора на пиелона (Swift-Jolly.S. et. al 1933). Това налага за първи път през същата година, на V международен конгрес на уролозите в Лондон, да се разгледа това заболяване.

През 1941 г. R. Rayer публикува като казуистика първия хистологично доказан тумор на уротела при 58-годишна жена с тумор на бъбречното легенче, тумор в уретера и пикочния мехур. След тази публикация започва откриването на други подобни случаи като винаги авторите наблягат върху факта, че става дума за истински рядък тумор с характер на казуистика.

До 1943 г. Scott W. събира от литературата 182 случая на първични тумори на уротела.

След Първата световна война туморите на легенчето и уретера се увеличават значително. В Югославия по данни на Petcovic. S. (1970) 74% от туморите на бъбрека са в легенчето. До 1969 той събира 218 първични тумори на уретера. Подобно явление отбелязва и Lambrev.S. и сътр. (Ст. Ламбрев, К. Николов, Хр. Куманов 1969), които за четири месеца описват четири случая. И двамата автори го свързват с т.нар. “ендемична нефропатия”. През 1965 г. за първи път Ст. Ламрев и Н. Атанасов съобщават на конгреса на немското дружество по клинична медицина за повишената честота на туморите на горни пикочни пътища при хора болни от Ендемична нефропатия – факт, признат от съвременната наука като безспорен в етиологията. По-късно Л. Доновски продължава проучването като защитава дисертационен труд по проблема. S.H. Lee et al. (1996) посочват югозападен Тайван за ендемичен за тумори на горни пикочни пътища.

УСТРОЙСТВО НА УРОТЕЛА

За първи път немският учен J. Henle дава името на епителния слой на мукозата – “преходен епител”. Той го установява по цялото протежение на събирателната система – бъбрек, уретер, пикочен мехур. Името “преходен” идва от факта, че той го поставя като преходен между еднослойния и

класическия многослоен епител. По-късно името се свързва и с възможността на епитела да променя дебелината си при изпълване на кухините.

През 1945 се въвежда термина “уротел” от Melicow M. Той обобщава, че се касае за единен в ембриологично, физиологично и хисто-анатомично естество епител, покриващ цялата кухинна система на уринарния тракт от бъбречните каликси до прокималната трета на уретрата.

Според съвременните схващания уротелът е изграден от няколко последователни слоя:

- Най-дълбоко се разполага lamina propria. Тя се изгражда от съединителна тъкан (колаген, еластин и други извънклетъчни матриксни протеини). Тя се разполага върху гъст капилярен плексус като предоставя едновременно структурна и поддържаща функция като пренася хранителни вещества от кръвообръщението към надлежащия базален слой клетки.
- Върху lamina propria се разполага базален слой кубични клетки, които чрез деленето си регенерират епителния слой.
- Над базалния слой се разполагат от един до седем слоя подобни клетки, но с по-големи размери.
- Най-повърхностният слой се изгражда от специфични клетки с големи размери, които достигат до над 200 микрометра и често са многоядрени. Наричат се чадървидни и откъм лумена разполагат с много дебела мембрана (plasmalemma). Този слой се изгражда от глюкозоаминогликани (GAG, оттам идва името GAG-layer). Той има основна защитна функция като поддържа осмотичния градиент между веществата в урината и кръвното русло. На него се пада и ролята на защита срещу патогенни микроорганизми като предотвратява адхезията на бактериите. Големият еластичитет на епитела се дължи отчасти на

т.нар. субапикални везикули, които при разширяване се свързват чрез екзоцитоза с мембраната.

- С увеличаване на възрастта GAG – мембраната намалява предпазващата си функция като това вероятно е една от причините за развитие на неоплазиите в по-напреднала възраст.

ОНКОГЕНЕЗА НА УРОТЕЛНИТЕ ТУМОРИ

Малигнените процеси в уротела започват от най-повърхностно разположените чадървидни клетки. Това се свързва с нарушаване на непроницаемостта на плазмалемата за съставките на урината. Проникналите през увредената GAG – мембрана канцерогенни елементи предизвикват ядрена и цитоплазмена реакция на клетките. Оттук процесът може да продължи към проста възпалителна реакция с пролиферация или към малигнизация. Лезиите на GAG – мембраната настъпват най-често в зоните с повишено налягане – пикочен мехур, легенче, дистален уретер, където и локализацията на неоплазиите е най-честа.

Настъпилите промени в малигнените клетки водят, от една страна, до изявата на специфични антигени (туморноспецифични, трансплантационни ембриологични), а от друга - до намаляването на нормалните за клетката антигени (антигенно опростяване). Тази антигенна промяна е причината за инициране на имунен отговор от страна на организма. Това е сложен, недостатъчно изяснен процес, който протича непрекъснато във всеки организъм – елиминиране на всички трансформирани клетки, разпознати като

чужди. При онкологично болните хора съществуват много фактори, които депресират имунната система – напреднала възраст, рецидивиращи хронични уроинфекции, антибиотици, кортикостероиди, заболявания, които отделят много белтък с урината, тютюнопушене и др (Боева М, В. Городилова, 1979).

Съществуват две теории относно първичното огнище и разпространението на тумора:

- Имплантационна теория – Според нея туморите започват развитието си от едно огнище, от където впоследствие се разпространяват в други участъци. Понякога не съществуват убедителни доказателства в подкрепа на тази теория.
- Теория за мултифокалното разпространение – Според тази теория туморът започва развитието си едновременно (синхронично) и последователно (метахронично) от различни огнища в пикочните пътища. Този тип разпространение е много важен за клиничната практика, защото с него могат да се обяснят честите рецидиви след оперативно лечение.

Много голямо значение в онкогенезата имат адхезионните молекули и неоангиогенезата.

Туморите с размери 1-2мм доставят хранителните си вещества чрез дифузия. Това може да продължи с години. Решаващо за по-нататъшното развитие е образуването на кръвоносни съдове. Преходът от хиперплазия на уротела към малигнизация е свързан с туморна неоангиогенеза (Folkman I. et. al. 1989). Хистологичните проучвания показват, че в тумора има места с добро кръвоснабдяване и такива с лошо. Изолирани са множество вещества, стимулиращи ангиогенезата (VEGF, α -FGF и др.).

Адхезионните молекули на раковите клетки имат голяма роля за тяхното разпространение и метастазиране. При миграцията на малигнените клетки в

кръвоносни или лимфни съдове адхезионните молекули спомагат за прикрепването им към ендотела. Последва лезия на съда и образуване на входна врата за инвазия на туморни клетки в околните тъкани.

Съвременните проучвания върху неоангиогенезата спомогнаха за създаването на мощни цитостатични медикаменти, наречени инхибитори на неоангиогенезата.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

Уротелният карцином е четвъртата по честота неоплазма след карцинома на гърдата (простатата), карцинома на белият дроб и на дебелото черво (Munoz JJ, Ellison LM 2000). Те могат да се локализират в долната част на пикочоотделителната система (пикочен мехур, уретра) или в горната (уретер, бъбреци). Туморите на пикочния мехур съставляват около 90 – 95% от всички уротелни карциноми като представляват най-честата неоплазия на пикочните пътища и втората по честота на пикочополовата система след карцинома на простатата (Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA et. al. 2009). Уротелният карцином на горни пикочни пътища отговаря на 5-10% от случаите. Изчислено е, че в Западните страни е 1-2 случая на всеки 100 000 души население. Туморите на пиелокаликсната система са около два пъти по-чести от тези на уретера. В 8-13% от случаите има и синхронно протичащ карцином на пикочния мехур. Рецидив на заболяването в пикочния мехур се наблюдава в 30 – 51% от случаите (Azemar MD et. al. 2009). В същото време рецидив в контралатералния бъбрек се наблюдава едва в 3-6% от случаите.

Естественият ход на туморите на горните пикочни пътища е различен от този на тези в пикочния мехур. При уротелните тумори на горните пикочни

пътища в 60% от случаите туморът е инвазивен сравнено с 10 – 15% от тези в пикочния мехур (Babujic M 2008; Olgac S et. al. 2004). Туморите на горни пикочни пътища се срещат най-често във възрастовата група 70 – 80 години и се срещат три пъти по-често при мъжете отколкото при жени.

Като рискови фактори се сочат множество причини. Много от тях са идентични с тези на пикочния мехур. Съществуват и множество, които са специфични за УТГПП. Тютюнопушенето и факторите на средата се сочат за основни екзогенни рискове. Тютюнопушенето повишава риска от развитие на УТГПП с 2, 5 – 7 пъти (Pommer W, Bronder E et. al. 1999). Цигареният дим съдържа ароматни амини и полициклични ароматни въглеводороди, които се екскретират през бъбреците.

Експозиция в работна среда богата на ароматни амини, полициклични ароматни въглеводороди и хлорирани въглеводороди е вторият най-важен рисков фактор за развитие на уротелен карцином. Рискът от подобна професионална експозиция касае главно лица, заети в промишлени отрасли за обработка на бои, метални и петролни продукти. Макар много от тези химикали да са забранени в съвременните производства, тяхното значение остава голямо, тъй като средния латентен период от последната експозиция до развитието на УТГПП е до 20 години.

Балканската нефропатия е рисков фактор за развитие на УТГПП. Това е доказано с множество проучвания свързани с имената на Л. Донеvски и Атанасов. УТГПП се свързват с приема на фенацетин (продукт спрян от производство през 1970 г.), някои китайски билки (*Aristolochia fangchi*, *Aristolochia clematis*). Югозападен Тайван се смята за ендемична зона за развитието на УТГПП, като е изчислено, че там се развиват 20 – 25 % от случаите в целия район. (S.H. Lee et al. 1996).

Нарастващ брой доказателства показват, че генетичната предиспозиция оказва значително влияние върху честотата на развитие на УТГПП. Тук се включват случай на наследствения неполипоиден карцином на колона, както и полиморфизъм с вариант на алела SULT1A1*2. Епидермоидния карцином на горните пикони пътища се свързва с хронично възпаление получено на базата на нефролитиаза.

ХИСТОЛОГИЧНИ ВИДОВЕ

Преходноклетъчен карцином

Преходноклетъчния карцином съставлява над 90% от туморите на уротела на горните пикочни пътища. Според международната хистологична класификация той се среща в следните варианти(Mostofi F. et. al 1973):

- чист вид;
- с плоскоклетъчна метаплазия,;
- с жлезиста метаплазия;
- с плоскоклетъчна и жлезиста метаплазия.

Наличието на елементи с плоскоклетъчна или жлезиста метаплазия е показател за агресивна тенденция на тумора (Beckwit et. al 1975). УТГПП при пациенти с ендемична нефропатия е единствено само преходноклетъчен карцином чист вид (Доновски Л, Дисертационен труд).

Сквамозноклетъчен карцином

Той съставлява 0,7 – 7% от туморите на уротела на горните пикочни пътища (Babaian and Johnson, 1980; Blacker et al, 1985). Асоциира се с хронични възпаления на пикочните пътища и левкоплакия. Среща се средно 6

пъти по-често в легенчето отколкото в уретера. Обикновено е нискодиференциран, с ранно локално авансиране и лоша прогноза.

Аденокарцином

Аденокарциномът е изключително рядък тумор в легенчето и уретера и се свързва с бъбречно каменната болест като показва лоша прогноза.

Други тумори

Тук се включват недиференцираните тумори, саркоми, неврофиброми, плазмацитомите и др.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Класификация на туморите на уротела на ГПШ

През 2009 година се приема TNM класификацията за уротелните тумори на горните пикочни пътища от Union Internationale Contre le Cancer. Според тази класификация за регионални лимфни възли следва да се смятат хилусните, парааорталните и паракавалните в абдоминалната част, а за уретера и интрапелвикалните

Т – Първичен тумор

- TX Не се открива първичен тумор
- T0 Няма доказателство за първичен тумор
 - Ta Неинвазивен папиларен карцином
 - Tis Carcinoma in situ: ‘плосък тумор’
- T1 Туморът прониква в субепителиалната съединителна тъкан
- T2 Туморът прониква в мускулната тъкан
- T3 Туморът прониква както следва:

- Бъбречно легенче – туморът преминава мускулариса и преминава в перипелвикалната мастна тъкан или съответно в бъбречния паренхим;
- Уретер – туморът преминава в периуретералната мастна тъкан.
- T4 Туморът ангажира околните органи или преминава през бъбречния паренхим в перинефралната мастна тъкан.

N – Лимфни възли

- NX Не се откриват регионални лимфни възли
- N0 Няма регионални лимфни метастази
- N1 Метастаза в единичен лимфен възел до 2 cm в най-големия си размер
- N2 Метастаза в единичен лимфен възел, по-голяма от 2 cm, но не по-голяма от 5 cm в най-големия си размер, или множествени лимфни метастази, не по-големи от 5 cm в най-големия си размер
- N3 Метастаза в лимфен възел, по-голяма от 5 cm в най-големия си размер

M – Далечни метастази

- MX Не се откриват далечни метастази
- M0 Няма далечни метастази
- M1 Далечни метастази

Според TNM класификацията, папиларен тумор ограничен в мукозата се класифицира като T_a (повърхностен, неинвазивен карцином). В тази графа се включва също *carcinoma in situ* (CIS) (плоски лезии). Техниките на молекулярната биология и клиничния опит показват високия малигнен потенциал на CIS и T₁ с висока степен на злокачественост.

ГРАДИРАНЕ

До 2004 година най-разпространената класификация беше тази на СЗО от 1973. Според нея уротелните тумори се разделят на три Вида (грейда) - G1, G2 и G3 (Lopez – Beltran A Bassi P, Pavone - Macaluso et. al. 2004). През последните години натрупаните данни от последните достижения на молекулярната биология позволиха уротелните тумори да се разделят на още групи и да се разработи нова класификация, която да дава по-точна прогноза за развитието на карцинома. Така през 2004 г. СЗО приема новата класификация за уротелния карцином, според която неинвазивните тумори се делят на три вида – папиларна неоплазия с нисък малигнен потенциал, високодиференциран карцином и нискодиференциран карцином. По този начин се избягва употребата на умеренодиференциран карцином (G2) от класификацията на СЗО от 1973 (Pan C, 2010 и сътр.; Burger M и сътр., 2008; MacLennan G и сътр., 2007). Това понятие от десетилетия е разделяло хистопатолозите и онколозите по отношение на терапевтичния алгоритъм. Публикуваните сравнителни анализи, обаче, все още не са потвърдили категорично, че класификацията от 2004г. има по-добро възпроизвеждане от класификацията от 1973г. (May M et al., 2010; Rhijn van B et al., 2010). Към момента се употребяват и двете класификации, докато не минат необходимите проспективни проучвания и не се докажат безспорно предимствата на новата класификация.

Туморна диференциация на СЗО от 1973г. (Грейдинг)

Уротелен папилом:

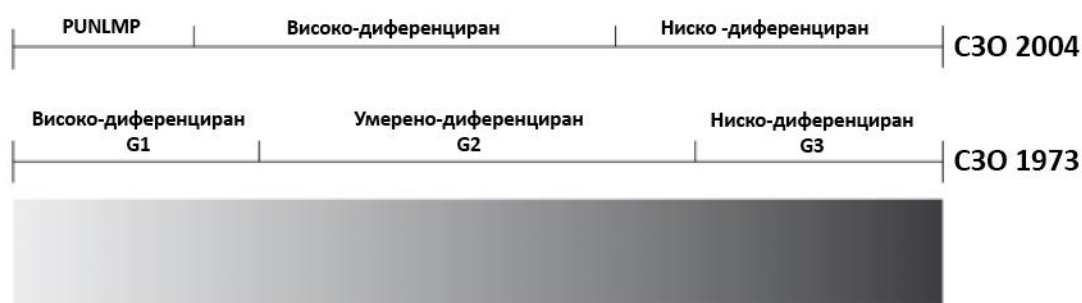
- Високо-диференциран (Grade 1/G1)

- Умерено-диференциран (Grade 2/G2)
- Ниско-диференциран (Grade 3/G3)

Туморна диференциация на СЗО от 2004г. (Грейдинг)

- Плоски лезии:
 - Уротелна хиперплазия (плоска лезия без клетъчен атипизъм или папиларен растеж)
 - Реактивен атипизъм (плоска лезия без клетъчен атипизъм)
 - Атипизъм с неустановена малигненост
 - Уротелна дисплазия
 - Уротелна “Carcinoma in Situ” (CIS)
- Папиларни лезии:
 - Уротелен папилом (напълно бенигна лезия)
 - Папиларна уротелна неоплазия с нисък малигнен потенциал (PUNLMP)
 - Виско-диференциран папиларен карцином
 - Ниско-диференциран папиларен карцином

PUNLMP се определя като лезия без цитологични характеристики на злокачествено заболяване, при която нормалните уротелни клетки са подредени в папиларна конфигурация. Въпреки че PUNLMP има пренебрежимо малък риск за прогресия, тя не се класифицира като напълно доброкачествена и има тенденция да рецидивира. На практика, обаче, папиларната уротелна неоплазия и високодиференцираните карциноми почти не се срещат в горните пикочни пътища.



Хистологична класификация на туморите на уротела според класификациите на СЗО от 1973 и 2004 г.

МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА

Симптоми

Симптоматиката при УТГПП често е силно ограничена. Най-честия симптом е безболковата макроскопска хематурия, която се среща при 70 – 80% от случаите (Oosterling W et. al. 2004). Болката в лумбалната област се среща в 20 – 40% от случаите. Лумбално разположена туморна маса се среща в 10 – 20 % от случаите (Hall MC, Womack S et.al. 1998).

Характерно е наличието на системна симптоматика – загуба на тегло, безапетитие, отпаданалост, уморяемост, треска, нощни изпотявания. При изявен паранеопластичен синдром е уместно по-задълбочена оценка за наличието на метастази и локално авансиране.

Образни изследвания

Компютърна аксиална томография (КАТ)

Към момента КАТ се сочи като златен стандарт в диагностиката на УТГПП като почти напълно е изместило венозната урография (ВУГ). Методът показва 96% чувствителност и 99% специфичност по отношение на полипоидни лезии с диаметър между 5 и 10мм. Чувствителността пада до 89 % за лезии по-малки от 5 мм и до 40% за такива по-малки от 3 mm (Roupret M, Yates DR et. al. 2008; Colin P, Koenig P et. al. 2009).

Модерна и авангардна разновидност на КАТ е т. нар. виртуална цистоскопия и уретероскопия при която софтуерно и неинвазивно се създава триизмерен образ на кухинната ситема, което допълнително улеснява диагностицирането на уротелните тумори. (Тимев А. и сътр., 2013). Проведени са проучвания според които доказването предоперативно на хидронефроза говори за авансирал процес и по-лоша прогноза (Ng СК, Shariat SFLucas SM et.al. 2011).

Ядрено магнитен резонанс (ЯМР)

ЯМР - урография се използва при болни, които имат противопоказания за провеждане на КАТ. Чувствителността на метода след инфузия на контрастна материя е около 75 % за тумори с диаметър под 2 см (Takahashi N, Kawashima A et. al. 2008).

Ултразвуково изследване

Ултразвуковото изследване е ценен помощен инструмент. Използва се при съмнения и неясни дефекти в изпълването, които биха могли да се дължат на негативен конкремент, съсирек. Според различни данни с ехографско изследване може да се открият тумори в легенчето по-големи от 10мм. За разлика от това туморите в каликсите представляват проблем. Само с ултразвуково изследване, обаче е невъзможно да се постави диагноза и са нужни допълнителни образни изследвания.

Венозна урография (ВУГ)

Постепенно се измества от по-съвременните КАТ и ЯМР, които имат по-голяма чувствителност освен по отношение на големината на тумора, така

също и за оценка на локално авансиране и евентуално метастатично ангажиране на околни структури.

Инструментални методики

Цистоскопия и цитология

Възможността за наличие на УТГПП се увеличава чувствително при наличие на позитивен резултат от цитологично изследване и изключване на карцином в пикочния мехур и задната уретра. В случаите на УТГПП цитологията е по-малко чувствителна дори в случаите на нискодиференциран карцином и по тази причина би следвало пробата да се взема *in situ* - директно от уретера или пиелокаликсната система.

В ход са проучвания за ефекта от използването на флуоресцента *in situ* хибридизация (FISH) за контрол на заболяването и скрининг. Някои предварителни резултати сочат, че неговото приложение е по – ограничено отколкото при тумори на пикочния мехур (Nieder AM, Soloway MS, Herr HW et. al. 2007).

Уретерореноскопия (УРС)

УРС се явява много подходящ метод за диагностика на УТГПП (Brien GS, Shariat SF, Herman MP et. al. 2009). Чрез използването на семиригиден или флексибилен уретероскоп се дава възможност за макроскопски оглед и да се достигне до бъбречните кухини. Това дава възможност в 95 % от случаите да се диагностицират дори неоплазии с размери под 3 мм, които не могат да се открият с конвенционалните образни изследвания. УРС дава възможност да се вземе целенасочена цитология чрез директна аспирация на течност, чрез абразивна четкова биопсия или чрез вземане на биопсичен материал за

хистологично изследване. Методът предоставя нисък процент фалшиво негативни резултати (Tavora F, Fajardo DA, Lee TK et. al. 2009).

УРС често се използва при диагностични затруднения, при болни с единствен бъбрек или такива, при които се предлага консервативно лечение. Тя има голяма роля предоперативно за преценка между радикална и ендоскопска операция. Макар с УРС трудно да може да се определи стадият, методът предоставя добра възможност за предоперативна преценка на грейдинга и в комбинация с резултата от образните изследвания може да послужи за преценка на по-нататъшно лечение.

Молекулни маркери

Редица научни институции работят върху характеристиките и карциногенезата на туморите на горните пикочни пътища. Изследват се специфични маркери, които биха могли да подпомогнат скрининга и прогнозата при УТГПП. Въпреки проучванията още нито един от тях не отговаря на необходимите клинични и статистически критерии за включване в ежедневна практика. Примери за такива са MSIs, (HIF)-1 α (Roupret M, Yates DR Comperat E et. al. 2008; Eltz S et.al. 2008) и др.

ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ

Стадии и грейдинг

Стадият и грейдинга понастоящем се смятат за основни прогностични фактори. Петгодишната преживяемост при pT2/ pT3 е около 50%, а за pT4 е едва 10% (Abouassali R et. al. 2010).

Възраст и пол

Влиянието на полът върху смъртността при УТГПП е изследвана през последните години и вече не се смята за независим рисков фактор (Fernandez MI et. al. 2009). От друга страна възрастта се смята за независим прогностичен фактор, тъй като напредналата възраст се свързва с по-ниска преживяемост, свързана с основното заболяване (Shariat SF, Godoy G, et.al. 2010). Въпреки казаното, според европейските правила за добра клинична практика напредналата възраст, сама по себе си, не трябва да бъде противопоказание за радикално оперативно лечение при наличие на показания за такова.

Локализация на тумора

Проучванията, проведени през последните години сочат, че локализацията на тумора (бъбречно легенче или уретер), не променя съществено прогнозата (Raman JD, NG SK et. al. 2010). До преди няколко години мнението на авторите беше противоположно като се поддържаше мнение, че туморите в легенчето са с по-добра прогноза от тези в уретера (van der Poel et. al. 2005).

Туморна инвазия в лимфните съдове и възли

Лимфните метастази сами по себе си са безспорен прогностичен белег и се срещат в около 20 % от случаите на УТГПП. Според някои проучвания наличието на ангажирани лимфни възли намалява 5-годишната преживяемост до 40,2% в сравнение с 80,4% при болни без лимфна инвазия (Kikuchi et. al. 2005). Повишаването на честотата на лимфната инвазия става с повишане на стадия на заболяването и по – високия грейдинг (Akae et.al. 2008, Bolenz et al, 2008).

Туморна некроза

Туморната некроза се смята, че представлява отмиране на малигнените клетки в рамките на туморната маса. Според болшинството автори това се дължи на бързия растеж и размножаване на раковите клетки, изпреварващи темповете на неоангиогенезата. По този начин се получават зони с по – слабо кръвоснабдяване, които впоследствие некротизират. Туморната некроза е белег на агресивен и бърз растеж и се среща по-често при инфилтративни и локално авансирани тумори. Според изследванията наличието на туморна некроза е независим прогностичен фактор, като 5 – годишната преживяемост при наличие и отсъствие на макроскопска некроза е съответно 36,7% и 83,2% (Sang Eun Lee et. al, 2006).

Лечение

Хирургично лечение

Радикални операции

Радикалната нефроуретеректомия с ексцизия на маншон от пикочния мехур е златен стандарт при УТГПП, независимо от неговата локализация (Marguilis V, Shariat SF et.al 2009).

Спорна остава нуждата от лимфна дисекция, поради факта, че липсват достатъчно проучвания, които да определят влиянието ѝ по отношение на преживяемостта (Rosigno M, Shariat SF et. al. 2009). Лимфаденектомията се смята за ненужна в случаите на T_a – T₁ уротелни тумори, където се среща в едва 2,2% в сравнение с 16% при T₂ – T₄ (Rosigno M, Shariat SF et. al. 2009) . Лимфната дисекция представлява интерес за стадирането (Lughezzani G, Jelders C et. al. 2010). Точните анатомични граници за лимфаденектомията не са изяснени и не са стандартизирани. Повечето учени са единодушни, че при

наличие на pN+ лимфаденектомията има позитивно влияние върху преживяемостта и подпомага преценката от адювантно лечение.

По отношение на лапароскопските методики целта на операцията е същата – нефроуретеректомия с ексицизия на маншон от пикочния мехур. В по-ранните доклади се съобщава за дисеминация в ретроперитонеума и по хода на троакарите, особено при операции на големи тумори (Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich 2003; Roupret M et.al. 2009). Съвременните проучвания приравняват лапароскопските и отворените операции като еквивалентни по отношение на онкологичните резултати (Capitanio U, Shariat SF et. al. 2009). Препоръките на европейската асоциация по урология по отношение на лапароскопската нефроуретеректомия са следните:

- Не трябва да се допуска отваряне на уринарния тракт и излив на урина;
- Трябва да се избягва директен контакт на инструментите с туморната формация;
- Екстракцията на препарата следва да се извършва с endobag, вместо с морселатор;
- Големите, инвазивни (T3-T4) или мултифокални тумори се смятат за контраиндикация за лапароскопска операция докато не се съберат достатъчно доказателства за противно твърдение.

Органосъхраняващи операции

През последното десетилетие се публикуваха множество съобщения за показания и резултати от органосъхраняващи операции. При тези техники стремежа е да се запази във функционално естество бъбрекът и уретерът като се отстранява само туморната формация чрез уретероскопия и лазерна аблация или чрез сегментна резекция на уретера или бъбречното легенче,

като по този начин се избягват усложненията и последствията от радикалната операция (Chen GL, Baghley DH 2000; Gadzinski et. al. 2010). Към момента за индикация са органосъхраняващо лечение на УТГПП се смятат единствения бъбрек, двустранни тумори или малки, високодиференцирани, неинфилтративни тумори (Zigeuner R et.al. 2008, Brown GA, Wood CG et.al. 2006), както и някои специфични случаи на балканска ендемична нефропатия (Цветков М, Младенов Д, 1987)

- Уретероскопия и лазерна аблация – препоръчва се използването на флексибилен уретероскоп с щипкова биопсия (Baghley DH, et.al. 2010, Roupret M et.al. 2010). Необходимо е пациента да се информира за нуждата от постоянен контрол и риска от рецидив.
- Сегментни резекции – препоръчителни са за тумори разположени в дисталния уретер. Според много автори резултатите при сегментни резекции на дисталния уретер предоставят по – добри резултати в сравнение с резекциите на горните отдели на уретера и легенчето (Jelders C, Lughezzani G et. al. 2010; Zungri E et. al. 1990).
- Перкутанен достъп – препоръчва се при малки високодиференцирани тумори разположени в долна група чашки, които се достигат трудно чрез уретероскопия (Roupret M, Hupertan V, Traxer O et. al. 2006, 2007; Palou J et.al. 2004). В последните години този метод се използва все по-рядко поради теоретичния риск от ретроперитонеална дисеминация и подобряването на ендоскопските методики.
- Адювантно лечение – Инсталирането на BCG или Mytomicin C през нефростомната тръба или през уретерален катетър (Irie A, Iwamura M, Kadwoaki M et. al. 2002) представлява опция след органсъхраняващи операции. Към момента липсват достатъчно данни за дългосрочните резултати от тези манипулации.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотрапията при уротелни тумори на горните пикочни пътища се прилага като самостоятелно (палиативно) или комбинирано с операция (адювантно или неoadювантно) лечение. С. Sternberg и сътр. през 1985 предлагат системната полихимиотерапия на основата на цисплатината – MVAC (Metotrexat, Vinblastin, Adriamicin и Cysplatin).

Единственото, засега, изследване на ефекта от неoadювантната химиотерапия при уротелни тумори в горните пикочни пътища е проведено от Matin SF и сътр. през 2010. Макар да дава обещаващи резултати и дълга ремисия, има нужда от още проучвания преди да се правят заключения и препоръки.

Адювантната химиотерапия намалява риска от рецидив до 50%, макар, според повечето проучвания, това да не влияе върху преживяемостта (Audenet F et.al. 2010, Kaag MG, et. al. 2010). Таргетната химиотерапия с инхибитори на неоангиогенезата предоставя надежда за контрол и на тези неоплазии, макар, засега, проучванията по въпроса да са на незадоволително ниво.

Лъчетерапия

В световната литература се откриват много малко проучвания по отношение на лъчетерапията при разглежданите неоплазии. Изключение правят изследванията на Hall MC (1998) и В. Csito (2004), провеждани при локално авансирал процес.

Лъчетерапията при уротелни тумори на горните пикочни пътища, понастоящем се използва основно като палиативен метод за намаляване на кървенето при иноперабилни болни.

Изводи от литературния обзор

Туморите на уротела на горните пикочни пътища са сравнително редки. Изчислено е, че в Западните страни на тях се падат 1-2 случая на всеки 100 000 души население. Изследователите се обединяват около мнението, че тяхната честота се увеличава в последните няколко декади, като това се дължи, не на последно място, и на подобрените възможности и достъпност на образните изследвания. Поради по – добрите възможности за ранна диагностика се постига значителен напредък при въвеждането на различни органосъхраняващи и ниско инвазивни процедури.

Наред с тези постижения, обаче, остават множество нерешени и спорни въпроси. Поради ниската честота на заболяването не може да се отдиференцират рискови групи и да се изведат конкретните рискови фактори за прогноза. Патоанатомичното градиране, което е обект на множество спорове, оставя отворен въпроса за оценка на риска на базата на хистологичната диференциация и биологичните характеристики. Фактът, че съществуват две класификации (СЗО 1974 и СЗО 2004) говори ясно за това. Към момента повечето учени се обединяват около абсолютните индикации за радикална операция, а органосъхраняващите и нискоинвазивните оперативни техники имат относителни и неясни показания и противопоказания, главно поради малкия брой случаи и затрудненията свързани с проследяването на по – големи групи пациенти. Тези и други фактори затрудняват оценката на следоперативните рецидиви и сравняването им с радикалните операции. Отворени и нерешени остават въпросите за адювантната лъчетерапия, химиотерапията и имунотерапията. В световен план почти липсват сериозни

изследвания по въпроса за определяне индивидуалната прогноза на болните на базата на обективни критерии като биологична характеристика на тумора, проведеното лечение и индивидуалните особености на пациента.

Цели и задачи

Цел

Цел на настоящият труд е проучването на известните оперативни техники за лечение на уротелни тумори на горни пикочни пътища, тяхната оценка по отношение на преживяемост и рецидиви, оценка на влиянието на клиникопатологичните фактори върху преживяемостта и обособяване на рискови групи с прогностично значение.

Задачи:

1. Да проучим демографската характеристика и наличието на ендемизъм в контингента от пациенти с уротелен карцином на горни пикочни пътища в нашата институция.
2. Отношението и ваймовръзката на уротелните тумори на горните пикочни пътища с другите урологични неоплазми.
3. Да разгледаме актуалните методи за ранна диагностика.
4. Да направим анализ на възможностите за хирургично лечение на уротелните тумори на горни пикочни пътища по отношение на интра- и постоперативните усложнения при различните подходи.
5. Да анализираме ранните и късните усложнения при лечение на уротелни тумори на горни пикочни пътища.
6. Да проучим прогностичното и диагностичното значение на клиничко-патологичните фактори чрез уни- и мултивариабилни прогностични модели при пациенти с уротелни тумори на горните пикочни пътища, насочени за хирургично лечение в нашата институция.

7. Въз основа на получените резултати, да обосим групи според прогностичното значение, с цел оптимизиране на процеса на проследяване и наблюдение на оперираните пациенти.

Материали и методи

Направено е ретроспективно и проспективно проучване на 76 души оперирани по повод на уротелен карцином на горни пикочни пътища за периода януари 2006 – януари 2014 година в клиниката по урология на УМБАЛ „Александровска“

Методи на изследване

1. Анамнеза и физикално изследване на болните
2. Лабораторни изследвания
3. Цитологично изследване - пре – и постоперативно
4. Абдоминална ехография
5. Рентгенови образни изследвания – КАТ, венозна урография;
6. Нерентгенови образни изследвания – ЯМР
7. Уретроцистоскопия;
8. Уретерореноскопия;
9. Хистологично изследване на резецираните тумори
10. Статистически методи

Методи на проучване

Клинични методи

Анамнеза и физикално изследване на болните

В предоперативния период бе снета щателна анамнеза на всички пациенти. Беше обърнато особено внимание на симптомите и оплакванията, накарали хората да потърсят лекарска помощ. Бяха разгледани съпътстващите

заболявания като артериална хипертония, захарен диабет и исхемична болест на сърцето. Направихме оценка на предишни хирургични и урологични манипулации, които биха имали връзка с планираното хирургично лечение. Разгледахме подробно пациентите с история за карцином на пикочния мехур, като обърнахме внимание на хистологичния вариант и предприетото лечение. Снемането на общ и локален статус е извършено при всички пациенти, включени в проучването.

