









Üst Üriner Trakt Ürotelyal Karsinomalı Hastalarda Nefroüretrektomi Sonrası İntravezikal Rekürrens

Intravesical Recurrence After Nephroureterectomy in Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma

 Ergün ALMA,^a
 Hakan ERÇİL,^a
 Alper EKEN,^b
 Umut ÜNAL,^a
 Mehmet Eflatun DENİZ,^a
 Onur KÜÇÜKTOPÇU,^c
 Yalçın Kaya EVLİYAOĞLU,^a
 Zafer Gökhan GÜRBÜZ^a

^aÜroloji Kliniği,
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Adana Şehir Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
^bÜroloji Kliniği,
 Acıbadem Üniversitesi
 Adana Hastanesi,
 Adana
^cÜroloji Kliniği,
 Kulu Devlet Hastanesi,
 Konya

Received: 08.06.2018
 Received in revised form: 10.07.2018
 Accepted: 10.07.2018
 Available online: 14.09.2018


Correspondence:
 Ergün ALMA
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi
 Adana Şehir Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 Üroloji Kliniği, Adana,
 TÜRKİYE/TURKEY
 almaerim@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kliniğimizde üst üriner sistem ürotelyal kanseri (UTUC) nedeni ile radikal nefroüretrektomi ve mesane cuff eksizyonu (RNU-BCE) yapılan hastalarımıza ait sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Şubat-2009 ile Nisan-2017 tarihleri arasında opere edilen 22 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara postoperatif ilk 24 saatte intravezikal epirubisin instilasyonu yapılmış idi. Hastalar ilk iki yıl üç ayda bir, sonraki iki yıl altı ayda bir ve daha sonra yıllık olarak yapılan sistoskopilerle izlem altına alındı. Takip periyodunda hastalara fizik muayene, rutin kan tahlilleri, akciğer grafisi, karşı üst üriner sistemin radyolojik değerlendirilmesi yapıldı. **Bulgular:** Yaş ortalaması 62,6±11,4 yıl olan 16 erkek ve altı kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama izlem süresi 31,73±19,6 ay idi. On üç (%59) hastada renal pelviste tümör izlendi. Tümörlerin 20 (%90,9)'si papiller yapıda idi. On iki (%54,5) hastada tümör 3 cm'den büyüktü. En sık izlenen patolojik evre pT3G3 idi (%31,8). İki (%9,1) hastada karsinoma in situ (CIS) izlendi. Beş (%22,7) hastada mesanede tümör rekürrensi görüldü. Rekürrens zamanı ortalama 15,0±10,9 ay, nüks zamanı ortalaması ise 54,0±42,6 ay idi. Çalışma süresince altı (%27,3) hastada kansere bağlı olarak ölüm izlendi. **Sonuç:** Deneyimlerimize göre, yüksek rekürrens oranı ve invazivliği nedeni UTUC'un çok sıkı bir şekilde takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom; rekürrens; kanser; böbrek

ABSTRACT Objective: In this study, we aimed to share the results of our patients with upper tract urothelial cancer (UTUC) managed by radical nephroureterectomy and bladder cuff excision (RNU-BCE) in our clinic. **Material and Methods:** Files of twenty-two patients who were treated in our clinic between February 2009 and April 2017, were evaluated retrospectively. All patients received intravesical epirubicin instillations in post operative 24 hours. Patients had been followed using cystoscopy in a three-months basis in the first two years, six-month basis for the next two years and then annually. During the follow-up period physical examination, routine blood tests, chest X-ray, radiological evaluation of the upper urinary system had been performed. **Results:** Sixteen men and 6 women with an average age of 62.6±11.4 were included in the study. The mean follow-up was 31.73±19.6 months. Renal pelvic tumor was observed in 13 (59%) patients. Twenty-two (90.9%) tumors papillary. In 12 (54.5%) patients the tumor was greater than 3 cm. The most frequent pathologic stage was pT3HG (31.8%). Carcinoma in situ (CIS) was observed in 2 (9.1%) patients. Five (22.7%) patients had tumor recurrence in the bladder. Mean recurrence time was 15.0±10.9 months and mean recurrence time was 54.0±42.6 months. During the study, six cancer-related deaths were observed. (27.3%). **Conclusion:** In our experience, we believe high recurrence rates and invasiveness of UTUC require the physician to a strict follow-up scheme.

