




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Bilan et prise en charge d'une tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure en 2010 : mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie

Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology

M. Rouprêt^{1,*}, H. Wallerand¹, O. Traxer², C. Roy¹,
C. Mazerolles¹, F. Saint¹, H. Quintens¹,
D. Amsellem-Ouazana¹, S. Bernardini¹,
L. Guy¹, M. Soulié¹, C. Pfister¹

*Service d'urologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Paris VI,
47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France*

Reçu le 22 janvier 2010 ; accepté le 25 janvier 2010
Disponible sur Internet le 10 mars 2010

MOTS CLÉS

Carcinome
urothélial ;
Urétroscopie ;
Néphro-
urétérectomie ;
Instabilité
microsatellite ;
Pronostic ;
Bassinets ;
Uretere

Résumé Les carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure (TVEUS) sont des tumeurs rares qui représentent environ 5% des tumeurs urothéliales. Il existe des antécédents de cancers vésicaux chez 30% des patients ayant une TVEUS mais moins de 2% des patients ayant un cancer de vessie ont une localisation au niveau de la voie excrétrice supérieure. Les principaux facteurs pronostiques sont l'âge, le grade et le stade tumoral. Un statut microsatellitaire instable (« MSI-High ») est prédictif d'une meilleure survie notamment chez les patients de moins de 70 ans ayant une tumeur invasive. Lors du bilan préopératoire, une meilleure stadification des TVEUS est aujourd'hui indispensable. Le couple cytologie urinaire et uro-TDM constitue un élément de stadification qui sous-estime ou surestime certaines TVEUS. L'urétéroscopie diagnostique est devenue un examen fondamental du bilan de stadification. L'urétéroscopie souple permet notamment d'explorer visuellement au moins 95% du haut appareil urinaire et de réaliser des biopsies de la lésion tumorale, souvent contributives pour déterminer le grade cellulaire. Elle permet également de détecter une éventuelle localisation secondaire passée inaperçue à

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : morgan.roupret@psl.aphp.fr (M. Rouprêt).

¹ Comité vessie du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.

² Comité lithiase de l'Association française d'urologie.

l'imagerie. Un bilan préopératoire plus exhaustif, incluant systématiquement une urétéroscopie diagnostique, devrait donc permettre de mieux stadifier les TVEUS et d'augmenter le nombre de candidats potentiels à un traitement conservateur. Le traitement de référence est actuellement la néphro-urétérectomie en chirurgie ouverte. Les tumeurs de la voie excrétrice superficielles ou de bas grade ont une évolution favorable qui se rapproche de celle des tumeurs non invasives de la vessie (80% de survie spécifique à cinq ans). Leur prise en charge chirurgicale évolue progressivement vers la préservation au maximum de la voie excrétrice supérieure et du parenchyme rénal. Les bons résultats carcinologiques des traitements endoscopiques conservateurs (urétéroscopie, traitement percutané) en font une alternative désormais crédible à la néphro-urétérectomie pour la prise en charge systématique des tumeurs de bon pronostic. Cependant, le coût important du matériel d'endoscopie et des consommables demeure actuellement un facteur limitant à leur diffusion en France.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Urothelial carcinoma;
Ureteroscopy;
Nephroureterectomy;
Microsatellite
instability;
Prognosis;
Renal pelvis;
Ureter

Summary Urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC) are rare tumours and represent about 5% of urothelial tumours. There is a history of bladder cancer in 30% of patients with UUT-UCC but less than 2% of patients with bladder cancer have a location in the upper urinary tract. The main prognostic factors are age, grade and tumour stage. A High-MSI status is predictive of improved survival, especially in patients under 70 years with invasive tumour. During the preoperative assessment, improved staging of UUT-UCC is now essential. The couple urine cytology and uro-CT is an element of staging that underestimates or overestimates some UUT-UCC. The diagnostic ureteroscopy has become a fundamental step in the preoperative evaluation of the tumour. Ureteroscopy allows to explore visually at least 95% of the upper urinary tract and to perform biopsies of the tumour that help to determine the grade cell. It can also detect a possible secondary location unnoticed with imaging. An exhaustive preoperative assessment, including a systematic diagnostic ureteroscopy, should allow to explore UUT-UCC in a better manner and to increase the number of potential candidates for conservative treatment. The treatment of choice is currently nephroureterectomy with open approach. Superficial and/or low-grade UUT-UCCs have favourable outcomes similar to noninvasive tumours of the bladder (80% specific survival at five years). Their surgical management is gradually evolving towards the maximum preservation of the upper urinary tract and of the renal parenchyma. The good oncologic results obtained after conservative endoscopic treatment (ureteroscopy, percutaneous treatment) make it a credible alternative to the radical surgery for the management of tumours with non-aggressive behaviour. However, the high cost of endoscopy equipment and supplies currently remains a factor limiting their distribution in France.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les carcinomes urothéliaux représentent la quatrième localisation tumorale par leur fréquence après les cancers de la prostate (ou du sein), du poumon et le cancer colorectal [1,2]. Cinq à 10% d'entre eux sont des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) [1,2]. Les TVEUS regroupent les tumeurs développées dans les cavités rénales (bassinets, calices) et les tumeurs urétérales. L'étude des TVEUS a longtemps été conjointe avec celle des cancers de la vessie [3,4]. Pourtant, dans les antécédents des patients ayant une TVEUS, on trouve 20 à 30% de cancer de vessie, mais moins de 2% des patients ayant un cancer de vessie ont une localisation tumorale dans la voie excrétrice supérieure. Des études récentes ont montré que les cancers de vessie et les TVEUS avaient un profil génétique et un pronostic distinct [5-7]. Le but de ce travail, initié lors du forum annuel du Comité de cancérologie de l'AFU (CC-AFU) du 103^e congrès de l'AFU, était de proposer une synthèse actualisée des modalités de diagnostic et de traitement des TVEUS.

Diagnostic

Épidémiologie

Les TVEUS sont des tumeurs rares, avec une incidence d'un à deux cas pour 100 000 habitants et par an. Les tumeurs pyélocalicielles sont environ deux fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales et, parmi ces dernières, l'atteinte distale est prédominante [8,9]. Dans un tiers des cas, les TVEUS sont multifocales et dans 2 à 8% des cas, bilatérales. Environ 8 à 9% des TVEUS ont une lésion vésicale synchrone, la zone de prédilection étant la région péri-orificielle [10,11]. On considère que 20 à 51% des patients ayant une TVEUS auront une récurrence tumorale vésicale [10]. Il existe une prédominance masculine nette avec un rapport homme/femme compris entre 3 et 4. L'âge médian lors du diagnostic d'une TVEUS est de 70 ans [3,12].