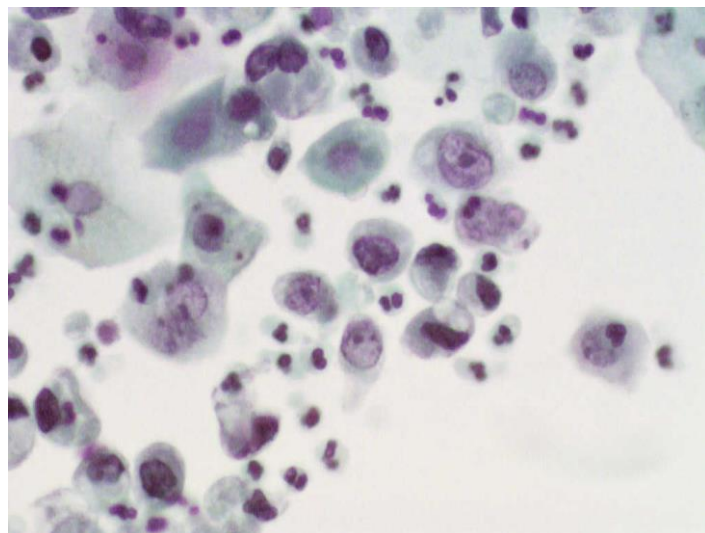
Параклинични методи

Лабораторни изследвания

В предоперативния период на всички пациенти, включени в проучването, се изследваха следните показатели:

- Кръвни показатели – ПКК, креатинин, уреа, K^+ , Na^+ , чернодробни ензими, коагулационен статус, кръвна захар. Тези показатели освен в предоперативния период се изследваха и в ранния постоперативен период за определяне нуждата от хемотрансфузия или корекция на настъпила азотемия.
- Кръвна група
- Биохимия и седимент на урината;
- Миробиологично изследване на урината се направи на всички пациенти в пред- и постоперативния период;
- Цитологично изследване се направи на всички пациенти в пред- и постоперативния период. Урината се съхраняваше в стерилен контейнер и в рамките на 30 минути беше транспортирана за цитоморфологично изследване. За положителен резултат приемахме наличието на атипични

клетки, а за негативен – липсата на такива. Морфологичната диагностика беше извършена от катедрата по Патология и патохистология на УМБАЛ „Александровска“.

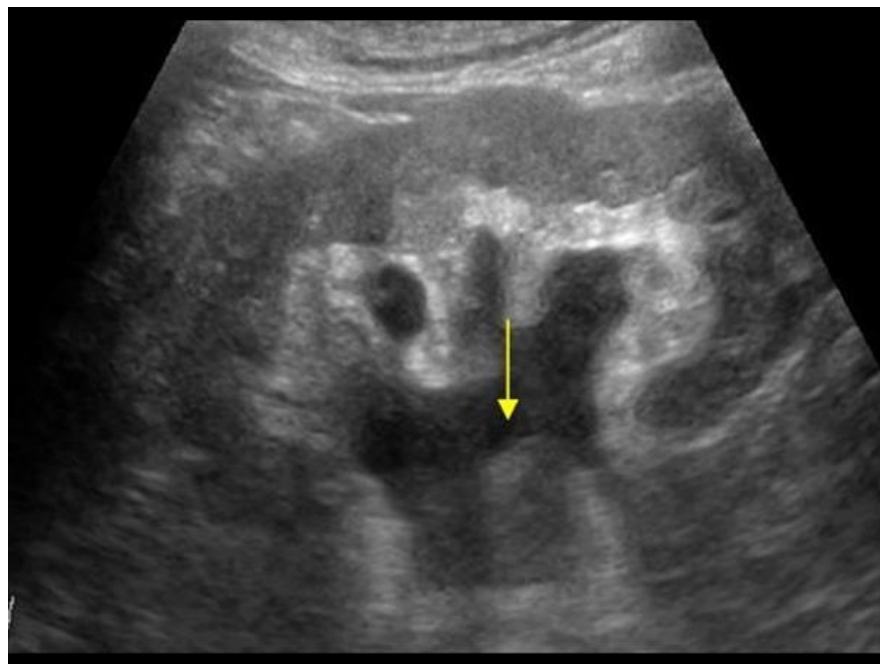


Материал от цитоексфолиативно изследване при нискодиференциран уротелен карцином. Обилие от атипични клетки. Оцветяване ХЕ.

Диагностични методи – образни изследвания

Абдоминална ехография

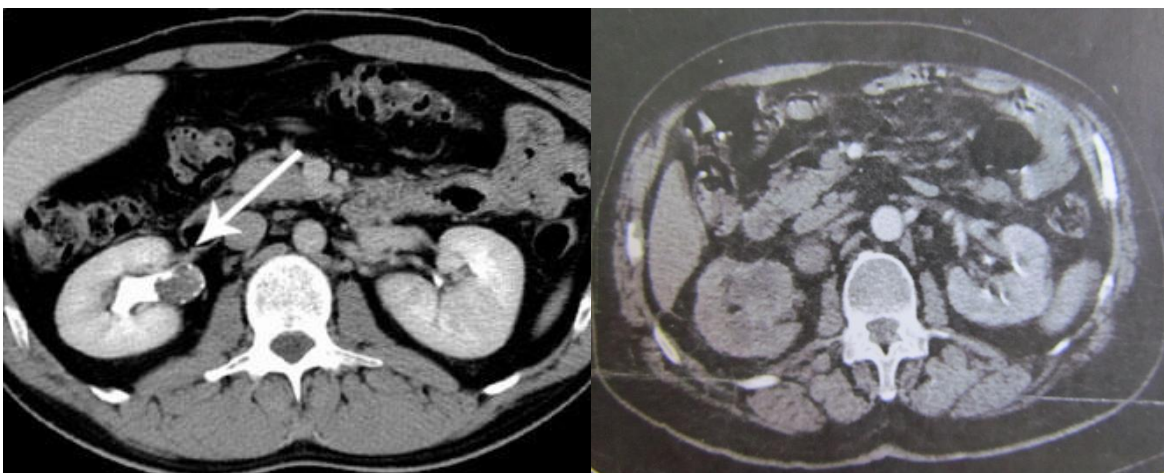
Абдоминалната ехография заема първостепенно място по отношение на ранната диагностика на туморите на горни пикочни пътища. Ехографско изследване бе извършено при всички пациенти, включени в проучването ни. Чрез него се получиха данни за функцията на бъбреците, наличието на хидроуретер и хидронефроза. Въпреки прецизните и детайлни ехографски образи, всички пациенти бяха подложени на допълнителни образни изследвания (КАТ или ЯМР) с цел верификация и стадиране на процеса.



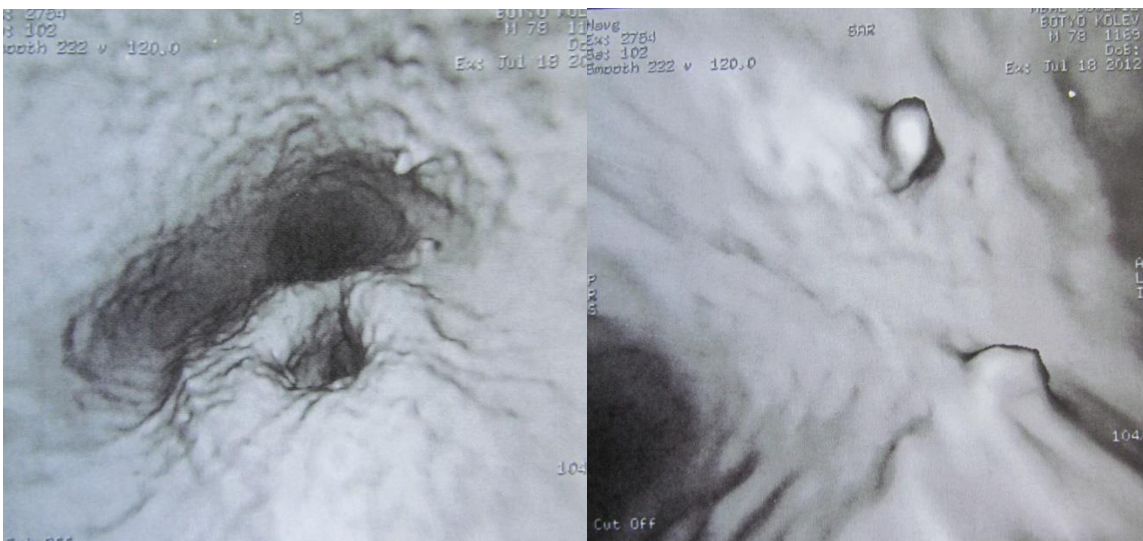
Компютърно-аксиална томография (КАТ)

КАТ се извърши при всички пациенти, на които бяха диагностицирани на ултразвук suspectни лезии в бъбреците, както и при всички пациенти с персистираща хематурия и негативна цистоскопия, защото информативната му стойност за точната локализация на процеса и на размера на лезията е несъизмеримо по-висока от тази на абдоминалната ехография. Методът дава добра оценка на стадия на заболяването, като получената информация за ангажиране на лимфните възли и suspectцията за далечни метастази помага при вземане на оптимално решение за обема и вида на оперативното лечение. Възможността за контрастно усилване е едно от най-съществените преимущества на КАТ при диференцирането на малигнени от бенигнени лезии. В нашето проучване, освен като предоперативен диагностичен метод използвахме компютърната томография и при проследяването на пациентите. Съвременните компютърни томографи дават възможност за триизмерна реконструкция на образа, и КАТ урография, което допринася за по-прецизна

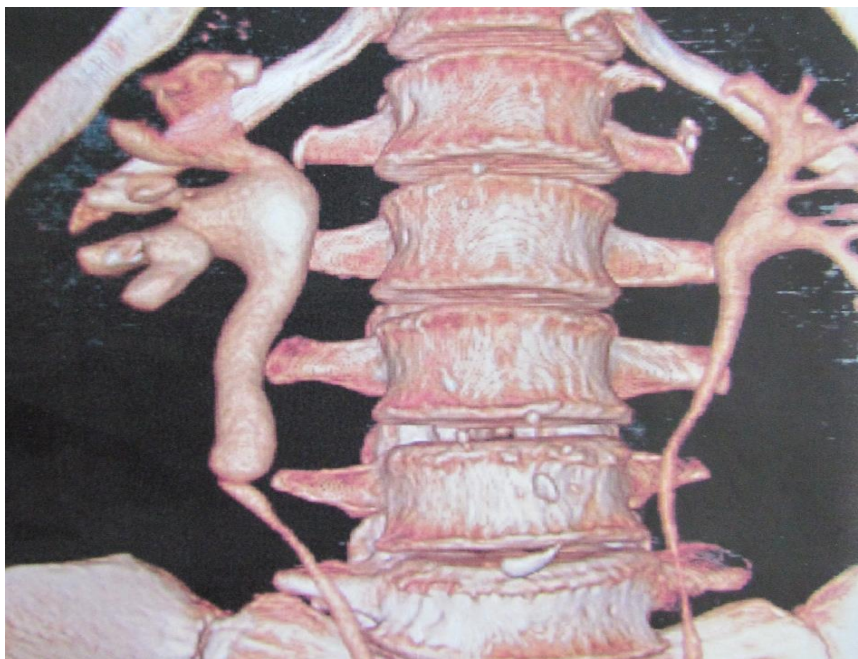
предоперативна диагностика на туморното образуване по отношение на неговата големина, локализация и растежна характеристика.



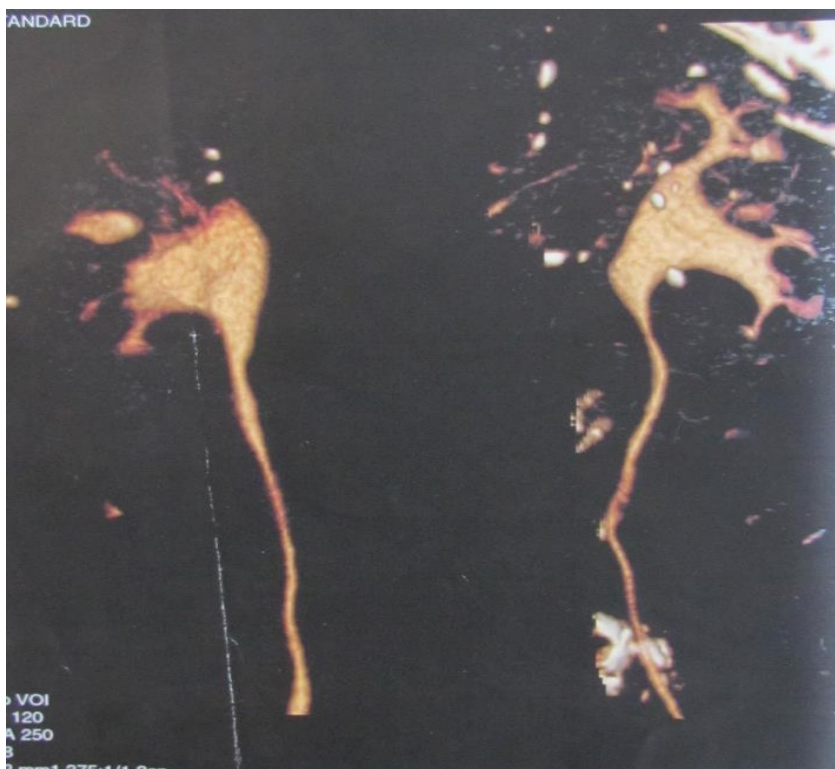
Развитието на дигиталните технологии дава възможност, в хода на многофазното компютър – томографско изобразяване и изпълване на пиелокаликсната система, да се направи виртуална триизмерна урография. Целта е това да даде възможност за виртуална ендоскопия. Това подпомага оператора при избора на оперативна интервенция



Папиларна формация на широка основа, ангажираща десен уретерален остиум и дисталната част на десен уретер. Виртуална цистоскопия и уретероскопия извършена с компютрен томограф GE Bright Speed с работна станция ADW 4.5 и нейонно контрастно вещество 1.5мл/кг, 3мл/сек.

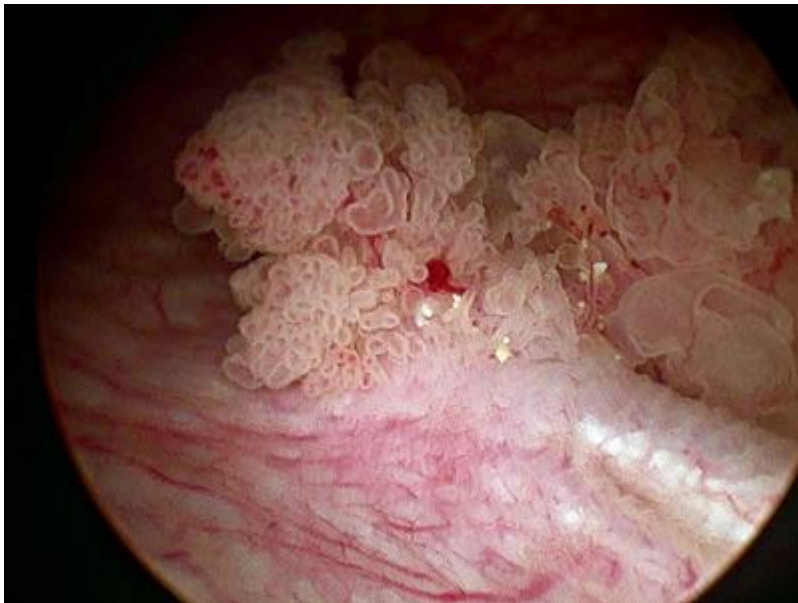


Горе. Хидронефроза и хидроуретер, причинени от тумор разположен в средна трета на десния уретер. Триизмерна реконструкция. Долу. Уротелен тумор на горен полюс на легенче на десен бъбрек. КТ на абдомен с интравенозно контрастиране с Optiray и последваща реконструкция на образа.



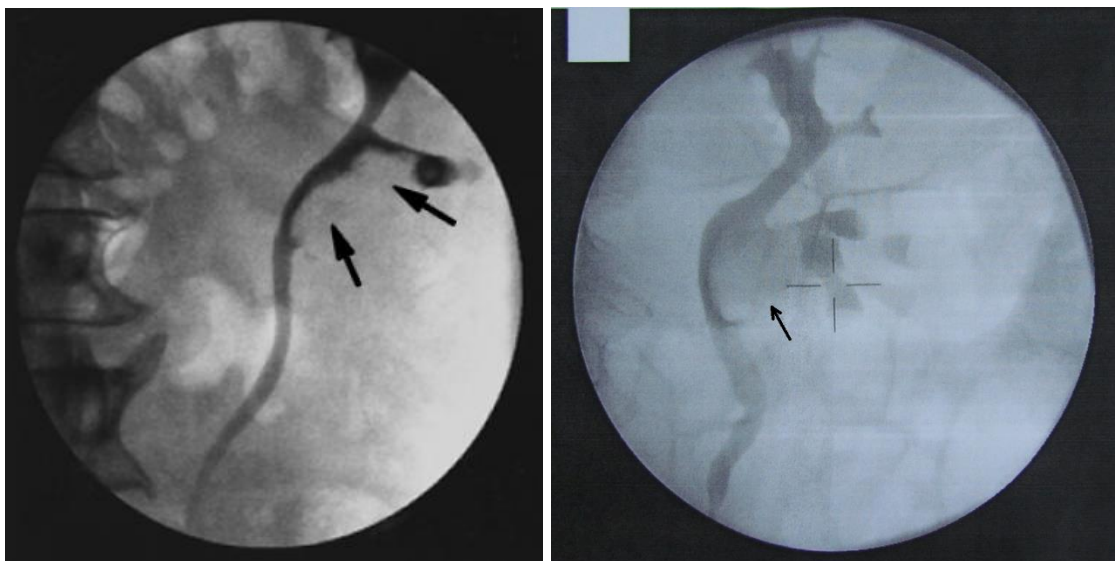
Уретроцистоскопия

На всички пациенти включени в проучването беше извършена цистоскопия предоперативно за отхвърляне наличието на съпътстващ тумор на пикочния мехур. Суспектните лезии бяха резецирани трансуретрално и материалът беше изпращан за хистологично изследване. Освен предоперативно уретроцистоскопии бяха провеждани и в постоперативния период за предотвратяване и ранно лечение на евентуални рецидиви.



Тумор в пикочния мехур разположен над десен остиум при пациент след нефроуретеректомия по повод на преходноклетъчен карцином на левият пиелон.

За верификация често се използваше ретроградна пиелография. След извършване на уретроцистоскопия и идентификация на отстиума същият се интубира с уретерален катетър. По него се инсталира контрастна материя, която показва евентуални дефекти в изпълването.



Уретероскопия

Уретероскопията е незаменим инструмент особено при несигурни данни от образните изследвания и при нужда от отдиференциране на малигнени от бенигнени заболявания в уретера и пиелокаликсната система. Дори най-съвременните образни методики се затрудняват да отдиференцират по-малки от 5 мм лезии.



При съмнение за малигнен процес се вземаше щипков материал за хистологично изследване.

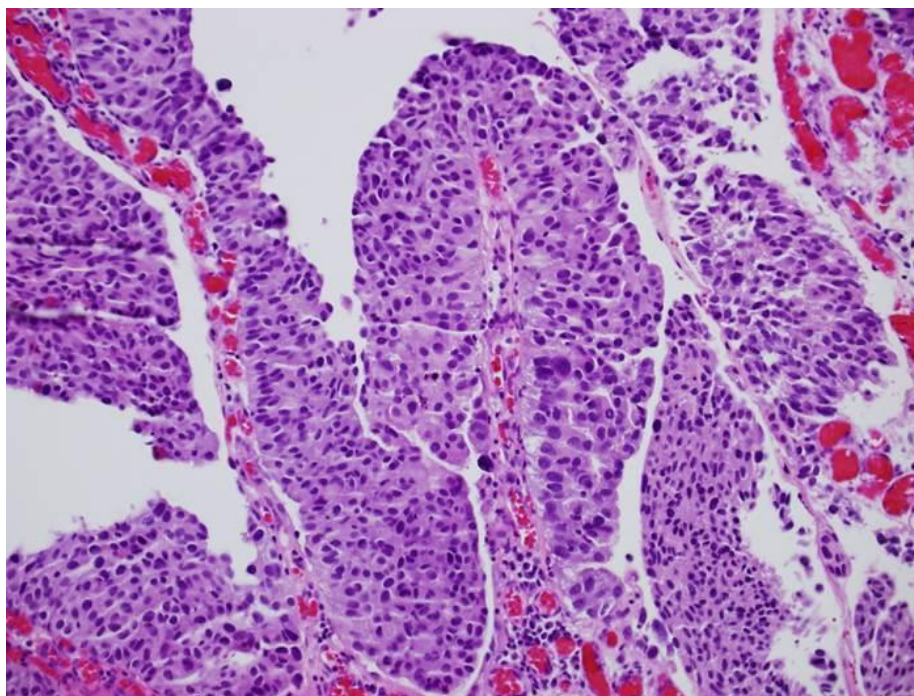
Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Ядрено-магнитният резонанс се използва като допълнителен метод на избор при диагностицирана с ултразвук лезия на бъбрек. Високата му чувствителност по отношение на меките тъкани и безвредността му го правят един от предпочитаните методи при диагностиката не само на бъбречни неоплазми, но и при стадирането.

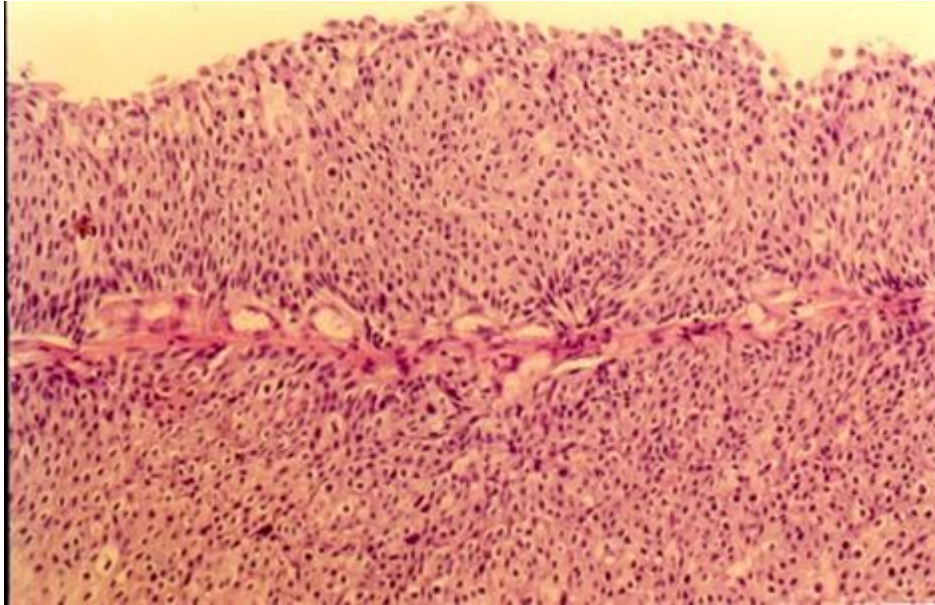
Хистологичен метод

Резецираните туморни формации бяха фиксирани в 10 % формалин и изпращани за хистологична диагностика в Клиниката по Патология към УМБАЛ "Александровска". Най-често срещаните хистологични варианти на изследваните тумори на уротела са представени на следващите снимки на препарати. Препаратите са заснети на оптично увеличение X 20 - 40. Оцветяване хематоксилин - еозин.

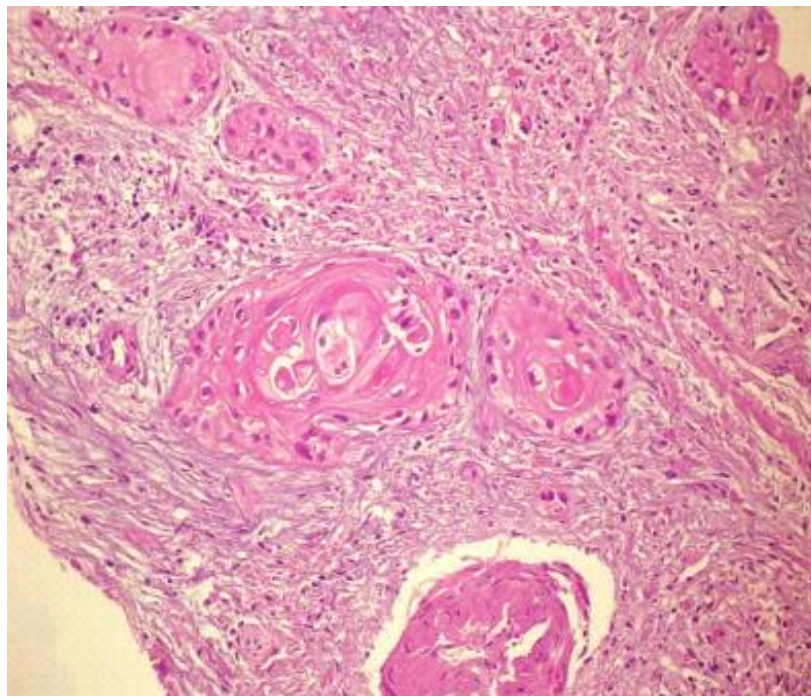
- Нискодиференциран уротелен карцином



- Вискодиференциран уротелен карцином



- Сквამозноклетъчен карцином



Оперативни методи

При пациенти с уротелен карцином на горни пикочни пътища се придържахме към правилата на европейката асоциация по урология – EAU (European Association of Urology). За златен стандарт в лечението се приема радикалното лечение, изразяващо се в нефроуретеректомия с резекция на маншон от пикочния мехур. В единични и много редки случаи се наложи извършването на органосъхраняващо лечение, където отново се придържахме към правилата за добра медицинска практика, а именно:

- Абсолютни индикации:
 - Анатомично или функционално единствен бъбрек
 - Наличието на двустранни или множествени тумори
- Относителни индикации
 - Пациенти, при които контралатералният бъбрек е засегнат от заболяване, което прогресивно намалява функцията му
 - Единични високодиференцирани карциноми на уретера, без обструкция и при информирано съгласие на пациента

Оперативна техника

Златният стандарт и до днес в лечението на уротелни тумори на горни пикочни пътища е нефроуретеректомията. При всички пациенти, в проучването ни, с изключение на двама, бе извършена отворена нефроуретеректомия. При различните пациенти различен бе единствено оперативният достъп:

- Двоен комбиниран – лумботомия и параректален;
- Единичен – модифициран достъп на Пресман.
- Горна трансверзална лапаротомия (Chevrone)

Различията идваха от предпочитанията на оператора и локализацията на тумора, а лапаротомията се налагаше при съмнение за лимфни метастази, локално авансирал тумор, големи размери или множествени тумори. В единични случаи се наложи извършването на органосъхраняваща операция, осъществена с парциална резекция на уретера с параректален достъп.

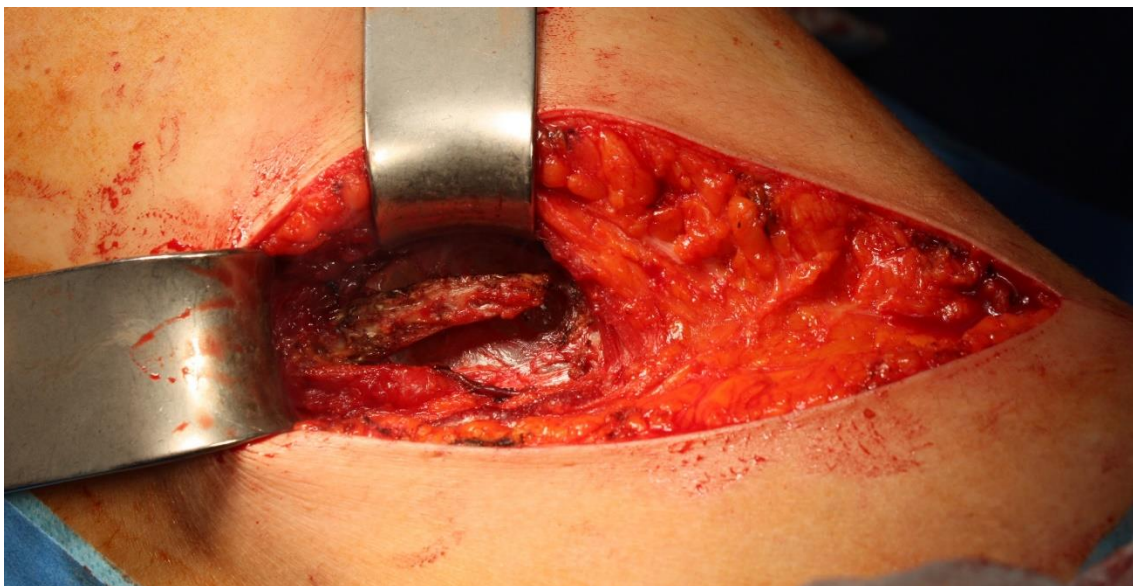
Оперативната техника на класическата **отворена нефроуретеректомия с два достъпа** е следната:

Пациентът трябва да бъде позициониран, така че да има достатъчно голямо разстояние между *crista iliaca* и 12-то ребро. Това позволява добър достъп до бъбрека. Разрезът започва от косто-лумбалния ъгъл (между 12-то ребро и предния ръб на сакро-спиналния мускул) и върви надолу и напред, като завършва на 2–3 см над *crista iliaca anterior superior*.

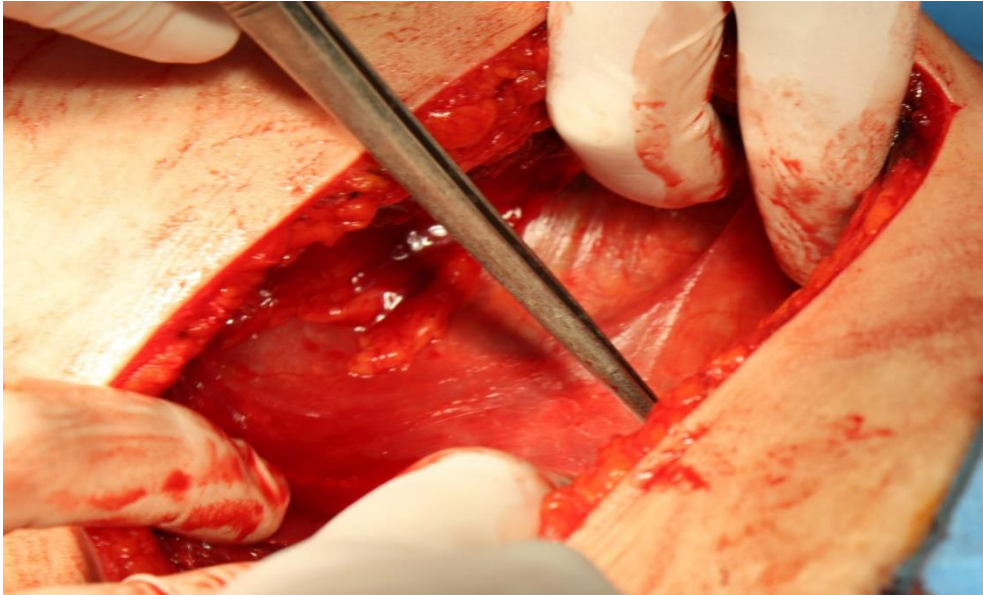


Достъпът позволява да се работи спокойно върху бъбрека, като дава възможност и за разширяването му нагоре и за резециране на 12-то ребро при необходимост. При извършването на този достъп съществува риск от нарушаване целостта на плевралната и перитонеалната кухина, както и от увреждане на субкосталната артерия и илеоингвиналния нерв, което трябва да се имат предвид.

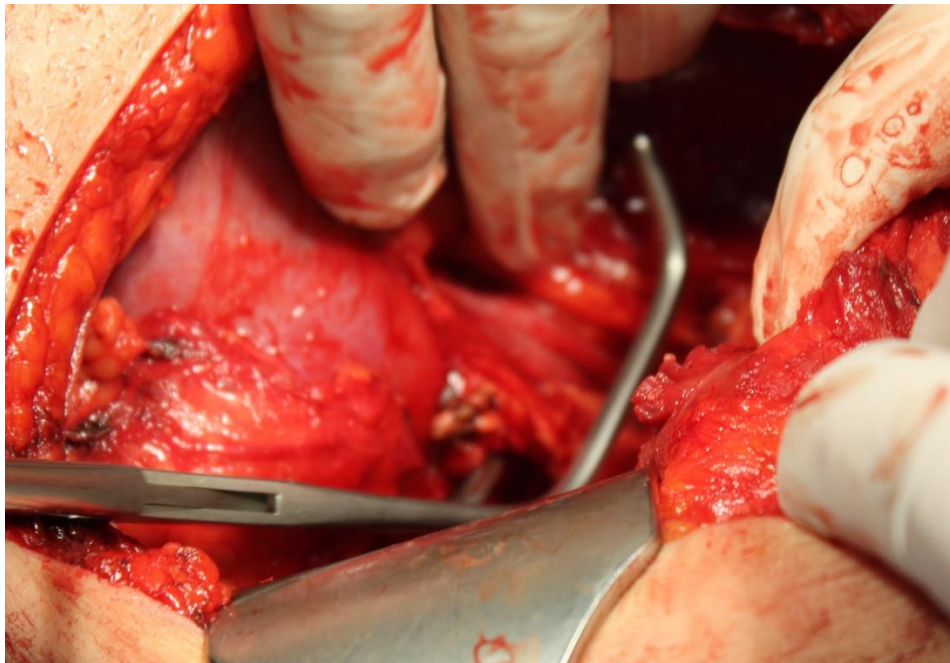
Последователно се резецират кожа, подкожие, повърхностна фасция (*fascia abdominalis superficialis*) и трите мускулни слоя (*mm. obliqui abdomini ext et int, m. trasnversus abdominis*).