Keywords: Urothelial carcinoma; recurrences; cancer; kidney

 rotelyal karsinoma prostat (veya meme), akciğer ve kolorektal karsinomadan sonra dördüncü sıklıkla izlenmektedir. Bu tümörlerin %90-95'i mesanede görülürken, %5-10'u üst üriner sistemde görülmektedir.

Üst üriner trakt ürotelyal karsinoması [upper tract urotelial cancer (UTUC)] cerrahi tedavisinde mesane cuff eksizyonu [bladder cuff excision (BCE)] ile birlikte yapılan radikal nefroüretrektomi (RNU) standart tedavi yöntemidir.¹⁻³ UTUC değerlendirmesi sırasında senkron mesane tümörü tanımlanabilirken, RNU-BCE sonrasında insidansı %20-50 oranında görülen rekürrens mesane tümörleri halen endişe kaynağı olmaktadır.³ Çünkü genellikle bu hastalar üst üriner sistemdeki yüksek evre ve derecedeki kanserin uzak metastaz gelişmesi eğiliminde olduklarından, mesanede rekürrens oluşmadan önce orijinal hastalığa yenik düşmektedirler.⁴ Buna rağmen ürolojik literatürde RNU-BCE sonrası rekürrens mesane tümörü oluşan hastalarda bazı risk faktörlerinin varlığı tanımlanmıştır. Önceden mesane tümörü varlığı, multifokalite, klinik evre ve grade'in yüksek olması, konkomitant karsinoma in situ [carcinoma in situ (CIS)] varlığı ve uygulanan endoskopik ya da laparoskopik cerrahi prosedürler bunlardan bazılarıdır.⁵⁻⁷

UTUC nedeni ile RNU-BCE uygulanan hastaların yüksek mesane rekürrens riski sebebiyle sistoüretroskopik olarak takip edilmeleri gerekmektedir.³ Bu izlem süresi boyunca hastalarda rekürrens, progresyon ve kansere bağlı ölüm izlenebilmektedir. Alt üriner sistem ürotelyal kanserlerine ve diğer böbrek malignensilerine oranla daha az rastlandığından, literatürde UTUC ile ilgili geniş volümlü seriler bulunmamaktadır.

Bu çalışmada ise UTUC nedeni ile RNU-BCE uyguladığımız hastalarımızda izlediğimiz tedavi ve takip parametrelerine göre deneyimlerimizin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Lokal etik komite onayı alındıktan sonra kliniğimizde Şubat 2009-Nisan 2017 arasında UTUC tanısı ile RNU-BCE yapılan hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda toplam 34 hasta değerlendirilmiştir. Eş zamanlı invaziv mesane tümörü nedeni ile radikal sistektomi yapılan iki hasta, patolojik değerlendirme sonucunda UTUC saptanmayan dört hasta ve rutin takip protokollerine uymayan altı hasta çalışma dışı bırakılmış ve toplamda 22 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastalar RNU-BCE sonrasında ilk yıl üç ayda bir, iki-beş yıl arası altı ayda bir ve daha sonra yıllık olarak izlem altına alınmıştır. Takip periyodunda fizik muayene, rutin kan testleri, akciğer grafisi, karşı üst üriner sistemin radyolojik değerlendirilmesi ve sistoüretroskopik inceleme yapılmıştır. Hastalara ait patolojik spesimenlerin raporları incelenmiş ve tümör çapı, grade, histolojik tanı, nekroz, CIS, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve UTUC lokalizasyonları kaydedilmiştir. Mesane rekürrensi varlığı, zamanı, tümör stage ve grade'i, postoperatif uygulanan intravezikal tedaviler [tek doz intravezikal epirubicin ve intravezikal "bacillus calmette-guerin (BCG)"] ile primer tümöre bağlı ölüm oranı ve hastaliksız sağkalım oranları hesaplanmıştır. Hastalara ait spesimenlerin patolojik değerlendirmeleri ise "Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2004"e göre gerçekleştirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda değerler sayı, ortalama, ortanca, alt-üst değerler ve standart sapma olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS v20.0, IBM Corp, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı ve sağkalıma ait sürelerin hesaplanmasında Kaplan-Meier metodu kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamız, yaş ortalaması 62,6±11,4 yıl olan 16 erkek ve altı kadın hastadan oluşmakta idi. On üç hastanın tümörü sadece renal pelviste, altı hastanın tümörü ureterde bulunmaktaydı ve geri kalan üç hastada multifokal tümör mevcuttu. On iki (%54,5) hastada tümör boyutu 3 cm'den büyük, 10 (%45,5) hastada ise 3 cm'den küçük idi. Patolojik değerlendirme sonucunda en sık saptanan patolojik evre ise pT3G3 (%31,8) idi (Tablo 1).