Facteurs de risque

Certains facteurs de risque des TVEUS sont communs avec ceux du cancer de la vessie comme l'exposition

professionnelle à la peinture et à ses agents chimiques (arylamines), l'irritation chronique, le tabagisme et le traitement par le cyclophosphamide [3,4]. Il existe également des facteurs carcinogènes exogènes propres au tractus urinaire supérieur, incluant la néphropathie aux analgésiques, la néphropathie des Balkans et la néphropathie aux herbes chinoises (exposition à l'acide aristolochique) [13–16]. Les Balkans sont une région d'endémie où le risque de tumeur de la voie excrétrice supérieure est 60 à 100 fois plus élevé. La prévalence plus importante dans certaines populations illustre bien la complexité des interactions entre facteurs génétiques et non génétiques dans la compréhension de l'étiopathogénie des carcinomes urothéliaux [13,15,17].

Anatomopathologie

La classification histologique des TVEUS est identique à celle des tumeurs de vessie. Dans les pays occidentaux, plus de 95% des cancers de la vessie et des voies excrétrices sont des tumeurs urothéliales. Jusqu'en 2004, plusieurs classifications étaient employées. Parmi celles-ci, la plus couramment utilisée était la classification OMS de 1973, qui distinguait trois grades (G1–G3). Les données de la biologie moléculaire ont permis, ces dernières années, de progresser dans la distinction de différents groupes tumoraux et d'élaborer une nouvelle classification reflétant au mieux le potentiel de progression de ces tumeurs [18–20]. Ainsi, la classification OMS 2004 prend en compte les aspects histologiques (haut grade versus bas grade) et certaines données moléculaires [21]. La plupart de ces tumeurs peuvent être considérées comme l'expression d'une maladie diffuse de l'urothélium, susceptible de se manifester en différents points de l'arbre urinaire de façon synchrone ou non (théorie du *field-defect*). Elles comportent un risque important de récurrence, voire de progression tumorale, même dans le cas des lésions dites « superficielles » après traitement local adapté. Leur analyse histologique est donc fondamentale. Elle évalue le grade de malignité et le stade tumoral, qui constituent les deux éléments pronostiques les plus importants. Il existe une discordance entre la classification anatomopathologique et la classification urologique pour les tumeurs infiltrant la sous-muqueuse. Pour des raisons thérapeutiques, les urologues considèrent que l'atteinte du muscle lisse de l'uretère constitue la limite entre tumeurs infiltrantes (atteignant et dissociant le muscle) et non infiltrantes (respectant le muscle). Cependant, histologiquement, l'infiltration tumorale se définit par le franchissement de la membrane basale et l'infiltration de la sous-muqueuse par la prolifération tumorale (pT1). On considère en effet qu'il existe un risque réel de dissémination tumorale à partir d'un franchissement de la lame basale en particulier par voies lymphatiques. L'OMS 2004 distingue les tumeurs superficielles (pTa), le carcinome in situ (Cis) et les tumeurs infiltrantes (pT1–pT4). Cette classification a été enrichie de nouvelles terminologies – carcinome non invasif de bas ou de haut grade de malignité – pour mieux souligner la différence histologique entre carcinomes superficiels et infiltrants. Au moment du diagnostic, 75 à 80% des tumeurs sont superficielles, non infiltrantes limitées à la muqueuse (pTa) ou n'atteignant que le chorion (pT1). Le risque de récurrence tumorale varie avec le grade de la tumeur. La survie est généralement bonne en cas de traitement

adapté avec une survie moyenne sans métastase pouvant atteindre 110 mois [18–20]. L'atteinte de la musculature puis au-delà (stade \geq pT2) peut être la manifestation évolutive d'une tumeur superficielle ou la présentation initiale d'une tumeur d'emblée infiltrante. Ces tumeurs ont un pronostic plus réservé, d'autant plus que, dans les localisations urétérales, la paroi de faible épaisseur permet une extension plus rapide. Les sites de prédilection de ces tumeurs sont le bassinet et le tiers inférieur de l'uretère. Pour les TVEUS du rein, le T2 correspond à l'atteinte du parenchyme rénal (Tableau 1).

Clinique

La symptomatologie clinique est pauvre. Toutefois, il y a une hématurie macroscopique à l'anamnèse dans 70 à 80% des cas [3]. Des douleurs lombaires, évocatrices de colique néphrétique, sont présentes dans 20 à 40% des cas. Elles résultent de l'occlusion soudaine de la voie excrétrice par des caillots ou par la tumeur elle-même. Enfin, une masse lombaire, due à l'urétérohydronephrose ou à la présence d'une volumineuse tumeur, est détectée dans 10 à 20% des cas.

Techniques d'imagerie

Le diagnostic d'une tumeur urothéliale était jusqu'alors effectué par l'association cystoscopie, urographie intraveineuse (UIV), complétée si besoin d'une urétéropyélographie rétrograde (UPR). La tomодensitométrie (TDM) multibarrettes est l'avancée la plus récente en matière de technologie tomодensitométrie et s'impose maintenant comme la modalité d'imagerie de premier ordre dans l'exploration de l'appareil urinaire [22–24]. Cet examen permet d'obtenir en un seul temps une exploration complète rénale et de l'arbre urinaire, avec une étude mixte de la lumière des voies urinaires, et de la paroi. Une exploration complète abdominale, rétropéritonéale est effectuée dans le même temps permettant de compléter le bilan d'extension. L'acquisition doit être effectuée en coupes fines, il est alors possible de réaliser des reformations multiplanaires parmi lesquelles les vues coronales sont l'équivalent urographique : c'est l'uroscanner proprement dit. Cette technique supprime de plus en plus les techniques hybrides qui associent un TDM conventionnel de l'appareil urinaire suivi d'une urographie intraveineuse avec des modalités variables (*scout view*, radiographie conventionnelle ou numérisée). La technique de l'uro-CT est actuellement mieux standardisée mais certains paramètres techniques varient d'une équipe à l'autre. Le protocole d'acquisition doit être rigoureux, comprenant toujours une étude sans injection de produit de contraste puis une étude aux temps corticomédullaire (40 secondes après injection), tubulointerstitielle (90 à 120 secondes après i.v.), enfin une acquisition au temps excrétoire (six à huit minutes après injection). L'obtention d'une hyperdiurèse est fondamentale pour obtenir une bonne opacification de la totalité des voies excrétrices sur la phase excrétoire de l'examen et en particulier du tiers distal des uretères et une analyse détaillée des cavités intrarénales. En effet, la difficulté réside en l'obtention sur une seule acquisition d'une opacification complète du système collecteur

Tableau 1 Classification TNM des TVEUS.