След откриването на влакната на трансверзалния мускул се прави малък разрез под върха на 12-то ребро, перитонеумът се избутва дигитално в медиална и каудална посока, след което се разрязва и останалата част от мускула. Като се достигне до капсулата на Герота, тя се отваря в краниална и каудална посока и се преминава към дисекция на мастната капсула на бъбрека.



Идентифицира се и уретерът. Уретерът се либерира максимално дистално като се прерязва и лигира. Отпрепарира се бъбрекът от мастната му капсула, като се отпрепарира и хилусът, който се подготвя за клампаж. Поставят се клампи.



Хилусът се прерязва с ножица. При нужда може да се постави и трета клампа към бъбрека, под която да се пререже предидула. Поставя се прободна лигатура между първата и втората клампа и свободна под долната. Следва

оглед на бъбречното ложе и ако се установи кървене от малки съдове те трябва допълнително да се лигират или електрокоагулират.

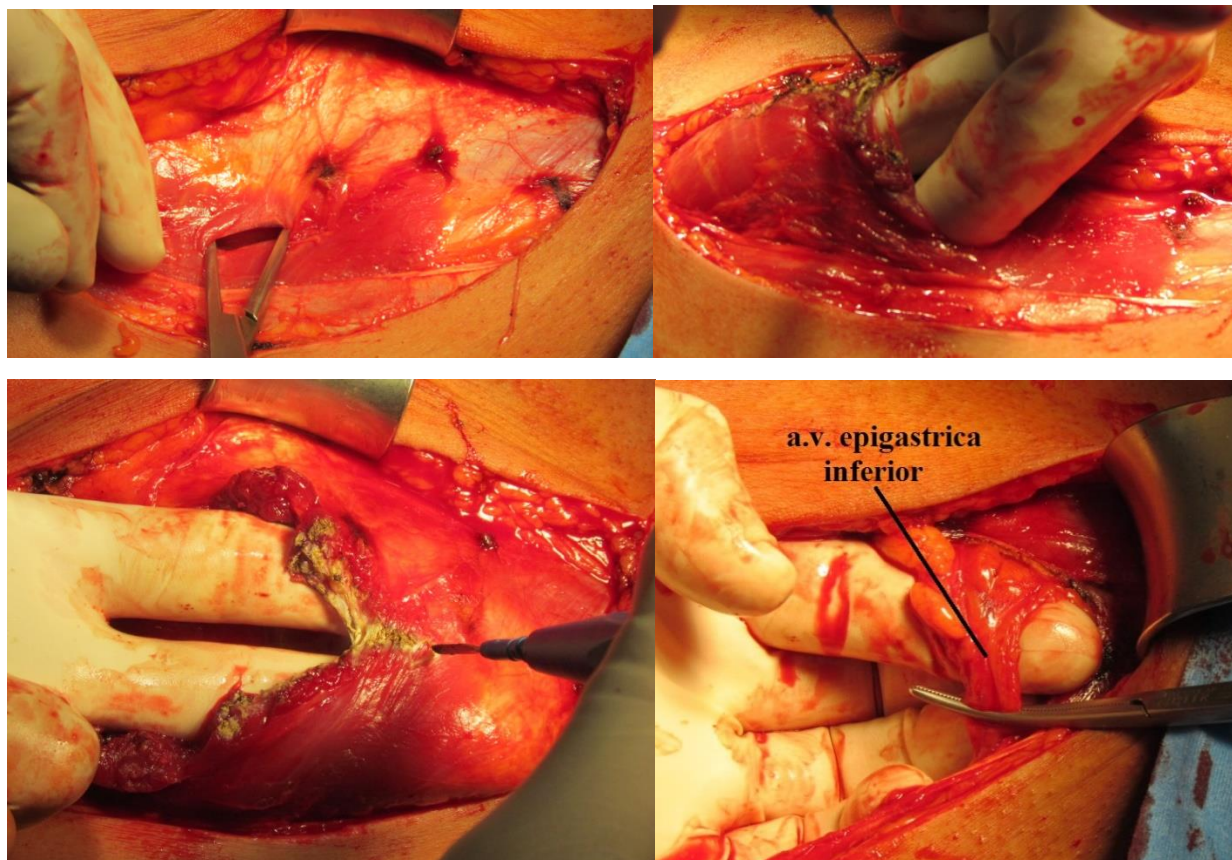
Поставя се сигнален дренаж и оперативната рана се затваря послойно на два етажа (включващи мускулите и подлежащите фасции), подкожие и кожа. Болният се завърта по гръб и след подготовка на оперативното поле се поставя стерил катетър. Следва параректален разрез от страната на лумботомията.



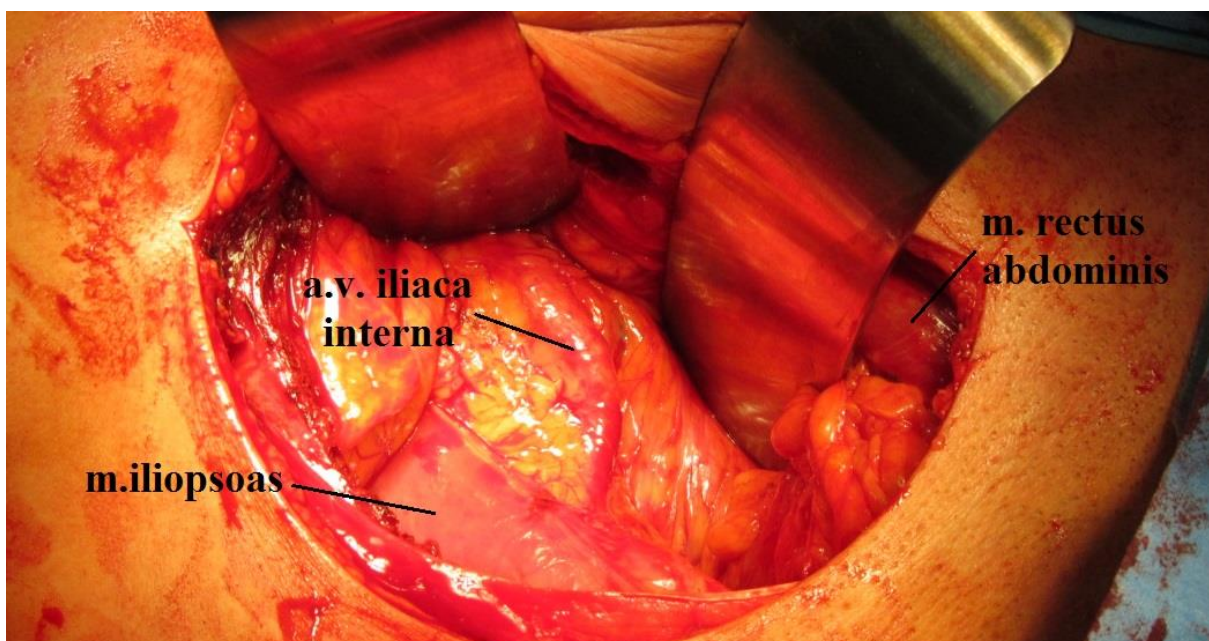
След хемостаза на подкожието се прерязва апоневрозата на *m. obliquus abdominis externus*.



По тъп и остър начин се преминава през *m. Obliquus abdominis internus* и *m.transversus abdominis*. Често се налага лигиране на *a.v. epigastrica inferior* за оптимален достъп до пикочния мехур



Перитонеумът се избутва като се достига до илиачната фоса. Идентифицират се a.v. iliaca interna.



Следва отпрепарирание на останалият чуван от уретера до навизането му в мехура. Стената на пикочния мехур се отпрепарира и следва циркуферентно резециране на маншон от мехурната стена около уретера.



Пикочният мехур се затваря с продължителен шев на два етажа. Поставя се един сигнален дренаж и раната се затваря послойно.

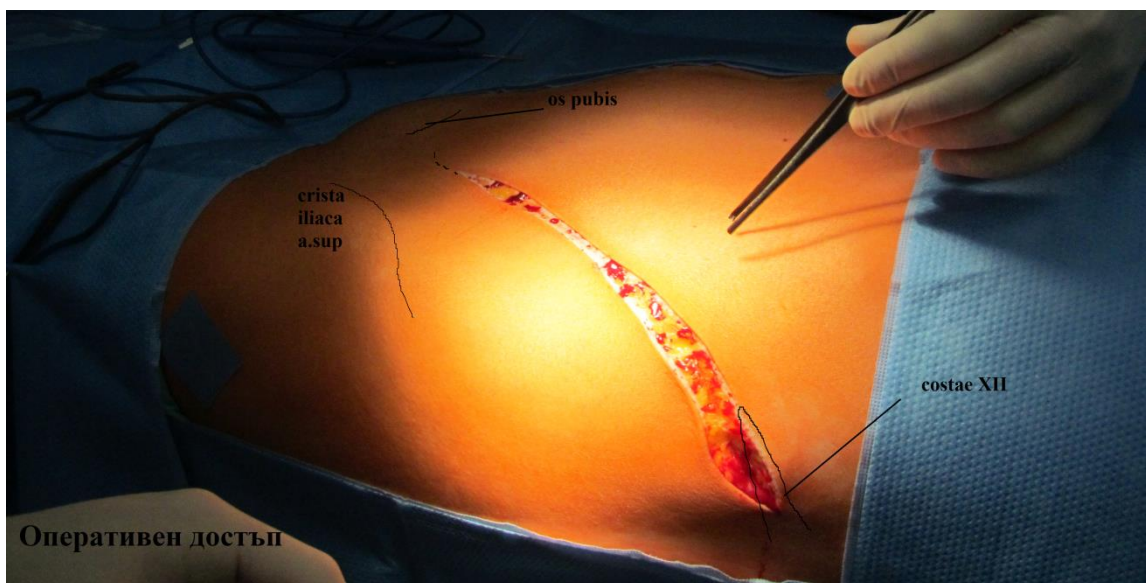
Алтернатива на нефроуретеректомията с два достъпа е описаният от нас **модифициран досъп по Пресман**, при който с разрез подобен на торакоабдоминалния се достига едновременно до бъбрека, уретера в цялата му дължина, и пикочния мехур.

Позиционирането на пациента изисква добър достъп едновременно до

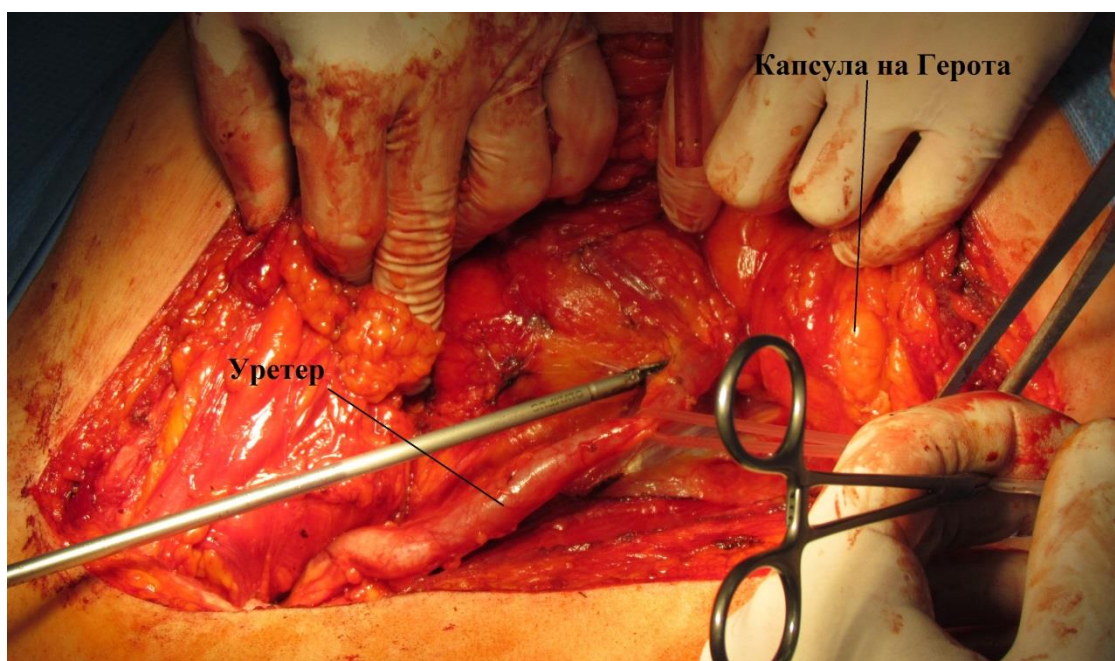


лумбалната област и предната коремна стена. Това налага при позиционирането на пациента рамената да са под ъгъл между 45° и 60° спрямо операционната маса, а тазът се позиционира под ъгъл от около 10° .

Това „усукване“ на тялото може да се подпомогне от руло, което да се постави под



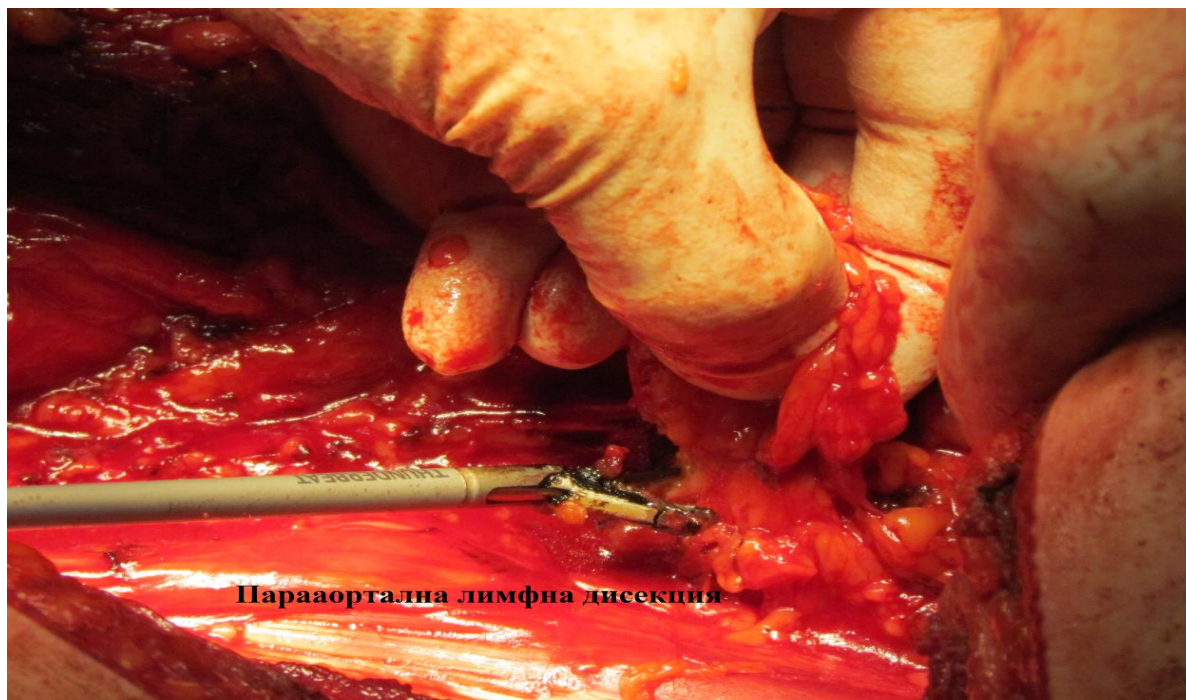
болния. Разрезът обикновено започва от върха на XII ребро и се продължава подобно на описаният параректален разрез, заобикаляйки на около два пръста crista iliaca ant. Superior. При нужда разрезът може да се разшири с резециране на реброто.



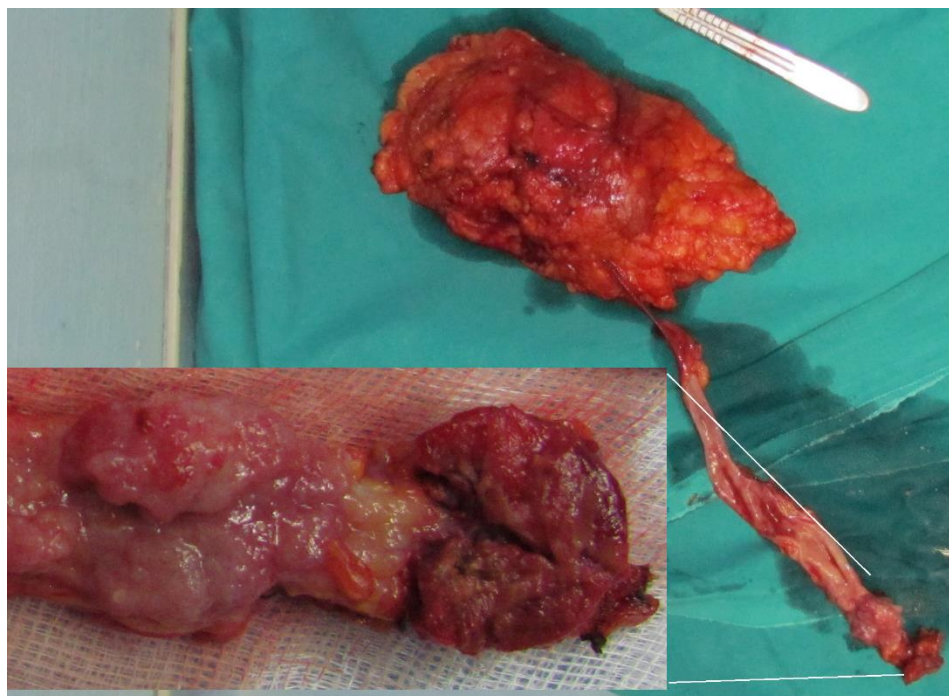
Достъпът се започва от лумбалната област, където протича подобно на лумботомия. Когато се влезе в ретроперитонеалното пространство, перитонеумът се избутва медиално по тъп начин от трансверзалния мускул. Отваря се капсулата на Герота и бъбрекът се мобилизира като внимателно се освобождава от околните тъкани и надбъбречната жлеза.



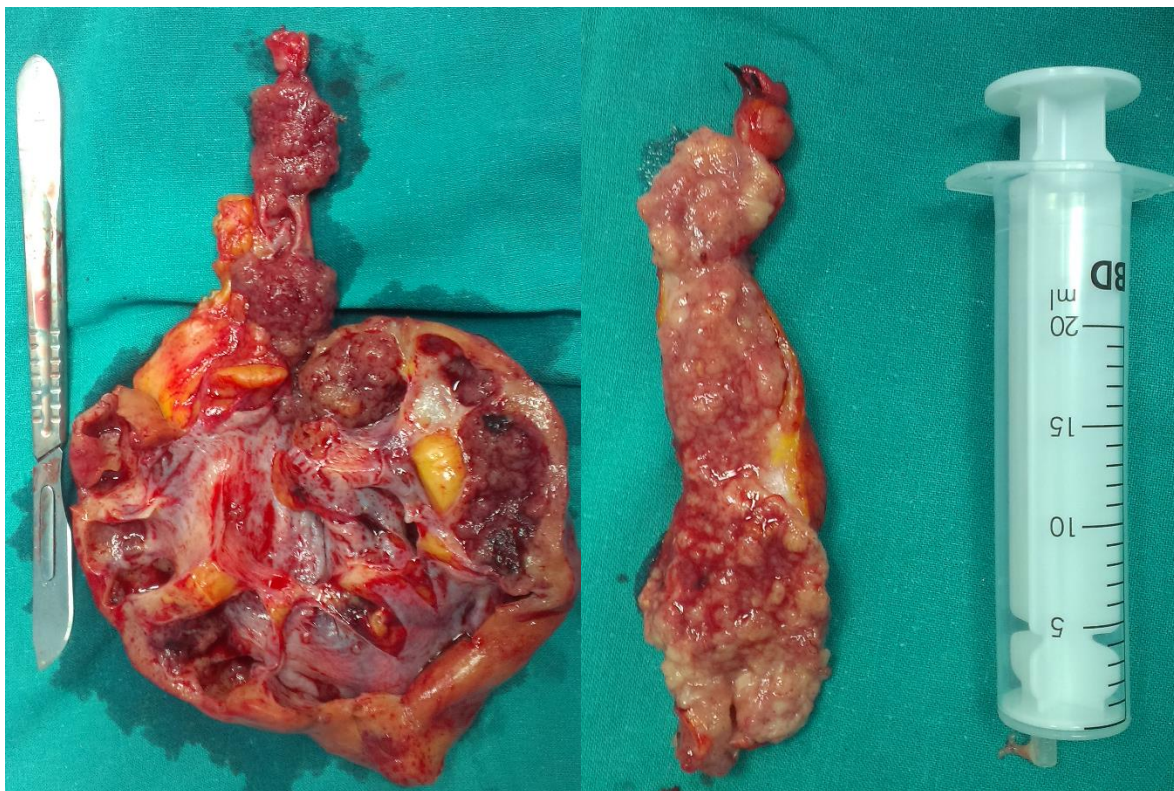
Едновременно се освобождава уретера по цялата му дължина. Хилусът се отпрепарира и се лигира с една свободна и една прошивна лигатура. Следва отпрепариране на останалият чукан от уретера до навизането му в мехура. Стената на пикочния мехур се отпрепарира и следва циркуферентно резециране на маншон от мехурната стена около уретера. Пикочният мехур се затваря на два етажа. Мускулите коремната стена се затварят на два етажа и се поставят два сигнални дрена – един в ложето на бъбрека и един в перивезикалното пространство.



При описаните два достъпа може да се извърши лимфна дисекция на парааортокавалните и параилачните лимфни възли при необходимост.



Материал от нефроуретрэктомия с тумор разположен в дисталната превезикална част на уретера.



Нефроуретеректомия. Уротелен тумор обхващащ целият ход на уретера облитерирайки лумена. Хидронефроза IV степен.

Следоперативният престой при описаните оперативни интервенции варира най-често между 8 и 11 дни. През този период редовно се правят стерилни превръзки и се следи състоянието на оперативната рана. Антибиотичната и антикоагулационната профилактика са задължителни при всички пациенти. Извършва се контрол на основните лабораторни показатели (ПКК, креатинин, урея, електролити и хемостазиологичен статус) и мониторинг на сърдечната дейност. При ятрогенно нараняване на плевралната кухина се прави и контролна рентгенография на бял дроб и сърце. Дренажите се свалят на трети/четвърти следоперативен ден, а уретралният катетър – около десети - четиринадесети ден. Конците се свалят между осми и десети следоперативен ден и пациентът се изписва с препоръка за контролен преглед след 30 дни.

Другата използвана от нас оперативна техника бе **трансверзалната трансабдоминална лапаротомия**. Тя се използва в специални случаи при големи тумори, съмнение за наличие на големи лимфни пакети или ангажиране на околни тъкани и органи. Достъпът се започва със бисубкостален разрез по Шеврон. Перитонеумът се отваря, червата се покриват със стерилен компрес като се осигурява достъп до съответния латерален канал. Преминава се в ретроперитонеалното пространство чрез мобилизиране на мезоколон асценденс или десценденс, в зависимост от коя страна се работи. Отваря се капсулата на Герота и бъбрекът се освобождава от околните тъкани. Хилусът се клампира и лигира с прошвина и свободна лигатура. Мобилизираният уретер се отпрепарира и резецира. Възстановява се целостта на перитонеума и в ложето се оставят един или два сигнални дрена. Поставя се още един перитонеален дрен и раната се затваря послойно. Следоперативният период е идентичен с описаните оперативни интервенции.

Проследяване

Голяма част от пациентите, оперирани от УТГПП, бяха проследени чрез извършването на регулярни образни и лабораторни изследвания. Проследяването на пациентите се извършваше по следната схема:

- **1^{-ви} постоперативен месец** –ПКК + креатинин, урея и електролити;
- **6^{-ти} постоперативен месец** – КАТ + ПКК + креатинин и урея + УЦС;
- **12^{-ти} постоперативен месец** – КАТ + ПКК+ креатинин и урея + УЦС + цитология на урина;
- **24^{-ти} постоперативен месец** – КАТ + ПКК + крaтинин и урея + УЦС + цитология на урина;

- **36^{-ти} постоперативен месец** – КАТ + УЦС + цитология на урина;
- **48^{-ми} постоперативен месец** – КАТ + цитология на урина;
- **60^{-ти} постоперативен месец** – КАТ + цитология на урина.

Препоръчва се провеждането на контрастно усилен скенер в периода на проследяване. Тъй като контрастното вещество натоварва бъбреците, при част от нашите пациенти, при които постоперативно има завишение на азотните тела, бе предложено в периода на проследяване да се извършват още магнитно-резонансни томографии. ЯМР е по-удачният метод при проследяване на пациенти, претърпели нефроуретеректомия, които имат като съпътстващо заболяване ХБЗ, защото се има предвид неговата безвредност.

При липса на рецидив и на 5-тата година, пациентът се отписва и се прекратява неговото проследяване.

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics. v. 22.0 За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

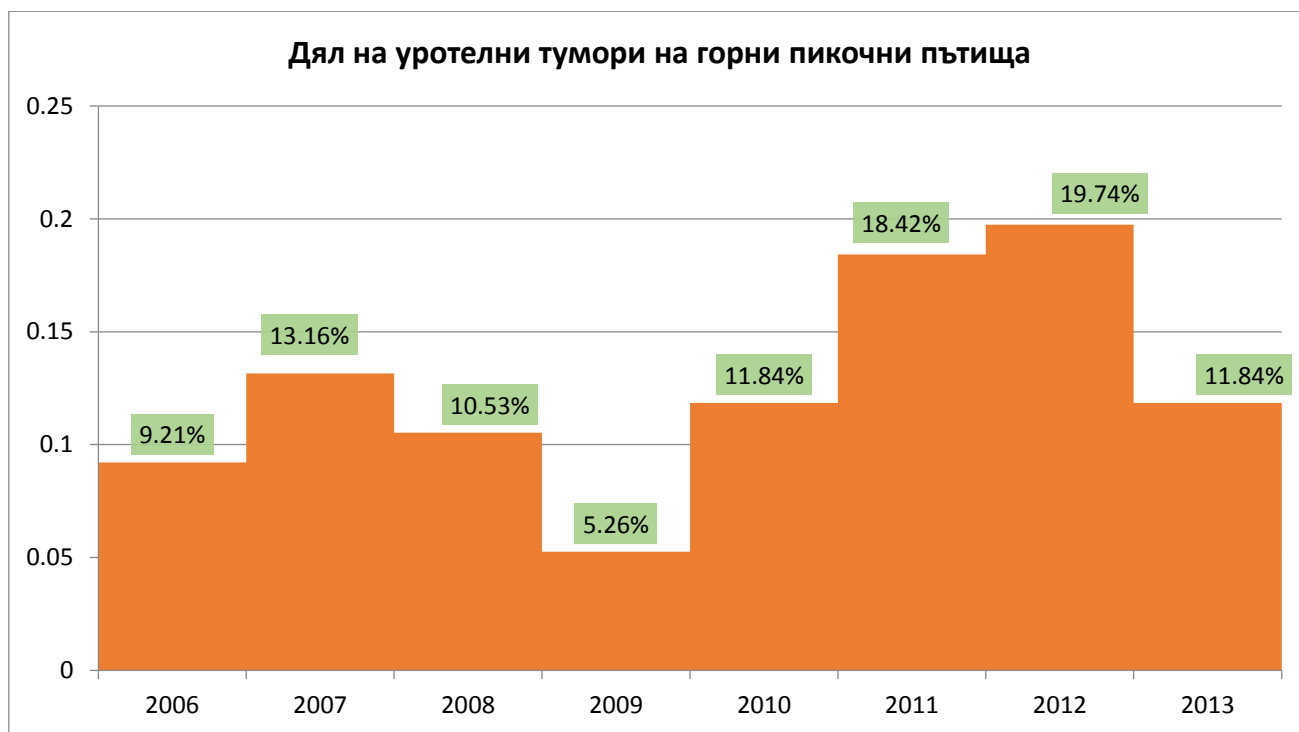
1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.
2. **Вариационен анализ** – използва се за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.
5. *Точен тест на Фишеритест χ^2* – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. *Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро–Уилк* – за проверка на разпределенията за нормалност.
7. *Непараметричен тест на Крускал–Уолис* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
8. *Непараметричен тест на Mann–Whitney* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. *Регресионен анализ* – за проверка на наличие на зависимост между количествени променливи.

Резултати

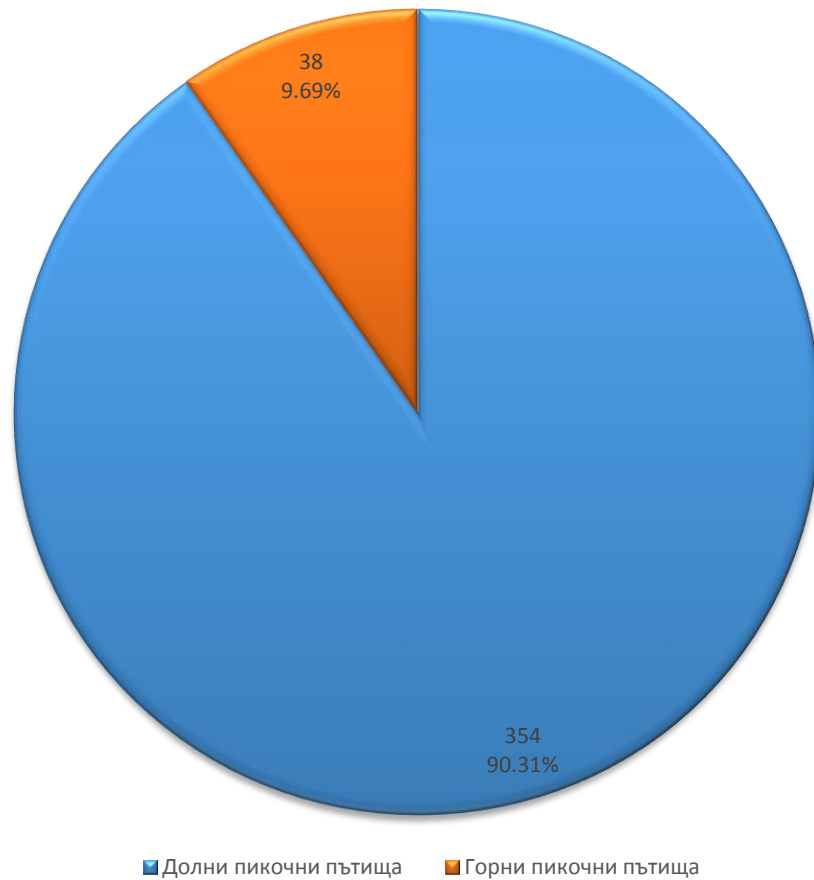
1. Дескриптивен анализ

За периода от януари 2006 година до януари 2014 година в клиниката по урология към УМБАЛ „Александровска“ са оперирани 76 пациента с уротелни тумори на горните пикочни пътища. Най-голям е броят им през 2012 година, а най-малък през 2009. Като тенденция, с изключение на слаби флуктоации, се наблюдава постепенно нарастване на броя на оперираните през годините.

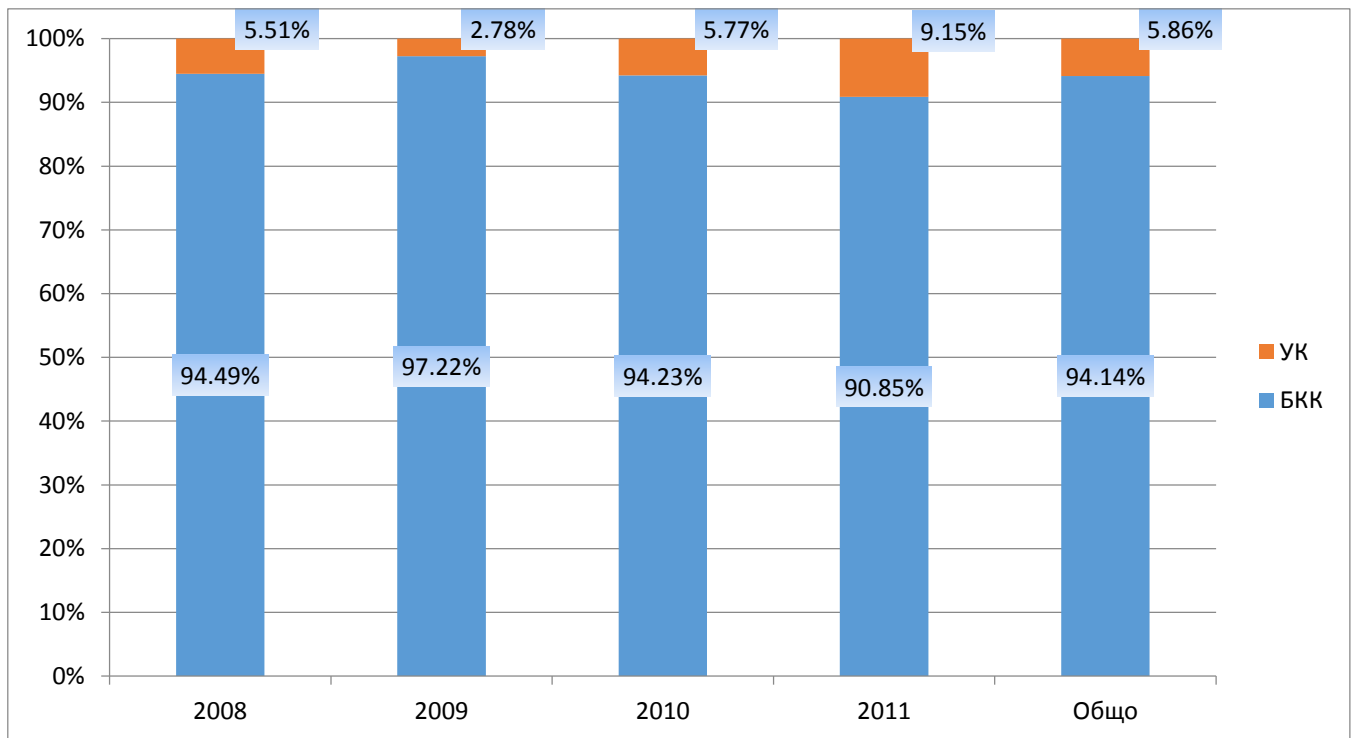


При анализ на данните за всички тумори на уротела за периода 2009 – 2013 година се установи, че в клиниката по урология са оперирани 392 болни, от които с тумор в пикочния мехур са били 354 болни или 90,31% и 38 с уротелен тумор в горните пикочни пътища или 9,69%.