Hastalarımızın ortalama izlem süresi 31,73±19,6 (10-100) ay olarak belirlendi. Yirmi iki hastanın sistoskopik izlemlerinde 5 (%22,7) hastada mesanede rekürrens saptandı. Bu hastalar değerlendirildiğinde ortalama rekürrens zamanı 15±10,9 ay olarak hesaplanır iken, transüretal rezeksiyonu takiben patolojik değerlendirmenin sonucuna göre bu hastaların dördüne intravezikal BCG tedavisi

TABLO 1: Preoperatif ve patolojik evre verileri.

Karakteristikler	n	%
Cinsiyet		
E	16	72,7
K	6	27,3
UTUC lokalizasyon		
Alt üreter	1	4,5
Orta üreter	1	4,5
Orta ve alt üreter	1	4,5
Proksimal üreter	1	4,5
Renal pelvis	13	59,1
Renal pelvis ve mesane	2	9,1
Renal pelvis ve üreter senkron	1	4,5
Üreteropelvik, tüm üreter boyunca CIS	1	4,5
Üst ve alt üreter	1	4,5
Patoloji		
PT1G1	1	4,5
PT1G2	4	18,2
PT1G3	1	4,5
PT2G3	1	4,5
PT3G3	7	31,8
PTaG1	3	13,6
PTaG2	3	13,6
PTaG3	2	9,1
Tm. papiller/solid		
Papiller	20	90,9
Papiller-solid	2	9,1
Multibl tm.	1	9,1
Tm boyutu ≥ 3 cm	12	54,5
CIS varlığı	2	9,1
LVI	1	4,5
Tm nekroz	2	9,1
Cerrahi sınır	0	0,0

UTUC: Üst üriner trakt ürotelyal karsinoma; CIS: Karsinoma in situ.

uygulandı. Bu hastaların patolojik değerlendirmelerinde ise bir hasta T2 evre olarak saptandı iken, geri kalan dört hasta ise Ta evre olarak değerlendirildi; ancak tamamı yüksek grade'li idi (G2-3) ve primer patolojisi CIS içeren bir hastamızda mesanede üç kere rekürrens gelişmişti (Tablo 2). Mesanede rekürrens tümör saptanan 5 hastanın izlemlerinde ortalama nüks zamanı ise 54±42,6 ay olarak hesaplandı (Tablo 3).

İzlem süresi boyunca dokuz (%40,9) hastada ölüm görülmüş ve bunların 6 (%27,3)'sü kansere bağlı olarak gerçekleşmiştir. İzlem süresi boyunca

hastalarımızın genel sağkalım ortalaması %59,1 olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım ortalaması 49,9±10,3 ay iken medyan süresi 48,0±9,5 ay olarak bulunmuştur. Genel sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de görülmektedir. Kanserle özgü sağkalım %72,7 olarak hesaplanmıştır. Kanserle özgü sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de görülmektedir. Hastalısız sağkalım %40,9 olarak hesaplanmıştır ve hastalısız sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi ise Şekil 3'te görülmektedir.