| Tumeur primitive (T) | Ganglions lymphatiques régionaux (N) | Métastase à distance (M) |
|---|---|--|
| Tx : tumeur non évaluable T0 : tumeur primitive non retrouvée | Nx : ganglion non évaluable N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale | Mx : métastases non évaluables M0 : absence de métastase à distance |
| Ta : carcinome papillaire non invasif | N1 : métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm | M1 : métastase(s) à distance |
| Tis : carcinome in situ | N2 : métastase ganglionnaire unique et > 2 cm et ≤ 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples ≤ 5 cm | |
| T1 : carcinome papillaire envahissant le chorion de la muqueuse T2 : carcinome papillaire envahissant la musculature T3 : bassin et calices : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal Uretere : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale | N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm | |
| T4 : tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse périrénale à travers le rein | | |

en raison du péristaltisme physiologique. Plusieurs techniques sont actuellement utilisées sans véritable consensus : perfusion de sérum salé, utilisation de diurétique, hyperhydratation [22–24]. Un inconvénient de cet uroscanner est le surcroît d'irradiation par rapport à l'UIV. La dose d'irradiation reçue lors d'un uroscanner à trois phases (entre 10 et 15 mSv) est estimée à deux fois celle reçue lors d'une urographie conventionnelle (entre 5 et 10 mSv). Pour réduire l'irradiation, il faut limiter le nombre de passages de quatre à trois phases, voire à deux phases en couplant les phases tubulaire et excrétoire. Actuellement, des systèmes d'acquisition *low dose* sont présents sur les machines de dernière génération et la dose délivrée au patient s'est considérablement réduite. En termes de sémiologie radiologique, les lésions urothéliales sont mises en évidence par une masse de densité tissulaire (40–50 UH) au sein des cavités excrétrices, isodense au parenchyme rénal, réhaussée de façon intense après injection de produit de contraste au temps précoce corticomédullaire (Fig. 1). Elles se distinguent bien des cavités non encore opacifiées au temps parenchymateux avec une densité élevée et apparaissant sous forme lacunaire au temps excrétoire. Les lésions polypôides sont visibles à partir de quelques millimètres (5 mm), il s'agit du plus petit seuil de taille tumoral détectable au TDM. Les lésions urothéliales peuvent également montrer un épaississement pariétal, irrégulier, plus ou moins circonscrit, s'accompagnant parfois d'un retentissement d'amont modéré dans les formes infiltrantes. Les lésions infiltrantes du bassin peuvent infiltrer la graisse du sinus puis le parenchyme rénal avec une infiltration tissulaire hypodense respectant les contours du rein. En cas de tumeur obstructive gênant l'excrétion, le diagnostic est évident en TDM alors que l'UIV devient peu performante dans ces cas. La question du diagnostic différentiel (lithiase, caillot frais)

ne se pose quasiment pas [22–24]. Le diagnostic est le plus souvent évident en TDM en raison du rehaussement tumoral évident sur les différentes phases. Seul le polype fibreux, lésion exceptionnelle et bénigne, peut poser un problème diagnostique. Son caractère mobile en cas de long pédicule doit être recherché. Le diagnostic peut être plus difficile en cas d'épaississement pariétal, en particulier avec calcifications minimales qui peuvent aussi bien se voir dans les tumeurs urothéliales que dans une urétérite incrustante.

L'échographie est souvent le premier examen indiqué dans la recherche d'un syndrome obstructif à la recherche d'une dilatation des cavités pyélocalicielles. Cependant, l'échographie des voies excrétrices supérieures est difficile et son intérêt est limité, voire faussement rassurant, dans le diagnostic. L'exploration de l'uretère en particulier des portions lombaire basse et pelvienne haute est le plus souvent incomplète du fait de sa topographie rétropéritonéale. La visibilité des lésions dépend de la taille, de la topographie et de la présence ou non d'une dilatation des voies urinaires.

L'urographie intraveineuse a longtemps été l'examen de référence pour le bilan d'une hématurie donnant des renseignements à la fois fonctionnels et anatomiques. Elle n'a actuellement plus de place si un uro-CT peut être réalisé sur une machine multidétecteur.

L'uro-imagerie par résonance magnétique (URO-IRM) peut être indiquée en cas de contre-indication aux produits de contrastes iodés ou chez la femme enceinte, mais reste très peu utilisée pour le diagnostic de tumeur urothéliale. Il y a deux types d'acquisition possibles : sans injection avec des séquences très pondérées en T2 (type *haste*). Ces séquences permettent une bonne visualisation des voies urinaires dilatées, avec un bon contraste entre l'urine en hypersignal et la tumeur de plus faible signal. Par ailleurs, l'IRM a un intérêt non négligeable pour évaluer

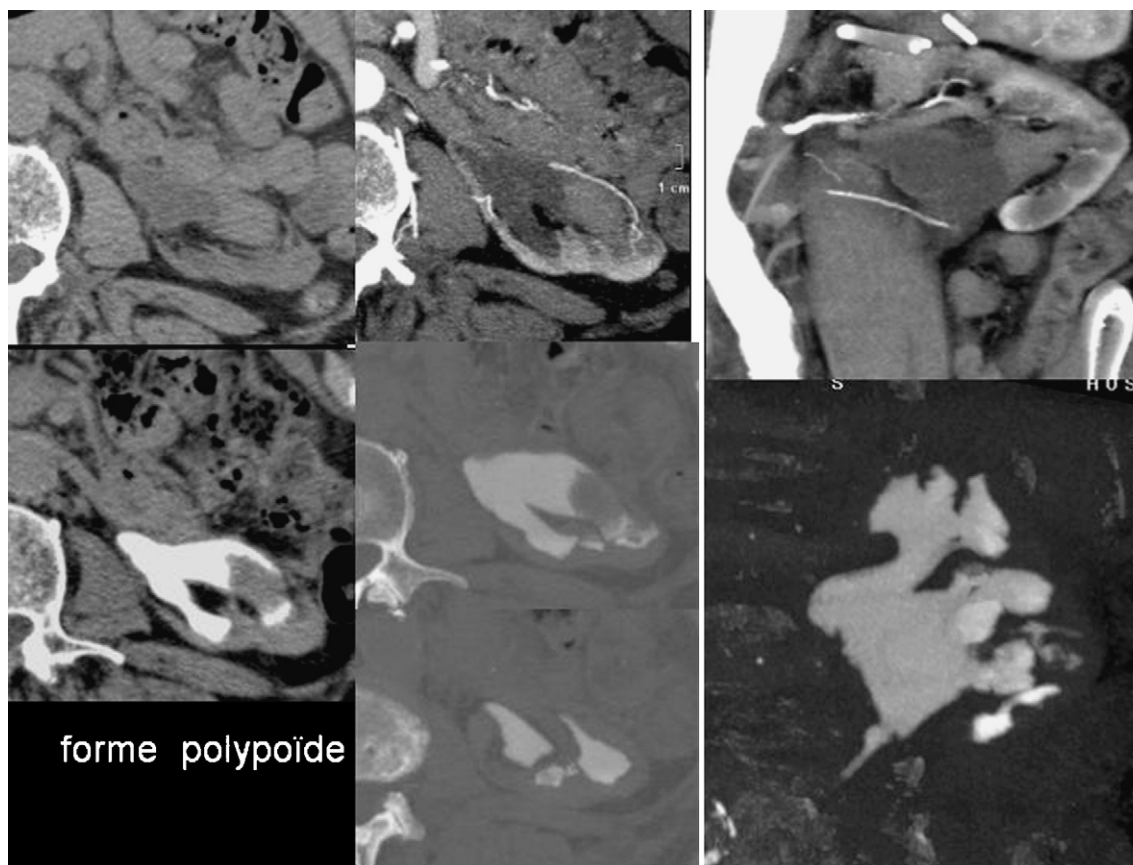


Figure 1. Uroscanner : bilan d'une hématurie. URO-TDM. TDM avec injection de produit de contraste au temps mixte néphrographique et excrétoire. Formation polypoïde des cavités pyélocalicielles gauche.

l'extension pariétale du fait de son excellente résolution en contraste. Enfin, l'acquisition après injection de lasilix et de gadolinium permet d'obtenir des reconstructions en MIP fournissant des informations proches de celle de l'UIV. Cependant, la résolution est nettement plus faible qu'en TDM et la caractérisation des petites lacunes est faible. La sémiologie est similaire à la sémiologie tomодensitométrique ; les lésions apparaissent en isosignal T1, hypersignal T2 par rapport au muscle, rehaussées après injection de gadolinium.