Уротелен карцином на горни и долни пикочни пътища за периода 2009 - 2013 г.

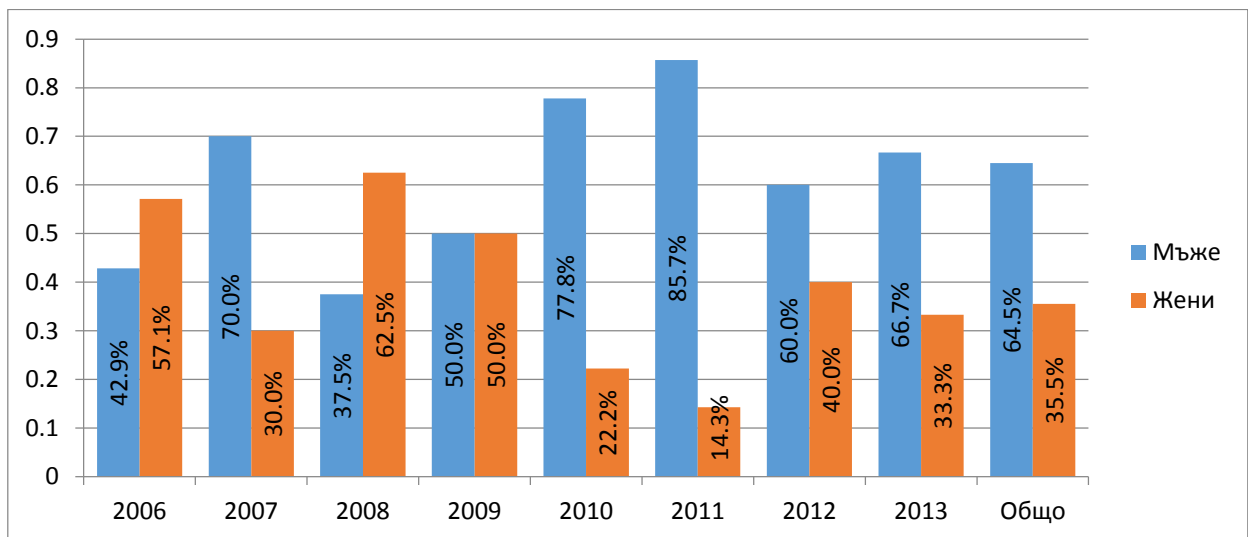


Според наличните данни за периода 2008 – 2011 в клиниката са оперирани 546 пациента с паренхимни бъречни тумори и 34 пациента с тумори на уротела на горни пикочни пътища. Процентът на уротелните тумори спрямо паренхимните варира от 2,78% през 2009г до 9,15% през 2011г, като за целият изследван период те представляват средно 5,86%. Резултатите са илюстрирани в следващата графика:



Съотношение между БКК и УКК по години и общо за периода 2008 – 2011г.

Съотношението мъже/жени, за изследвания период, варира съответно от 85,7%/14,3% до 37,5%/62,5%, като общо за периода съотношението е 64,5/35,5% (49/27).

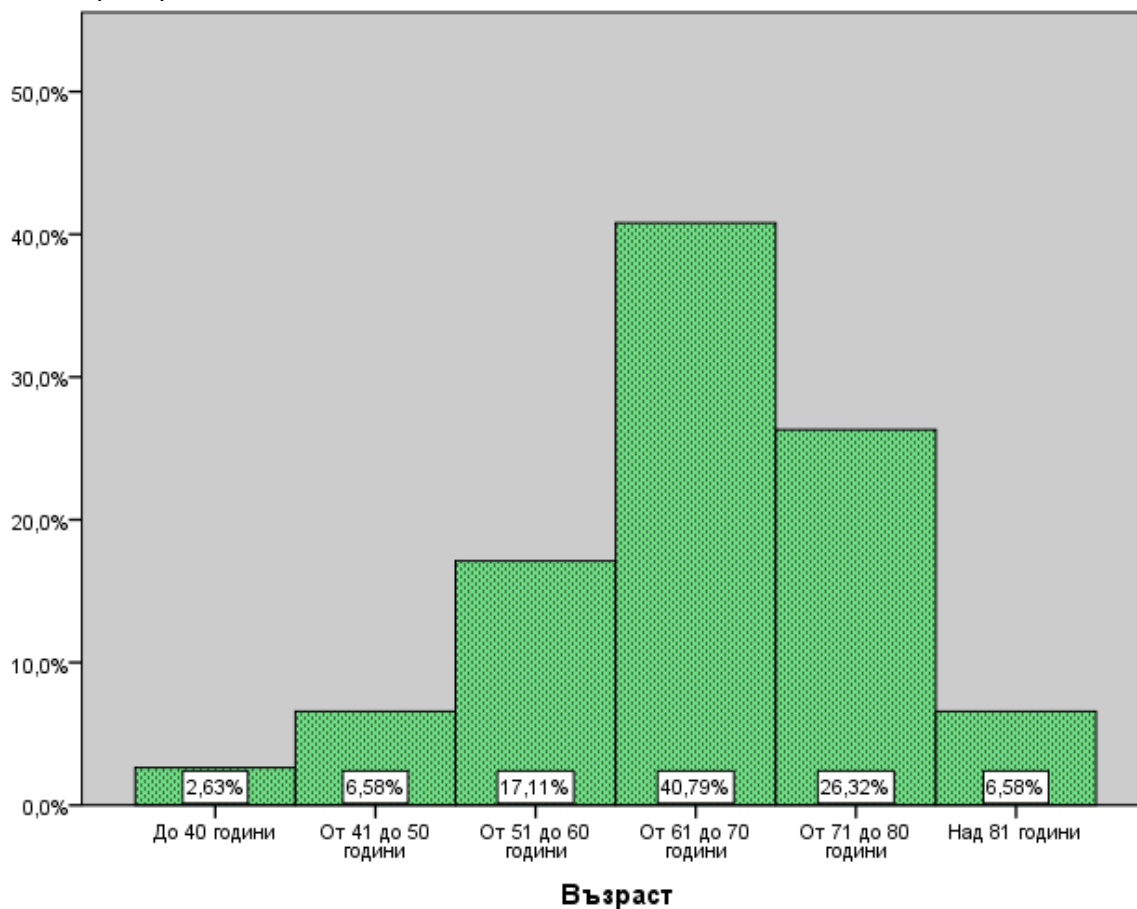


Процентно съотношение между оперираните мъже и жени по години и общо.

Средната възраст на оперираните е 65,5 години варирайки между 35 и 87 години.

Общ брой на оперираните	Най-млад пациент	Най-възрастен пациент	Средна възраст на оперираните
76	35	87	65,5

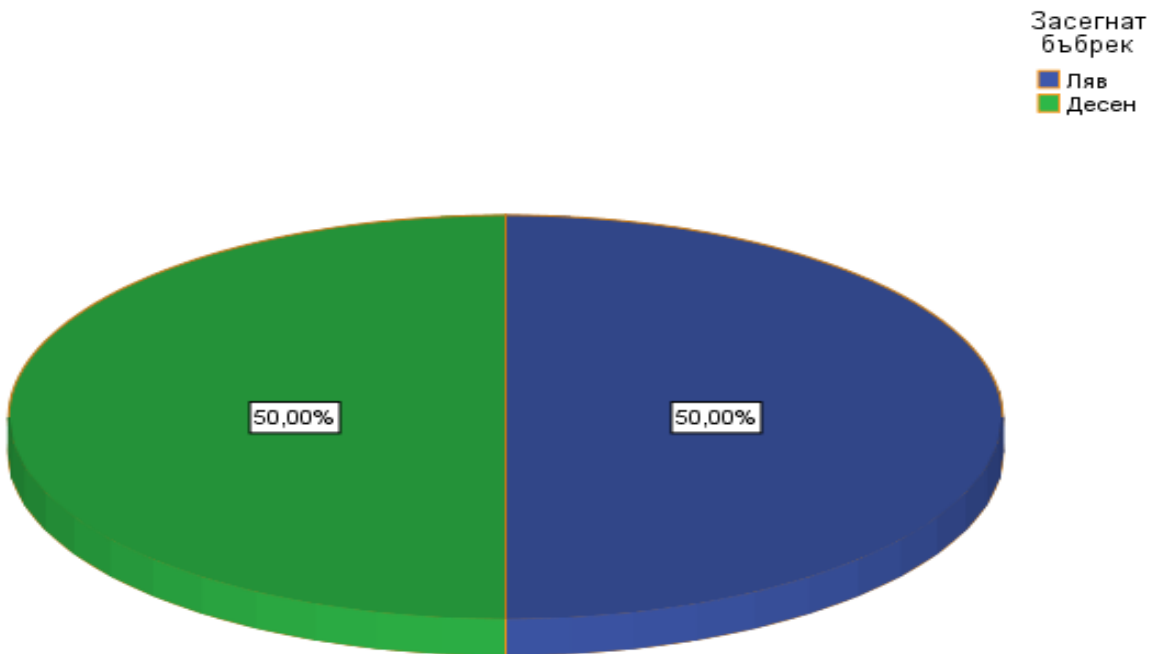
Възрастово разпределение на пациентите по декади.



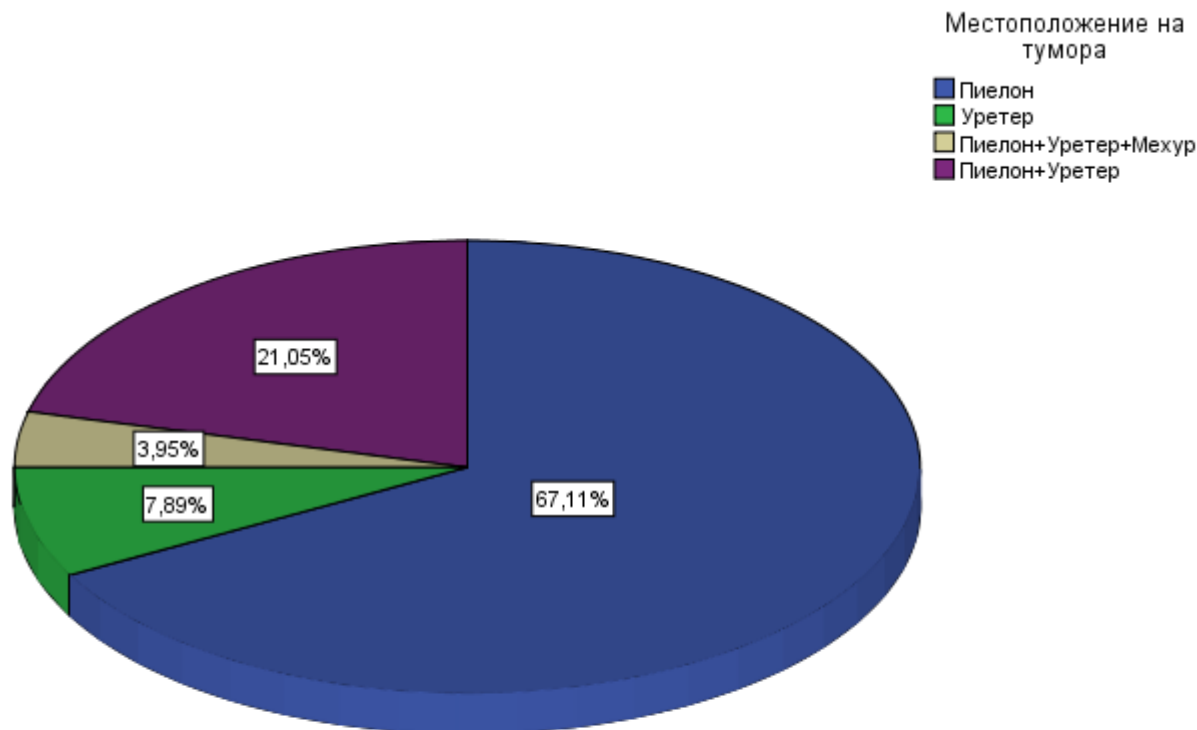
От представената графика се вижда, че най-често заболяването се среща в шеста декада, като това са 31 пациента или 40,79% от случаите. В седма декада са 20 души или 26,32% от общият брой.

По отношение на страната на засягане се наблюдава абсолютно равно разпределение между лява и дясна локализация – по 38 случая.

Засегнат бъбрек.



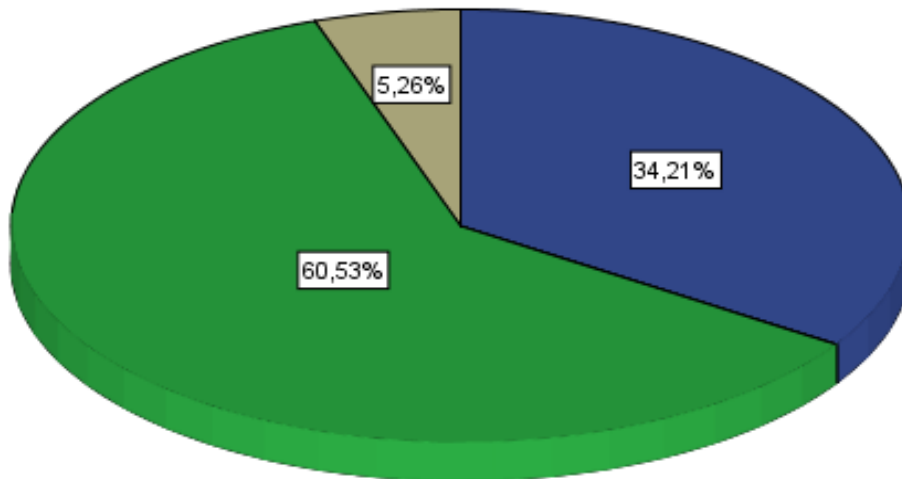
Според местоположението на тумора в горните пикочни пътища, в най-голям процент от случаите същият е бил локализиран в пиелонът – при 51 болни или 67,11%. При 6 пациента туморът е бил с единствена локализация в уретер. При трима пациенти е имало мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур.



При трима пациенти (3,95%) е установен съпътстващ мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур, като при двама е извършена нефроуретеректомия с цистектомия и уретерокутанеостомия. Другият пациент е подложен на нефроуретеректомия с парциална резекция на пикочния мехур.

Следващата диаграма отразява разпределението на пациентите по отношение на степента на хистологична диференциация.

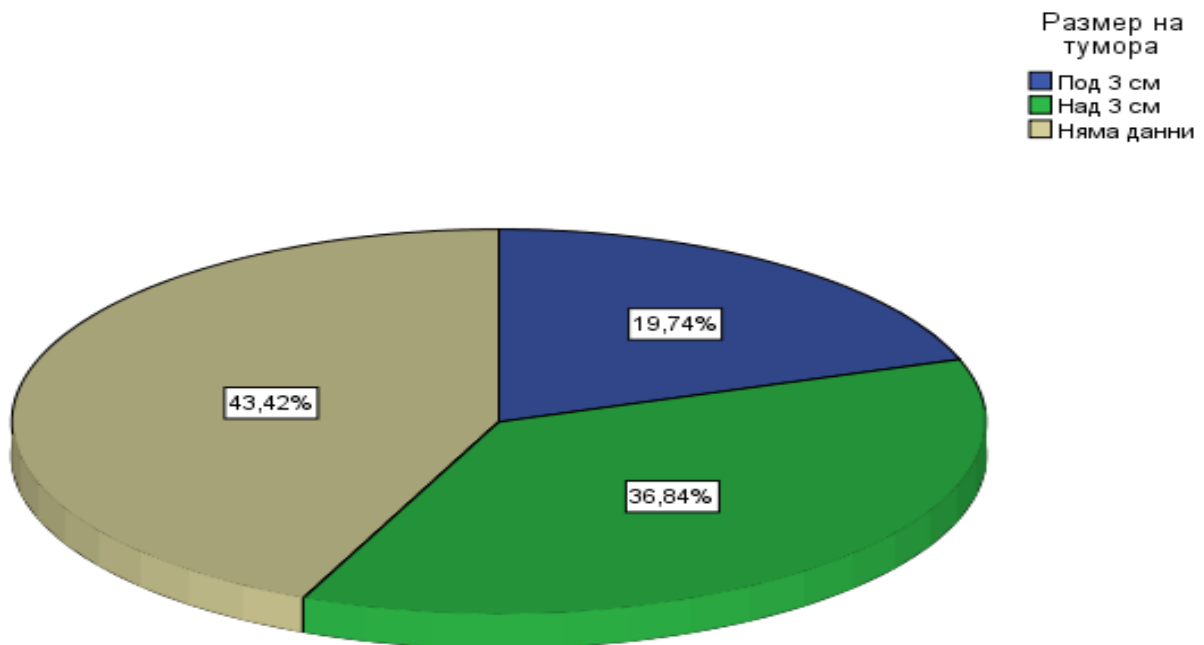
Грейдинг



Нискодиференциран или G3 е бил туморът при 46 пациента или в 60,53% от случаите. Прави впечатление малката честота на умеренодиференциран (G2) карцином – в едва 5,26% от случаите.

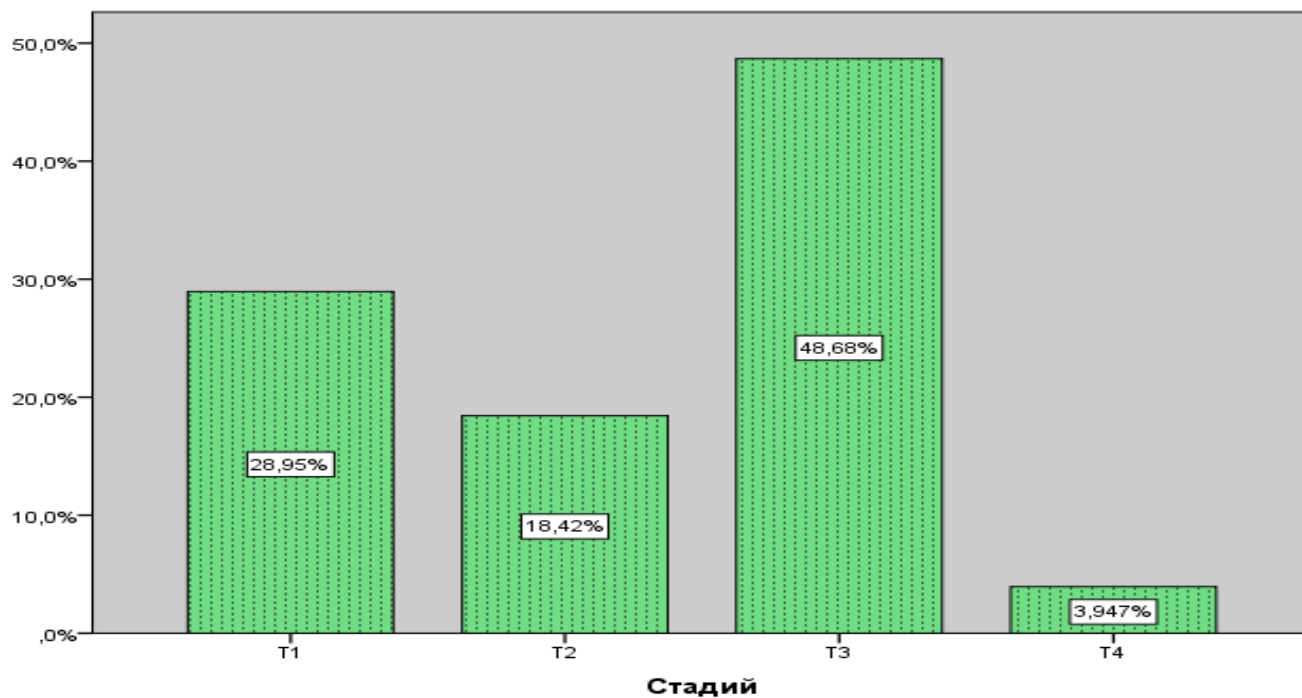
По отношение на размера на тумора достатъчно качествена информация беше установена за 56,58% (43) от случаите.

Размер на тумора



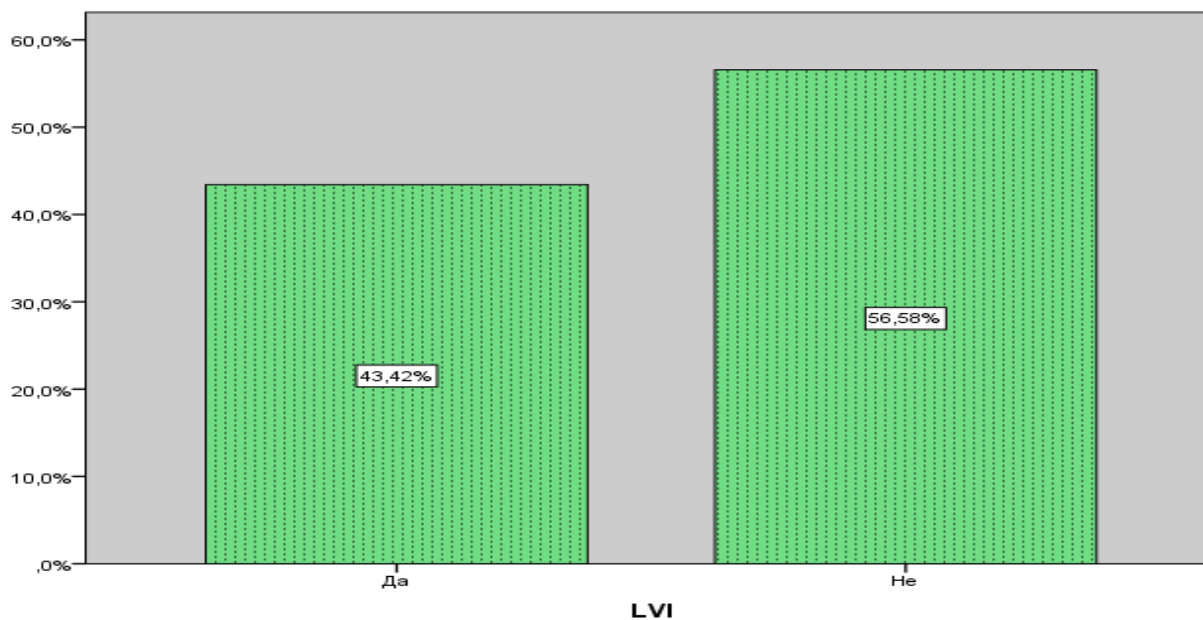
От тях при 34,8% или при 15 пациента размерът е бил под 3 см, при 28 (65,2%) размерът е бил над 3 см.

Следващата диаграма показва разпределението по TNM стадий. Най-често пациентите са били оперирани в стадий T3 или в малко под половината от случаите (48,68%). Важно е да отбележим, че при 22 души (28,95%) туморът е бил в стадии T1.



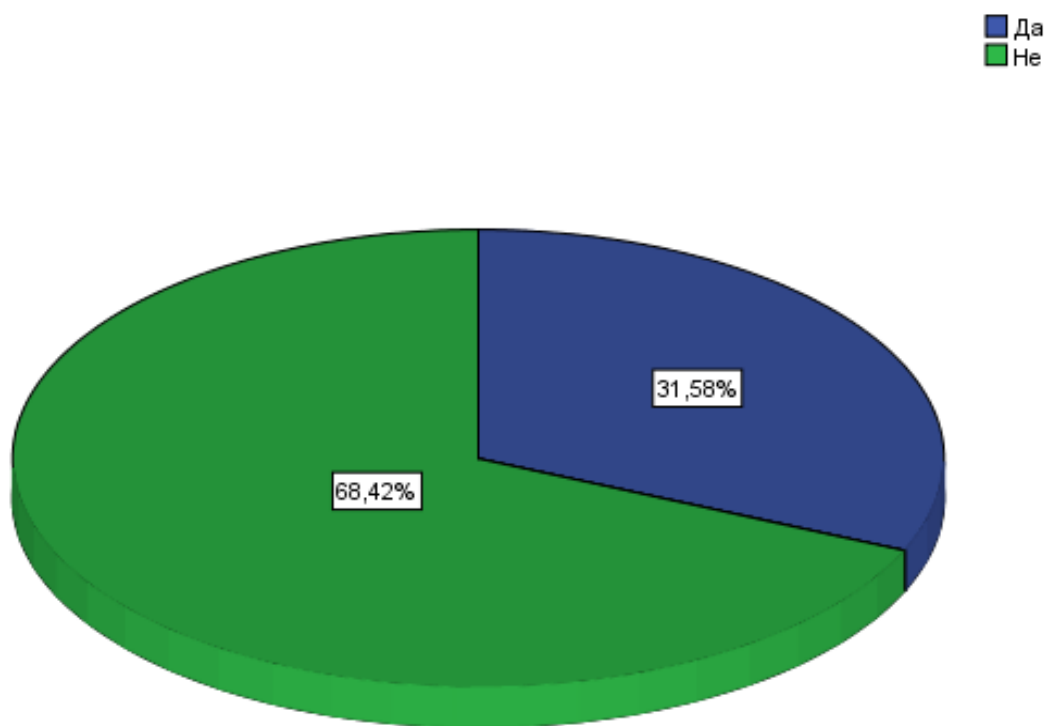
Разпределение по TNM Стадий.

Наличието на туморни емболи в лимфни и венозни съдове при микроскопското изследване, известно като лимфо-вакуларна инвазия (LVI), е установено в 33 от случаите (43,42%).



Важна информация от анамнезата беше събрана от гледна точка на наличието на съпътстващ тумор на пикочния мехур, или историята за такъв. Такъв се доказва в 31,58% от случаите или при 24-ма пациенти.

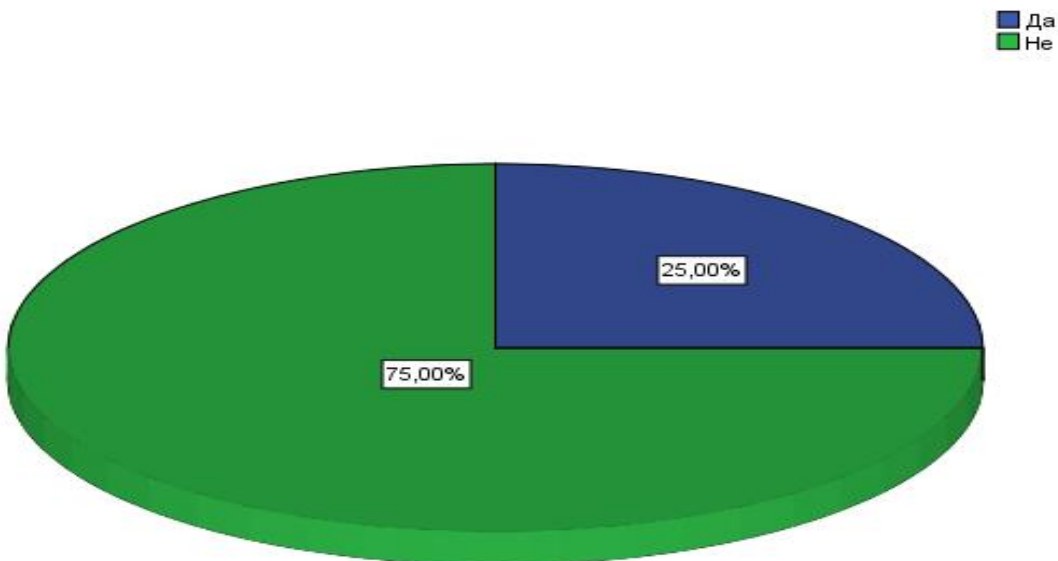
Съпътстващ тумор на пикочния мехур



Тук сме включили само пациентите, на които карциномът на пикочния мехур е в стадий T1.

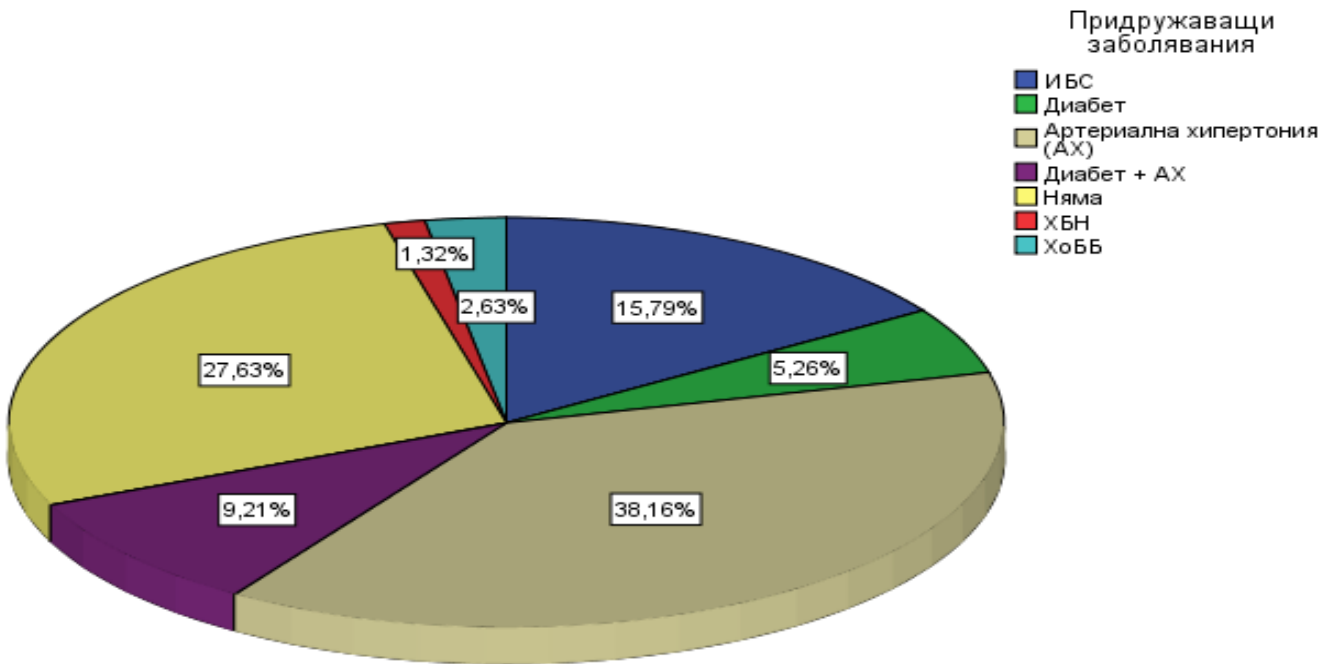
Наличието на некроза в туморната формация се оцени при хистологичното изследване, като за положителен резултат се вземаше наличието на некроза в над 10% от препаратата. В нашето проучване се откри наличие на некроза в 25% от случаите, или при 19 пациента.

Некроза



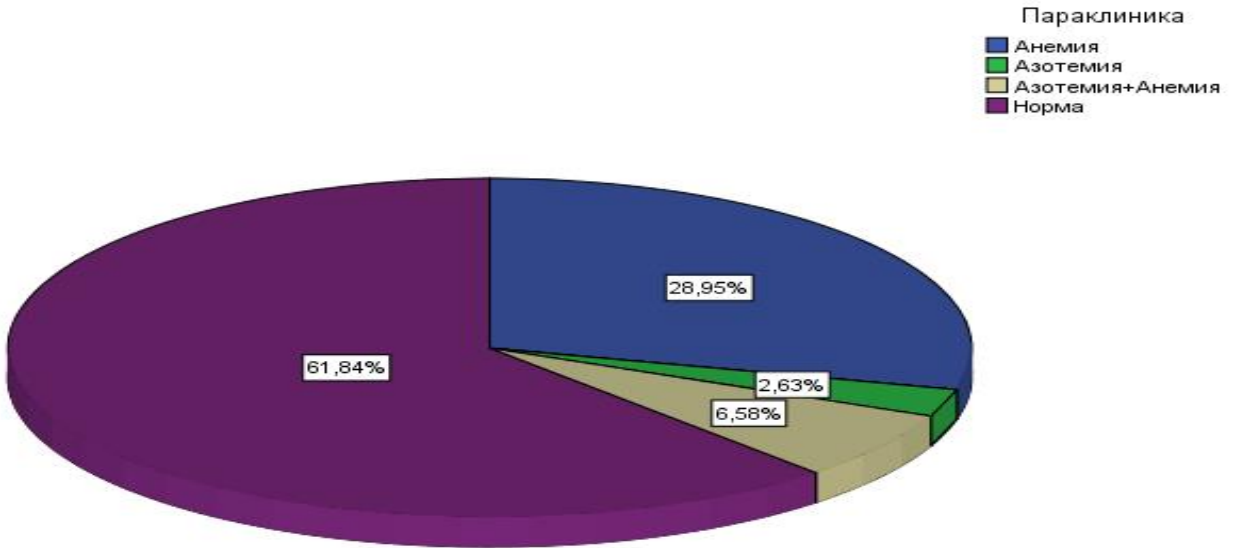
Придружаващи заболявания се откриха при 72,37% от оперираните. Най-честото от тях е артериалната хипертомия, установена в 38,16% от случаите. Втори място по честота заема исхемичната болест на сърцето (ИБС), която е водещо придружаващо заболяване в 15,79% от случаите. Захарният диабет заема трето място с 14,47%, от които трябва да се отбележи че в 9,21% е бил в комбинация с артериална хипертония. При един пациент е установена хронична бъбречна недостатъчност в следствие на която е провеждал дългогодишно диализно лечение.