TARTIŞMA

UTUC nedeni ile RNU-BCE yapılan hastaların izlem periyodunda, mesane rekürrensi gelişme riski sebebiyle bu hasta grubunun uzun dönem takibi gerekmektedir ve mesanede rekürrens gelişme riski yaklaşık %15-50 arasında bulunmuştur.^{3,4} Primer mesane kanseri tanısı sonrasında UTUC insidansı ise daha önce yapılan çalışmalarda %1-4 arasında bildirilmiştir.^{8,9} RNU-BCE sonrasında mesane rekürrensini açıklanmasında bazı hipotezler öne sürülmüştür ve bunlardan intraluminal seeding ile kanser hücrelerinin implantasyonu ve saha kanserizasyonu literatürde en sık bahsedilen hipotezdir.^{10,11}

Primer UTUC lokalizasyonu ve multifokalitesi mesane rekürrensinde bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Literatür genelinde ise aksi yönde görüş bildiren çalışmalar da bulunmakla beraber, piyelokalisiyel bölgedeki tümörlerin üreteral lokalizasyon ile karşılaştırıldığı zaman iki kat daha fazla rekürrens riskini artırabildiği bildirilmiştir.¹² Üriner sistem tümörlerinin genel karakteristik özelliklerinden biri multifokalite gösterebilmesidir. Tanı sırasında UTUC hastalarının yaklaşık üçte biri multifokal özelliindedir.¹³ Çalışmamızda, sadece 2 (%9,09)

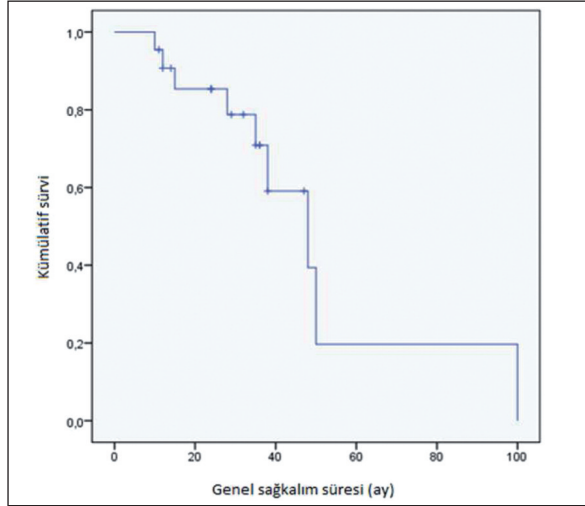
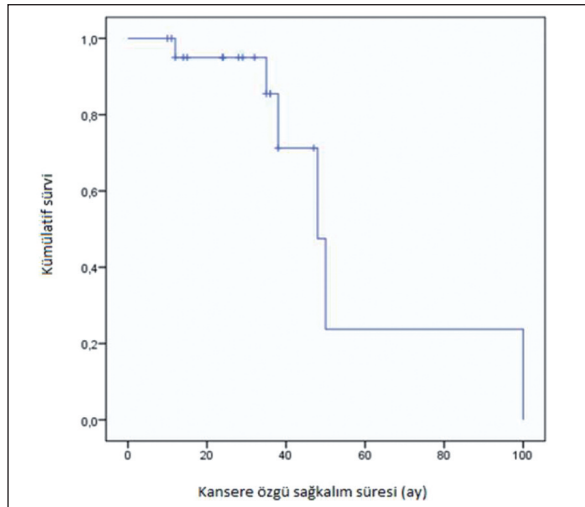
TABLO 2: Postoperatif veriler.

Karakteristikler	n	%
Mesane rekürrens	5	22,7
BCG	4	18,2
İntravezikal kemoterapi	22	100
Ölüm	9	40,9
Kansere bağlı ölüm	6	27,3

BCG: Bacillus calmette guerin.

TABLO 3: Postoperatif survival.

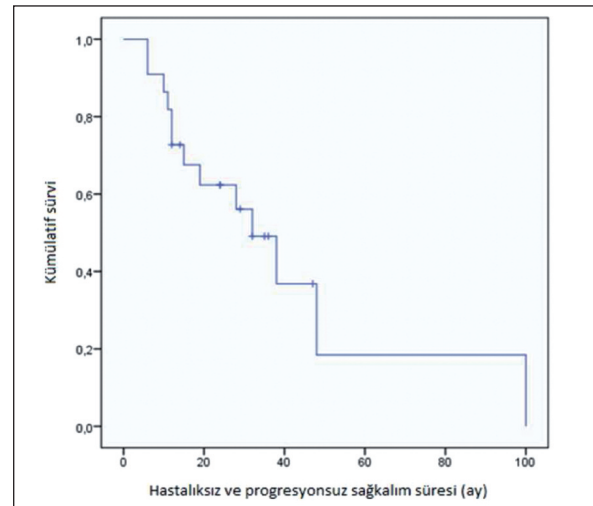
Karakteristikler	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
Yaş (yıl)		35	84	63,48	10,966
Toplam izlem süresi (ay)		10	100	31,73	19,645
Rekürrens zamanı (ay)	5	6	32	15,00	10,909
Hastaliksız sağkalım zamanı (ay)		6	100	26,82	20,687

