



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la voie excrétrice supérieure



French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Upper tract urothelial carcinoma

M. Rouprêt^{a,b,*}, E. Xylinas^{a,c}, P. Colin^{a,d},
N. Houédé^{a,e}, E. Compérat^{a,f}, F. Audenet^{a,g},
S. Larré^{a,h}, A. Masson-Lecomte^{a,i}, G. Pignot^{a,j},
S. Brunelle^{a,k}, M. Roumigué^{a,l}, Y. Neuzillet^{a,m},
A. Méjean^{a,g}

^a Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe vessie, Maison de l'Urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

^b Sorbonne Université, GRC n° 5, ONCOTYPE-URO, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP–HP, 75013 Paris, France

^c Service d'urologie de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, université Paris Descartes, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

^d Service d'urologie, hôpital privé de la Louvière, 59042 Lille, France

^e Département d'oncologie Médicale, CHU Caremaux, Montpellier université, 30029 Nîmes, France

^f Service d'anatomie pathologique, hôpital tenon, HUEP, Sorbonne Université, GRC n° 5, ONCOTYPE-URO, 75020 Paris, France

^g Service d'urologie, hôpital Européen-Georges-Pompidou, université Paris Descartes, AP–HP, 75015 Paris, France

^h Service d'urologie, CHU de Reims, 51100 Reims, France

Disponible sur Internet le 11 octobre 2018

* Auteur correspondant. Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 83, boulevard Hôpital, 75013 Paris, France. Adresse e-mail : morgan.roupret@aphp.fr (M. Rouprêt).

ⁱ Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, université Paris-Diderot, 75010 Paris, France

^j Service de chirurgie oncologique 2, institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^k Service de radiologie, institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^l Département d'urologie, CHU Rangueil, 31400 Toulouse, France

^m Service d'urologie, hôpital Foch, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 92150 Suresnes, France

Reçu le 22 juillet 2018 ; accepté le 31 juillet 2018

Disponible sur Internet le 11 octobre 2018

MOTS CLÉS

Carcinome urothélial ;
Cytologie urinaire ;
Uretère ;
Bassinets ;
Cancer ;
Urétéroscopie ;
Survie

Résumé

Introduction. – Proposer une mise à jour des recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie pour la prise en charge des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES).

Méthodes. – Une revue systématique de la littérature (Medline) de 2016 à 2018 sur les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance des TVES en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

Résultats. – Le diagnostic de cette pathologie rare repose sur l'uro-TDM avec acquisition au temps excréteur et l'urétéroscopie avec prélèvements biopsiques. Le traitement chirurgical de référence est la néphrourétérectomie totale (NUT), mais un traitement conservateur peut être discuté pour les lésions dites à bas risque : tumeur unifocale, résection complète potentielle, faible grade et absence d'infiltration sur l'imagerie, nécessitant alors une surveillance endoscopique (urétéroscopie souple) rapprochée chez un patient compliant. Une instillation postopératoire de chimiothérapie est recommandée et permet de diminuer le risque de récurrence vésicale après NUT. La chimiothérapie adjuvante a démontré son bénéfice clinique comparée à la surveillance après NUT pour les tumeurs (pT2-T4 N0-3 M0).

Conclusion. – Ces nouvelles recommandations doivent contribuer à améliorer non seulement la prise en charge des patients, mais aussi le diagnostic et la décision thérapeutique des TVES.
© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Urothelial carcinoma;
Urinary cytology;
Ureter;
Renal pelvis;
Cancer;
Ureteroscopy;
Survival

Summary

Introduction. – To propose an update of the French guidelines from the national committee ccAFU on upper tract urothelial carcinomas (UTUC).

Methods. – A systematic Medline search was performed between 2016 and 2018, with regards to the diagnosis, the options of treatment and the follow-up of UTUC, to evaluate the different studies with levels of evidence.

Results. – The diagnosis of this rare disease is based on CT-scan acquisition during excretion and ureteroscopy with histological biopsies. Radical nephroureterectomy (RNU) remains the gold standard for surgical treatment, nevertheless a conservative endoscopic approach can be proposed for low-risk diseases: unifocal tumour, possible complete resection low-grade and lack of invasion on CT-scan. Close monitoring with endoscopic follow-up (flexible ureteroscopy) in compliant patients is therefore necessary. After RNU, bladder instillation of chemotherapy is recommended in order to reduce the risk of bladder recurrence. An adjuvant chemotherapy is recommended after RNU in pT2-T4 N0-3 M0 disease.

Conclusion. – These updated guidelines will contribute to increase the level of urological care for diagnosis and treatment of UTUC.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Préambule

Les grades des niveaux de preuve des recommandations sont désormais symbolisés par un code couleur comme expliqué ci-dessous :

Recommandations	Grade
Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A	
Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B	
Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C	

Introduction

Les niveaux de preuves associées aux études concernant les tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES) sont généralement faibles, en rapport avec l'incidence des lésions.

Primo diagnostic

Epidémiologie

Les TVES représentent 5 % des carcinomes urothéliaux avec une incidence d'environ 1/100 000 habitants/an [1–3]. Le pic d'incidence des TVES est compris entre 70 et 90 ans avec un ratio homme/femme de 1,5 à 2,8 pour 1 [3]. La localisation est pyélocalicielle dans 50 à 59 % des cas. La multifocalité est retrouvée dans 7 à 23 % [3]. Les TVES sont diagnostiquées à un stade invasif dans 60 % des cas avec une incidence des formes de haut grade en augmentation sur les 30 dernières années [3]. Un antécédent de lésion vésicale est présent chez 12 à 30 % des patients. Les récurrences sous forme de tumeurs de la vessie (TV) après traitement radical d'une TVES ont une fréquence d'environ 30 % [4]. Inversement, l'incidence de survenue d'une TVES est faible après une TV (2 à 5 %).

Anatomopathologie

La classification histologique et le grade tumoral OMS 2016 des TVES sont identiques à celles des TV traitées dans un autre chapitre des recommandations [5]. Ces tumeurs sont des carcinomes urothéliaux dans plus de 95 % des cas [6]. Comme pour les TV, les TVES urothéliales sont des lésions non infiltrantes (prolifération exophytique papillaire de l'urothélium, trois entités distinctes définies par la classification OMS 2016, afin de refléter le potentiel évolutif variable) ou des lésions infiltrantes (lésion franchissant la membrane basale et atteignant la *lamina propria* au minimum). La présence de contingents « variants » (environ 24 % des cas) ne constitue pas un élément pronostique indépendant [7]. En revanche, lorsqu'ils sont prédominants, ils font discuter certains diagnostics différentiels. Les contingents les plus fréquemment rapportés

sont épidermoïdes ou sarcomatoïdes. La classification de l'infiltration tumorale TNM 2017 [8] est exposée sur la Fig. 1.

Facteurs de risque et facteurs génétiques

Les principaux facteurs de risque de TVES sont communs avec ceux des TV, certains facteurs spécifiques ont également été identifiés [3,9].