Придружаващи заболявания

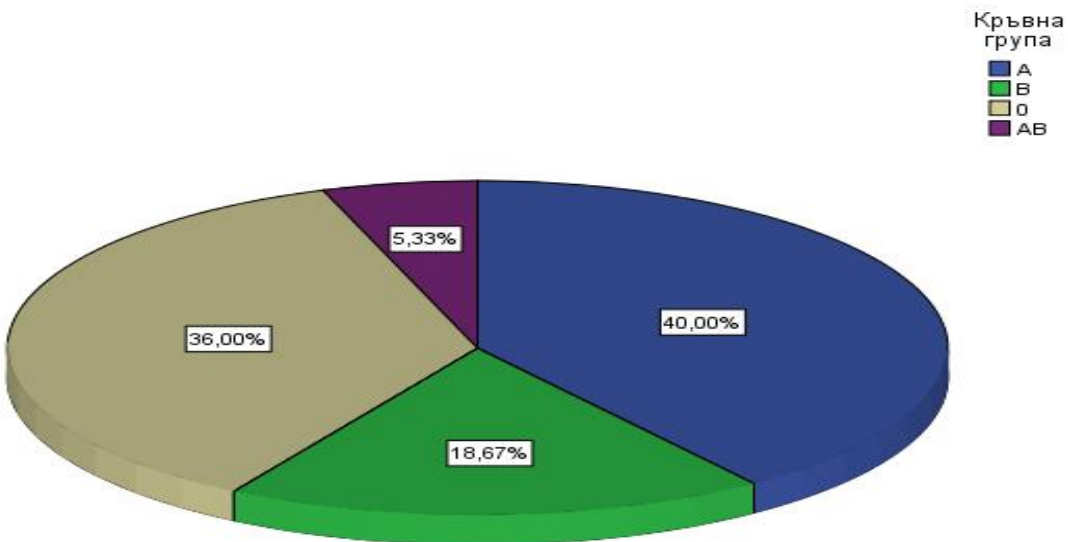


От проведените параклинични изследвания предоперативно са установени отклонения от нормата в 38,16% от случаите. От тях в повечето случаи това е анемията – в 28,95% от случаите или при 22-ма болни. Завишени стойности на азотните тела вследствие на остра бъбречна недостатъчност са установени в 9,21% от пациентите, като в 6,58% това е било в комбинация с анемия.

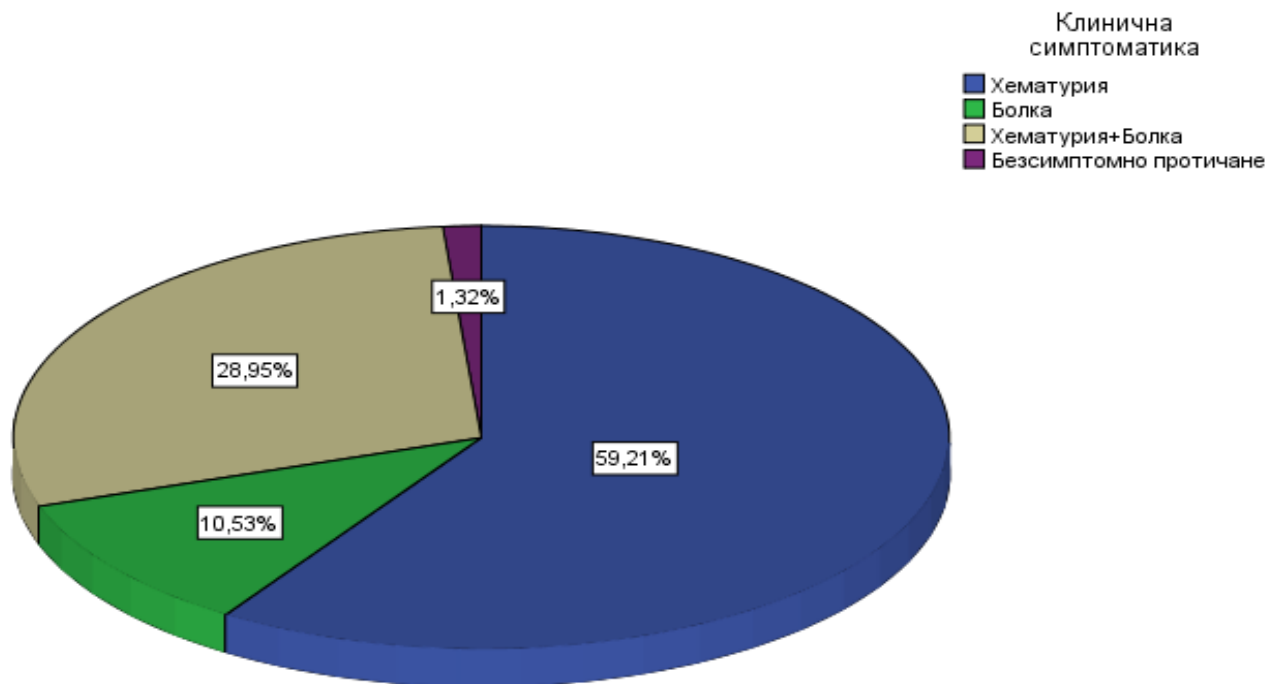
Параклиника



Най-честата кръвна група при оперираните в клиниката пациенти е кръвна група А в 40 % от случаите или при 31 пациента. На второ място е кръвна група О в 36% от случаите. Най-рядко се установява кръвна група АВ - в 5,33%.

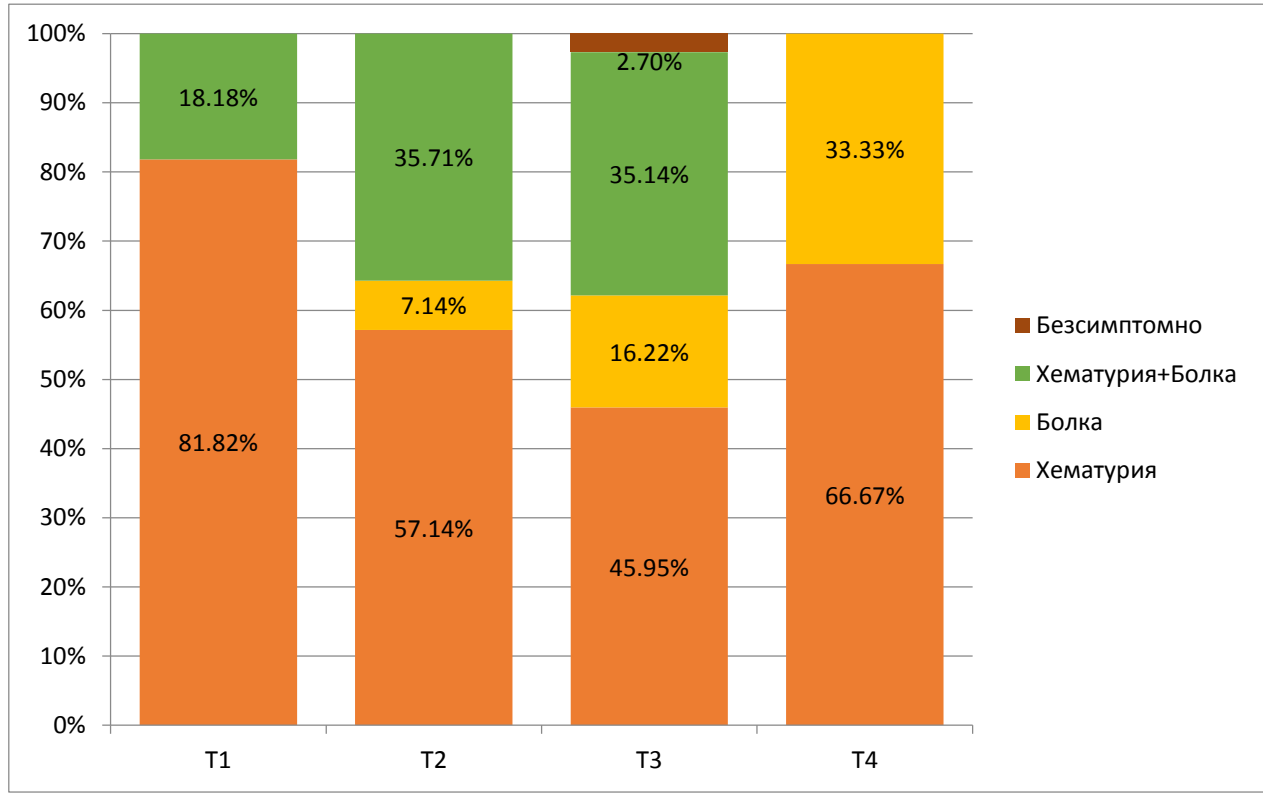


На следващата графика се вижда, че безсимптомно е протекло заболяването само при един пациент, където туморът е открит случайно при рутинно ехографско изследване



В 59,21% от случаите единствено оплакване е била макроскопската хематурия. На второ място, при 22 пациенти водещото оплакване е болка в лумбалната област. Важно е да се отбележи, че болката е била в комбинация с макроскопска хематурия в 8 от случаите.

На следващата графика сме илюстрирали асоциацията на различните симптоми в зависимост от стадият на заболяването.

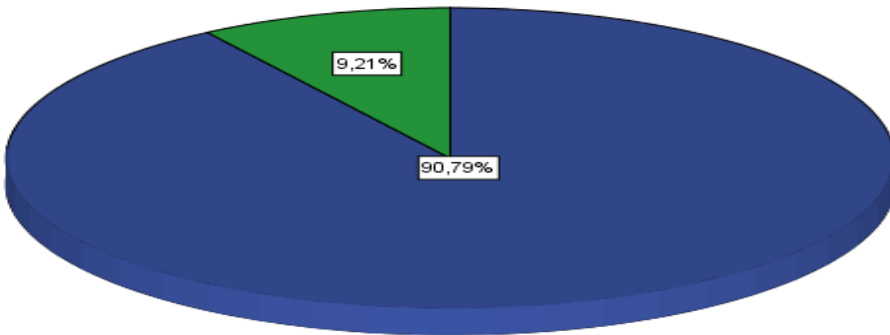


Вижда се, че дори в стадии T1 100% от пациентите са имали хематурия, изразена в различна степен. С покачването на стадия се наблюдава увеличаване на честотата на болката като водещ симптом. Съответно за стадий T1, T2, T3 и T4 е както следва: 0%, 7,14%, 16,22% и 33,33%.

Основен диагностичен метод в над 90% от случаите е компютър-томографското изследване.

Диагностика

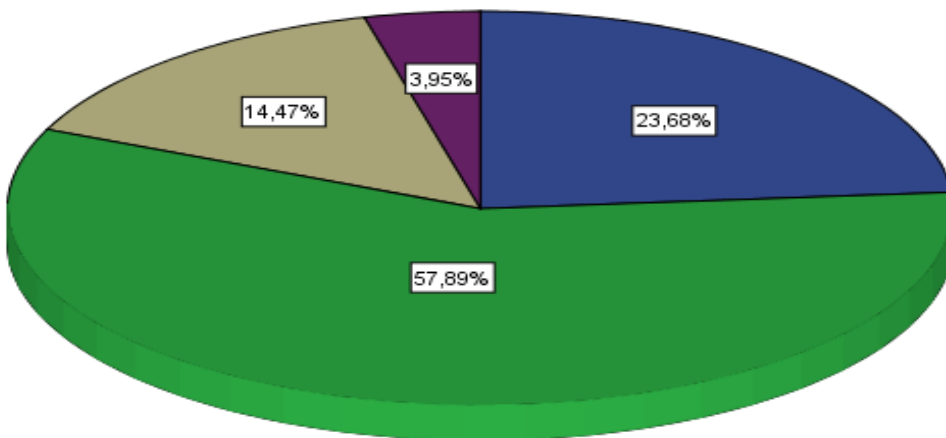
- КАТ
- ЯМР



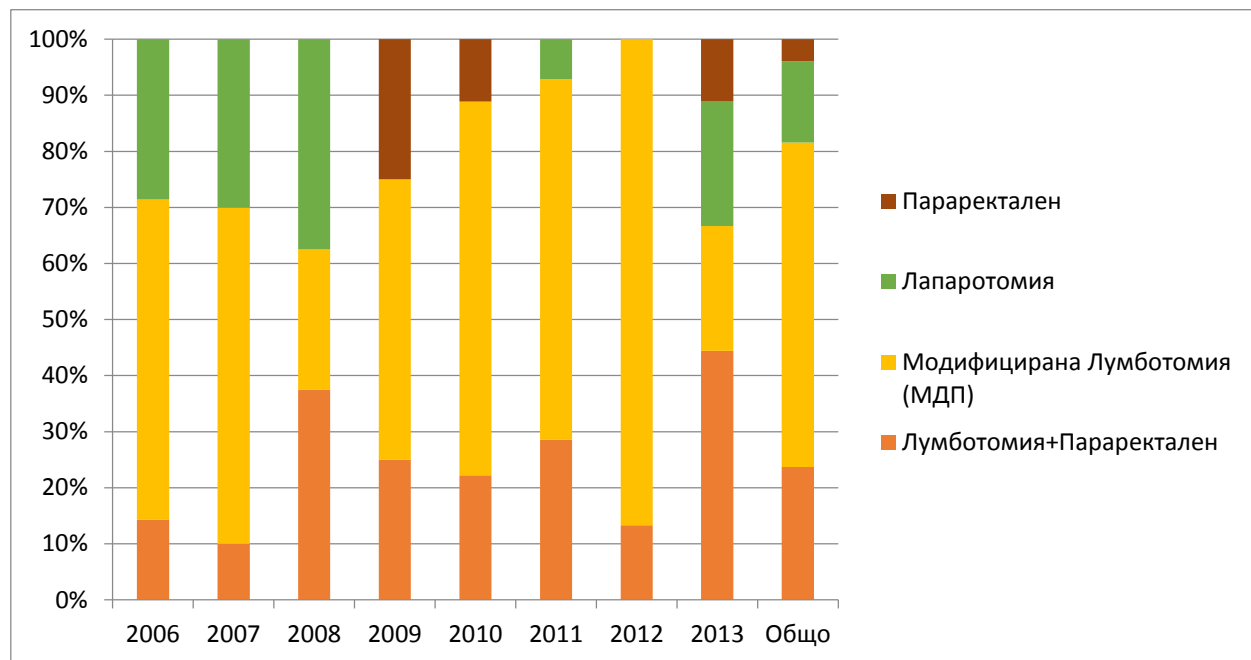
На следващата кръгова диаграма сме представили разпределението на оперираните пациенти в зависимост от избраният оперативен достъп

Оперативен достъп

- Лумботомия+Параректален
- Модифицирана Лумботомия (МДП)
- Лапаротомия
- Параректален



Така изглежда разпределението по години за изследваният период:



Разпределението сме го представили и таблично:

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Общо
Лумботомия+Параректален	14,29%	10,00%	37,50%	25,00%	22,22%	28,57%	13,33%	44,44%	23,68%
Модифицирана Лумботомия(МДП)	57,14%	60,00%	25,00%	50,00%	66,67%	64,29%	86,67%	22,22%	57,89%
Лапаротомия	28,57%	30,00%	37,50%	0,00%	0,00%	7,14%	0,00%	22,22%	14,47%
Параректален	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	11,11%	0,00%	0,00%	11,11%	3,95%

От графиките се вижда, че най-често е използван единичният достъп или модифицираният достъп по Пресман – при 44-ма пациенти или в 57,89% от случаите. След него се нарежда комбинираният достъп – лумботомия и последващ параректален разрез – в 23,68% от случаите.

Направихме анализ на продължителността на оперативната интервенция:

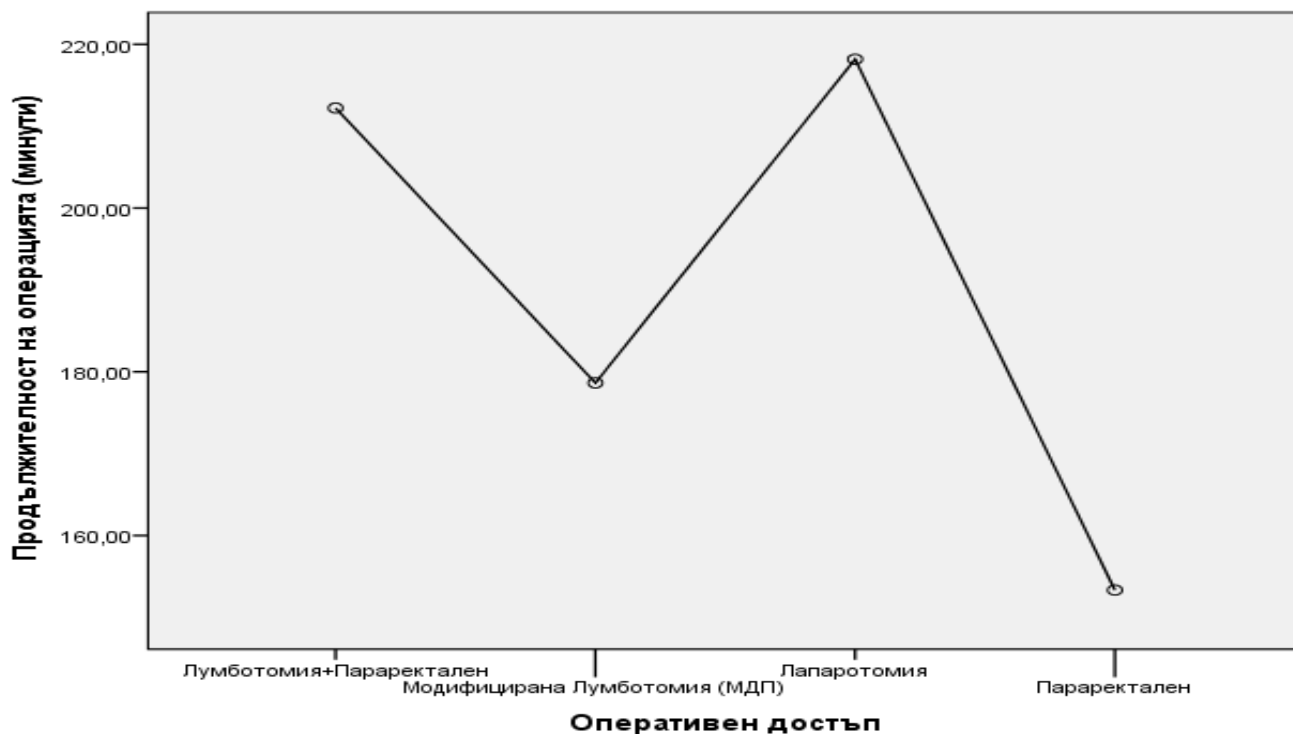
	Най-кратка	Най-дълга	Средна продължителност
Продължителност в минути	100,00	320,00	191,3158

В следващата графика показваме резултатите от проведения дисперсионен анализ, целящ да сравни средната продължителност на хирургичната интервенция в зависимост от оперативният достъп. В случая изключваме от анализът параректалният достъп, поради малкият брой случаи и строго специфичните индикации.

ANOVA Results (Дисперсионен анализ)					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value (sig.)
Between Groups	27208,825	3	9069,608	4,623	0,005
Within Groups	141259,596	72	1961,939		
Total	168468,421	75			

Анализът показва, че оперативният достъп оказва статистически значимо влияние върху оперативното време ($p = 0,005$).

Следващата графика илюстрира резултатите за средното оперативно време сред пациентите, групирани според вида на оперативния достъп. Ясно личи, че ако изключим параректалния достъп, който е използван много ограничено и при особени индикации, модифицираният достъп показва средно времетраене значително по-ниско в сравнение с лапаротомията и двойният достъп (179 минути сравнено съответно с 217 и 220 минути).



Графиката и анализът показват, че като средно времетраене двойният достъп и лапаротомията нямат статистически и практически значима разлика (съответно 217 и 220 минути).

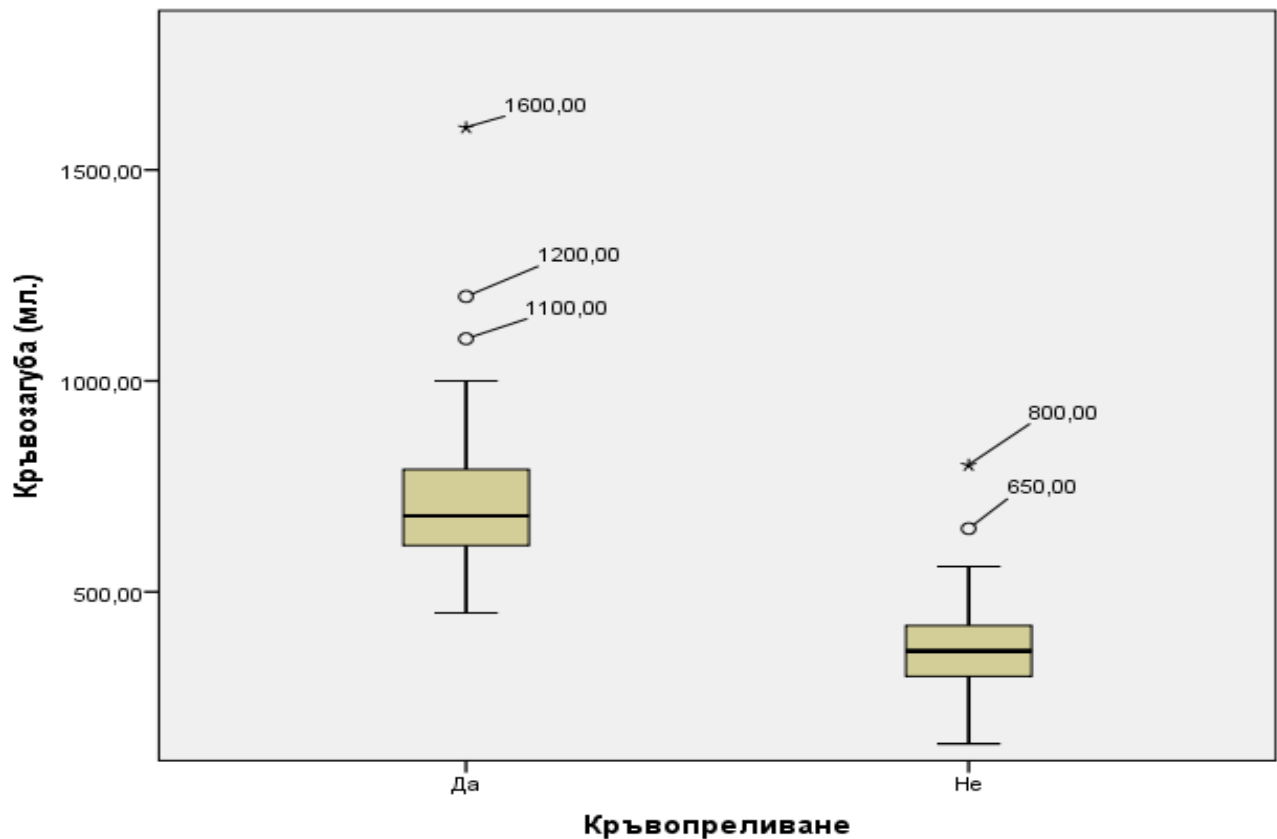
Проведохме анализ на интраоперативната кръвозагуба.

	Най-малка	Най-голяма	Средна
Кръвозагуба (мл.)	140,00	1600,00	502,8947

Разделихме на две групи пациентите спрямо нуждата от интраоперативно кръвопреливане.

	Кръвопреливане	Брой	Средна	Стандартно отклонение
Кръвозагуба (мл.)	Да	27	753,3333	239,08479
	Не	49	364,8980	122,11884

На следващата диаграма тип „Кутия“, представяме разпределенията според кръвозагубата на пациентите, при които е извършена хемотрансфузия и при тези, при които не е извършена такава. (как се тълкува подобна графика: Кутиите представляват основния масив (50%) от пациенти в двете групи, а линиите в самите кутии са съответните медиани, т.е. половината от единиците са над тази стойност, а другата половина са под нея. Вертикалните линии, които излизат от кутиите и перпендикулярните на тях линии в краищата индикират стойностите, които се намират на най-много 1,5 пъти широчината на кутията от съответния край на кутията. Кръговете и звездичките показват екстремалните стойности, които се отклоняват съответно между 1,5 и 3 пъти и над 3 пъти широчината на кутията.



Следва проверка за наличие на статистически значима разлика между кръвозагубата при пациентите с кръвопреливане и тези без. Проверяваме хипотеза при 5% риск за грешка. Резултатите от теста са:

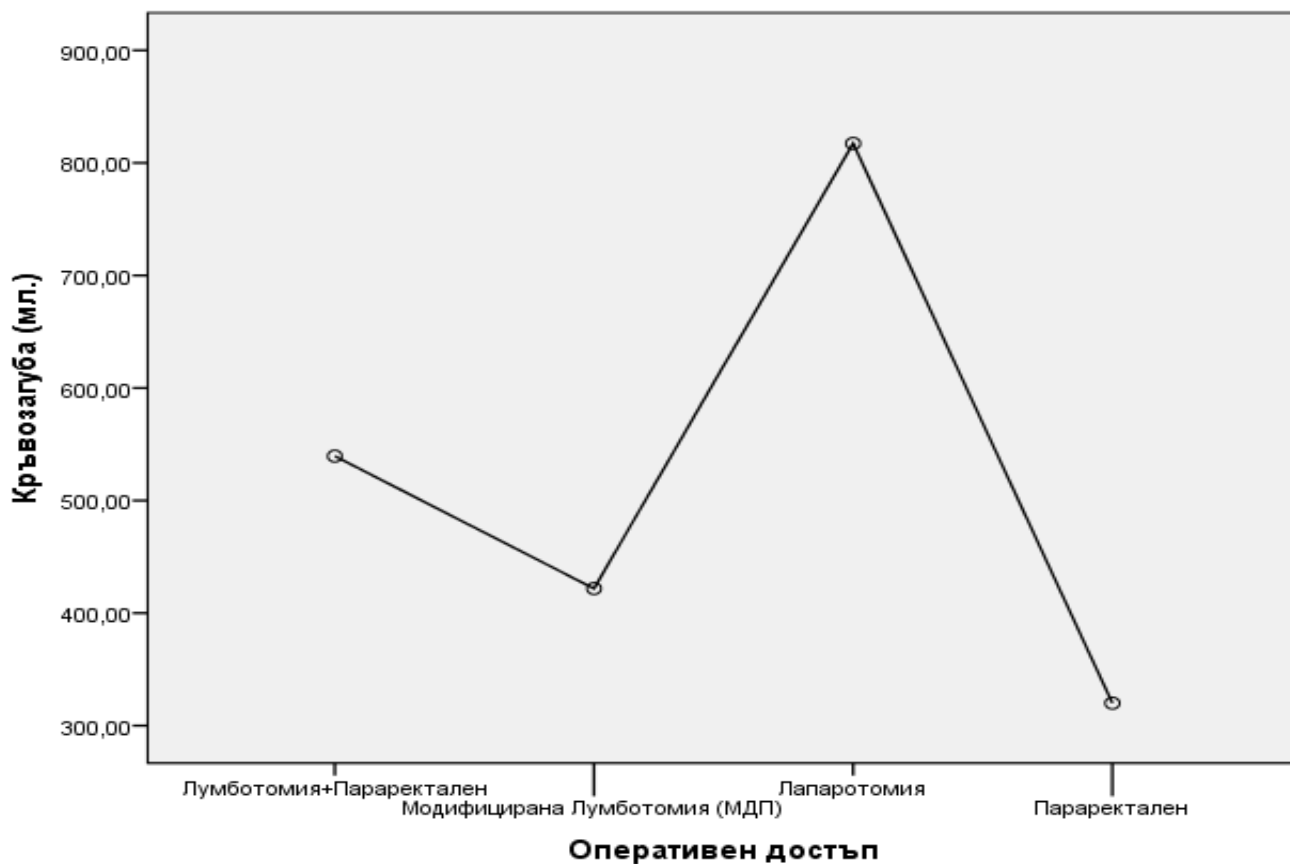
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
	F	p-value	t	df	p-value	Mean Difference
Equal variances assumed	6,255	0,015	9,395	74	<0,001	388,43537
Equal variances not assumed			7,894	33,636	<0,001	388,43537

Подобен тест се предхожда от тест за „равенство на дисперсиите“. Резултатите от него са дадени в първите 3 колони. Стойността на p в третата колона е по-ниска от избрания риск за грешка (5%, $p=0,015$). В последния ред тълкуваме резултатите от проверката на хипотезата. И така, в предпоследната колона, на последния ред виждаме, стойностите са по-ниски от избрания риск за грешка (5%, $p<0,001$), т.е. можем да заключим, че между средните количества кръвозагуба в двете групи се наблюдава статистически значима разлика. Средната кръвозагуба, над която почти винаги се е наложило кръвопреливане е 520 мл.

Проведе се дисперсионен анализ за наличие на влияние от страна на оперативния достъп върху кръвозагубата. Отново изключваме параректалният достъп, поради малкият брой случаи и специфичните индикации.

ANOVA (Дисперсионен анализ)					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value (Sig.)
Between Groups	1500795,986	3	500265,329	10,824	<0,001
Within Groups	3327767,172	72	46218,988		
Total	4828563,158	75			

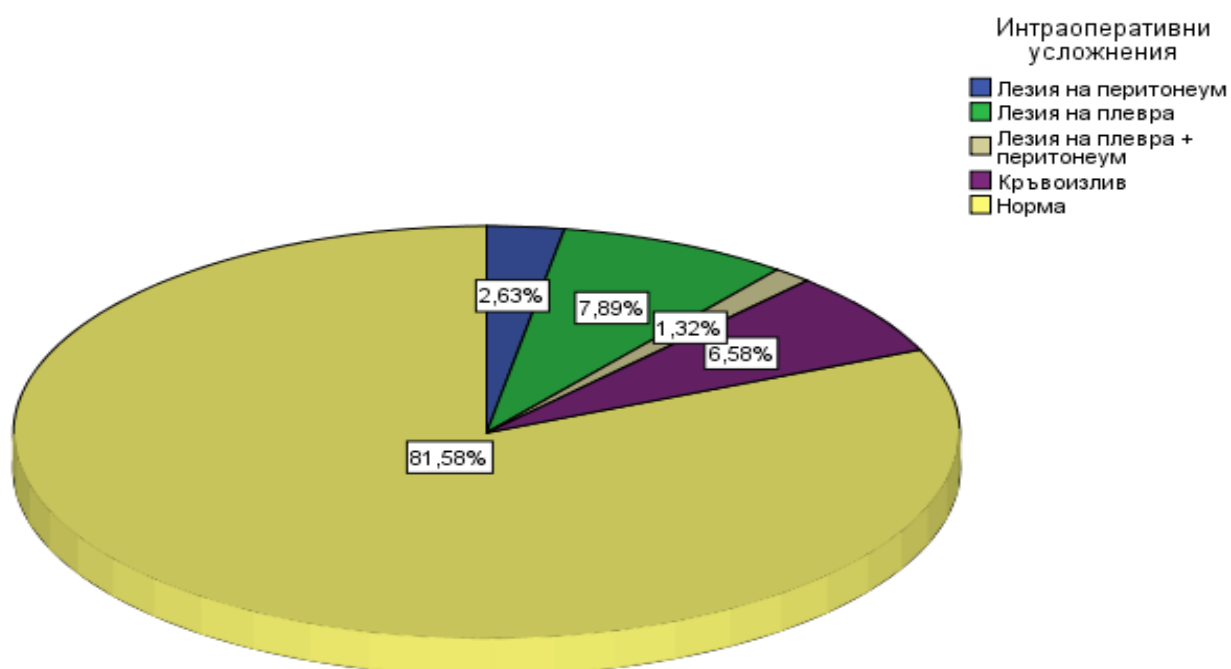
Наблюдаваната стойност е по-ниска от риска за грешка α (5%; $p < 0,001$), което е показателно, че оперативният достъп е определящ фактор за количеството кръвозагуба на пациентите. На следващата графика се потвърждава направения извод. На нея са отбелязани средните количества кръвозагуба при пациентите с различен оперативен достъп.



От графиката се вижда, че лапаротомията показва средни стойности на кръвозагубата статистически и практически по-високи от двойният достъп и модифицираният.

При анализа на настъпилите интраоперативни усложнения, както е показано на следващата графика, се вижда, че те са наблюдавани в 18,42% от случаите.

Интраоперативни усложнения



Важно е да се отбележи, че при 5-ма пациенти е наблюдаван кръвоизлив и се наложило поставянето на тампонада. При останалите 9 пациента усложненията са били лезия на плевра, перитонеум или комбинация от двете.

За целите на статистическият анализ разделихме на две групи всеки оперативен достъп, в зависимост от наличието или липсата на интраоперативни усложнения, което сме илюстрирали на следващата таблица

Разпределение на пациентите според наличието на интраоперативни усложнения и вида на оперативния достъп.