Enfin, l'urétéroscopie virtuelle est une technique actuellement développée dans la continuité de l'endoscopie digestive virtuelle. Elle est en début d'évaluation. En cas de résultats probants, une telle technique permettrait d'éviter à l'avenir des investigations endoscopiques inutiles sous anesthésie générale, en ne les réservant qu'aux lésions tumorales nécessitant des prélèvements biopsiques à visée histologique. Il reste toujours les faux-négatifs des lésions planes et peu infiltrantes.

Endoscopie diagnostique

L'endo-urologie (cytologie in situ, urétéropyélographie rétrograde endoscopique, urétéroscopie diagnostique) s'intègre dans une meilleure approche du diagnostic positif et différentiel. La recherche de cellules anormales au cours d'une cytologie urinaire est un élément essentiel. L'existence d'une cytologie positive, couplée avec une

lacune radiologique de la voie excrétrice supérieure, est un argument majeur en faveur d'une tumeur, surtout lorsqu'une cystoscopie préalable a vérifié auparavant l'intégrité de la muqueuse vésicale. Cependant, la sensibilité globale de la cytologie urinaire pour la détection des TVEUS n'est que de 50% pour les tumeurs bien différenciées, et peut atteindre des valeurs inférieures (0 à 10%) pour les tumeurs de bas grade. En cas de lacune de la voie excrétrice, la cytologie urétérale est systématiquement réalisée au décours de la pyélographie.

L'urétéroscopie souple est une nouvelle voie diagnostique pour ces tumeurs dont le diagnostic de présomption a longtemps été limité aux images lacunaires de l'urographie intraveineuse. En effet, elle permet un diagnostic visuel macroscopique (Fig. 2a et b) en explorant les cavités rénales et la réalisation de biopsies pour confirmation anatomopathologique. Elle trouve tout son intérêt chez les patients ayant un rein unique pour lesquels une néphro-urétérectomie (NUT) peut être envisagée seulement en dernier recours. Toutefois, les indications de l'urétéroscopie souple s'élargissent de plus en plus à l'ensemble des patients en cas de doute diagnostique. Il s'agit d'un élément particulièrement innovant pour compléter le bilan de stadification. L'urétéroscopie permet d'apprécier l'état de la paroi où s'implante la tumeur, d'effectuer un diagnostic visuel macroscopique précis et d'y associer un prélèvement histologique de la lésion. Les biopsies réalisées à cet effet sont souvent contributives pour déterminer le grade tumoral

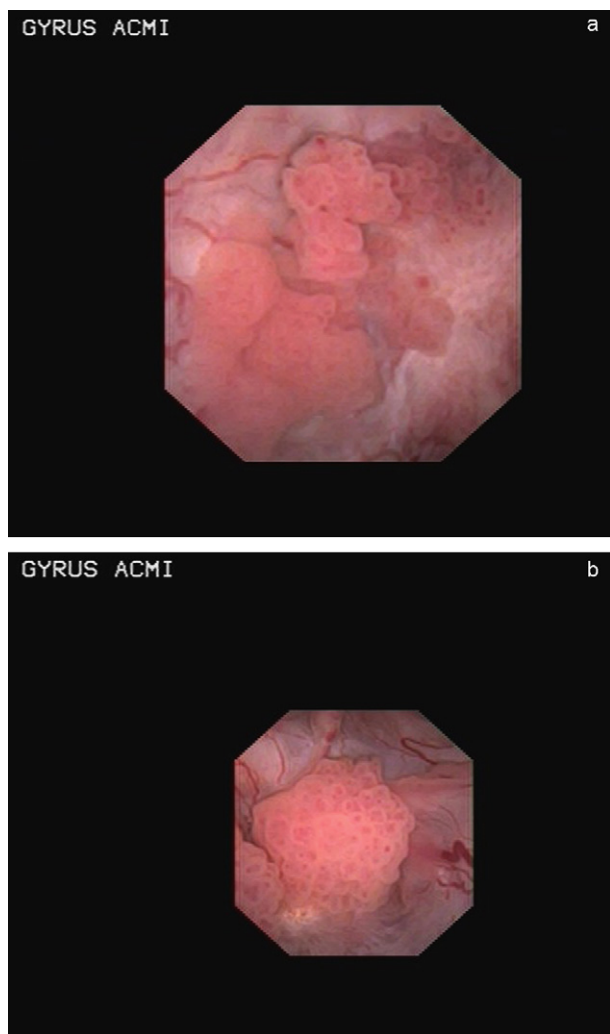


Figure 2. Visualisation macroscopique d'une TVEUS obtenue à l'aide d'un urétéroscope diagnostique numérique (a et b).

malgré le risque de perforation pariétale qui limite parfois la réalisation de prélèvements profonds. En ce qui concerne le grade tumoral, la rentabilité des biopsies est de près de 90% avec un taux de faux-négatifs de l'ordre de 5% [25]. Toutefois, les biopsies sont souvent mises en défaut pour établir le stade d'invasion tumoral par manque de matériel prélevé. C'était sans compter sur le développement des nouvelles pinces à biopsies type Piranha (Boston[®]), ou celles, qui engagées de façon rétrograde dans l'endoscope (Cook[®]), permettent d'obtenir des fragments de tissu plus volumineux pour l'anatomopathologie. L'utilisation d'un endoscope rigide est possible, mais on privilégie davantage les uréteroscopes souples qui permet d'explorer l'ensemble des cavités rénales, y compris les calices inférieurs. Les uréteroscopes souples de dernière génération sont de diamètre inférieur à 8,5Ch et offrent une déflexion active qui peut aller jusqu'à 270 degrés [26,27]. Certains uréteroscopes proposent une déflexion passive qui se combine avec la déflexion active que commande l'opérateur (Tableau 2). Les complications de l'urétéroscopie diagnostique (perforation, sténose, stripping) sont rares (0,5 à 4,6%) et vont en diminuant avec la miniaturisation des appareils. Il n'y

Tableau 2 Caractéristiques techniques des uréteroscopes souples.