Facteurs de risque communs avec les TV

Le tabac constitue le facteur de risque principal de TVES (Niveau de preuve 3). Ce risque est modulé par l'intensité de la consommation tabagique et décroît après la consommation tabagique (Niveau de preuve 3). La poursuite de la consommation après diagnostic constituerait un facteur pronostic défavorable (Niveau de preuve 3) [3,10].

L'exposition professionnelle aux amines aromatiques, hydrocarbures polycycliques (HAP) et solvants chlorés constitue également des facteurs de risque de TVES (Niveau de preuve 3) [3]. La variabilité interindividuelle au développement de lésion urothéliale est expliquée par le polymorphisme génique des systèmes enzymatiques de détoxification. L'exposition chronique à l'acroléine (métabolite actif du cyclophosphamide) est un facteur de risque de TVES (Niveau de preuve 3) [3]. Ce type de chimiothérapie est à proscrire en cas d'antécédent de carcinome urothélial (Niveau de preuve 4). La prise d'un protecteur urothélial (MESNA ou sodium 2-mercaptoethane sulfate) est recommandée en cas de chimiothérapie à base de cyclophosphamide. L'infection et l'inflammation (maladie lithiasique) chroniques constituent des facteurs de risque de TVES de nature épidermoïde ou adénocarcinomeuse (Niveau de preuve 4) [3].

Facteurs de risque propres aux TVES

L'acide aristolochique (AA) est le principe actif des plantes herbacées aristoloches. Son ingestion accidentelle ou son utilisation en pharmacopée traditionnelle est mise en évidence dans une sur-incidence des TVES dans les Balkans et sur le continent asiatique (néphropathie des Balkans, néphropathie aux herbes chinoises) (Niveau de preuve 1) [11,12]. La nitroréduction de l'AA rend cette molécule hautement génotoxique et mutagène, conduisant à une néphrite interstitielle typique et la carcinogénèse des voies urinaires supérieures. Un panel d'experts a défini des critères diagnostiques de néphropathie aux AA [13].

La consommation régulière et prolongée de phénacétine contenue dans diverses préparations antalgiques a été mise en cause comme facteur de risque de TVES dès 1965. L'utilisation de cette molécule comme antalgique est interdite depuis les années 1970 [3].

Le syndrome *Human Non Polyposis Colorectal Carcinoma* (HNPCC ou syndrome de Lynch) est une forme familiale de cancers colorectaux comptant pour 1 à 5 % de ces lésions (Niveau de preuve 1) [3,9]. Ce syndrome est lié à une mutation des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. Les TVES sont la troisième localisation la plus fréquente (soit environ 5 %) du spectre tumoral de l'HNPCC, après les

<p><i>T Tumeur primitive</i></p> <p>Tx Tumeur primitive ne peut pas être évaluée</p> <p>T0 Pas de signe de tumeur primitive</p> <p>Ta Carcinome papillaire non infiltrant</p> <p>Tis Carcinome in situ</p> <p>T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial</p> <p>T2 Tumeur envahissant la musculature</p> <p>T3 Bassinet et calices : tumeur s'étendant au de-là de la musculature envahissant la graisse péri-pelvienne ou le parenchyme rénal</p> <p>Uretere : tumeur s'étendant au-delà de la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale</p> <p>T4 Tumeur envahissant les organes adjacents ou étendu à travers le rein à la graisse péri-rénale</p> <p><i>N Ganglions lymphatiques régionaux</i></p> <p>Nx Les ganglions ne peuvent pas être évalués</p> <p>N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>N2 Métastase dans un seul ganglion lymphatique > 2 cm ou multiples ganglions</p> <p><i>M Métastases à distance</i></p> <p>M0 Absence de métastase à distance</p> <p>M1 Métastase(s) à distance</p>
--

Figure 1. Classification TNM UIC 2009 des TVES.

localisations colorectales et endométriales. Le risque relatif de développer une TVES en cas d'HNPCC varie de 14 à 22. En cas de suspicion clinique (Fig. 2), le diagnostic positif nécessite une confirmation moléculaire.

Clinique

L'hématurie macroscopique est le symptôme le plus fréquemment constaté lors du diagnostic de TVES (68 à 82 % des cas) [14]. Des douleurs des flancs et des fosses lombaires sont les symptômes révélateurs dans 20 à 30 % des cas. Le diagnostic est fortuit dans 10 à 16 % (Niveau de preuve 4).

Paraclinique

Uro-TDM/Uro-IRM

Le scanner multidétecteurs constitue la modalité d'imagerie de référence pour le bilan diagnostique des TVES chez

les patients avec une clairance de créatinine ≥ 45 ml/min [8,15]. Il présente une excellente résolution spatiale et temporelle. Une uro-TDM (ou parfois dénommé un « uros-canner ») comporte 4 phases irradiantes successives en coupes fines (phases sans préparation, corticomédullaire, néphrographique et excrétoire). Un protocole d'uro-TDM simplifié ne comprenant qu'une seule phase (parfois appelée « uro-TDM au temps tubulo-excréteur ») est de plus en plus fréquemment proposé. Des clichés en compression en décubitus ventral permettent d'améliorer l'opacification des différents segments de l'uretère voire après injection de lasilix.

Les sensibilité, spécificité et précision de l'uro-TDM au diagnostic des TVES sont de 93,5–95,8 %, 94,8–100 % et 94,2–99,6 %, respectivement [16]. Les performances diagnostiques de l'uro-TDM diminuent en cas de lésions planes ou inférieures à 5 mm.

En cas de contre-indication à l'injection d'iode ou d'insuffisance rénale modérée à sévère, l'uro-IRM constitue une alternative possible à l'uro-TDM avec des performances diagnostiques plus faibles et dépendant des séquences utilisées (sensibilité et spécificité de 52–86 % et 81–100 %).

Age au diagnostic	< 60 ans	<input type="checkbox"/>	> 60 ans	<input type="checkbox"/>
Sexe	Femme	<input type="checkbox"/>	Homme	<input type="checkbox"/>
Antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC				
(Cocher si oui)				
Cancer colorectal		<input type="checkbox"/>		
Cancer de l'estomac		<input type="checkbox"/>		
Cancer biliaire		<input type="checkbox"/>		
TVES controlatérale		<input type="checkbox"/>		
Cancer de l'endomètre		<input type="checkbox"/>		
Cancer de l'ovaire		<input type="checkbox"/>		
Cancer du grêle		<input type="checkbox"/>		
Glioblastome		<input type="checkbox"/>		
Antécédent familial de cancer du spectre HNPCC				
(Cocher si vrai pour ascendant de premier degré ou si âge de survenue <50 ans)				
Cancer colorectal		<input type="checkbox"/>		
Cancer de l'estomac		<input type="checkbox"/>		
Cancer biliaire		<input type="checkbox"/>		
TVES		<input type="checkbox"/>		
Cancer de l'endomètre		<input type="checkbox"/>		
Cancer de l'ovaire		<input type="checkbox"/>		
Cancer du grêle		<input type="checkbox"/>		
Glioblastome		<input type="checkbox"/>		
Suspicion de TVES héréditaire				
(N'importe quelle case cochée rend le cas suspect)				
Age < 60 ans				<input type="checkbox"/>
Antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC				<input type="checkbox"/>
Un ascendant du premier degré < 50 ans avec un cancer du spectre HNPCC				<input type="checkbox"/>
Deux ascendants du premier degré avec un cancer du spectre HNPCC				<input type="checkbox"/>

Figure 2. Fiche d'aide au diagnostic des formes familiales (HNPCC) des TVES.