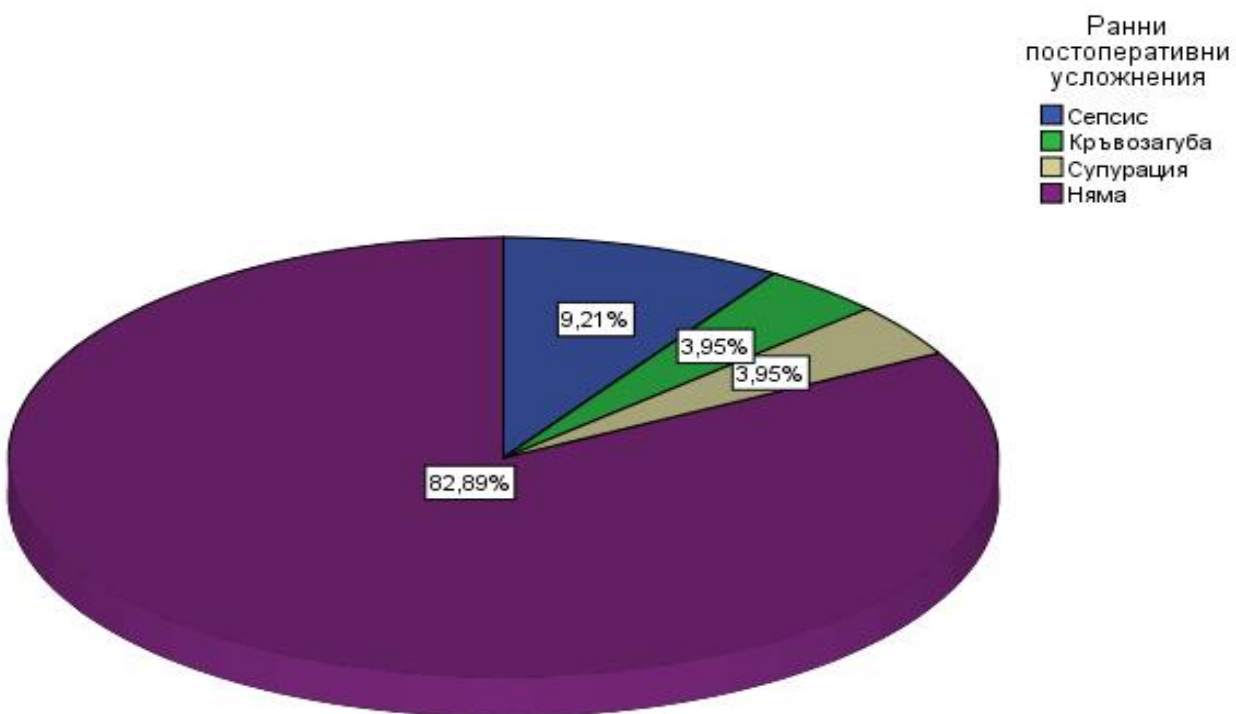
Оперативен достъп	Интраоперативни усложнения		Общо
	Има	Няма	
Лумботомия+Параректален	1	17	18
Модифицирана Лумботомия (МДП)	10	34	44
Лапаротомия	2	9	11
Параректален	1	2	3
Общо	14	62	76

Извърши се Хи-квадрат тест за проверка наличието на връзка между двете променливи. Резултатите са следните:

	Value	df	p-value
Pearson Chi-Square	2,970 ^a	3	0,396
a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,55.			

Малкият брой случаи отново наложи изключването от статистическия анализ на параректалния достъп. Анализът на резултатите показва, че оперативният достъп не оказва влияние върху наличието на интраоперативни усложнения, тъй като стойността на p надхвърля избрания риск за грешка ($p=0,396$).

Разпределение на пациентите според наличието и вида на ранните постоперативни усложнения сме представили на следващата кръгова диаграма.



От гледна точка на настъпилите ранни постоперативни усложнения, такива се наблюдаваха само в 17,11% от случаите. Най-често се наблюдаваха септичните състояния с фебрилитет над 38° С – при 7 пациента. По трима пациенти имаха супурация на оперативна рана и по-продължително кървене, като при един пациент се наложи извършване на реоперация.

Следоперативният период варираше от 5 до 32 дни, като средно за периода беше 12 дни.

2. Оценка на клиникопатологичните фактори върху преживяемостта

Всички пациенти включени в проучването бяха проследени като времето варира от 1 до 98 месеца. Средното проследяване за периода възлиза на 34,48 месеца. На следващата таблица сме изразили цифрово някои от характеристиките на проследяването за изследваният период.

Период на проследяване:

Година	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Общо
Период на проследяване в месеци									
Средна продължителност	57,28	39,20	58,87	37,25	13,88	34,28	27,93	20,44	34,48
Най-кратък	8	5	7	3	1	2	1	7	1
Най-продължителен	98	84	80	72	23	50	41	40	98
Брой пациенти	7	10	8	4	9	14	15	9	76

38 от нашите пациенти бяха проследени за период от поне пет години. Установихме, че на петата година 22 от тях са починали, което означава, че **петгодишната преживяемост в нашата серия е 42,1%**. Всички пациенти, които изследвахме бяха проследени поне за три години. Установихме, че на третата година починали са били 37 пациента, с което изчислихме **тригодишната преживяемост на 51,3%**.

Следващата от поставените ни цели беше да направим статистически анализ и да оценим как различните клиникопатологични фактори влияят на преживяемостта. За целта решихме да използваме Лог Ранк за статистически моновариационен анализ на всяка отделна променлива. Променливите, които избрахме за анализ са пол, грейдинг (2 категории – G1 и G3), стадий, LVI, некроза, размер на тумора, позитивни лимфни възли, хидронефроза, размер

на тумора, съпътстващ тумор на пикочния мехур и локализацията на тумора. Избрахме риск за грешка в размер на 5%, което изобразяваме със стойността p . Това означава, че при коефициент $p < 0,05$ приемаме, че променливата оказва независимо и негативно влияние върху преживяемостта. На следващата графика сме илюстрирали резултата от мономерният анализ

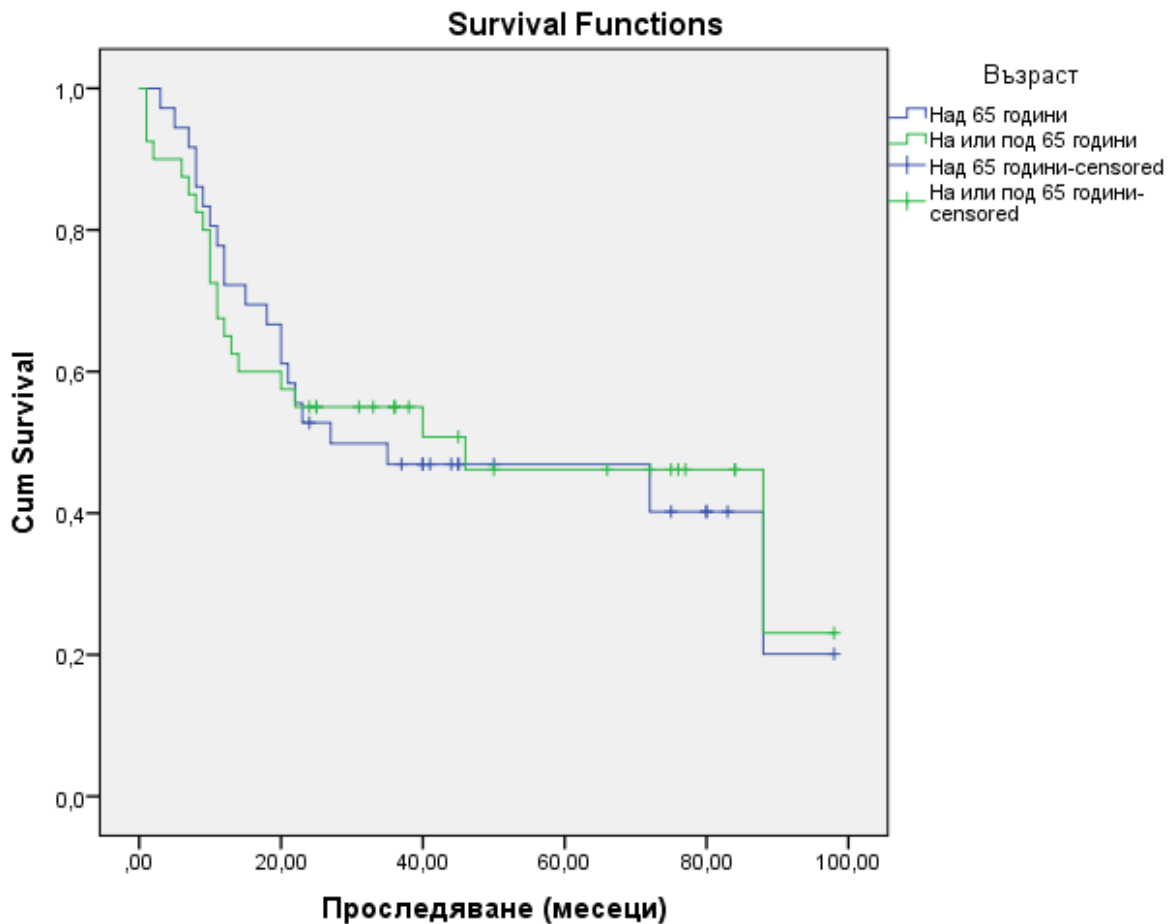
Групировъчен признак	Възраст	Пол	Грейдинг	Стадий	LVI	Некроза
p-value of the Log Rank statistic	0,914	0,002	0,000	0,005	<0,001	<0,001
Групировъчен признак	Съпътстващ тумор	Размер на тумор	Хидрон-ефроза	Позитивни лимфни възли	Локализация на тумора според борй на засегнатите органи	Локализация на тумора според наличие на тумор в уретера
p-value of the Log Rank statistic	0,756	0,012	0,842	<0,001	0,475	0,153

При избран риск за грешка в размер на 5% ($p < 0,05$), като значими се проявяват различията в преживяемостта на пациенти от групите, формирани според значенията на признаците пол, грейдинг, стадий, LVI, некроза, размер на тумора и наличие на позитивни лимфни възли. Локализацията на тумора се проявява като незначима за преживяемостта, но p -стойността е близка до избрания риск за грешка, което е основание да считаме, че при наблюдение на повече единици има вероятност тя да се окаже значима.

На следващите графики подробно илюстрираме влиянието на отделните променливи върху преживяемостта чрез криви на Каплан-Майер, където всяко понижаване на една от кривите говори за смърт на пациент от съответната група на етапа на проследяване, съответстващ на перпендикуляра, спуснат от тази точка към абсцисата. Всяка вертикала върху кривата представя преживяемостта на пациент, който е все още жив към момента на наблюдение (censored case). Кривата не променя равнището си в тези точки, защото вероятността за смърт/живот не се променя. Или, всяка точка от една от

кривите дава вероятността пациент от съответната група да е все още жив на етапа на проследяване, посочен на абсцисната ос. Колкото по-близо са кривите една до друга, толкова по незначителни са разликите между преживяемостта на пациентите в двете групи, което може да се тълкува и като липса на влияние от страна на групировъчния признак върху преживяемостта.

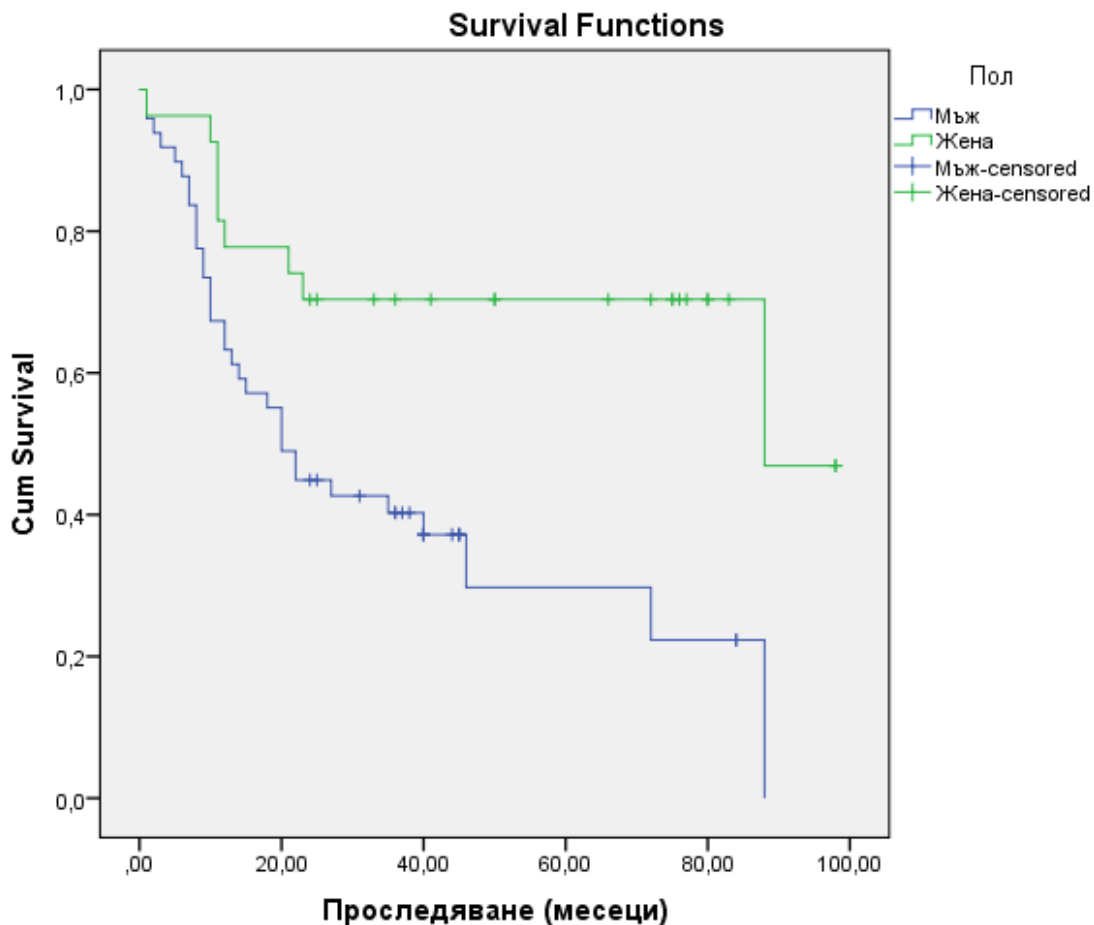
По отношение на възрастта от дескриптивният анализ се доказва, че средната възраст на оперираните пациенти е 65,5 години, като най-често заболяването се е срещало в шеста декада. За целите на статистически анализ разделихме пациентите на две групи – под и над 65 години.



На графиката се вижда, че към третата година преживяемостта в двете групи е била много близка - съответно 48% и 54% за пациентите над и под 65 години. Към 60 – месец се вижда, че двете групи се изравняват. Резлтатите от

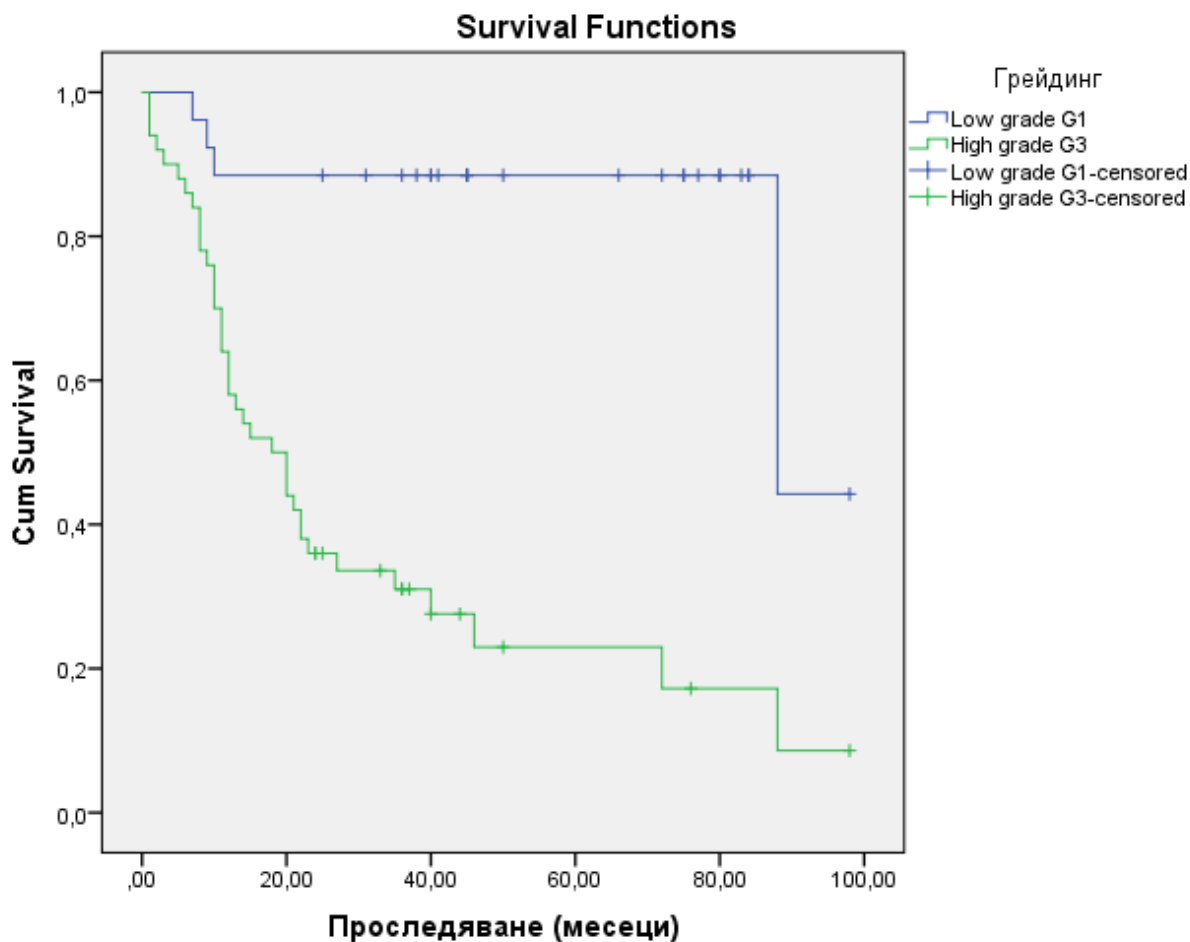
мономерният анализ доказват, че възраста не влияе върху 3 и 5 годишната преживяемост ($p = 0,914$).

За да оценим влиянието на пола върху 3 и 5 годишната преживяемост разделихме пациентите на две групи – мъже и жени. Данните от нашето проучване сочат, че към края на проследяването 67,3% от мъжете са починали и 33,3% от жените.



На показаната графика, се вижда, че още към 36-и месец се обективизират значително по-лоши показатели на преживяемостта за мъжете, спрямо тези на жените – тенденция, която продължава и към петата година. Данните от мономерният анализ показват, че мъжкият пол е с по-лоша прогноза за преживяемостта като независим признак ($p=0,002$).

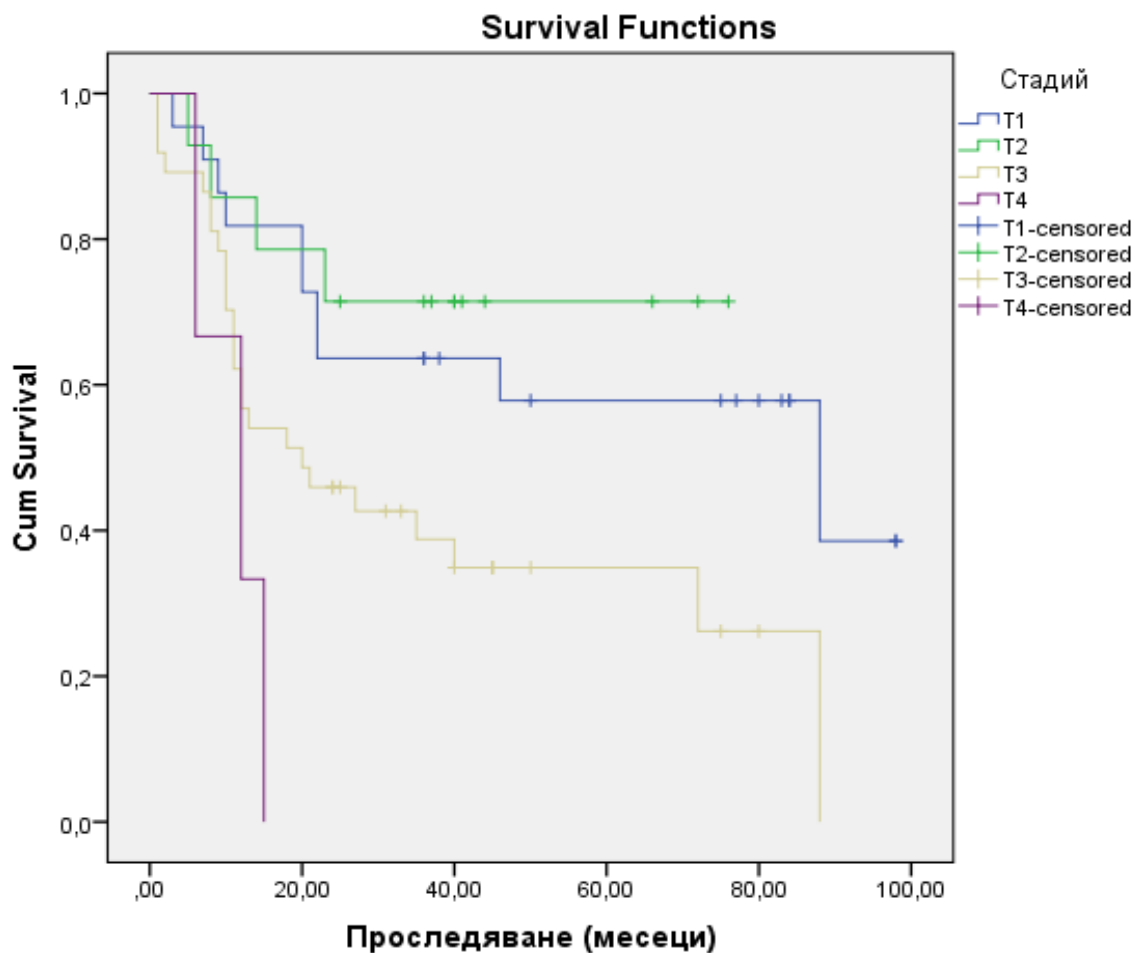
По отношение на хистологичната диференциация (грейдинг) разделихме пациентите на такива с ниско – и високо диференциран карцином (G3 и G1). Поради малкият брой случаи, възлизащи на 5,26% се наложи изключването на пациентите с умеренодиференциран (G2) карцином от проучването.



От показаната графика ясно личи, че още към третата година пациентите с нискодиференциран карцином показват значително по-лоша преживяемост от тези с високодиференциран, като към петата година процента на преживелите е малко над 20% за нискодиференцираният карцином и почти 85% за тези с високо диференциран. Към края на проследяването 84,6% от пациентите с G1 бяха живи, докато за пациентите с G3 преживяемостта беше едва 19,6%.

Мономерният лог ранк анализ показва, че нискодиференцираният карцином е с лоша прогноза за преживяемостта ($p < 0,001$).

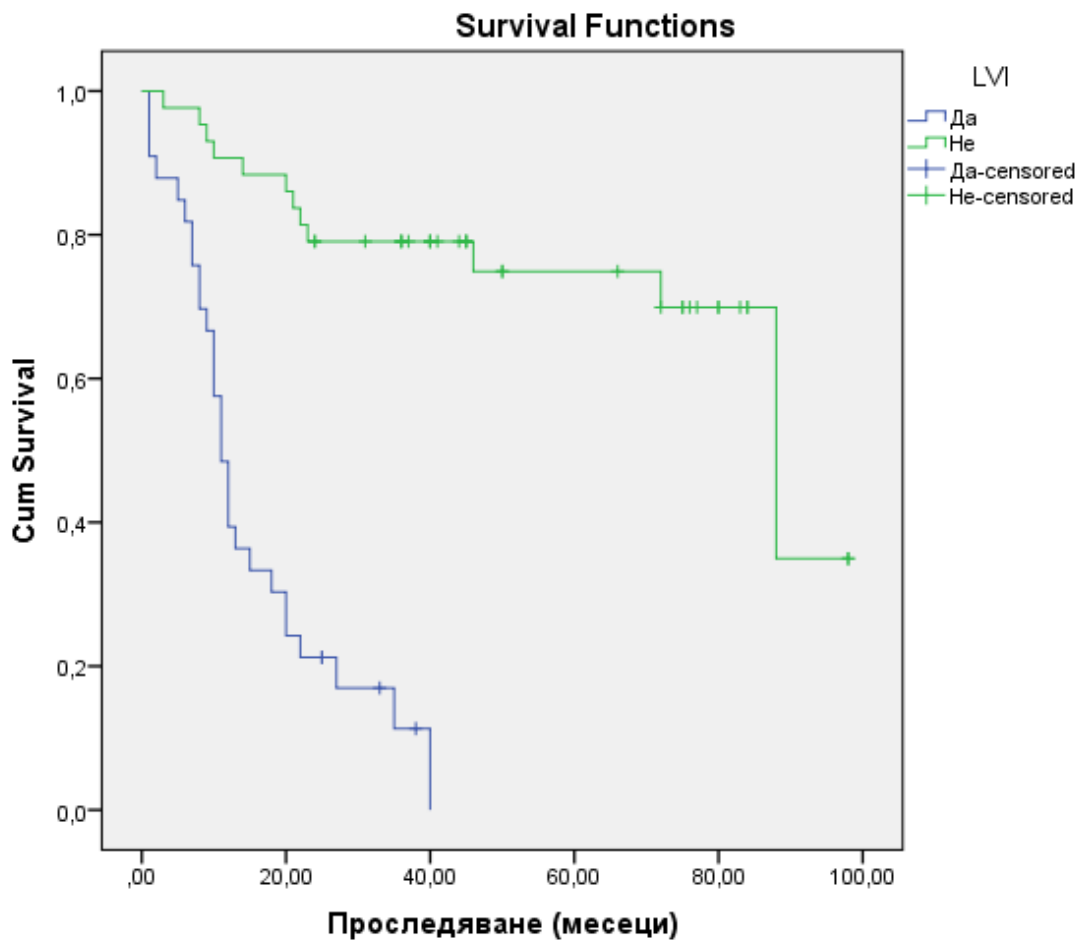
Направихме анализ на стадият и влиянието му по отношение на преживяемостта.



На графиката се вижда, че с увеличаването на T стадия преживяемостта намалява, като за T4 тя е 0% още малко след първата година. Към третата и петата година процента на преживяемост е значително по-нисък за T3 от този за пациентите с T1 и T2. Петгодишната преживяемост за T3 е малко под 40%. Статистическият ни анализ потвърди наблюдението като доказа, по-висок T

стадии е с по-лоша прогноза за преживяемостта към третата и петата година ($p = 0,005$).

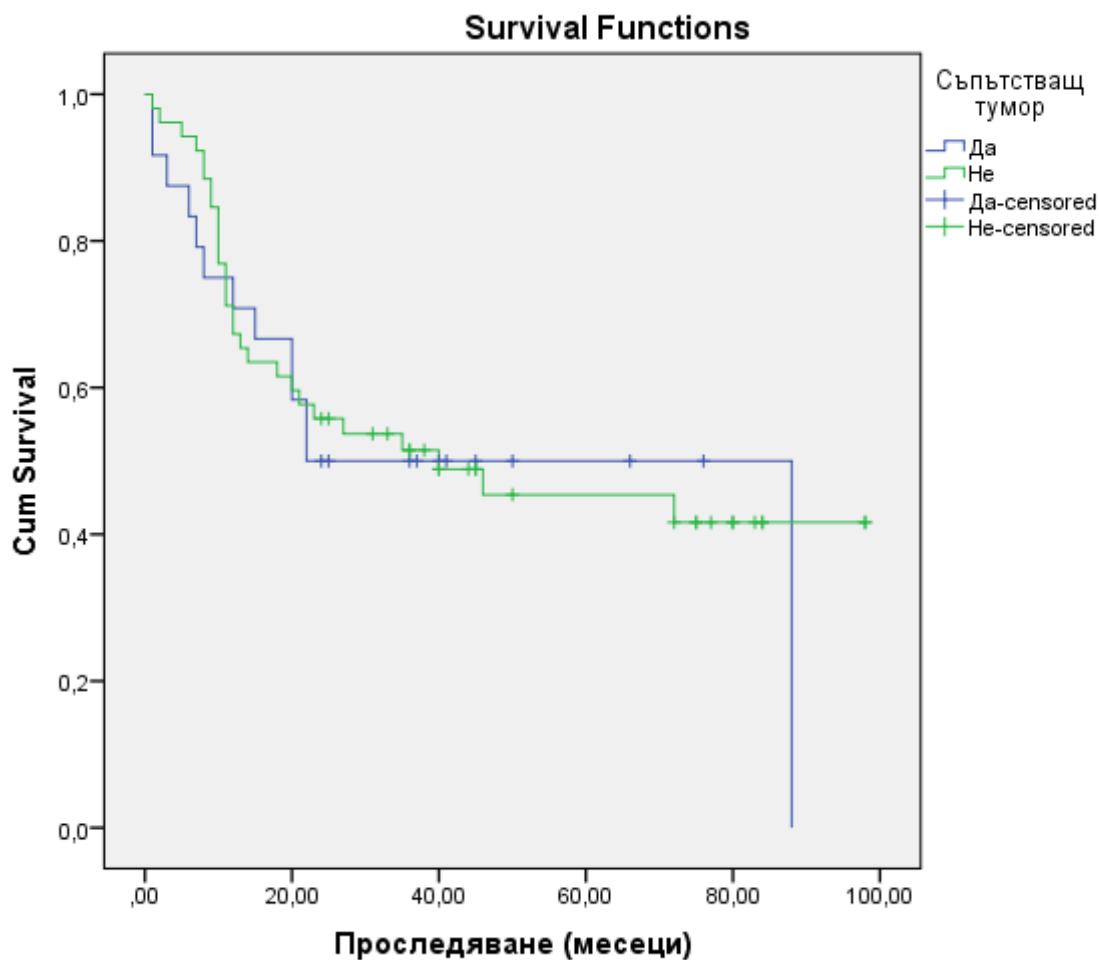
Проучването ни продължава с оценка на влиянието на лимфоваскуларната инвазия върху преживяемостта. Отново разделихме пациентите на две групи – със и без ЛВИ в хистологичният резултат.



На посочената графика се вижда ясно, че наличието на ЛВИ в хистологичният препарат е със значително по-лоша прогноза, показвайки стойности от 0% още малко след третата година, сравнено с почти 80% за контролната група в същият период. Към петата година се вижда, че няма

преживели от пациентите положителни за ЛВИ. Лог ранк тестът, който проведохме доказва хипотезата, че пациентите положителни за ЛВИ са с лоша прогноза по отношение на преживяемостта за третата и петата година ($p < 0,001$).

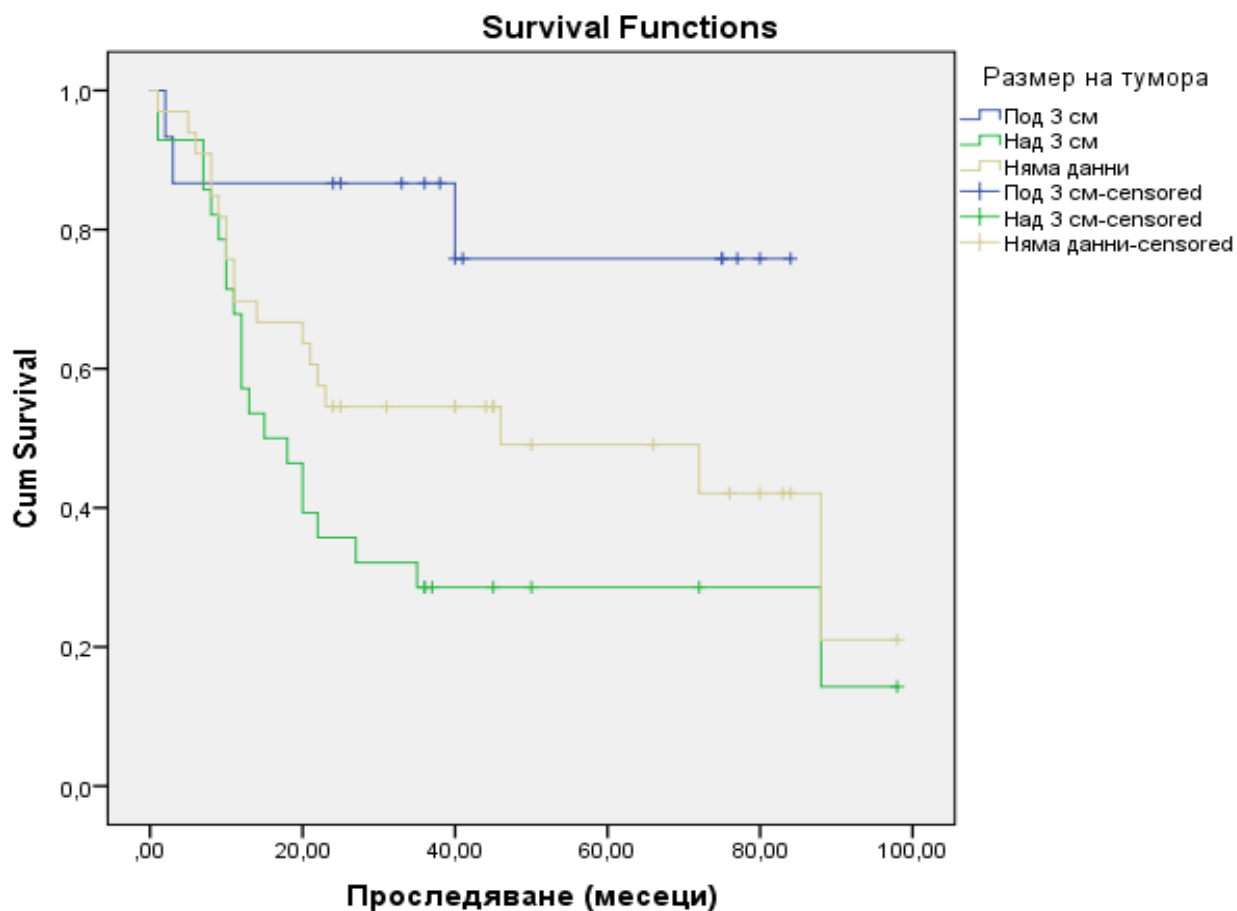
31,58% от пациентите бяха със история за предишен или съпътстващ немускулоинвазивен карцином на пикочния мехур.