**ŞEKİL 1:** Genel sağkalım.**ŞEKİL 2:** Kansere özgü sağkalım.

hastada multifokalite bulunmakta idi ve bu hastalar izlem periyodunda mesane rekürrensi göstermeyen hastalardı. Mesane rekürrensini gelişmesinde diğer bir risk faktörü de başlangıçtaki CIS varlığıdır. Mullerad ve ark., konkomitant CIS'nin rekürrens ve kanser-spesifik survival de prediktör faktör

olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ Multifokal CIS ise intravezikal rekürrenste daha yüksek oranda risk oluşturmaktadır.¹⁵ Çalışmamızda ise iki hastamızda CIS varlığı saptanmış ve bu hastaların ikisinde de izlem periyodunda rekürrens görülmüştür (altı ve 12. ay). On ikinci ayda rekürrens izlenen hastamızda toplamda üç kez mesane rekürrensi ile karşılaşmış ve yapılan intravezikal tedavilere rağmen bu hastada hastalık progresyonu izlenmiştir.

Elawdy ve ark., tek merkez ve 30 yıllık izlemlerinde, hastalarının yaklaşık %46,8'inde mesanede rekürrens izlemişlerdir. Bu hastaların da yaklaşık %56'sı bir rekürrens gösterir iken; dörtte biri iki rekürrens, geri kalanı ise üç veya daha fazla rekürrens göstermişlerdir. Bu grubun sadece %7'sinde invaziv mesane kanseri gelişmiştir.¹⁶ Primer tümörde low grade ve stage intravezikal tümör rekürrensi ile ilişkili olarak görünür iken high patolojik grade ve stage ise risk faktörü olarak düşünülmelidir. Hisataki ve ark., intravezikal rekürrenste üst üriner sistem patolojik grade ve yayılımını bağımsız risk faktörü olarak tanımlamış

**ŞEKİL 3:** Hastaliksız ve progresyonsuz sağkalım.

iken, rekürrens için yüksek risk taşıyan ve taşımayan hastalar arasında progresyon açısından anlamlı farklılık saptanamamışlardır.¹⁷ Çalışmamızda, yüksek grade'li (G2-3) hasta oranımız %77,2 idi ve hastalarımızın geneline bakıldığı zaman yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Ortalama 31,7 ay izlem süremiz boyunca 5 (%22,7) hastamızda mesanede rekürrens gelişenlerden sadece 1 (%4,5)'inde hastalık progresyonu izlendi.

Mesane rekürrensi gelişmesinde farklı operasyon tekniklerinin nüksü artırabildiği belirtilmektedir. Xylinas ve ark., distal üreter tedavisi ve RNU-BCE için laparoskopik yöntemlerin intravezikal rekürrens oranını artırabileceğini belirtmişlerdir.⁷ Operasyon sırasındaki yüksek gaz basıncı tümör hücrelerinin üriner sistemde disseminasyonuna sebep olarak mesane rekürrensine katkıda bulunabilir.¹⁸ Operasyon sonrası tek doz intravezikal kemoterapötik instilasyonunun ise mesane rekürrensini engellediğini belirten yüksek kanıt seviyesine sahip çalışmalar bulunmaktadır.¹⁹ Pirarubisin bu amaçla kullanılmış ve mesane rekürrensini belirgin azalttığı belirtilmiştir.²⁰ Hasta grubumuzdaki tüm bireylere operasyon sonrası ilk 24 saat içinde tek doz intravezikal epirubicin 80 mg instilasyonu uygulanmıştır ve toplam beş (%22,7) hastamızda mesane rekürrensi gelişmiştir. Mesane rekürrensi izlenen 5 hastamızın 4 (%18,2)'üne ise intravezikal BCG tedavisi uygulanmıştır.