L'uro-IRM pourra être réalisée en complément de l'uro-TDM, dans des cas sélectionnés (obtention d'une imagerie des VES en l'absence d'excrétion rein « muet » en obstruction, bilan de l'extension locale et locorégionale, distinction les lacunes tumorales des caillots) [15].

Cystoscopie et urétéropyélographie rétrograde

La réalisation d'une cystoscopie est recommandée dans le bilan systématique d'une TVES en raison de la possibilité d'une lésion vésicale synchrone dans 8 à 13 % des cas [8, 14].

Tableau 1 Recommandation pratique en fonction du résultat de la cytologie urinaire (Niveau de preuve 4).

Résultat de la cytologie	Conduite à tenir
Matériel non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)	Faire pratiquer une nouvelle cytologie urinaire dans des meilleures conditions
Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade)	Absence de modification de la prise en charge
Présence de cellules urothéliales atypiques	Éliminer une cause (infection p. ie polymavirus, inflammation) et refaire pratiquer une cytologie urinaire dans 1 mois.
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade	Poursuite des investigations habituelles à la recherche d'une tumeur urothéliale
Carcinome urothélial de haut grade	
Néoplasie urothéliale de bas grade	

L'urétérographie rétrograde (UPR) peut être réalisée dans un contexte d'urgence ou lorsqu'une imagerie optimale du haut appareil urinaire n'a pas pu être effectuée. Dans des conditions optimales, l'UPR a une sensibilité de 97 % et une spécificité de 93 % pour la détection des TVES [8, 14].

Cytologie/Marqueurs biologiques

La cytologie urinaire permet d'analyser des cellules provenant de la desquamation naturelle du revêtement urothélial des voies urinaires.

La cytologie des TVES est moins sensible et spécifique que dans les cas de TV, y compris pour des lésions de haut grade, et doit idéalement être réalisée in situ (sélective, au cours d'un examen endoscopique, avant toute injection de produit de contraste) [6, 9, 14]. La sensibilité globale n'est que de 40 à 63 % pour la détection de TVES.

Depuis décembre 2015, une nouvelle classification mondiale de cytologie urinaire a été publiée [17]. Comme pour les TV, le **Tableau 1** résume la conduite à tenir urologique en fonction des résultats de cette classification.

Aucune recherche de marqueur biologique n'est aujourd'hui recommandée de manière systématique dans les TVES.

Urétéroscopie souple (URSS)

L'URSS permet l'exploration macroscopique de plus 95 % de l'ensemble du haut appareil (y compris des calices inférieurs) [9, 14]. Elle procure l'opportunité d'une visualisation directe des lésions et la réalisation de biopsies et de cytologie in situ. L'exploration endoscopique de l'ensemble de la voie excrétrice est nécessaire pour ne pas méconnaître la multifocalité (7 à 23 %) [3]. Les biopsies établissent le diagnostic avec une sensibilité de 89 à 95 % [9, 14]. La fiabilité du stade tumoral biopsique est faible avec un taux de sous-évaluation important (45 % des lésions Ta sont en réalité des tumeurs infiltrantes) [14].

Le grade biopsique est un bon reflet du grade tumoral définitif dans 69 à 91 % des cas. Il existe une corrélation entre le grade biopsique et le stade tumoral définitif. Les biopsies in situ révélant des lésions de bas grade (anciennement G1 et certains G2) correspondent à une tumeur non infiltrante (\leq pT1) dans 68 à 100 % ; les biopsies trouvant du

haut grade (anciennement G3) correspondent à une tumeur infiltrante (\geq pT2) dans 62 à 100 % des cas [14, 18].

Une URSS doit être systématiquement réalisée lorsque :

- les cytologies urinaires sont positives sans lésions objectives en cystoscopie et imagerie ;
- existe un doute diagnostique en imagerie sur une lésion bénigne (urétérisme kystique, polype fibreépithélial, ...) ;
- un traitement conservateur est envisagé.

L'intérêt d'une URSS n'a pas été démontré en cas de lésion infiltrante ou localement avancée pour laquelle le traitement de référence reste la néphrourectomie. Deux récentes méta-analyses ont synthétisé les résultats comparant les survies après NUT précédée ou non d'une URSS diagnostique [19, 20]. Les auteurs rapportaient une association statistiquement significative entre la pratique d'une URSS diagnostique et l'existence d'une récurrence vésicale (Niveau de preuve 4). Ce type de récurrence impactant la qualité de vie (suivi continu par cystoscopie, éventuelles résections et instillations vésicales itératives, risque de tumeur de la vessie infiltrant le muscle), il convient de limiter les indications d'URSS diagnostique aux strictes recommandations.

L'utilisation d'une gaine d'accès lors du geste d'URSS pour bilan d'une TVES reste controversée, compte tenu du risque d'essaiage et de ne pas visualiser d'autres lésions à cause de la gaine. Il est recommandé d'utiliser de faibles pressions lors de l'exploration de la VES. La sensibilité de détection peut être améliorée par différentes techniques optiques (*Narrow Band Imaging* – NBI, *Storz Professional Image Enhancement System* – SPIES), notamment pour les lésions de petite taille et de carcinome in situ (Niveau de preuve 4) [21].

Examens optionnels

En cas de lésion infiltrante, un scanner thoracique complète le bilan d'extension à distance. Les localisations métastatiques classiques sont pulmonaires (52 %), hépatiques (33 %) et osseuses (26 %) (Niveau de preuve 4) [14]. En cas de signes cliniques évocateurs de lésions métastatiques, il pourra être réalisé une scintigraphie osseuse ou un scanner cérébral.

La réalisation d'un TEP scanner (au FDG ou à la choline marquée) n'est pas recommandée dans le cadre du bilan d'extension des TVES [9, 22].

Recommandations pour le diagnostic pré-opératoire des TVES	Grade
Faire une cytologie urinaire (idéalement <i>in situ</i>)	
Faire une cystoscopie pour éliminer toute localisation vésicale concomitante	
Demander une uro-TDM pour le bilan locorégional des TVES	
Faire une urétéroscopie souple avec biopsies en cas de cytologie positive sans lésion visible en cystoscopie et uroTDM, de doute diagnostique ou de possibilité de traitement conservateur	
Faire une urétéropyélographie rétrograde en l'absence d'imagerie de coupe des VES de qualité suffisante	

Facteur pronostiques pré et post-opératoires

Facteurs pronostiques préopératoires

L'orientation thérapeutique du patient en préopératoire est essentielle afin de ne pas sous-traiter un patient nécessitant un traitement radical ou inversement [23]. Il est aujourd'hui proposé de différencier les TVES de bas risque et de haut risque afin d'envisager un traitement conservateur dans les tumeurs de bas risque (Niveau de preuve 4) [24] (Tableau 2).