На графиката се вижда, че към 36-и и 60-и месец (трета и пета година) не се вижда значителна разлика в преживяемостта за двете групи пациенти. Резултатът се потвърждава от статистическият анализ, където се вижда, че историята за немускуло инвазивен карцином на пикочния мехур или

наличието на съпътстващ такъв при пациентите оперирани по повод на уротелен карцином на ГПП **не** показва влияние върху преживяемостта ($p = 0,756$).

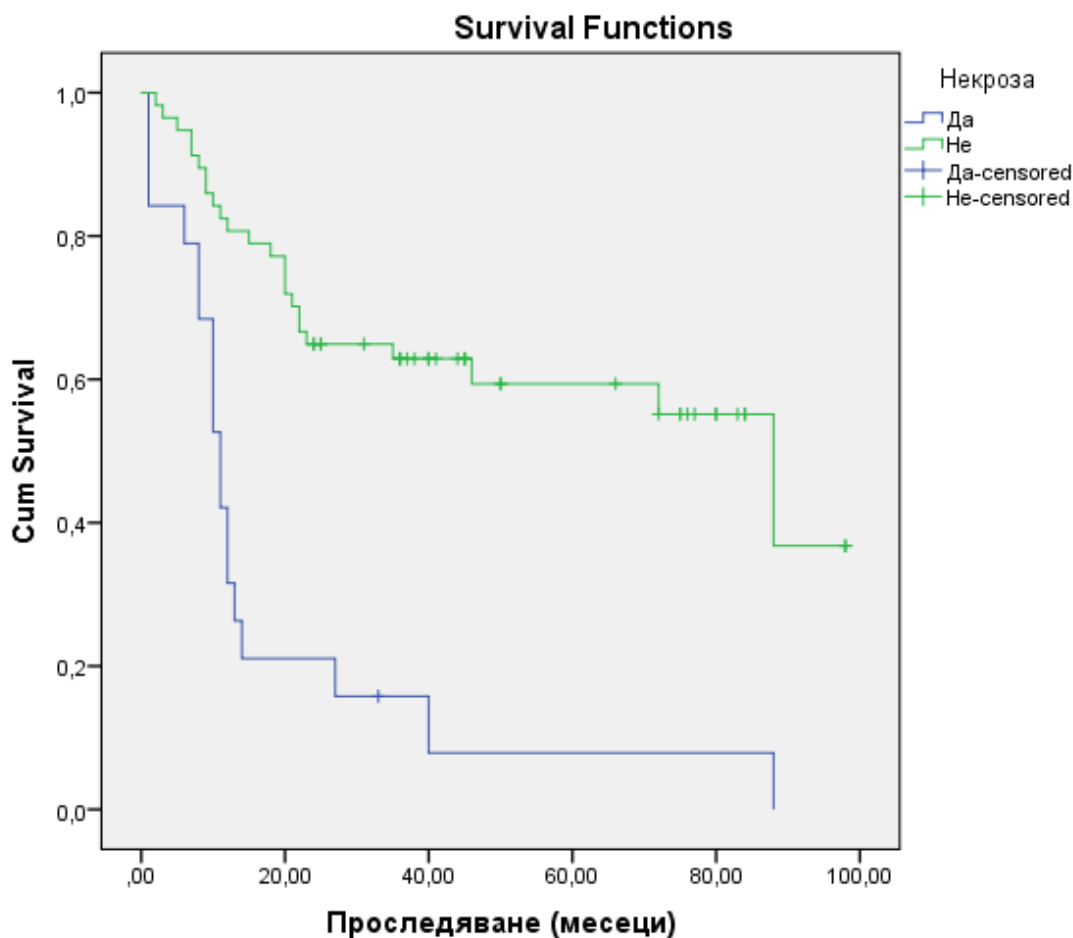
За съжаление достатъчно информация за размера на тумора намерихме за 56,58% (43-ма) от изследваната група. Това ни накара да отделим групата, в която размерът на тумора ни е известен и допълнително да я разделим на две групи – на такива с диаметър на тумора съответно под и над 3 см.



На графиката се вижда, че въпреки по-малкият общ брой случаи пациентите с диаметър на тумора под 3 см показват значително по-висока преживяемост от

тези с диаметър над 3 см за третата и петата година. Лог ранк тестът, който проведохме, доказва хипотезата, че по-големите тумори са с по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта ($p = 0,012$).

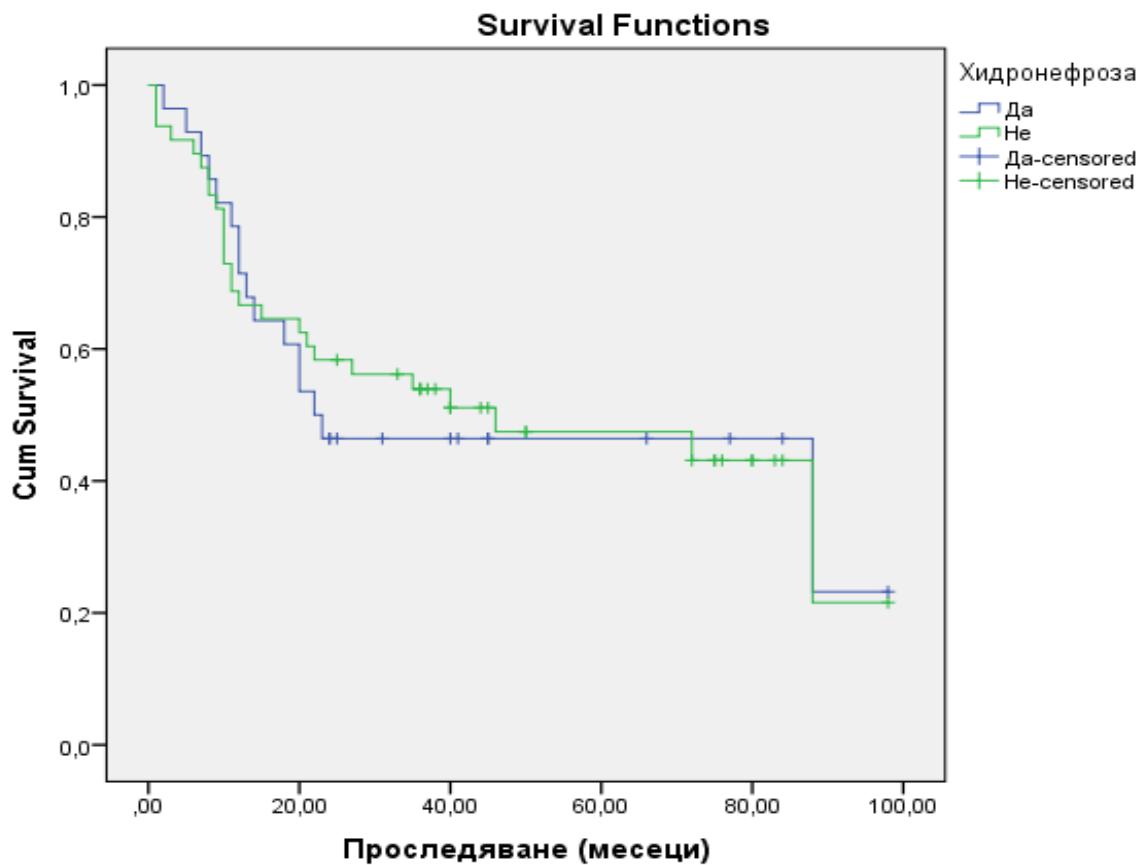
Анализът ни продължава с оценка на влиянието на наличието полета на некроза в над 10% от хистологично изследваният материал.



Графиката илюстрира лошата прогностична стойност на некрозата на тумора върху общата преживяемост като още малко след първата година едва малко над 20% от пациентите с некротични полета в хистологичният препарат са преживели сравнено с почти 90% от пациентите без данни за некроза за същия период. Тенденцията продължава за третата и петата година, където

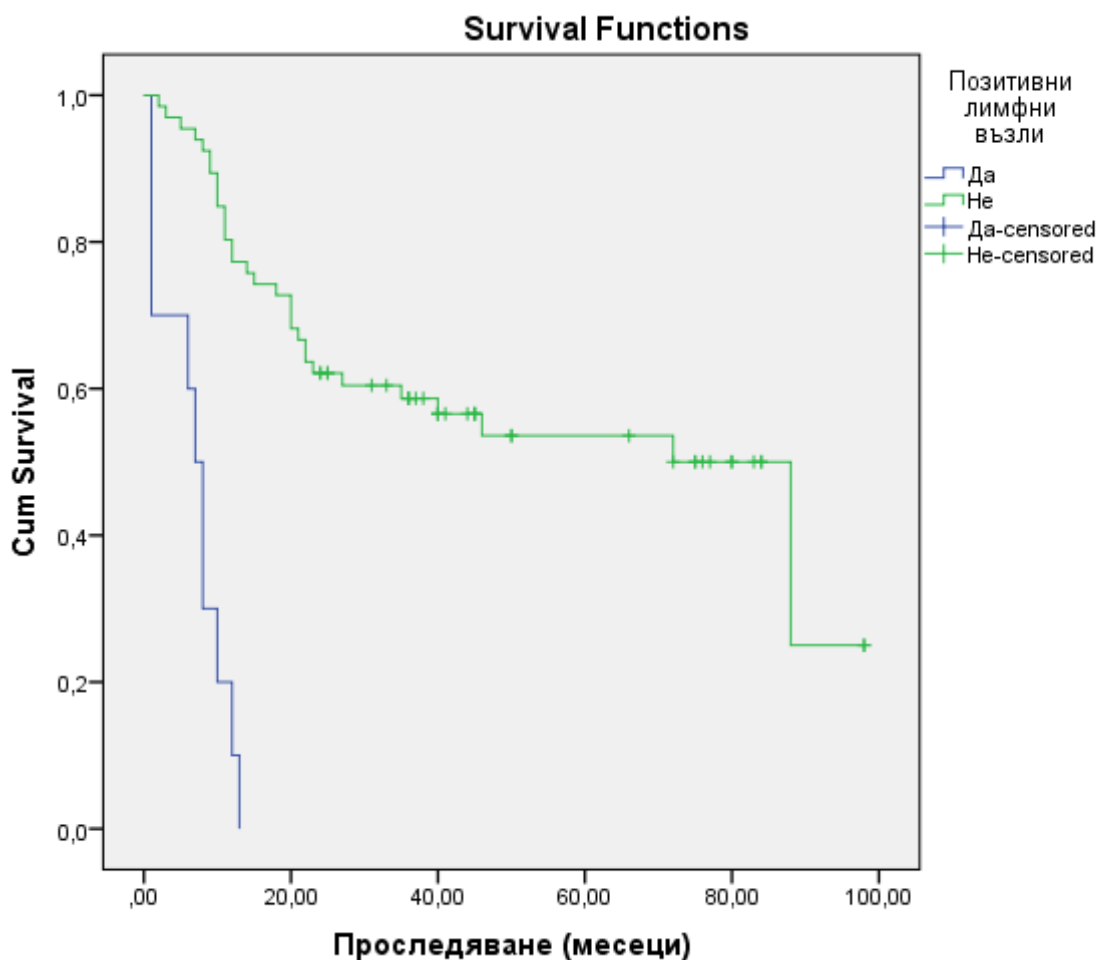
преживелите са под 10%. Хипотезата, че наличието на некротични полета в хистологичният материал оказва лоша прогноза върху преживяемостта се потвърди от направения лог ранк ($p < 0,001$).

В нашата серия доказахме наличие на хидронефроза предоперативно при 27 пациента (35,5%). Разделихме пациентите на две групи в зависимост от това дали имат или не хидронефроза на засегнатият бъбрек и направихме оценка на хипотезата, че пациентите с хидронефроза са с по-лоша прогноза от тези без.



На направената графика се вижда, че двете групи нямат значителна разлика в преживяемостта за третата и петата година. В края на нашето проучване живи са били съответно 57,1% и 54,2% от пациентите със и тези без данни за хидронефроза предоперативно. Проведеният лог ранк тест за оценка на хипотезата доказва, че наличието на хидронефроза в изследваната от нас група не е било от значение за преживяемостта ($p = 0,842$).

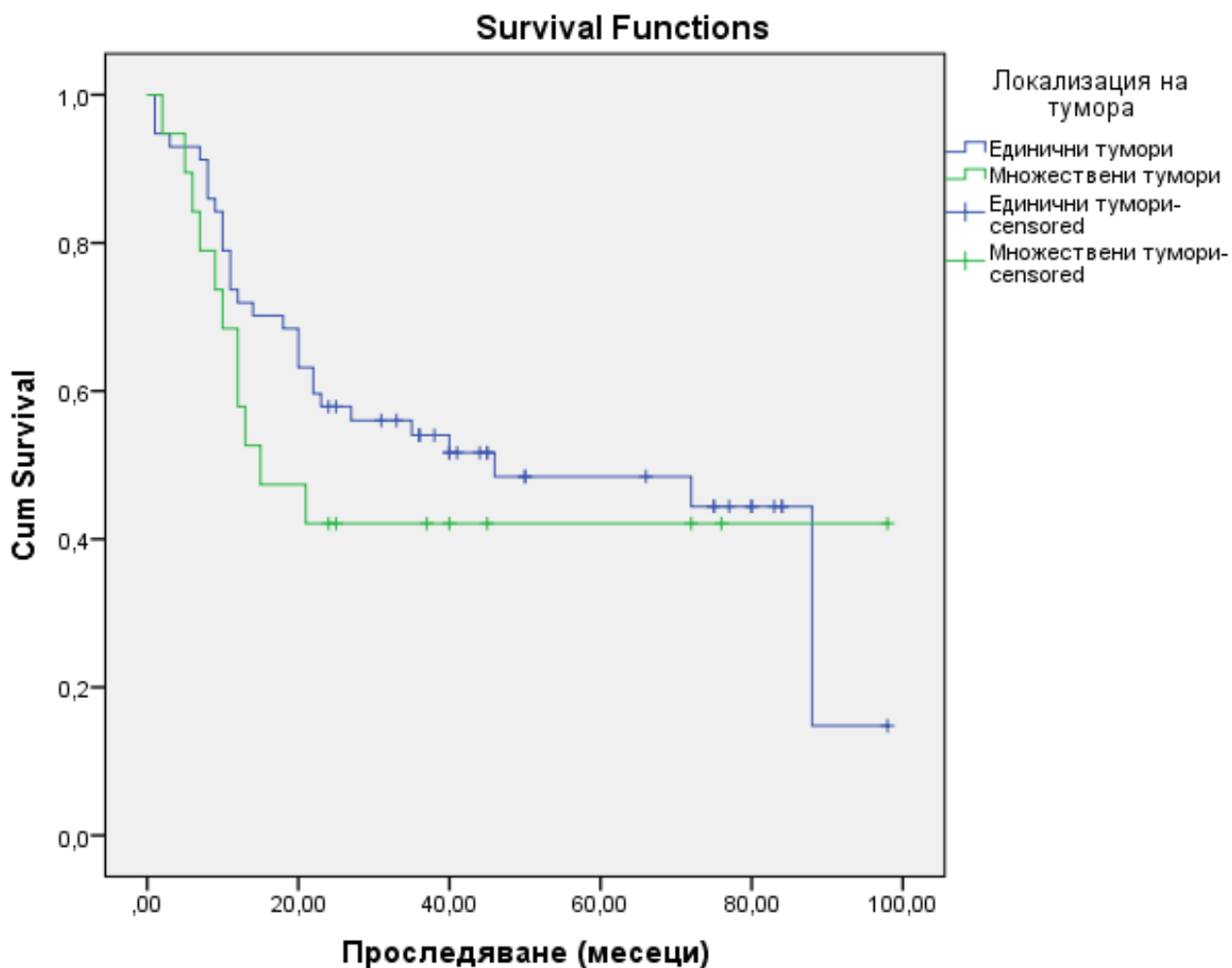
Направихме анализ на влиянието на наличието на на позитивни лимфни възли към момента на поставяне на диагнозата или при хистологичното изследване.



Проведеният анализ показва недвусмислено, че наличието на позитивни лимфни възли е лош прогностичен признак с под 10% преживели първата година и на практика никои не е преживял две години. Това ясно е илюстрирано на горната графика, а проведеният лог ранк тест потвърди хипотезата ($p < 0,001$).

За проверка на хипотезата, че пациентите с множествени тумори са с по-лоша прогноза от тези с единични разделихме отново пациентите на две групи. Резултатите са илюстрирани в следващата графика.

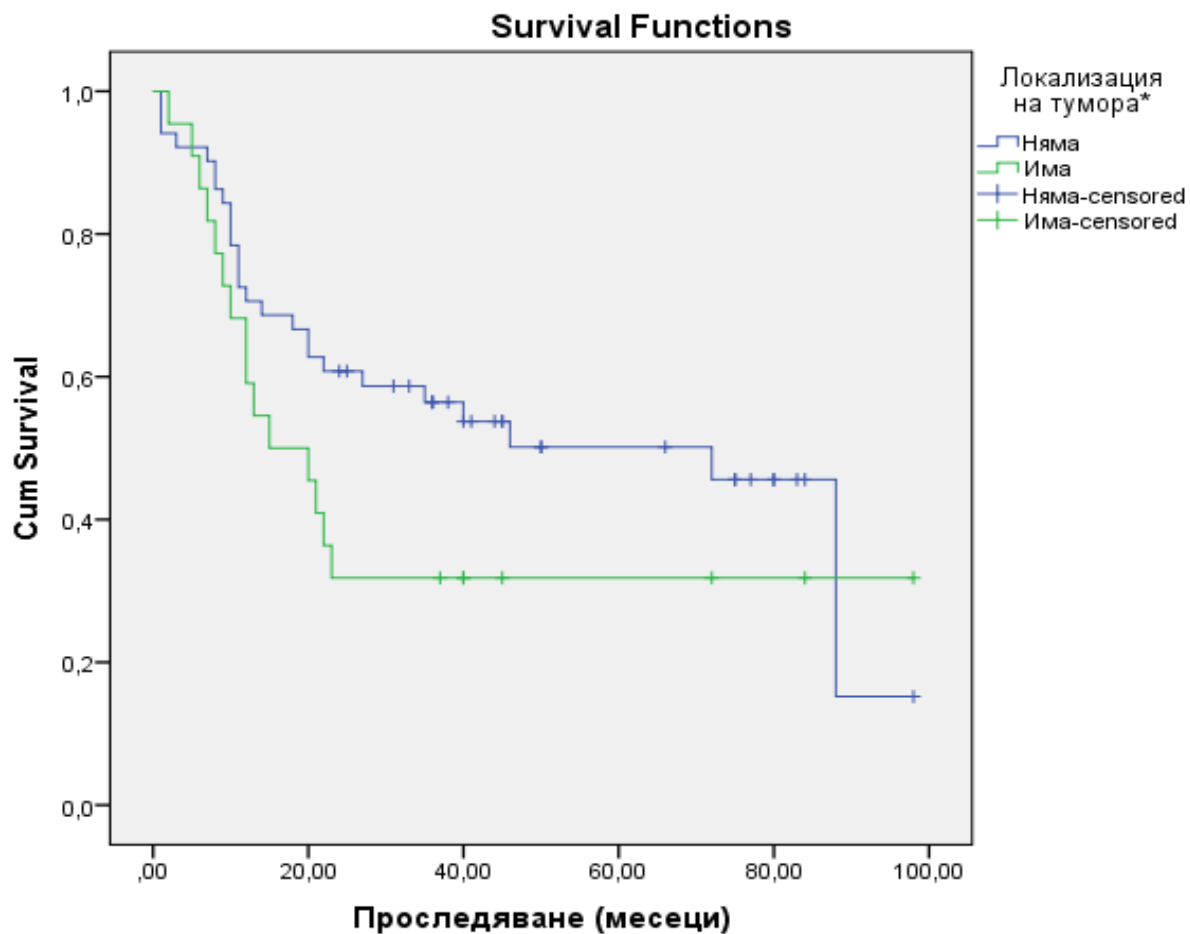
Локализация на тумора спрямо броя на засегнатите органи.



Вижда се, че макар през втората година преживяемостта да е малко по-добра при пациентите с единични тумори, към третата и петата година нещата се променят и разликата става статистически незначителна. Проведеният лог ранк не може да потвърди хипотезата ($p=0,475$), което ни кара да заключим, че в проследената група пациенти множествените тумори **не** са оказали влияние върху преживяемостта.

Наличието на тумор в уретера и независимото му прогностично значение оценихме като отново разделихме пациентите на две групи.

Локализация според наличието на тумор в уретера.



Вижда се, че към третата година процента на преживелите с тумор на уретера е по-ниска, като съответно е 31,6% и 58,1 %. За петата година разликата, обаче става по-малка, като към края на периода на периода на проследяване, разлика в преживяемостта на практика няма. Статистическият ни анализ също **не** позволи доказване на хипотезата ($p = 0,153$).

На следващата таблица показваме процентните разпределения на изследваните променливи спрямо преживяемостта към края на проучването.

Показател	Категория на показателя	Преживяемост	
		Починал	Жив
Пол	Мъж	67,3%	32,7%
	Жена	33,3%	66,7%
	Общо	55,3%	44,7%
Възраст	Над 65 г.	58,3%	41,7%
	Под и на 65 год.	52,5%	47,5%
	Общо	55,3%	44,7%
Грейдинг	G1	15,4%	84,6%
	G2	25,0%	75,0%
	G3,	80,4%	19,6%
	Общо	55,3%	44,7%
Стадий	T1	45,5%	54,5%
	T2	28,6%	71,4%
	T3	67,6%	32,4%
	T4	100,0%	0,0%
	Общо	55,3%	44,7%
LVI	Да	87,9%	12,1%
	Не	30,2%	69,8%
	Общо	55,3%	44,7%
Некроза	Да	94,7%	5,3%
	Не	42,1%	57,9%
	Общо	55,3%	44,7%
Съпътстващ тумор	Да	58,3%	41,7%
	Не	53,8%	46,2%
	Общо	55,3%	44,7%
Размер на тумора	Под 3 см.	20,0%	80,0%
	Над 3 см.	75,0%	25,0%
	Няма данни	54,5%	45,5%

	Общо	55,3%	44,7%
Позитивни лимфни възли	Да	100,0%	0,0%
	Не	48,5%	51,5%
	Общо	55,3%	44,7%
Хидронефроза	Да	57,1%	42,9%
	Не	54,2%	45,8%
	Общо	55,3%	44,7%
Локализация според броя на засегнатите органи	Единични тумори	54,4%	45,6%
	Множествени тумори	57,9%	42,1%
	Общо	55,3%	44,7%
Локализация според наличие на тумор в уретера	Няма	52,9%	47,1%
	Има	68,2%	31,8%
	Общо	57,5%	42,5%

Като обобщение чрез методиката лог ранк и Каплан-Майер доказахме прогностичното значение на възраста (в години и по групи), мъжкият пол, стадият, грейдинга, LVI, некрозата, размера на тумора, и наличието на позитивни лимфни възли. Тъй като това е моновариационен анализ значението на всяка от тези променливи е независимо от това на останалите. За да оценим влиянието на тези променливи като връзка с останалите подложихме променливите на мултивариационен анализ. Това направихме с помощта на регресионен модел на Кокс, представящ в ролята на зависима променлива вероятността за настъпване на смърт на пациент в зависимост от значенията на променливите възраст (в години и по групи), пол, стадий, грейдинг (2 категории), LVI, некроза, съпътстващ тумор, размер на тумора, наличие на позитивни лимфни възли и на хидронефроза. Изборът на определящи променливи (фактори) става по метода на последователното включване, който отчита приноса към обяснителната способност на модела при включването на дадена променлива и в зависимост от величината на този принос, определя дали да я включи при по-нататъшния анализ. Накрая остават само тези променливи, чийто принос за обяснителната способност на

модела се е оказал статистически значим (тези променливи, които оказват статистически значимо влияние върху вероятността за настъпване на смърт). Тук тълкуването на резултатите става по отношение не на самите коефициенти, а по отношение на т. нар. съотношение на рисковете (hazard ratio; relative risk), които се явяват експоненциал на стойността на съответния коефициент. По тях съдим с колко се увеличава рискът от смърт при преминаването от една категория на променливата в друга. В таблицата са поместени резултатите от анализа.

Определящ показател	Стойност на коефициента	p-value	Съотношение на риска	Доверителен интервал на съотношението на риска (95%)	
				Долна граница	Горна граница
LVI	1,504	<0,001	4,500	1,932	10,479
Позитивни Лимфни възли	1,581	<0,001	4,860	2,105	11,224
Грейдинг (2 категории)	1,553	0,006	4,727	1,572	14,211

Дадени са стойностите на коефициенте, като е оценена и статистическата им значимост (p-values). В четвъртата колона са поместени съотношенията на рисковете за всяка променлива. Стойността за LVI в размер на 4,500 дава основание да твърдим, че рискът от смърт при пациентите с LVI спрямо този при пациентите без LVI, е 4,5 пъти по-висок. За пациентите, при които са наблюдавани позитивни лимфни възли спрямо тези, при които такива не са наблюдавани, този риск е оценен като 4,86 пъти по-висок. При пациентите от група G3 (High grade) рискът от смърт е 4,727 пъти по-висок от този при пациентите от група G1 (Low grade). В последните две колони са дадени доверителните интервали на рисковите съотношения.

Проведеният анализ показва, че изброените три променливи имат **независимо** значение и тяхното наличие **само по себе си** е с неблагоприятно значение върху прогнозата, без да се налага оценката им в комбинация с други показатели.

За да обясним това анализирахме наличието на корелации (връзки и зависимости) между променливите. Той е извършен на базата на

p-values	Пол	Грейдинг	T Стадий	LVI	Некроза	Съпътстващ тумор	Преживяемост	Размер на тумора	Хидронефроза
Възраст	0,673	0,556	0,927	0,684	0,308	0,145	0,317	0,217	0,732
Пол		0,057	0,325*	0,022	0,333	0,069	0,004	0,033*	0,333
Грейдинг			0,250*	0,000	0,002	0,250	0,000	0,011	0,476
T Стадий				0,002*	0,000*	0,029*	0,022	0,300*	0,333
LVI					0,000	0,834	0,000	0,087	0,377
Некроза						0,254	0,000	0,077*	0,099
Съпътстващ тумор							0,715	0,546*	0,554
Преживяемост								0,001	0,801
Размер на тумора									0,348

статистическата теория за изводи и заключения и в частност на методите за статистическа проверка на хипотези. В зависимост от скалите, на които са измерени изследваните променливи, са приложени подходящи тестове (Хи-квадрат на Пирсън, Т-тест на Стюdent и Ф-тест на Фишер). В таблицата по-горе, са представени р-стойностите на всеки един от тестовете.

От проведените анализи се вижда, че:

- Мъжкят пол се асоциирал по-често с лимфоваскуларна инвазия ($p = 0,022$);

Пол	Положителни за ЛВИ
Мъже	26/49 – 53,06%
Жени	6/27 – 22,2%

- Нискодиференцираният карцином е асоцииран с лимфоваскуларна инвазия ($p < 0,001$);

Грейд	Положителни за ЛВИ
G3	30/46 – 65,2%
G1-G2	3/30 – 10%

- Нискодиференцираният карцином се асоциира с некроза ($p = 0,002$);

Грейд	Наличие на некроза
G3	18/46 – 39,1%
G1-G2	1/30 – 3,3%

- Некрозата се е асоциирала с лимфоваскуларна инвазия ($p < 0,001$);

ЛВИ статус	Наличие на некроза
Положителен	16/33 – 48,4%
Отрицателен	3/43 – 6,9%

- Туморите с диаметър над 3см са се срещали по-често в случаите с нискодиференциран карцином ($p = 0,011$);
- Туморът на уретера по-често е предизвиквал хидронефроза ($p = 0,001$).

Съпътстващ тумор или история за такъв открихме при 24-ма пациенти (31,57%). Рецидив на заболяването в пикочния мехур открихме при 17 души (22,36%). При 15 от тях открихме данни за предходна история на тумор в пикочния мехур.

Съпътстващ тумор в п.мехур	Рецидив след операцията
Да	15/17 – 88,23%
Не	2/60 – 3,3%

Вижда се, че пациентите с рецидив в пикочния мехур са били по-често с история за съпътстващ карцином на пикочния мехур ($p < 0,001$).

Изследвани връзки	p-value
Хидронефроза/Тумор в уретера	0,001
Съпътстващ тумор/Рецидив в мехура	0,000
Оперативен достъп/Продължителност на операцията	0,005
Оперативен достъп/Кръвозагуба	0,000
Оперативен достъп/Преживяемост	0,571*
Оперативен достъп/Ранни усложнения	0,686*
Оперативен достъп/Болничен престой	0,403
Размер на тумора/Т Стадий	0,300*
Тумор в уретера/Рецидив в мехура	0,010* (значима връзка, но нарушено изискване на анализа)
Т Стадий/Клинична симптоматика	0,785*

От проведеният анализ можем да обобщим прогностичното значение на отделните фактори в следващата таблица:

Фактори с негативна прогноза	Фактори с благоприятно значение
Лимфоваскуларна инвазия*	Високодиференциран карцином
Позитивни лимфни възли*	Стадий Т1
Нискодиференциран карцином*	Размер на тумора под 3см
Стадий Т3/Т4	Женски пол
Некроза в над 10% от препарата	
Размер на тумора над 3см	
Мъжки пол	

Пояснения към таблицата и интерпретиране:

- * - независим прогностичен фактор;

- *Останалите фактори не следва да се интерпретират ако се явяват самостоятелно, а само в комбинация с други, така например женски пол не е с благоприятна прогноза ако се асоциира с некроза или напреднал стадий. Обратното важи също – при тумор над 3 см и високодиференциран карцином, размерът би могъл да загуби значението си като негативен прогностичен фактор.*

Обсъждане

Въпреки множеството проучвания в световен план, уротелният тумор в горните пикочни пътища остава рядко заболяване и знанията ни за него се базират основно на ретроспективни проучвания като нашето. Макар със сравнително ниски нива на доказателственост, тези изследвания лежат в основата на правилата за добра медицинска практика на Европейската Урологична Асоциация по отношение на УТГПП.

В литературата делът на участието на горните пикочни пътища при уротелния карцином възлиза на 5-10%, като другите 90-95% са за туморите на пикочния мехур (Munoz JJ et al. 2000). При анализ наличните ни данни за всички тумори на уротела за периода 2009 – 2013 година се установи, че в клиниката по урология са оперирани 392 болни, от които с тумор в пикочния мехур са били 354 болни или 90,31% и 38 с уротелен тумор в горните пикочни пътища или 9,69%, което отговаря на литературните данни.

Известно е още, че по отношение на туморите на бъбреците уротелният карцином отговаря за 5-10% от случаите, като бъбречноклетъчният карцином се среща в над 90%. Останалите хистологични варианти се срещат в по-малко от 1%. (Панчев П, 1997, 2000) Според наличните данни за периода 2008 – 2011 в клиниката по урология на УМБАЛ „Александровска“ са оперирани 546 пациента с паренхимни бъбречни тумори и 34 пациента с тумори на уротела на горни пикочни пътища. Процентът на уротелните тумори спрямо паренхимните за целият изследван период е средно 5,86%, което отговаря на литературните данни.

В изследваната от нас група пациенти не окрихме болни с данни за ендемична нефропатия или за такива произхождащи от ендемични селища.

По отношение на страна на засягане не успяхме да открием достатъчно данни в литературата за изследваният от нас проблем. Открихме такива за паренхимните тумори, при които разпределението е приблизително 50%/50% (Панчев П., Канд. дис., 1994). В нашето проучване разпределението е също 50%/50%, с което можем да заключим, че не се наблюдава превес на засегнатата страна.

От достъпната ни литература не открихме данни за честотата на придружаващите заболявания при УТГПП. Подобно на проучванията за другите бъбречни тумори (Панчев П., 1997, 2000) и в нашето проучване най-често се е срещала хипертонията, която е установена в 38,16% от случаите. Второ място по честота заема исхемичната болест на сърцето (ИБС), която е водещото придружаващо заболяване в 15,79% от случаите. Захарният диабет заема трето място с 14,47%, от които трябва да се отбележи че в 9,21% е бил в комбинация с артериална хипертония. При един пациент е установена хронична бъбречна недостатъчност вследствие на която е провеждал дългогодишно диализно лечение.

Данните за разпространението на кръвните групи от системата АВО към имунохематологичната лаборатория на ВМА за 2012 г показват следното разпределение за нашата страна: А – 43,2%, В – 16,11%, 0 – 32,6%, АВ – 8,1%. В нашето проучване тези данни са: А – 36%; В – 18,67% , 0 – 40% , АВ – 5,33%. Както се вижда макар с незначителни отклонения, съотношението е запазено и е сравнимо с данните за Българската популация. С това можем да заключим, че никоя кръвна група не превалира при УТГПП.

Важна информация дават данните от световната литература по въпросите на клиничната симптоматика. Повечето автори поставят хематурията в 80 – 85% от случаите, като безсимптомно протича в едва 4%. Резултатите от нашето проучване са съпоставими с повечето световни данни.