Günümüz literatüründe UTUC sonrası RNU-BCE yapılan hastalarda mesane rekürrensinde güvenilir bir risk faktörü henüz tanımlanmamıştır, ancak tümör multifokalitesi ve daha önceki mesane kanseri öyküsü metakron mesane rekürrensi ile ilişkili olarak görülebilmektedir.⁴ Bu hastalarda %15-50 arasında mesane rekürrensi nedeni ile rutin sistoskopik incelemenin en az beş yıl yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda, izlem süresi 31,73±19.6 (10-100) ay idi. Kansere özgü sağkalım, genel sağ kalım oranlarımızın ise literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın retrospektif dizaynda ve hasta sayımızın düşük olması limitasyonlarımız olarak görülmesine rağmen, literatürde sık rastlanmayan bir malignansiye ait tek merkez deneyiminin paylaşılması yönünden değerli olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

UTUC sonrasında RNU-BCE yapılan hasta grubunda mesane rekürrensine sıklıkla rastlanılmaktadır. İntravezikal rekürrenste önceki mesane tümörü öyküsü, tümör multifokalitesi ve farklı operasyon teknikleri risk faktörü olabilmektedir. Deneyimlerimize göre de sık mesane rekürrensi ve progresyon olasılığı nedeni ile bu hasta grubunda sık endoskopik ve radyolojik izlem gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ergün Alma, Yalçın Kaya Evliyaoğlu; **Tasarım:** Ergün Alma, Hakan Erçil, Alper Eken; **Denetleme/Danışmanlık:** Ergün Alma, Hakan Erçil, Zafer Gökhan Gürbüz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Eflatun Deniz, Ergün Alma, Hakan Erçil; **Analiz ve/veya Yorum:** Ergün Alma, Zafer Gökhan Gürbüz; **Kaynak Taraması:** Ergün Alma, Umut Ünal, Mehmet Eflatun Deniz, Yalçın Kaya Evliyaoğlu; **Makalenin Yazımı:** Ergün Alma, Hakan Erçil, Onur Küçüktopçu; **Eleştirel İnceleme:** Yalçın Kaya Evliyaoğlu, Zafer Gökhan Gürbüz, Onur Küçüktopçu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Alper Eken, Onur Küçüktopçu.

KAYNAKLAR

- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52(4):594-601.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
- Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68(5):868-79.
- Ku JH, Choi WS, Kwak C, Kim HH. Bladder cancer after nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2011;29(4):383-7.
- Azémar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011;29(2):130-6.
- Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J Urol* 2009;182(6):2632-7.
- Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014;65(1):210-7.
- Kim SH, Yang HK, Lee JH, Lee ES. A retrospective analysis of incidence and its associated risk factors of upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer with transitional cell carcinoma: the significance of local pelvic recurrence and positive lymph node. *PLoS One* 2014;5(9):e96467.
- Takayanagi A, Masumori N, Takahashi A, Takagi Y, Tsukamoto T. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer: incidence and risk factors. *Int J Urol* 2012;19(3):229-33.
- Hafner C, Knuedel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. *Int J Cancer* 2002;101(1):1-6.
- Harris AL, Neal DE. Bladder cancer--field versus clonal origin. *N Engl J Med* 1992;326(11):759-61.
- Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006;98(6):1181-6.
- van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005;48(3):438-44.
- Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2177-81.
- Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Pizá P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010;106(9):1319-23.
- Elawdy MM, Osman Y, Taha DE, Zahran MH, El-Halwagy S, Garba ME, et al. Risk factors and prognosis of intravesical recurrence after surgical management of upper tract urothelial carcinoma: a 30-year single centre experience. *Arab J Urol* 2017;15(3):216-22.
- Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase M, et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 2000;55(5):663-7.
- Hsueh TY, Huang YH, Chiu AW, Huan SK, Lee YH. Survival analysis in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma: a comparison between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy. *BJU Int* 2007;99(3):632-6.
- O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R; British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomized clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;60(4):703-10.
- Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Tochigi T, Numata I, et al. Intravesical seeding of upper urinary tract urothelial carcinoma cells during nephroureterectomy: an exploratory analysis from the THPMG trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(11):1139-44.