Tableau 2 Classification des TVES à haut et bas risque.

TVES à haut risque

Facteurs cliniques

Hydronéphrose

Haut grade sur biopsie en URSS

Haut grade cytologique

Caractère potentiellement complet du traitement conservateur

Lésion infiltrante en imagerie

Lésions multifocales

Échec du traitement conservateur

Tabagisme

Antécédent de lésion vésicale et/ou de cystectomie

TVES à faible risque

Facteurs cliniques

Bas grade sur biopsie en URSS

Bas grade cytologique

Réséction potentiellement incomplète en cas de traitement conservateur

Lésion non infiltrante en imagerie

Lésion unifocale

Suivi endoscopique et en imagerie possible et accepté par le patient

TVES bas risque : faible grade sur biopsie, et faible grade cytologique, et caractère potentiellement complet du traitement conservateur, et aspect non infiltrant en imagerie, et maladie unifocale.

La question de la taille tumorale (≤ 1 cm, antérieurement retenu comme limite au traitement conservateur) pourrait être modulée pour la localisation pyélique (96 % des lésions pyéliques de moins de < 3 cm ne sont pas infiltrantes) et le caractère potentiellement complet d'un traitement endoscopique. En effet la limite de taille évolue vers une définition du haut risque à partir de 2 cm [25].

TVES haut risque : présence d'une hydronéphrose, ou de haut grade sur biopsie, ou haut grade cytologique, ou réséction potentiellement incomplète du traitement conservateur, ou aspect infiltrant en imagerie, ou maladie multifocale. Le tabagisme actif et poursuivi de même que les antécédents de lésions vésicales exposent à des récives et à une survie spécifique altérée.

D'autres facteurs pronostiques péjoratifs sont utiles même s'ils n'ont pas été intégrés directement dans la stratification préopératoire [23] : localisation urétérale, architecture tumorale sessile, protéine C réactive élevée, ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes $> 3,0$, délais opératoire supérieur à 3 mois, indice de masse corporel élevé ou très faible score.

Facteurs pronostiques post-opératoires

Survie spécifique

Les facteurs pronostiques après traitement radical sont essentiellement anatomopathologiques [23].

Le stade et le grade de la tumeur sont les facteurs principaux (Niveau de preuve 2). La présence d'un grade histologique élevé est un élément défavorable pour la survie spécifique dans le sous-groupe des lésions pTa. Pour les lésions pT3 pyélocalicielles, l'invasion macroscopique du parenchyme rénal et de la graisse péri-pyélique pourraient être des éléments de mauvais pronostic en comparaison à la seule invasion microscopique du parenchyme.

Les embolies lymphovasculaires tumorales sont un préalable à l'envahissement ganglionnaire, à la libération de cellules cancéreuses circulantes et à la formation de métastases. Ils constituent un facteur pronostique défavorable même en l'absence d'envahissement ganglionnaire (Niveau de preuve 4).

L'envahissement ganglionnaire est un facteur péjoratif de survie (en cas de statut pN+ ; survie spécifique à 5 ans = 35 à 40 %) (Niveau de preuve 4). Le pronostic est aggravé en cas d'extension extranodale.

La présence d'une marge chirurgicale positive est un élément défavorable après NUT (Niveau de preuve 4). Le pathologiste doit rapporter ce facteur au niveau de la section urétérale, de la collerette vésicale et du tissu au pourtour de la tumeur.

Autres facteurs pronostiques anatomopathologiques péjoratifs : présence de CIS concomitant, présence d'une nécrose tumorale, multifocalité et localisation urétérale.

Marqueurs moléculaires : les patients avec une forte instabilité intratumorale des microsatellites (statut MSI High) ont une meilleure survie spécifique (Niveau de preuve

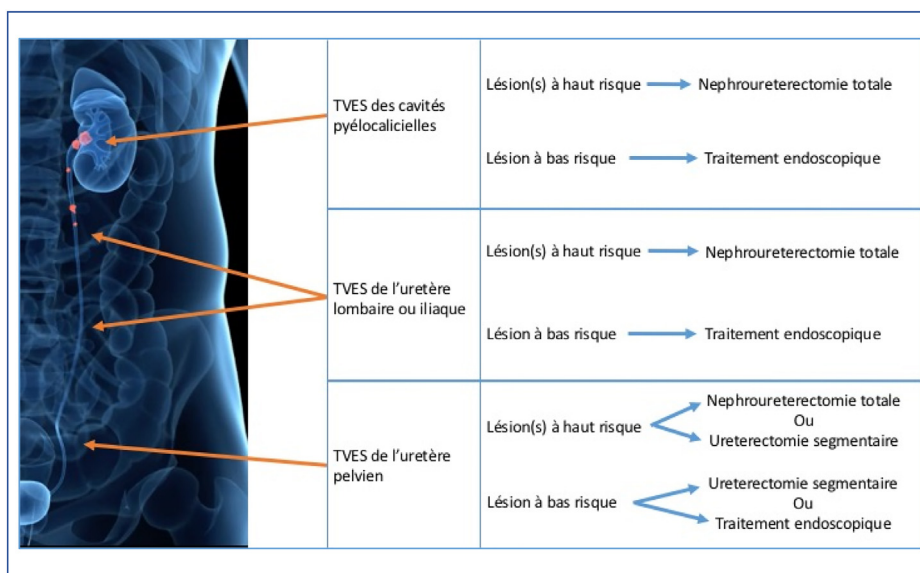


Figure 3. Algorithme de prise en charge des TVES localisées en fonction de la localisation.

4). Aucun autre marqueur n'est aujourd'hui utilisé en pratique clinique quotidienne.

Nomogrammes prédictifs de la survie postopératoire : cinq nomogrammes post-opératoires pour prédire la survie spécifique ont été proposés par deux groupes collaboratifs multicentriques [23]. Seul le nomogramme du groupe collaboratif français a bénéficié d'une validation externe [26,27].

Récidive vésicale

Les facteurs de récurrences vésicales après traitement radical ont été confirmés dans une récente méta-analyse (Niveau de preuve 3) [4].

Trois catégories de facteurs de risque ont été identifiées :

- facteurs dépendants du patient (sexe masculin, antécédent de lésion vésicale, insuffisance rénale chronique préopératoire) ;
- facteurs dépendants de la tumeur (cytologie urinaire positive préopératoire, localisation urétérale, stade \geq pT2, nécrose) ;
- facteurs dépendants du traitement (approche laparoscopique, abord extravésical de la collerette vésicale, marge chirurgicale positive).

Un nomogramme intégrant ces facteurs de risque a été développé pour prédire le risque de récurrence intravésicale mais n'a pas bénéficié d'une validation externe à ce jour [28].

Traitement

TVES localisée

Des algorithmes de prise en charge des TVES localisées sont proposés dans les Fig. 3 et 4.

TVES à bas risque

Traitement conservateur

Le traitement conservateur des TVES doit être systématiquement envisagé en cas de tumeur de bas risque, et ce

même en l'absence de toute anomalie du rein controlatéral. La résection tumorale complète doit sembler possible pour l'envisager [29].