Хематурията се е срещала в 88,16% от всички проследени, като в 59,21 % била единствен симптом, а в останалите случаи е била асоциирана с болка. Само в 2,70% от случаите заболяването е протекло безсимптомно и е открито случайно. И при двамата пациенти, макар туморът да се окаже в напреднал стадий и с данни за инвазивен растеж, не беше предизвикал обтурация в пиелокаликсната система, което, вероятно беше позволило безболково протичане. Интересно а да се проследи асоциацията на симптоматиката със стадия. Доказахме, че дори в стадий Т1 100% от пациентите са имали хематурия, изразена в различна степен. Това показва огромното значение на този симптом за това заболяване. Макар да ни е известно, че е неспецифичен, в диференциално диагностичен план уролозите следва да не забравят възможността за УТГПП. С покачването на стадия се наблюдава увеличаване на честотата на болката като водещ симптом. Съответно за стадий Т1, Т2, Т3 и Т4 е както следва: 0%, 7,14%, 16,22% и 33,33%.

В проследената от нас серия от пациенти най-често използваното образно изследване е компютър – томографското с апликация на контрастна материя – в 90,79% от случаите. Макар използването на ехографията да е лесен и бърз метод за диагностика на обемзаемащи процеси в бъреците и уретера, в нашата изследвана група пациенти тя е била само помощно средство. Малигненият процес е доказван винаги с КАТ или ЯМР. Предимство на КАТ с използване на контрастна материя е извършването на КАТ – урография в хода на самата процедура. Това, от една страна представя състоянието на пиелокаликсната система и уретерите, а от друга, в последните години почти напълно е изместило венозната урография.

В нашето изследване установихме, че петгодишната преживяемост е 42,1%, а тригодишната - 51,3%. При съпоставка с повечето големи

проучвания (Roupret et.al 2010; Raman JD et.al 2007; Margulis V et.al. 2009), се вижда, че нашите резултати са по-лоши от повечето споменати в литературата, което можем да си обясним с факта, че в нашето проучване пациентите при поставяне на диагнозата са били в напреднал стадий – основно T3 и T4 – в над 51% от случаите, като в мускулно инвазивен стадий са били над 70%. Тъй като очевидно прогнозата при УТГПП е неблагоприятна и зависи от ранното диагностициране и последващото внимателно проследяване, се захем да проучим максимално връзката между биологията на тумора и ефекта върху преживяемостта, като съпоставим получените резултати с някои от най-големите съвременни проучвания по въпроса.

По отношение на стадия на тумора, повечето проучвания убедително показват, че с увеличаването му петгодишната преживяемост намалява като за T1 тя е до 90%, 40 – 47% за T3 и 0-19% за T4. (Roupret et.al 2010; Raman JD et.al 2007; Margulis V et.al. 2009). В нашето проучване петгодишната преживяемост беше 0% за T4 и малко под 40% за T3, което макар с леко влошени показатели спрямо литературните данни, като тенденция е съпоставимо с тях. Статистическият ни анализ доказва прогностичното значение на стадия при мономерния анализ, което се потвърди и при многомерният регресионен анализ, поставяйки го като независим фактор с прогностично значение заедно с лимфоваскуларната инвазия. Факт, който е доказан с множество мета анализи и е упоменат в правилата за добра медицинска практика на европейската асоциация по урология.

По отношение на милтифокалността в литературата съществуват данни, че множествени могат бъдат туморите в 7 – 19%, от случаите а с уретерна

локализация в 34 – 37%. (Yafi FA et al. 2013). Противоречиви са данните относно прогностичното значение на тези фактори. В споменатото проучване мултифокалното разпространение се е асоциирало с по-висока смъртност, а уретерната локализация не влияе на преживяемостта. Други проучвания показват, че тези фактори не влияят на прогнозата (Raman JD et al. 2010). В нашето проучване множествени са били туморите в 25% от случаите. В уретера са били 27,94%, от които с единствена локализация в уретера са били 7,89%. Данните ни се различават от посочените по някои показатели от литературата. От проведения статистически анализ показва, че макар през втората година преживяемостта да е малко по-добра при пациентите с единични тумори, към третата и петата година нещата се променят и разликата става статистически незначителна. Проведеният лог ранк не можа да потвърди хипотезата ($p=0,475$), което ни кара да заключим, че в проследената група пациенти множествените тумори не са оказали влияние върху преживяемостта. По отношение на уретерната локализация също не успяхме да открием влияние върху преживяемостта ($p = 0,153$), което може да обясним и донякъде със сравнително малкото самостоятелни тумори в уретера – 7,89%.

По отношение на възрастта не са публикувани много проучвания. Shariat et. al. със своята серия от 1453 пациента доказва, че по-високата възраст към момента на поставяне на диагнозата влияе негативно върху преживяемостта. Това най-често се отдава на промяната на биологичния потенциал на туморната клетка и намаляване на имунологично обусловените защитни механизми. От друга страна напредналата възраст сама по себе си не следва да се разглежда като противопоказание за радикално лечение, тъй като проучванията сочат, че много от пациентите биха удължили живота си ако бъдат оперирани (Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al.2013).

Статистическият ни анализ не откри статистическо влияние на възрастта върху преживяемостта ($p = 0,914$). В нашето проучване заболяването се е срещало най-често в шеста декада . В по-големите проучвания като най-честа се е срещало заболяването в седма декада, която при нас е на второ място в малко над 20% от случаите (Babjuk 2012). Тази разлика е възможно да се дължи на намалената средна продължителност на живота в нашата страна, сравнено с тази в останалите развити страни, откъдето е споменатото проучване.

Съотношението мъже към жени в нашата серия за изследваният период е 64,5%/35,5%, което е съпоставимо с резултатите на Lughezzani et.al. които правят анализ на влиянието на пола при 2903 (59.9%) мъже и 1947 (40.1%) жени. При провеждането на многомерен регресионен анализ те доказват, че полът не оказва влияние върху преживяемостта. Данните от мономерният ни анализ показват, че мъжкият пол е с по-лоша прогноза за преживяемостта като независим признак ($p=0,002$). Тази разлика можем да обясним с факта, че в нашата серия мъжкият пол се е асоциирал по-често с нискодиференциран карцином, който се е срещал много по-рядко при пациенти от женски пол. При извършеният от нас, обаче регресионен анализ, доказахме, че полът губи значението си за прогнозата – факт, който освен в споменатите проучвания се доказва и от други автори като Shariat et.al.(2007), който проучва влиянието на пола при 754 души с УТГПП. Наблюдението ни за корелацията между женският пол и високкодиференцираният карцином съвпада също с данните в горепосоченото проучване.

Степента на хистологична диференциация е основен прогностичен фактор в редица проучвания. (Margulis et al.2009) Един от най-големите мета-анализи на над 6000 души проведен през 2014 от Thomas Seisen et.al. доказват високкодиференциран карцином в 23% от случаите. В различните проучвания този показател варира 20 – 44% (Saito et.al 2007). В нашето проучване

високодиференцираният карцином се е срещал в 34,21% от случаите, което е съпоставимо с литературните данни. Влиянието на хистологичната диференциация върху ракови специфичната и общата смъртност е добре известно и документирано в литературата (Stewart GD et.al 2005, Perez – Montiel et.al., 2006). Нашето проучване също доказва прогностичното значение на грейдинга. Към края на периода на проследяване 84,6% от нашите пациенти с високодиференциран карцином бяха живи, сравнено с тези с нискодиференциран карцином преживяемостта, на които беше едва 19,6%. Мономерният лог ранк анализ, който проведохме показва, че нискодиференцираният карцином има лошо прогностично значение за преживяемостта ($p < 0,001$). Това наблюдение може да се обясни с факта, че нискодиференцираният карцином в нашата серия се асоциира много по-често с лимфоваскуларна инвазия и некроза – фактори с негативно прогностично значение.

Влиянието на лимфоваскуларната ивазия на карцинома е добре документирано в световната литература включително и с мета анализи (Kim DS et.al 2010; Hong B et.al.2005; Saito K et al 2007; Bolenz C et al.2009). В някои от по-старите проучвания честотата на ЛВИ възлиза средно на малко над 20%, но в споменатото проучване на Saito K et al тя е доказана в 42,2%. В нашето проучване честота на този показател е била 43,42%, което съвпада със по-съвременните данни в литературата. Това би могло да се обясни, донякъде свключването на показателя в стандартните хистологични протоколи в световен план, от една страна и от друга в превалирането на пациенти в стадии Т3 – Т4, което в нашата серия е било в 52,62% от случаите. Освен със стадия, в нашето проучване доказахме връзка между ЛВИ и други фактори с негативен прогностичен ефект като ниска туморна диференциация и некротични полета. Статистическият ни моно и многомерен анализ

потвърдиха световните данни за прогностичното значение на показателя, които заедно с хистологичната диференциация са водещи прогностични фактори. Нашето проучване доказва 4,5 пъти увеличаване на риска от смъртност в рамките на пет години при пациентите положителни за ЛВИ ($p < 0,001$; HR = 4,5, доверителен интервал 1,932 – 10,479).

Наличието на туморна некроза е белег за агресивен ход на туморния процес. Въпреки това в световната литература има ограничено количество информация за оценка на този показател при пациенти с УТГПП. Langner et al. (2006) прави проучване при 268 пациенти, където открива некроза в над 10% от препаратата в 18,7% от пациентите. Zigeuner R et al. (2010) провежда голямо многоцентрово проучване на 1425 пациента като доказват туморна некроза в 25,5% от случаите. Резултатите се доказават и Simone et al. (2009). Всички споменати проучвания показват, че наличието на туморна некроза е показател с лошо прогностично значение за ракови специфичната и общата смъртност. Нашето проучване доказва наличието на туморна некроза в 25% от случаите, което съвпада със световните данни. Статистическият ни анализ показва също, че още малко след първата година, малко над 20% от пациентите с некротични полета в хистологичният препарат са преживели сравнено с почти 90% от пациентите без данни за некроза за същия период. Тенденцията продължава за третата и петата година, където преживелите са под 10%. Проведеният лог ранк тест показва лошото прогностично значение на показателя ($p < 0,001$), което съвпада с данните от световната литература. С извършване на хи-квадрат тест доказахме, че некрозата се е срещала предимно при случаи положителни за ЛВИ.

Размерът на тумора и неговото влияние върху преживяемостта е изследвано в малък брой публикации. В достъпните ни данни

прогностичното влияние на размера е проучено в зависимост от диаметър под или над 3 см, какъвто подход избрахме и ние. В своята серия от 162 пациента Simone и сътр. (2009) доказва, че размер по-голям или равен на 3см е лош прогностичен белег. Данните са потвърдени в проучванията на Shimamoto и сътр. (2013). В нашето проучване имахме достъпна информация за размера при 56,58% (43) от случаите. Въпреки по-малкият брой случаи успяхме да проведем статистически анализ, който показва, че пациенти с диаметър на тумора под 3 см показват значително по-висока преживяемост от тези с диаметър над 3 см за третата и петата година. Лог ранк тестът, който проведехме, доказва хипотезата, че по-големите тумори са с по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта ($p = 0,012$). Важно е да отбележим, че това може да се обясни донякъде с проведенният хи квадрат тест, който показва, че размери на тумора над 3 см са се асоциирали много по-често с хистологичната картина на нискодиференциран карцином ($p = 0,01$). С това можем да обясним по-лошият и бърз клиничен ход на заболяването при тези пациенти.

Хидронефрозата е добре известен негативен фактор за прогнозата при тумори на пикочния мехур. По отношение на УТГПП, обаче съществуват противоречиви данни за влиянието ѝ. Vozzini и сътр.(2013) провеждат голямо френско многоцентрово кохортно проучване с 401 пациента, като доказват хидронефроза в 17,7% от случаите. При проведените от тях моно и много мерни анализи, доказват, че хидронефрозата няма влияние върху раково специфичната и общата преживяемост ($p=0.86$). В друго голямо проучване с 865 пациенти се откриват данни за предоперативна хидронефроза в 50% от случаите (T. Seisen et al. 2015). В други проучвания честотата е била 37% и е белег за инвазивен процес с неблагоприятна прогноза (Ng SK et al., 2011). Всички споменати серии асоциират хидронефрозата със засягане на уретера.

В нашата серия доказахме наличие на хидронефроза предоперативно при 27 пациента (35,5%), което е съпоставимо с повечето проучвания. В края на нашето проучване живи са били съответно 57,1% и 54,2% от пациентите със и тези без данни за хидронефроза. Проведеният лог ранк тест за оценка на хипотезата доказва, че наличието на хидронефроза в изследваната от нас група не е било от значение за преживяемостта ($p = 0,842$). Проведеният от нас хи тест за корелации доказва, че хидронефрозата се е асоциирала много по-често при пациенти със засягане на уретера ($p = 0,001$), което също отговаря на литературните данни.

По отношение на хирургичното лечение, най-често е използван единичният достъп, описан от нас като модифициран достъп по Пресман – при 44-ма пациенти или в 57,89% от случаите. След него се нарежда комбинираният достъп – лумботомия и последващ параректален разрез – в 23,68% от случаите. В 11 от случаите е извършена горна трансверзална лапаротомия.

В пет от случаите е използван единствено параректален достъп за достъп до дисталната част и перивезикалното пространство. Същият е използван за органосъхраняваща операция при специални индикации – единият от пациентите е бил с нефроуретеректомия от другата страна. Двама са били с увредена бъбречна функция на другият бъбрек. При другите двама операцията е била използвана като диагностично и терапевтично средство при пластика на уретера със хистологични данни за уротелен карцином. За съжаление двама от пациентите са отпаднали от проследяването. При другите трима не се откриха данни за рецидив в горните пикочни пътища при проследяването.

За целите на нашето проучване решихме да сравним другите три достъпа предоставящи възможност за радикално лечение – лапаротомията,

двойният достъп и модифицираният достъп по Пресман (МДП). Поради специфичните индикации, малкият брой случаи и ограничените възможности за радикално лечение решихме да изключим параректалният достъп от сравнителния анализ.

По отношение на времетраенето средното оперативно време е било 191 минути. Анализът ни показва, че модифицираният достъп показва средни стойности на продължителността на операцията по-ниски от другите два достъпа - 179 минути сравнено съответно с 217 и 220 минути за двойният достъп и лапаротомията. Като средно времетраене двойният достъп и лапаротомията нямат статистически и практически значима разлика (съответно 217 и 220 минути). Дисперсионният ни анализ потвърди тези наблюдения ($p = 0,005$). Ако оставим настрана статистиката, не трябва да се забравя, че с целите на онкохирургията не винаги е редно да се прави компромис от гледна точка на подобни фактори. В подобен контекст изборът на хирурга е водещ и неговата преценка за оптимална възможност за радикалност и абластичност може да наложи правенето на компромис от гледна точка на времетраене или постигане на по-добри козметични резултати.

По отношение на интраоперативната кръвозагуба дисперсионният ни анализ показва, че тя е била по-голяма при лапаротомията - средно над 800мл, сравнено съответно с 420 и 510 за единичния и двойният достъп. Това може лесно да се обясни с факта, че лапаротомията е била избрана в случаи на високорискови пациенти с големи тумори, съмнения за ангажиране на магистрални съдове или ангажиране на регионални лимфни възли. Именно при този достъп е и най-високата кръвозагуба – 1600мл. Поставяйки данните в този контекст отново виждаме, че оперативният достъп сам по себе си е малко вероятно да влияе върху кръвозагубата.

От гледна точка на настъпилите интраоперативни усложнения трябва да отбележим, че такива е имало само в 18,42% от случаите. Най-често в, 7,89% от случаите, това е било лезия на плеврата. Важно е да се отбележи че при 5-ма пациенти е наблюдаван кръвоизлив и се наложило поставянето на тампонада. Дисперсионният ни анализ не откри значима връзка между избраният оперативен достъп и настъпилите интраоперативни усложнения ($p = 0,396$).

Следоперативният период варираше от 5 до 32 дни, като средно за периода беше 12 дни. Трябва да се отбележи, че въпреки желанието на екипа ни да изписваме пациентите по-рано, административни изисквания от страна на националната здравноосигурителна каса за минимален болничен престой, в голяма степен възпрепятстваха това.

От гледна точка на настъпилите ранни постоперативни усложнения, такива се наблюдаваха само в 17,11% от случаите. Най-често се наблюдаваха септичните състояния с фебрилитет над 38°C – при 7 пациента. При трима бяха изолирани микроорганизми - *E. faecalis*, като в един от случаите беше в комбинация с *K. Pneumoniae*, изолирана от раневи секрет. Състоянието при всички пациенти беше овладяно с включване на подходяща антибиотична терапия. При един пациент се наложи реоперация поради продължаващо кървене, което не успя да се овладее с консервативни методи.

Съпътстващият мускулно неинвазивен карцином или наличието на предишен такъв е изследвано в ограничен брой проучвания. Milojevich et. al. (2013) прави проучване на 221 пациента с УТГПП и доказва, че той се е срещал в 28% от случаите. В последно време се проведе голям многоцентров мета анализ на T. Seisen (2015), наличие на съпътстващ тумор в пикочния мехур е открит при 1375 от изследваните 4805 пациента или в 29% от

случаите. В нашето проучване честотата беше 31,58%, което се доближава до данните в литературата. Споменатите проучвания показват, че туморът в мехура в стадий T1 не оказва влияние върху преживяемостта. От друга страна, обаче става ясно, че той е в пряка връзка с прогресията на заболяването от гледна точка на рецидив в пикочния мехур, както ще обясним по-долу. Нашият статистически анализ потвърди световните данни като доказва, че изследваният показател няма отношение към преживяемостта. ($p = 0,756$).

Ценни данни събрахме по отношение на проследяването на пациентите. Рецидив на заболяването в пикочния мехур открихме при 17 души (22,36%). В един споменатите мета анализи (T. Seisen ,2015) в проследените 17 серии рецидив след нефроуретеректомия е имало в между 21,5 – 46,9% от случаите. Това прави нашите резултати съпоставими с литературните данни. От голямо значение са изводите на авторите относно повишеният риск от рецидив на заболяването при наличие на съпътстващ карцином на пикочния мехур. Отново данните ни съвпадат с цитираните в литературата ($p < 0,001$). Всичко това означава, че макар наличието на съпътстващ тумор на пикочния мехур да няма влияние върху прогнозата и преживяемостта, същият е от голямо значение за прогресията и рецидивирането на заболяването в пикочния мехур. Това показва нуждата от по-внимателно проследяване при тези пациенти.

Данните в литературата относно локалното авансиране на процеса са красноречиви относно прогнозата, като позитивните лимфни възли са белег за авансирал процес. Въпреки това липсват убедителни данни относно ползите от рутинно прилагане на лимфна дисекция при пациентите с УТГПШ, освен за целите на стадирането. Едва в последните години се появиха няколко проспективни проучвания при тази група пациенти с начални данни за

възможностите за адювантно лечение при пациентите с локално авансирал карцином.

Проведеният от нас анализ показва недвусмислено, че наличието на позитивни лимфни възли е лош прогностичен признак с под 10% преживели първата година и на практика никой не е преживял две години. Проведеният лог ранк тест потвърди хипотезата ($p < 0,001$).

Изводи

1. Изводи, касаещи демографската структура, разпространението, клиничните характеристики и диагностиката на пациентите с уротелни тумори на горни пикочни пътища:

- В проследената от нас група от пациенти с УТГПП не се наблюдава ендемизъм;
- Заболяването се среща по-често при мъже;
- Най-често се среща в шеста декада от живота;
- Среща се с еднаква честота от двете страни;
- Най-често се среща в пиелона;
- Най-чест е нискодиференцираният карцином, като ролята на умеренодиференцираният е минимална;
- Заболяването се диагностицира и лекува в напреднал стадии – Т3;
- Най-честото придружаващо заболяване е артериалната хипертония;
- Хематурията е водещ симптом и се наблюдава независимо от стадия;
- Болката увеличава честотата си като водещ симптом с увеличаване на стадия;
- Заболяването най-често се диагностицира с КАТ и ЯМР.

2. Изводи, касаещи оперативното лечение и усложненията:

- Оперативните достъпи за нефроуретеректомия са: комбиниран достъп (лумботомия и параректален разрез), единичен (модифициран достъп по Пресман) и горна трансверзална лапаротомия;
- Модифицираният достъп по Пресман се характеризира с по-кратко средно времетраене;

- Оперативният достъп няма отношение към интра и постоперативните усложнения;
- Горната трансверзална лапаротомия е метод на избор при лечение на високо рискови пациенти, и съмнения за локално авансиране на процеса и ангажиране на съседни структури;

3. Изводи касаещи проследяването и прогностичното значение на клиникопатологичните характеристики при пациенти с УТГПШ:

- Петгодишната преживяемост е 42,1%, а тригодишната – 51,3%
- Факторите, оказващи негативно прогностично влияние върху преживяемостта, са: мъжкият пол, нискодиференцираният карцином, високият стадий, лимфоваскуларната инвазия, наличието на некроза, размер на тумора над 3см и наличие на позитивни лимфни възли;
- Факторите, оказващи **независимо от останалите** негативно прогностично влияние, са само нискодиференцираният карцином, лимфоваскуларната инвазия и наличието на позитивни лимфни възли;
- Наличието на съпътстващ немускулноинвазивен карцином на пикочния мехур не оказва влияние върху преживяемостта, но е рисков фактор за рецидив в пикочния мехур и прогресията на заболяването;
- Наличието на множественост на уротелният карцином не оказва влияние върху преживяемостта, но наличието на тумор в уретера е рисков фактор за рецидив в пикочния мехур и прогресията и води до хидронефроза;

По-съществени приноси

1. Направено е ретроспективно и проспективно проучване на 76 пациенти, оперирани от нас по повод на уротелен карцином на горни пикочни пътища за периода от януари 2006 г. до януари 2014 г. в Клиниката по Урология към УМБАЛ "Александровска" . Събрана е база данни по редица показатели, които са основа за оценка на предоперативната диагностика, усложненията по време и след операцията, онкологичните резултати и преживяемостта.
2. Направен е сравнителен анализ между различните оперативни техники за нефроуретеректомия и връзката им с интра и постоперативните усложнения.
3. Направен е анализ на факторите, влияещи върху прогресията на заболяването, което би могло да подпомогне оптимизирането на постоперативният контрол и наблюдение.
4. Направен е статистически анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта, като резултатите са изведени в табличен вид, даващ възможност за максимално обективна оценка на прогнозата при оперираните болни.

Библиография

1. Доновски Л. Характеристика на туморите на горните пикочни пътища при ендемична нефропатия. София. Канд. дисертация. 1976.
2. Доновски Л., Я.Топов. Лаваж цитологично изследване при диагноза на туморите на уротела на горните пикочни пътища. Хирургия. 1983. 6. 547 – 551
3. Доновски Л., Я.Топов. Случай на папиларен карцином на бъбрека при 14 годишен юноша. Хирургия. 1984. 522 – 527;
4. Доновски Л. Тумори на горните пикочни пътища. В: Тумори на урогенителната система у мъжа под редакцията на Н.Минков. София. 1984. 29-34
5. Доновски Л., Я.Топов. Случаи на балканска ендемична нефропатия и папиларен тумор, комбиниран с хипоспадия, нефролитиаза и стриктура на уретрата. Хирургия. 1988. 2. 63-64.
6. Боева М, В. Городилова. Имунобиология на туморния растеж. София. Мед. и физк. 1979.165
7. Панчев П. Карцином на бъбрека – клинични проучвания и съвременно лечение. Дисертация. С., 1984
8. Панчев П. Най-честите пространственозаемащи процеси на паренхима на бъбрека – разпространение в Република България, поведение и методи за лечение в урологията. Дисертация., С., 1997
9. Панчев П, Първичен карцином на уротелиума на горния уринарен тракт. В: Злокачествени тумори на горните пикочни пътища. София. 2000
10. Панчев П, Патрашков Т. Оперативна урология. АРСО 2006
11. Петков Д, Чакърски В. Компютъртомографски-ехографски паралели при бъбречни тумори. –В: Първа национална конференция по ултразвукова диагностика в клиничната медицина. 1986, 134-138
12. Салтиров И. Терзиев Т. Съвременна диагноза на туморите на уринарния тракт. Хирургия. 1997. 1. 13-16
13. Симеонов П., Д. Орманов, М. Георгиев, Кр. Янев, П. Панчев. Усложнения след нефректомия с лимфаденектомия при болни с карцином на бъбрека. Сп. УРОНЕТ: 2006 г. бр. 4, стр. 13-16

14. Стратев Л. Тумори на уротела на горните пикочни пътища – епидемиология, оперативно лечение, прогноза, диспансерен контрол и качество на живот. Плевен. Канд. дисертация 1999г.
15. Коцев Р., Стратев С., Караиванов М., Клиничен случай на едновременно развитие на тумор на бъбречния паренхим и преходноклетъчен карцином на уретера и пикочния мехур. сп. Хирургия. 1997.1.78-79
16. Куманов Хр и съавт. Съвременна диагностика и лечение на епителните тумори на горните пикочни пътища. Хирургия. 1989. 5. 60-61
17. Тончев Т., Патрашков Т, Димов Б, Папиларни тумори на горните пикочни пътища. Военно медицинско дело. 1985. 3. 24-28
18. Цветков М, Младенов Д. Късни резултати от органосъхраняващото лечение при болни с балканска ендемична нефропатия и тумори на горните пикочни пътища. Хирургия. 1987. 6. 15-17
19. Янев Кр., Д. Орманов, М. Георгиев, П. Симеонов, Кл. Бонев, Хр. Мавров, П. Панчев. Фактори, влияещи върху риска от появата на локален рецидив в реналната фоса след извършена радикална туморна нефректомия. Сп. УРОНЕТ, 2005 г., бр. 2, стр.

Чуждестранни автори:

20. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2012 Jan;19(1):301-8.
21. 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(11 Pt B):E583-9.
22. Audenet F, Yates D, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 2013 May;31(4):407-13.
23. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):997-1008.

24. 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.
25. Bagley DH, Grasso M, 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010 Apr;28(2):143-9.
26. 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-E1040.
27. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jul;184(1):69-73.
28. Birtle AJ, Lewis R, Johnson M, Hall E. Time to define an international standard of postoperative care for resected upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) - Opening of the Peri-Operative Chemotherapy Versus Surveillance in Upper Tract Urothelial Cancer (POUT) Trial. *BJU Int* 2012 Oct;110(7):919-21.
29. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006 Mar;67(3):518-23.
30. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):1-9.
31. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 May;109(21):8241-6.
32. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001 Mar;153(5):411-8.
33. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):473-80.
34. 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.

35. 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.
36. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2012 Apr;61(4):818-25
37. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, Sommer G. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Aug;189(2):314-22.
38. Comperat E, Rouprêt M, Chartier-Kastler E, et al. Prognostic value of MET, RON and histoprognostic factors for urothelial carcinoma in the upper urinary tract. *J Urol* 2008 Mar;179(3):868-72;discussion 872.
39. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012 Mar;9(4):218-26.
40. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1363-70.
41. 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.
42. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012 Oct;110(8):1134-41.
43. 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;19(11):3613-20.
44. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013 Feb;31(1):141-5.
45. Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Apr;28(2):151-6
46. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1608-17.

47. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012 Sep;110(5):614-28.
48. Czito B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1271-5.
49. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003 Jul;98(1):55-60
50. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multidetector CT urography. *Abdom Imaging* 2008 Nov-Dec;33(6):707-16.
51. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2013 Apr;111(4):589-95.
52. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011 Jul;186(1):66-72.
53. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, et al. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Aug;102(5):532-5.
54. 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. *J Urol* 2012 Mar;187(3):845-51.
55. Fang D, Li XS, Xiong GY, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2013;91(3):291-6.
56. Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):77-82.
57. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical Nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol* 2010 Nov;58(5):645-51.

58. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006 Jun;16(6):1244-52.
59. Fritsche HM, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012 Sep;30(5): 666-72.
60. 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.
61. Feng C, Wang L, Ding G, et al. Predictive value of clinicopathological markers for the metachronous bladder cancer and prognosis of upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep* 2014 Feb; 4:4015.
62. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2012 May;26(5):566-73.
63. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2148-53.
64. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011 Nov;60(5):955-60.
65. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Jul;104(29):12129-34.
66. Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 2012 Sep ;110(6): 798-803.
67. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998 Sep;160(3 Pt 1):703-6.
68. Hall MC, Womack S, Sagalowski 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 - 561
69. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009 Sep;182(3):900-6.

70. 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* 2014 May 9. [Epub ahead of print].
71. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 2009 Jul;115(13):2853-62.
72. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002 Jan;59(1):53-7.
73. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2177-81.
74. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010 Sep;184(3):883-7.
75. 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. *J Urol* 2011 May;185(5):1621-6.
76. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial.
77. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Feb;75(2):315-20.
78. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug; 59(4):225-49
79. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2011 May;196(5):1102-9.
80. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1324-9.

81. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010 Sep;184(3):879-82.
82. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):581-7.
83. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1397-407.
84. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Feb;27(4):612-8.
85. Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, et al. Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. *Clin Cancer Res* 2010 Dec;16(23): 5814-23.
86. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol* 2010 Oct;17(10):848-54.
87. Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010 Jun;116(12):2967-73.
88. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010 Mar;65(3):185-92.
89. 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.
90. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1281-8.
91. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014 Sep;66(3):529-41.
92. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for

- primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):963-9.
93. Li CC, Chang TH, Wu WJ, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5): 1127-34.
94. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257-66.
95. Lopez-Beltran A, Gasser T, Hartmann A, et al. Tumours of the urinary system. In: World Health Organisation classification of tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004, p. 86-157
96. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010 Feb;75(2):321-7.
97. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer* 2009 Dec;45(18):3291-7.
98. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):956-62.
99. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Jan;75(1):118-24.
100. 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.
101. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Feb;194(2):453-8.
102. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2012 Apr;109(8):1155-61.

103. 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;32(2):531-7
104. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009 Mar;115(6):1224-33.
105. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010 Jul;116(13):3127-34.
106. 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(8 Pt 2):E304-9.
107. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992 Jan;52(2):254-7.
108. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2013 Aug;31(6):904-8.
109. Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011 Sep;108(5):701-5.
110. Millán-Rodríguez F, Palou J, de la Torre-Holguera P, et al. Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract. *Eur Urol* 1999 Apr;35(4):318-22.
111. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1523-5
112. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1142-53.
113. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009 Feb;16(2):187-91.
114. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after

- nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Jun;101(11):1368-74.
115. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1064-71.
 116. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):703-10
 117. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec;28(12):1545-52.
 118. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1301.
 119. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):49-54.
 120. Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):487-94.
 121. 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.
 122. 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.
 123. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004 Jul;172(1):66-9
 124. Palou J, Caparrós J, Orsola A, et al. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol* 1995 Jul;154(1):43-4.

125. Park J, Habuchi T, Arai Y, et al. Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 subclassification systems. *J Urol* 2014 Oct;192(4):1064-71.
126. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants.
127. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Nov;106(9):1319-23.
128. Phé V, Cussenot O, Bitker MO, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011 Jul;108(1):130-8.
129. Ploussard G, Xylinas E, Lotan Y, et al. Conditional Survival After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Carcinoma. *Eur Urol* 2014 Aug. pii: S0302-2838(14)00745-3.
130. 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? *Urol Oncol* 2011 Nov-Dec;29(6):716-23.
131. 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.
132. Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012 Aug;188(2):398-404.
133. 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
134. Roscigno M, Cha EK, Rink M, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int* 2012 Sep;110(5):674-81.
135. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):776-83.

136. 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* 2012 Nov;31(8):1696-1700.
137. Rouprêt M, Drouin SJ, Cancel-Tassin G, et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol* 2012 Feb;187(2):424-8.
138. Rouprêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E, et al. Phenol sulfotransferase *SULT1A1*2* allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Nov;16(11):2500-3.
139. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1226-36.
140. 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. *J Urol* 2013 May;189(5):1662-9
141. Rouprêt M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol* 2014 Aug;66(2):181-3.
142. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):81-8.
143. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007 Mar;51(3):709-14. Discussion 714
144. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi AR, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005 Jun;65(6):1233-7.
145. Scarpini S, Rouprêt M, Renard-Penna R, et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2012 Mar-Apr;30(2):182-7
146. Seitz C, Gupta A, Shariat SF, et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical

- nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1895-900.
147. Seisen T, Colin P, Hupertan V, et al. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. *BJU Int* 2014 Nov;114(5):733-40.
 148. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1672-7.
 149. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011 Aug;29(4):481-6.
 150. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 1995 Sep;2(4):243-8.
 151. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
 152. Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011 Dec;43(4):1039-45.
 153. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study
 154. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology* 2011 Jul;78(1):82-6
 155. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edn. Wiley-Blackwell, UICC: 2009, pp. 258-261.
 156. Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008 Mar;179(3):862-7;discussion 867.
 157. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol* 2012 May-Jun;30(3):266-72

158. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1330-65.
159. Thomas Seisen, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma *European Urology*, Volume 67 Issue 6, June 2015, Pages 1122-1133
160. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.
161. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011 Dec;117(24):5500-8.
162. Vrtiska TJ, Hartman RP, Kofler JM, et al. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Apr;192(4):941-8.
163. 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.
164. Walton TJ, Novara G, Matsumoto K, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int* 2011 Aug;108(3):406-12.
165. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009 Feb;181(2):524-31;discussion 531.
166. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010 Jan;183(1):48-55.
167. Williams AK, Kassouf W, Chin J, et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2013 Oct;31(7):1161-5.
168. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):607-14.

169. Xu AD, Ng CS, Kamat A, et al. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Oct;195(4):959-65.
170. 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.
171. Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014 Jan;65(1):210-7.
172. 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.
173. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol* 2014 Mar;65(3):650-8
174. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014 Dec;40(12):1629-34.
175. 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(2 Pt 2):E7-E13.
176. Yates DR, Hupertan V, Colin P, et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a postoperative nomogram. *Br J Cancer* 2012 Mar;106(6):1083-8.
177. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2012 May-Jun;30(3):252-8.
178. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2011 Apr;77(4):861-6.

179. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006 Dec;98(6):1181-6.
180. 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.
181. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):720-31.