| | Longueur (cm) | Diamètre extrémité (F) | Diamètre endoscope (F) | Diamètre proximal (F) | Champ de vision (°) | Angle de vision (°) | Canal opérateur (F) | Déflexion (° bas/haut) |
|-----------------------|---------------|------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Olympus URF-P5 | 67 | 5,9 | 8 | 8,9 | 85 | 0 | 3,6 | 275/180 |
| Karl STORZ FLEX-X2 | 67 | 6,5 | 7,5 | 8,4 | 88 | 0 | 3,6 | 270/270 |
| WOLF Viper | 68 | 6 | 7,5 | 8,8 | 85 | 0 | 3,6 | 270/270 |
| Gyrus-ACMI DUR.8Elite | 64 | 6,75 | 8,7-9,4 | 10,1 | 80 | 9 | 3,6 | 270/180 |
| Gyrus-ACMI DUR-D | 65 | 8,7 | 9,3 | 10,9 | 80 | 0 | 3,6 | 250/250 |



Figure 3. Visualisation urétéroscopique en spectre NBI d'une plaque urothéliale suspecte.

a pas actuellement d'argument concret, en faveur de la possibilité d'un essaimage des cellules cancéreuses lié à l'hyperpression dans les cavités ou au traumatisme mécanique de l'urétéroscopie. Les biopsies du groupe caliciel inférieur sont souvent techniquement difficiles car la pince, engagée dans le canal opérateur, rigidifie l'endoscope et lui fait souvent perdre quelques précieux degrés de déflexion. La nouvelle génération d'urétéroscopes numériques offre une vision de meilleure qualité que les urétéroscopes fibrés et peut combiner la technologie Narrow Band Imaging (NBI) qui utilise des spectres étroits pour mettre en lumière des zones suspectes de l'urothélium (Fig. 3) [28–31]. L'utilisation du photodiagnostic dans la voie excrétrice supérieure s'avère actuellement impossible eu égard aux contraintes techniques qu'il requiert.

Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques identifiés dans les TVEUS sont l'âge du patient, le grade et le stade TNM [3,6,12]. Les taux de survie des patients sont corrélés avec le grade histologique et le stade d'invasion tumorale. Établir le niveau d'infiltration de la couche musculaire au niveau du haut appareil urinaire est souvent plus difficile qu'à l'étage vésical. La topographie initiale de la tumeur dans la voie excrétrice est un autre facteur pronostique, récemment suggéré [8,9]. Il semblerait que les tumeurs urétérales aient une évolution plus défavorable que les tumeurs pyélocalicielles (rôle protecteur du parenchyme rénal). La présence de marges chirurgicales positives sur la pièce d'exérèse tumorale est un autre facteur déterminant. Enfin, le rôle des embols vasculaires a été démontré dans une large série de TVEUS [6,32,33]. L'intérêt de détecter la présence d'embols vasculaires/lymphatiques est fondamental dans plusieurs types de cancers, dont celui de la prostate et du sein. L'existence d'une maladie infracli-

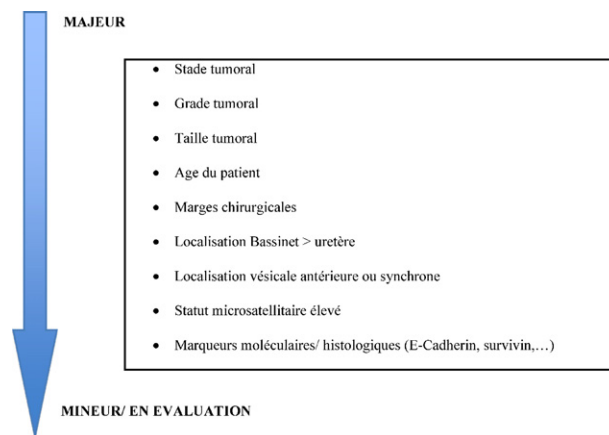


Figure 4. Principaux facteurs pronostiques des TVEUS.

nique détermine le risque évolutif potentiel puisque la NUT entraîne une rémission s'il n'y a pas de métastase à distance. L'évolution métastatique est influencée par les conditions anatomiques de drainage lymphatique ou vasculaire [34,35].

L'évaluation des TVEUS repose, de plus en plus, sur la présence de nouveaux marqueurs moléculaires [36,37]. La valeur pronostique des protéines impliquées respectivement dans la régulation du cycle cellulaire (p53 et p27), les mécanismes de l'apoptose (bcl2, survivin), l'adhésion intercellulaire (E-cadherin) ou la prolifération cellulaire (Ki67) a été étudiée dans les carcinomes urothéliaux. Des études ont rapporté l'intérêt potentiel de l'E-cadherin dans l'étude moléculaire de la survie des TVEUS [36]. L'E-cadherin est un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée de la récurrence tumorale. L'expression de Ki67 a également été associée à la récurrence et à l'évolution de ces tumeurs mais de façon moins évidente que pour l'E-cadherin. L'expression de Ki67 est corrélée au grade et au stade des TVEUS. L'expression de p53 a uniquement été corrélée au grade tumoral des TVEUS. L'E-cadherin est un marqueur pronostique indépendant pour les TVEUS en complément du stade et de l'âge. Cette molécule est particulièrement intéressante pour identifier, au sein des TVEUS non invasives, celles qui sont susceptibles de récidiver sur un mode plus agressif [36,37].

Les instabilités microsatellites (MSI) ont été identifiées comme un facteur pronostique indépendant du cancer colorectal et la recherche de MSI est dorénavant utilisée en pratique courante par les cliniciens qui prennent en charge ces cancers. Une MSI est mise en évidence dans environ 15% des TVEUS et le statut MSI semble avoir le même intérêt que dans le cancer du côlon dans la prise en charge des TVEUS invasives [38,39]. Pour les patients ayant une TVEUS invasive de pronostic intermédiaire (T2–T3/N0M0), le statut MSI permet de distinguer des patients de bon et de mauvais pronostic. En revanche, la recherche du statut MSI n'a aucun intérêt pour les tumeurs très invasives (T4/N+/M+) dont le pronostic est péjoratif d'emblée. Le statut MSI est utile pour l'étude de la survie des TVEUS invasives en complément des autres facteurs pronostiques déjà validés [38,39]. Les principaux facteurs pronostiques sont rapportés dans la Fig. 4.

Traitement

Traitement chirurgical radical

La NUT par voie ouverte demeure le traitement chirurgical de référence des TVEUS selon le Comité de cancérologie de l'AFU (CC-AFU) et les recommandations européennes (EAU) [1,40]. Quelle que soit la localisation de la tumeur dans la voie excrétrice, l'intervention chirurgicale comporte toujours deux temps. Le premier temps est la néphrectomie élargie et le second temps, l'urétérectomie avec ablation d'une collerette vésicale et l'exérèse de la pièce opératoire. Il existe cependant des variantes chirurgicales où la chronologie des deux étapes peut être inversée [32,41].