Ce traitement conservateur permet théoriquement d'éviter la morbidité d'un traitement radical (réduction néphronique) pour des lésions à faible risque sans compromettre la survie globale ou spécifique (Niveau de preuve 3).

Les patients doivent être prévenus du risque de récurrence et progression locale et accepter la surveillance stricte et rapprochée [29].

Approche endoscopique

Urétéroscopie : l'URSS est préférée à l'urétéroscopie rigide (contrôle endoscopique de l'ensemble de la VES peropératoire). Un générateur laser et du matériel pour biopsie sont nécessaires au traitement [9]. Certains risques doivent être connus, notamment de sous-estimer le grade et le stade tumoral, la récurrence locale dans la VES (6–71 % des cas), et la progression en cas de récurrence locale (15–21 %) pouvant nécessiter de recourir secondairement à une NUT (11–40 %) (Niveau de preuve 4) [30]. Une étude rétrospective monocentrique a analysé les caractéristiques des TVES traitées par NUT secondaire après traitement conservateur [31]. Dans cette série, le délai médian de réalisation de la NUT après traitement conservateur était de 143 mois. Les lésions étaient localement avancées (pT3-4) dans 45,5 % des cas mais sans envahissement ganglionnaire retrouvé au curage (Niveau de preuve 4). Pour certains auteurs, ce risque peut être diminué en réalisant une urétéroscopie de « second » look (dans les 60 jours post-opératoires) (Niveau de preuve 4) [32]. Cependant, dans une étude rétrospective avec un suivi à long terme (52 mois), le traitement conservateur par urétéroscopie était satisfaisant sur le plan carcinologique indépendamment de la taille tumorale et du caractère uni- ou multifocal. Le seul critère pronostique péjoratif était la présence d'un haut grade tumoral (Niveau de preuve 4) [33].

Par approche percutanée : le développement de l'URSS a diminué le recours à cette voie d'abord. Elle est

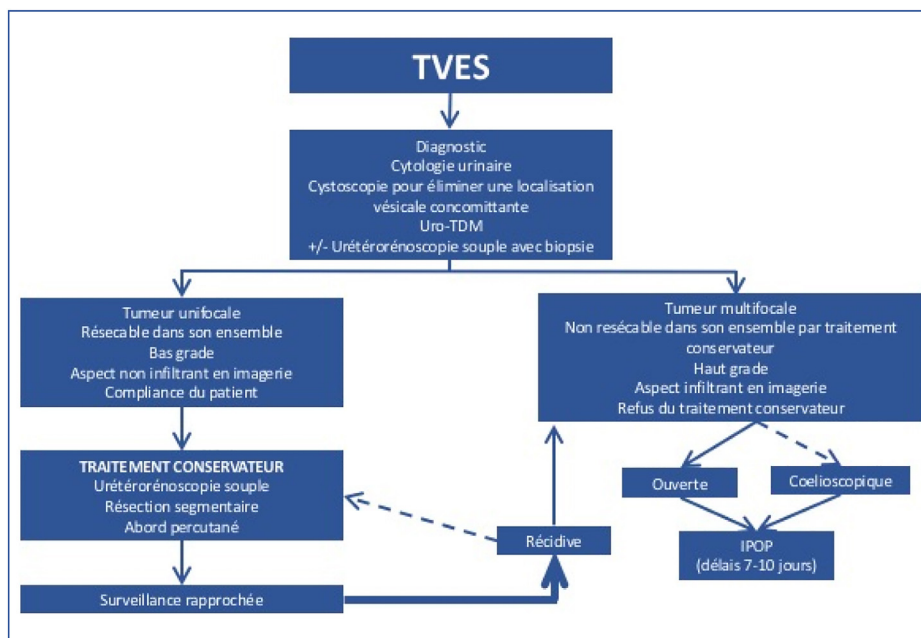


Figure 4. Algorithme de prise en charge des TVES localisées en fonction de la stratification du risque.

réalisable en cas de lésion du calice inférieure inaccessible au traitement par URSS [9,29].

Urétérectomie segmentaire (US)

Dans le respect des indications électives, les résultats du traitement conservateur par urétérectomie segmentaire sont excellents lorsque les marges chirurgicales sont négatives (Niveau de preuve 3) [9,29].

L’US permet une exérèse en monobloc de la tumeur avec une détermination précise du stade définitif et du grade histologique. Le passage au large de la TVES est nécessaire pour l’obtention de marges chirurgicales saines. L’orientation de la pièce opératoire est nécessaire pour l’analyse anatomo-pathologique. Il faut éviter un contact direct entre les urines de la VES tumorale et le champ opératoire. Un curage ganglionnaire peut être réalisé dans le même temps que l’US. Comme pour le traitement conservateur endoscopique, il faut connaître le risque de récurrence homolatérale (30 à 60%). L’US distale avec réimplantation pour lésion du bas uretère présente de meilleur taux de survie sans récurrence que la résection segmentaire de l’uretère iliaque ou lombaire (Niveau de preuve 3) [9,29]. La chirurgie partielle ouverte des cavités pyélocalicielles est difficile et expose à un taux important de récurrence locale [9,29].

Instillation d’agents topiques adjuvants

La faisabilité de l’instillation d’agents topiques adjuvants (BCG ou mitomycine C) a été rapportée à visée curative pour des lésions de carcinome in situ [21] et comme thérapeutique adjuvante après traitement conservateur de lésions papillaires de faible risque [34].

Les instillations dans la VES semblent diminuer la fréquence des récurrences locales sans amélioration de la survie uniquement pour lésions de CIS (2 % de l’ensemble des TVES). Le faible niveau de preuve de ces études (Niveau de preuve 4), ne permet pas d’établir de recommandations en faveur de l’utilisation des instillations des VES [9,34].

Recommandations pour le traitement conservateur des TVES	
Voie endo-urologique	Grade
Faire un traitement conservateur pour toute TVES de faible risque à la condition que le patient soit informé et accepte la surveillance stricte	A
Faire une photovaporisation laser au cours du traitement conservateur endoscopique	B
Préférer l’urétérorénoscopie souple à l’urétéroscopie rigide (exhaustivité de l’exploration)	B
Proposer une approche percutanée en cas de TVES à faible risque inaccessible à l’urétéroscopie	B
Voie ouverte	
Faire une urétérectomie distale avec réimplantation vésicale en cas de tumeur l’uretère pelvien non accessible à l’endoscopie	B
Faire une résection segmentaire avec urétéro-ureterostomie en cas de tumeur de l’uretère iliaque ou lombaire non accessible à l’endoscopie	B

TVES à Haut risque

Traitement radical par néphrourectomie totale

Indications

La néphrourectomie totale (NUT) par voie ouverte avec excision d'une collerette vésicale péri-méatique est le traitement chirurgical de référence des TVES, indépendamment de la localisation de la tumeur dans la VES [9,35]. L'excision d'une collerette vésicale péri-méatique est nécessaire en raison de taux de récurrences importants rapportés dans le moignon urétéral (16 à 58 % des cas) [35]. Il s'agit de retirer la VES dans son ensemble, le rein, la graisse péri-rénale et une collerette de la vessie ; tout en évitant une dissémination de cellules cancéreuses.

Voies d'abord

La NUT par laparotomie (voie ouverte) avec excision de la collerette vésicale était le traitement de référence mais un essai de la chirurgie laparoscopique a été constaté. Les résultats oncologiques de la laparoscopie sont équivalents avec une morbidité moindre [9,35]. Une seule étude prospective randomisée comparant ces deux voies d'abord est disponible (Niveau de preuve 2). Elle confirme le caractère non inférieur de la voie laparoscopique pour les TVES localisées [36]. Récemment, une revue systématique de la littérature (42 études, $n = 7554$ patients) a repris l'ensemble des données sur l'importance carcinologique de la voie d'abord pour la NUT. Elle suggère les données de l'étude prospective selon lesquelles la voie laparoscopique pourrait être inférieure à la voie ouverte en cas tumeur localement avancée (pT3 et/ou pT4) (Niveau de preuve 2) [37].

Certaines précautions oncologiques doivent être respectées en cas de dissection en laparoscopie :

- pas d'ouverture de la voie excrétrice ;

- pas de morcellation de la tumeur, utilisation d'un sac endoscopique pour l'extraction de la pièce opératoire en mono bloc ;
- exérèse du rein, de l'uretère et de la collerette vésicale en bloc ;
- privilégier la chirurgie ouverte pour les tumeurs localement avancées (cT3/T4 et/ou cN+) ;

Une approche laparoscopique robot-assistée peut être considérée, mais les données existantes sont insuffisantes pour valider cette voie d'abord (Niveau de preuve 4) [35,37,38].

Exérèse de l'uretère distal

La prise en charge de l'uretère distal (ou réalisation d'une collerette vésicale) est indispensable en raison du risque de récurrence dans l'uretère homolatéral et de l'impossibilité de le surveiller par la suite (moignon borgne). Cette collerette vésicale peut être réalisée par trois méthodes :

- résection de l'orifice urétéral en endoscopie (cystoscopie) puis extraction de celui à travers la paroi vésicale par voie haute ;
- dissection extra-vésicale ;
- dissection trans-vésicale.

Le choix se fait selon l'expérience du chirurgien, sachant que la technique endoscopique a été corrélée à un taux plus élevé de récurrences vésicales (Niveau de preuve 4) [4,28]. Les autres techniques semblent équivalentes entre elles. Enfin, une ligature première de l'uretère en cas de localisation tumorale pyélocalicielle peut diminuer le risque de récurrence vésicale (Niveau de preuve 2) [39].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire associé à la NUT permet une meilleure stratification, guide la prise en charge thérapeutique (chimiothérapie adjuvante) et pourrait améliorer la

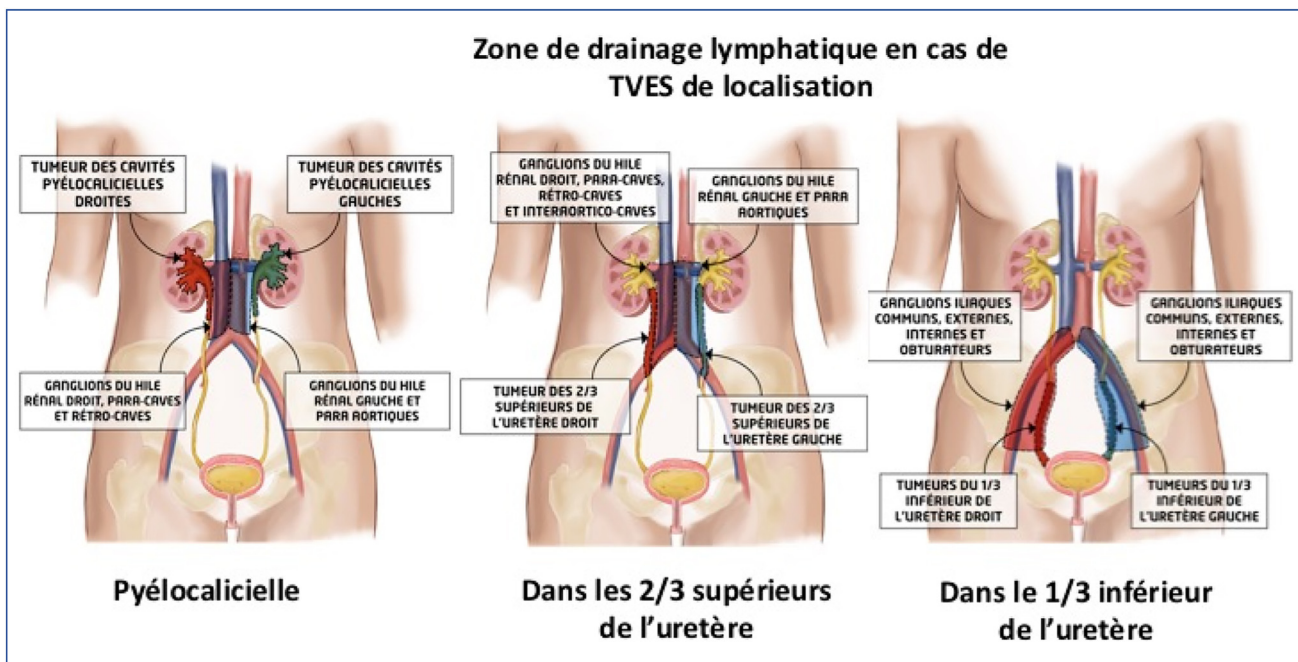


Figure 5. Proposition de zone de curages en fonction de la localisation tumorale et de son drainage lymphatique.

survie (Niveau de preuve 4) [35]. Cependant, les limites anatomiques restent à définir et dépendent de la localisation de la tumeur [35]. Le nombre de ganglions nécessaires pour déterminer avec précision le statut ganglionnaire d'un patient a été évalué de 8 à 13 (Niveau de preuve 4) [9,35]. D'autres travaux rapportent que l'étendue du curage aurait une valeur pronostique plus forte que le nombre total de ganglion curés [35,40–42].

À ce jour, il est impossible de standardiser l'indication et la zone anatomique du curage ganglionnaire des TVES. Celui-ci peut être réalisé suivant les territoires de drainage lymphatique : curage externe à l'uretère en cas de TVES de l'uretère pelvien, curage rétro-péritonéal en de TVES de l'uretère iliaque/lombaire ou pyélocalicielle (limites internes à droite la veine cave inférieure et à gauche l'aorte) (Fig. 5) [35].

Traitement conservateur de nécessité

En cas de rein unique fonctionnel ou anatomique, de comorbidité(s) empêchant un traitement radical ou lorsque celui-ci peut conduire le malade à la dialyse, un traitement conservateur de nécessité pourra être réalisé pour des TVES à haut risque. La mortalité globale ou spécifique ne semble pas altérée par la prise en charge conservatrice dans ces indications de nécessité (Niveau de preuve 3) [29].