Depuis l'essor de la laparoscopie dans les années 1990, de nombreuses équipes se sont engagées dans la voie de la laparoscopie pour l'exérèse des TVEUS [41–43]. Cette technique est encore en évaluation en raison des risques suspectés d'essaimage lié à l'insufflation et la pression gazeuse. Pour la chirurgie des tumeurs de la voie excrétrice, le traumatisme opératoire en milieu gazeux est certainement un facteur de diffusion locorégionale très important. Des cas probables de diffusion tumorale avec des carcinose péritonéale, ou l'apparition de métastases, dans des délais très rapides, sur des sites anatomiques inhabituels, ont été initialement rapportés après NUT laparoscopique [44]. Le risque de greffes tumorales précoces sur les sites des trocarts est mis en avant par les équipes peu favorables à la NUT laparoscopique. Seulement six cas de greffe sur trajet de trocart ont été rapportés dans la littérature, soit une fréquence estimée de 1,6% [44]. Tous ces cas correspondaient à des tumeurs de haut grade, la pièce opératoire avait été retirée sans sac ($n=5$) ou ce sac avait été déchiré ($n=1$). Dans les plus grandes séries où l'urétérectomie a été pratiquée par voie iliaque, aucune greffe similaire n'a été rapportée [41,42].

Plusieurs règles ont été proposées pour éviter de prendre un risque carcinologique [42,44–47]. L'absence complète de contact avec la tumeur au cours de la dissection est un préalable essentiel. Si le développement extramusculaire d'une tumeur urétérale ou l'existence d'une volumineuse tumeur pyélique fait craindre la possibilité d'une dissection chirurgicale au contact même de la tumeur, la chirurgie laparoscopique doit être évitée. La chirurgie en système clos est un autre impératif [42,44–47]. Aucun contact ne doit être possible entre l'urine de la voie excrétrice tumorale et la cavité gazeuse. Cela impose une exérèse en mono-bloc du rein et de l'uretère avec une certitude de l'intégrité vésicale lorsque la collerette est intégralement découpée par voie laparoscopique. Il est totalement proscrit de morceller la pièce opératoire. La sécurisation de l'extraction de la pièce est obligatoire [42,44–47]. Il faut s'assurer de l'absence de risque de rupture en réalisant une incision d'extraction suffisante et en utilisant un sac de bonne qualité.

L'urétérectomie doit idéalement reproduire la technique de chirurgie ouverte, mais n'a pas encore été standardisée [48]. Les résultats carcinologiques restent équivalents quelle que soit la technique utilisée (chirurgie ouverte, stripping, laparoscopie) mais la technique ouverte par une incision iliaque reste le gold standard de ce temps chirurgi-

cal. Il s'agit donc d'exciser au mieux une véritable collerette vésicale. Les premières NUT laparoscopiques ne répondaient pas à ce principe carcinologique puisque les auteurs proposaient une simple dissection distale de l'uretère pelvien au-delà du croisement iliaque, avec un agrafage extravésical (Endo-GIA™). Les agrafes lorsqu'elles sont transmurales, se comportent comme des corps étrangers pouvant créer une lithiase vésicale. Une résection transurétrale a été proposée de façon à réaliser l'exérèse complète de l'uretère pelvien. Cette résection peut être réalisée préalablement à la néphrectomie. Toutefois, compte tenu du risque d'essaimage tumoral, les auteurs recommandent de la réaliser après avoir mis un clip sur l'uretère pelvien [48]. L'intussusception ou stripping urétéral est une technique qui consiste à monter une sonde urétérale par voie endoscopique, puis à réaliser la néphrectomie et enfin à stripper l'uretère jusque dans la vessie à l'aide de la sonde urétérale. Le stripping urétéral est à proscrire en cas de localisation urétérale de la tumeur. Finalement, les partisans du « tout laparoscopique » sont de moins en moins nombreux [41,42]. Les équipes privilégient de plus en plus la dissection rénale et du haut appareil en laparoscopie puis, la réalisation de l'urétérectomie par une incision iliaque. Cette incision iliaque qui sera de toute façon pratiquée pour l'extraction en mono-bloc de la pièce opératoire, permet de réaliser une véritable collerette par voie extravésicale pure en pratiquant l'exérèse après occlusion de la voie excrétrice par un clamp.

Le curage ganglionnaire reste également un sujet de débat entre les deux techniques chirurgicales. Le nombre de ganglions envahis affecte la survie des patients et la qualité du curage va particulièrement influencer les suites thérapeutiques [49–51]. Il n'a pas été montré de différence significative du nombre de ganglions entre chirurgie ouverte et laparoscopie mais le cut-off de huit ganglions (≥ 8 et < 8) a été défini comme le nombre minimum de ganglions à mettre en évidence dans le curage permettant de montrer une corrélation pour la récurrence et la mortalité spécifique [34]. Ainsi, la survie à cinq ans des patients pN0 avec huit ganglions ou plus dans le curage était significativement plus longue que les patients pN0 avec moins de huit ganglions (84% vs 73%). Cependant, aucune corrélation concernant la récurrence et la survie spécifique n'a été mise en évidence dans le cas des pN+. L'avantage du curage dans les pN+ reste la diminution de la masse tumorale et le dépistage de micro-métastases orientant les patients vers une chimiothérapie adjuvante [52].

La durée opératoire est plus longue dans les séries de NUT laparoscopiques que dans celles de chirurgie ouverte (temps moyen : 277 minutes et 200 minutes). Toutefois, l'écart se réduit avec l'expérience des équipes [41,42]. Les pertes sanguines sont généralement moins importantes au cours de la laparoscopie (241 ml et 463 ml en moyenne), de même pour la consommation d'analgésiques ou la durée d'hospitalisation. Il n'existe pas de différence entre le taux global de complications peropératoires en faveur de l'une ou l'autre technique (18% et 21%), la néphrectomie, temps le plus difficile de la NUT laparoscopique, étant standardisée pour les équipes entraînées [41,42].

Peu de séries de NUT laparoscopique ont un recul équivalent à cinq ans [47]. La plupart de séries publiées rapportaient des reculs de survie à deux ans [41,42].

Néanmoins, il n'existait pas de différence significative entre la NUT ouverte et laparoscopique concernant les résultats oncologiques concernant : le taux de récurrence vésicale (24 et 25%), le taux de récurrence locale (4 et 6%) et la survenue de métastases à distance (15,5 et 15,1%). Les taux de survie à deux ans étaient comparables (75 et 76%) [28]. Les taux de survie à cinq ans paraissent en faveur de la laparoscopie (81 et 61%) mais il existe souvent un biais de sélection des patients. La NUT laparoscopique est réalisée pour des TVEUS non invasives ou de bas grade. Depuis la définition de règles techniques opératoires bien précises et le respect des indications pour des stades tumoraux non infiltrants, les résultats de la chirurgie laparoscopique étaient comparables à ceux de la chirurgie conventionnelle [41,42,44–47].