On pourra réaliser un traitement endoscopique ou pas résection segmentaire dans ces indications. En cas de lésion du bas uretère, la résection segmentaire sera favorisée en raison du bon contrôle carcinologique et de la possibilité d'un curage concomitant [29].

Traitements périopératoires

Traitements néoadjuvants/adjuvants

Les TVES sont considérées comme des tumeurs chimiosensibles. La chimiothérapie néo-adjuvante est le concept avec le rationnel le plus solide dans les TVES. En effet il existe un risque non négligeable de ne pas pouvoir administrer la chimiothérapie après NUT [34], du fait de la baisse de la fonction rénale. Les données disponibles ont mis en évidence un impact favorable de la chimiothérapie aussi bien néo-adjuvante, qu'en situation adjuvante (Niveau de preuve 3) [9]. Récemment, une étude rétrospective de population a mis en évidence le bénéfice associé à l'administration de chimiothérapie adjuvante (Niveau de preuve 3) ; ce bénéfice a été confirmé par l'essai prospectif POUT qui a randomisé un pour un 260 patients à une administration de chimiothérapie adjuvante versus surveillance après NUT (pT2-T4 N0-3 M0) mettant en évidence une amélioration de la survie sans récurrence de 51 % dans le bras chimiothérapie adjuvante (Niveau de preuve 1) [43,44].

La radiothérapie adjuvante pourrait améliorer le contrôle local de la maladie, mais elle n'influence ni la survenue de métastases, ni les survies spécifique ou globale (Niveau de preuve 4). Elle n'est pas recommandée.

Instillations intravésicales adjuvantes

Le taux de récurrence vésicale après NUT est de l'ordre de 40 % [34]. Une instillation postopératoire précoce de chimiothérapie intravésicale (IPOP) permet de réduire ce risque. Deux essais prospectifs randomisés ont démontré le bénéfice de l'IPOP pour la diminution du risque de récurrence vésicale (diminution absolue du risque de 11 %) (Niveau de preuve 1) [9,45,46]. Cependant, le moment précis où l'instillation

doit avoir lieu après la NUT n'est pas clairement mentionné dans ces études.

Maladie métastatique

Le traitement local que ce soit la chirurgie ou la radiothérapie n'a pas de place en cas de maladie métastatique en dehors du contexte palliatif symptomatique. La chimiothérapie à base de sels de platine est le traitement de référence ; la plupart des données de la littérature étant extrapolés des essais prospectifs des TV métastatiques.

Recommandations pour le traitement des TVES	Grade
La NUT est le traitement de référence des TVES à haut risque indépendamment de la localisation.	A
Faire une NUT dans les situations suivantes :	B
- suspicion de TVES infiltrante sur l'imagerie,	B
- TVES de haut-grade (cytologie ou biopsie),	B
- Multifocalité,	B
- Tumeur de faible risque non accessible au traitement conservateur	C
Points techniques peropératoires	
Faire une collerette vésicale au cours de la NUT,	B
Faire un curage ganglionnaire en cas de TVES infiltrante,	B
La voie laparoscopique est une voie équivalente à la voie ouverte en cas de TVES localisées	B
Une ligature urétérale première peut diminuer le risque de récurrence vésicale en cas de tumeur pyélocalicielle	B
Traitements periopératoires	
Faire une instillation postopératoire de chimiothérapie intravésicale après NUT afin de diminuer le risque de récurrence vésicale	C
Administrer une chimiothérapie adjuvante en cas de tumeur (pT2-T4 N0-3 M0) après NUT dans un délai de 90 jours	C

Tableau 3 Recommandations pour la surveillance après traitement d'une TVES (Recommandation faible).

	Endoscopie	Imagerie	Durée	
<i>Après néphro-urétérectomie</i> TVES à haut risque	Non infiltrante	Cystoscopie	uro-TDM annuelle	5 ans minimum
	Infiltrante	Cytologie À 3 mois, puis annuelles	uro-TDM semestrielle pendant 2 ans, puis annuelle	10 ans minimum
<i>Après traitement conservateur</i> TVES à faible risque	Cystoscopie Urétéro-renoscopie Cytologie in situ À 3 mois, 6 mois, puis semestrielles pendant 2 ans, puis annuelles	uro-TDM À 3 mois, à 6 mois, puis annuelle	5 ans minimum	

Surveillance

Après traitement radical

La surveillance après traitement d'une TVES est nécessaire afin de détecter une récurrence vésicale, locale, ou à distance [9,47]. Après NUT, le risque de récurrence locale est faible alors que le risque de récurrence à distance (métastases) dépend directement des facteurs pronostiques. Ce risque de récurrence évolue au fur et à mesure du temps et temps à décroître pendant le suivi [48].

La surveillance est basée sur la cytologie urinaire, la cystoscopie et une uro-TDM. Le rythme de la surveillance après traitement radical est rapporté dans le [Tableau 3](#).

Après traitement conservateur

En cas de traitement conservateur, la voie excrétrice homolatérale nécessite un suivi particulier du fait du risque important de récurrence. Un « second look » endoscopique à 6 semaines du traitement laser est préconisé par certains experts (Niveau de preuve 4) [32] ([Tableau 3](#)).

Après prise en charge d'une TV

L'incidence de survenue des TVES après TVNIM est faible (2 à 5 %) [33]. Dans ces cas les TVES sont le plus souvent diagnostiquées à un stade symptomatique (hématurie). Une uro-TDM est recommandée au diagnostic de TVNIM de risque intermédiaire et élevé, et lors des récurrences en cas de localisation trigonale ou périméatique (Niveau de preuve 4). Le patient doit être prévenu du risque de localisation au haut appareil et informé des signes évocateurs.

Le risque de récurrence au niveau du haut appareil urinaire après cystectomie pour TVIM est faible (moins de 5 %) et de survenue tardive (le délai moyen de 3 à 5 après la cystectomie) (Niveau de preuve 3) [33]. Dans 60 % des cas, le diagnostic est effectué à un stade symptomatique. Les facteurs de risque de ce type de récurrence sont les antécédents de TVES, un nombre important de récurrence vésicale avant la cystectomie, l'existence de lésions multifocales au sein de la vessie, un bas stade tumoral sur la pièce de cystectomie

(pTa-pT1), la présence de CIS concomitant, l'envahissement du bas uretère, la présence de marges chirurgicales envahies au niveau urétéral et urétral. Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant la surveillance du haut appareil après cystectomie. Celle-ci sera effectuée en parallèle du suivi carcinologique classique modulée par le stade initial de la lésion vésicale (pT2 ou pT3-4 ± N+) [33].

Nouveautés 2018 : ce qui a changé dans les recommandations entre 2016 et 2018 pour les TVES	Grade
La question de la taille tumorale retenue comme limite au traitement conservateur évolue vers une définition du haut risque à partir de 2 cm	
Administrer une chimiothérapie adjuvante en cas de tumeur (pT2-T4 N0-3 M0) après NUT dans un délai de 90 jours	

Déclaration de liens d'intérêts

EC, FA, PC et SB déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

NH : Pierre Fabre, MSD, Astra Zeneca, Roche, BMS, Pfizer.

GP : Janssen, Ipsen, Roche, MSD, Pfizer, BMS, Novartis.

YN : Astra Zeneca, BMS, Ipsen, Medac, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi.

AML : Ipsen, Janssen, Bouchara recordati.

MR (Roumiguié) : consultant Bayer, Janssen, Arquer ; co-investigateur MSD ; présentations Ferring, Ipsen, Fabre, Roche, Bayer.

MR (Rouprêt) : consultant Coloplast, Bouchara Recordati, MSD, Ipsen, Janssen, Sanofi-Pasteur, Astellas, Roche.

EX : Janssen, Ipsen, Ferring.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd_700659&text.

Références

- [1] Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Pineros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents*, vol X. Lyon: le CIRC; 2013.
- [2] Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(4):456–64.
- [3] Ouzzane A, Roupret M, Leon P, Yates DR, Colin P. Epidemiology and risk factors of upper urinary tract tumors: literature review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):966–76.
- [4] Seisen T, Granger B, Colin P, Leon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015;67(6):1122–33.
- [5] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029> [4th ed, IARC ed].
- [6] Varinot J, Colin P, Roupret M, Leroy X, Comperat E. Pathologic analysis of upper tract urothelial carcinomas: state of the art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):954–65.
- [7] Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012;188(2):398–404.
- [8] Brierley JD, et al. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Ed; 2016.
- [9] Roupret M, Babjuk M, Comperat 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.
- [10] Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdai B, Raman JD, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2013;63(6):1082–90.
- [11] Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000;342(23):1686–92.
- [12] Nortier J, Pozdzik A, Roumeguere T, Vanherweghem JL. Aristolochic acid nephropathy (“Chinese herb nephropathy”). *Nephrol Ther* 2015;11(7):574–88.
- [13] Gokmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborova M, Phillips DH, Schmeiser HH, et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med* 2013;158(6):469–77.
- [14] Nison L, Bozzini G, Roupret M, Traxer O, Colin P. Clinical, ureteroscopic and photodynamic diagnosis of urothelial carcinomas of the upper tract: state-of-the art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):977–86.
- [15] Puech P, Roupret M, Renard-Penna R, Lemaitre L, Colin P. Imaging of urothelial carcinomas of the upper tract: state of the art review for the yearly scientific report of the National French Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):987–99.
- [16] Jinzaki M, Kikuchi E, Akita H, Sugiura H, Shinmoto H, Oya M. Role of computed tomography urography in the clinical evaluation of upper tract urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2016;23(4):284–98.
- [17] Margolin EJ. *The Paris system for reporting urinary cytology*. Springer; 2015.
- [18] Margolin EJ, Matulay JT, Li G, Meng X, Chao B, Vijay V, et al. Discordance between ureteroscopic biopsy and final pathology for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;199(6):1440–5.
- [19] Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, Hampton LJ, Grob MB, Guruli G, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2017;120(3):313–9.
- [20] Guo RQ, Hong P, Xiong GY, Zhang L, Fang D, Li XS, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int* 2018;121(2):184–93.
- [21] Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, Francis IR, Schipper MJ. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008;33(6):707–16.
- [22] Zattoni F, Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F. Radiolabelled choline and FDG PET/CT: two alternatives for the assessment of lymph node metastases in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):576–7.
- [23] Colin P, Irani J, Drouin SJ, Shariat SF, Roupret M. Prognostic factors of upper tract urothelial carcinomas and impact on survival: a systematic review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):1000–10.
- [24] Roupret 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;66(2):181–3.
- [25] Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016;70(6):1052–68.
- [26] Yates DR, Hupertan V, Colin P, Ouzzane A, Descazeaud A, Long JA, et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer* 2012;106(6):1083–8.
- [27] Ku JH, Moon KC, Jung JH, Jeong SH, Kwak C, Kim HH. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer* 2013;109(5):1130–6.
- [28] Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol* 2014;65(3):650–8.
- [29] Pignot G, Colin P, Roupret M, Traxer O. Conservative management of urothelial carcinomas of the upper tract: systematic review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):1011–20.
- [30] Yakoubi R, Colin P, Seisen T, Leon P, Nison L, Bozzini G, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1629–34.
- [31] Haddad M, Cloutier J, Cornu JN, Villa L, Terrasa JB, Benbouzid S, et al. Immediate nephroureterectomy or after attempting conservative treatment, on elective indications, for upper urinary tract urothelial carcinoma: comparison of the pathology reports on a retrospective monocentric Study. *J Endourol* 2015;29(8):969–73.

- [32] Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu JN, et al. Early repeated ureteroscopy within 6–8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol* 2015;34(9):1201–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1753-7>.
- [33] Villa L, Haddad M, Capitanio U, Somani BK, Cloutier J, Doizi S, et al. Which Patients with upper tract urothelial carcinoma can be safely treated with flexible ureteroscopy with holmium: YAG laser photoablation? Long-term results from a high volume institution. *J Urol* 2018;199(1):66–73.
- [34] Audenet F, Roupret M, Houede N, Colin P. Non-surgical treatment modalities available for the treatment of upper tract urothelial carcinomas: state-of-the-art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):1030–40.
- [35] Neuzillet Y, Colin P, Phe V, Shariat SF, Roupret M. Surgical treatment of upper tract urothelial carcinomas by nephroureterectomy: state of the art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2014;24(15):1021–9.
- [36] Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009;56(3):520–6.
- [37] Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.10.003> [pii: S2405-4569(17)30240-7].
- [38] Rodriguez JF, Packiam VT, Boysen WR, Johnson SC, Smith ZL, Smith ND, et al. Utilization and outcomes of nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma by surgical approach. *J Endourol* 2017;31(7):661–5.
- [39] Yamashita S, Ito A, Mitsuzuka K, Ioritani N, Ishidoya S, Ikeda Y, et al. Efficacy of early ureteral ligation on prevention of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective single-arm multicenter clinical trial. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(9):870–5.
- [40] Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, Soria F, Seisen T, Roupret M, et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2017;35(10):1541–7.
- [41] Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.09.015> [pii: S2405-4569(17)30236-5].
- [42] Larre S, Quintens H, Houede N, Comperat E, Roy C, Pignot G, et al. Benefit of bladder and upper urinary tract urothelial tumors lymph node dissection: review from the Bladder Cancer Committee of the French National Association of Urology (“CC-AFU Vessie”). *Prog Urol* 2012;22(7):380–7.
- [43] Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, Johnson M, Hill M, Bryan RT, et al. Results of POUT: a phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl 6S) [abstr 407].
- [44] Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, Roupret M, Leow JJ, Lipsitz SR, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(8):852–60.
- [45] O’Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. British Association of urological surgeons section of O. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;60(4):703–10.
- [46] Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1422–7.
- [47] Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Roupret M, Comperat E, Larre S, et al. Follow-up of urothelial carcinoma: review of the Cancer Committee of the French Association of Urology. *Prog Urol* 2015;25(10):616–24.
- [48] Ploussard G, Xylinas E, Lotan Y, Novara G, Margulis V, Roupret M, et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol* 2015;67(4):803–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.003>.