Les recommandations françaises et européennes estiment toutefois que l'équivalence de survie des patients opérés par voie ouverte ou laparoscopique n'a pas encore été suffisamment étayée surtout pour les stades invasifs et de haut grade [1,40]. La NUT laparoscopique respectant a priori les mêmes principes carcinologiques que la NUT ouverte, les indications devraient théoriquement être les mêmes. La stratification des tumeurs a montré la supériorité de la chirurgie ouverte pour les tumeurs T3 et de haut grade. Les indications de sécurité de la NUT laparoscopique se résument donc idéalement aux TVEUS de faible grade, unifocale, des cavités pyélocalicielles, à distance de la zone de dissection (tiges calicielles), inférieur à T2, de faible volume (<3 cm). L'ouverture de la voie excrétrice est à proscrire (ex. : stripping urétéral, désinsertion du méat...). Concernant les TVEUS de l'uretère, les tumeurs candidates sont les carcinomes urothéliaux de faible grade, sans atteinte musculaire en TDM. Si le développement extramusculaire d'une tumeur urétérale ou l'existence d'une volumineuse tumeur pyélique fait craindre la possibilité d'une dissection au contact même de la tumeur, la chirurgie laparoscopique n'est pas recommandée. Les tumeurs urothéliales localement avancées et/ou métastatiques de la voie excrétrice supérieure ne sont pas des indications à une réduction tumorale chirurgicale par voie laparoscopique [41,44,46,47].

Traitement endoscopique conservateur

Le principe de la prise en charge endoscopique des tumeurs de la voie excrétrice est fondé sur les bons résultats obtenus avec la résection transurétrale des tumeurs de vessie superficielles [26,53–57]. Le terme « LASER » correspond à l'abréviation de « Light Amplification by Stimulated Emission ». Les fibres de contact ou les embouts de contact, en augmentant fortement la densité énergétique, permettent d'obtenir un effet de vaporisation laser dans les tissus (section). Le laser actuellement le plus intéressant en endoscopie interventionnelle est la source Holmium : YAG (cristal d'Ytrine-Alumine-Grenat dopé par des ions Holmium) dont la longueur d'onde est de 2100 nm (spectre des infrarouge). Cette longueur d'onde, absorbée par l'eau, est très précise et a une pénétration tissulaire réduite (0,5 mm). Le niveau de pénétration est un élément important car la faible épaisseur de la paroi de la voie excrétrice peut être à l'origine d'une perforation, d'une nécrose ou d'une extravasation de cellules tumorales.

Urétéroscopie thérapeutique

L'exploration de la voie excrétrice se fait par voie rétrograde avec un urétéroscopie souple idéalement sans l'aide d'une gaine d'accès [26]. L'énergie de coagulation et de résection est diminuée pour ne pas léser les structures voisines. Après la résection, la base d'implantation tumorale est fulgurée à l'anse. Le laser Holmium : YAG peut également être utilisé pour traiter les tumeurs. La fibre doit être appliquée sur la cible (ou être à moins de 0,5 mm) pour la vaporiser car il s'agit d'un laser-contact. Les petites tumeurs (< 1 cm) pédiculées peuvent enfin être retirées à l'aide d'un panier de type Nitinol® ou d'une pince crocodile puis la base d'implantation peut être vaporisée au laser. Une sonde urétérale peut être laissée en place jusqu'à ce que les urines urétérales deviennent claires en postopératoire. Lorsque la tumeur est située dans une tige calicelle inférieure, le traitement peut être compromis par le passage des instruments dans le canal opérateur de l'urétéroscopie qui génère une perte de déflection [27,58]. Les complications les plus fréquentes à long terme après urétéroscopie thérapeutique sont la sténose et la fibrose locale dont les taux variaient de 4 à 14% [59–61]. Le principe d'une IPOP vésicale après URSS thérapeutique pour éviter une récurrence vésicale a déjà été discuté sans faire la preuve de son intérêt pratique [55,56,62].

Traitement percutané

La résection complète de certaines tumeurs pyélocalicielles peut être réalisée en empruntant la même installation (décubitus ventral) que lors de la néphrolithotomie percutanée [63], l'idée étant de proposer une ablation de la tumeur en fournissant un espace de travail et un champ de vision souvent plus confortables pour l'opérateur qu'en urétéroscopie. Une des inquiétudes lors du traitement percutané est le risque théorique, et controversé, de dissémination tumorale sur le trajet de ponction. Eu égard au développement d'urétéroscopes souples toujours plus performants, cette voie d'abord est tombée progressivement en désuétude [28,58,64,65].

Agents topiques adjuvants

Le taux de récurrence après traitement conservateur des tumeurs superficielles de la voie excrétrice est probable-

Tableau 3 Principales indications des traitements endoscopiques conservateurs dans la prise en charge des tumeurs de la voie excrétrice.

| |
|--|
| Tumeur unifocale |
| Diamètre < 1 cm |
| Tumeur de bas grade en cytologie ou sur les biopsies (près de 50% des tumeurs) |
| Pas d'antécédent de tumeur de vessie |
| Aucun élément radiologique en faveur d'une infiltration |
| Traitement conservateur complet envisageable (hors calice inférieur) |
| Surveillance endoscopique (urétéroscopie souple) rapprochée possible |
| Information et compliance du patient |

Tableau 4 Principales séries de TVEUS traitées exclusivement par urétéroscopies souples publiées depuis 2000.

| Série, année | Nombre de patients | Récidive dans la voie excrétrice supérieure (%) | Survie spécifique (%) | Durée de suivi (mois) |
|---------------------------|--------------------|---|-----------------------|-----------------------|
| Chen et al., 2000 [53] | 23 | 65 | 100 | 35 |
| Elliott et al., 2001 [55] | 21 | 38 | 70 | 73 |
| Johnson et al., 2005 [56] | 35 | 68 | 100 | 32 |
| Cornu et al., 2010 [26] | 35 | 60 | 100 | 23 |

ment au moins égal à celui des tumeurs superficielles de vessie. Cela a conduit certaines équipes à instiller des produits adjuvants in situ par le biais d'une néphrostomie ou d'une endoprothèse urinaire (sonde double J, sonde urétérale) dans la voie excrétrice supérieure sur le modèle vésical. La mitomycine C et le BCG ont été utilisés avec des résultats intéressants, sans qu'aucune recommandation thérapeutique n'ait encore été émise à ce sujet [1,40]. À partir du moment où les agents topiques adjuvants sont proposés (multifocalité, haut grade, traitement incomplet, récurrences fréquentes...), le traitement conservateur n'est plus indiqué.

Indications

Selon les recommandations du CC-AFU et de l'EAU, les traitements endoscopiques conservateurs sont uniquement indiqués en cas de nécessité: rein unique anatomique ou fonctionnel, atteinte tumorale bilatérale ou insuffisance rénale préalable ou lorsque la NUT mènerait inévitablement à l'épuration extrarénale définitive [1,40]. Par ailleurs, l'endoscopie doit être privilégiée lorsque la chirurgie ouverte est contre-indiquée dans certains cas de patients avec un état général médiocre lié à leur âge ou à certains facteurs de co-morbidité (score ASA \geq 3). Malgré tout, certaines équipes défendent l'extension des indications des techniques endoscopiques en considérant que le stade et le grade de la tumeur sont des éléments plus déterminants pour le pronostic, que l'étendue de l'exérèse chirurgicale [26,55,65]. Pour les tumeurs de bas grade, le traitement endoscopique permet une conservation rénale dans plus de 70% des cas au prix d'un risque de récurrence dans la voie excrétrice traitée. Or près de la moitié des tumeurs de la voie excrétrice sont des tumeurs de bas grade au moment du diagnostic et donc sont susceptibles d'être traitées par endoscopie. Concernant le choix de la technique endoscopique, il reste dicté par la taille de la lésion et par sa localisation. Pour toutes les lésions de moins de 1 cm, on privilégie actuellement l'urétéroscopie souple [26,59]. La miniaturisation du matériel d'urétéroscopie laisse présager la résolution prochaine de certaines contraintes techniques actuelles. L'urétéroscopie est amenée à se développer davantage dans le futur, au détriment de la voie percutanée. Néanmoins, le coût excessif des endoscopes et des consommables est un réel problème et un frein majeur à la diffusion actuelle des techniques endoscopiques en France. Les indications idéales du traitement conservateur sont listées dans le Tableau 3. Pour les tumeurs de haut grade, l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante n'a jamais été démontré, contrairement aux tumeurs de vessie [66].

Résultats carcinologiques

Le Tableau 4 rapporte les principales séries de la littérature de tumeurs traitées par urétéroscopie souple. Les taux de récurrence et de survie des patients sont directement liés au stade d'invasion et au grade de la tumeur et ce taux peut atteindre 60% [55,56,62]. Concernant les tumeurs de bas grade ou superficielles, les résultats de la résection percutanée sont encourageants avec des taux de récurrence de 25 à 35% à cinq ans et des taux de survie spécifique supérieure à 95% à cinq ans. Les résultats à cinq ans de l'urétéroscopie sont proches avec des taux de récurrence de 20 à 40% des taux de survie spécifique de plus de 85% [26,53,60,67].

Surveillance

Le risque de récurrence tumorale dans la voie excrétrice traitée après endoscopie nécessite une surveillance accrue et prolongée chez des patients informés et compliants [26,43,59]. Outre l'uroscanner, la cytologie et la cystoscopie, une urétéroscopie de contrôle est réalisée au troisième mois, puis tous les six mois environ. Dans la littérature, environ 14% des patients ont eu une NUT, à terme, après traitement conservateur [26,43,53,60,67]. Le traitement endoscopique itératif doit toutefois être encouragé aussi souvent que les conditions anatomiques locales le permettent.

Conclusion

La NUT par voie ouverte demeure actuellement le traitement de référence des tumeurs de la voie excrétrice supérieure. Toutefois, les indications thérapeutiques ont récemment évolué parallèlement au bilan diagnostique, plus précis, qui permet en combinant l'imagerie et l'urétéroscopie diagnostique d'affiner la décision thérapeutique.

Concernant le recul carcinologique, il reste encore limité dans les séries de NUT laparoscopique publiées à ce jour. Les résultats à moyen terme de la NUT laparoscopique tendent à démontrer que le contrôle carcinologique est équivalent à celui de la chirurgie ouverte. La NUT laparoscopique peut être une alternative acceptable à la NUT classique pour certaines TVEUS. La voie laparoscopique est associée à une morbidité moindre et permet aux patients de reprendre plus rapidement leurs activités. Toutefois, le traitement des tumeurs de la voie excrétrice invasives ou de haut grade doit encore être la chirurgie ouverte compte tenu du risque carcinologique non négligeable de récurrence précoce et de métastases lié à la dissection de telles masses tumorales en atmosphère gazeuse. Pour la prise en charge

des tumeurs de bas grade, les bons résultats carcinologiques des traitements endoscopiques conservateurs en font une alternative désormais crédible à la chirurgie ouverte traditionnelle. Les tumeurs ainsi traitées doivent être rigoureusement sélectionnées, au prix d'un bilan de stadification exhaustif qui comprend obligatoirement une urétéroscopie diagnostique préalable. Ces traitements nécessitent une surveillance endoscopique rapprochée dans les suites opératoires. Le coût important des techniques endoscopiques reste malgré tout l'un des principaux freins à la diffusion et à la promotion de ce matériel en France.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2007;17:1065–98.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.
- [3] 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;52:594–601.
- [4] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4–34.
- [5] Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol* 2007;177:1715–20.
- [6] Izquierdo L, Mengual L, Gazquez C, Ingelmo-Torres M, Alcaraz A. Molecular characterization of upper urinary tract tumours. *BJU Int* 2009, doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09135.x.
- [7] Roupret M, Catto J, Coulet F, Azzouzi AR, Amira N, Karmouni T, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Med Genet* 2004;41:e91.
- [8] Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2004;171:621–5.
- [9] van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005;48:438–44.
- [10] Azemar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Roupret M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2009, doi:10.1016/j.urolonc.2009.06.003.
- [11] Sanderson KM, Roupret M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int* 2007;100:11–6.
- [12] Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 2009, doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09072.x.
- [13] Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:12129–34.
- [14] Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104:1436–40.
- [15] Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, Micic S, Hadzi-Djokic J, Vuksanovic A, et al. Survival of patients with transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis in Balkan endemic nephropathy and non-endemic areas of Serbia. *BJU Int* 2007;99:1357–62.
- [16] 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;342:1686–92.
- [17] Roupret M, Cancel-Tassin G, Comperat E, Fromont G, Sibony M, Molinie V, et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2500–3.
- [18] Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Zigeuner R. Patterns of invasion and histological growth as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch* 2006;448:604–11.
- [19] Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayr I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 2006;19:272–9.
- [20] Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1545–52.
- [21] Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46:170–6.
- [22] Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. 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;183:48–55.
- [23] Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009;181:524–31 [discussion 531].
- [24] Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damilakis J. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2008, doi:10.1016/j.ejrad.2008.10.026.
- [25] Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:33–7.
- [26] Cornu JN, Roupret M, Carpentier X, Geavlete B, Diez de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J urol* 2010 (in press).
- [27] Pasqui F, Dubosq F, Tchala K, Tligui M, Gattegno B, Thibault P, et al. Impact on active scope deflection and irrigation flow of all endoscopic working tools during flexible ureteroscopy. *Eur Urol* 2004;45:58–64.
- [28] Natalin RA, Landman J. Where next for the endoscope? *Nat Rev Urol* 2009;6:622–8.
- [29] Andonian S, Okeke Z, Smith AD. Digital ureteroscopy: the next step. *J Endourol* 2008;22:603–6.
- [30] Stern JM, Yiee J, Park S. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol* 2007;21:119–23.
- [31] Sowter SJ, Ilie CP, Efthimiou I, Tolley DA. Endourologic management of patients with upper-tract transitional-cell carcinoma: long-term follow-up in a single center. *J Endourol* 2007;21:1005–9.
- [32] Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224–33.
- [33] Lehmann J, Suttman H, Albers P, Volkmer B, Gschwend JE, Fechner G, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma

- with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol* 2009;55:1293–9.
- [34] Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol* 2009;56:512–8.
- [35] Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2009, doi:10.1016/j.eururo.2009.11.035.
- [36] Fromont G, Roupret M, Amira N, Sibony M, Vallancien G, Validire P, et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48:764–70.
- [37] Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Roupret M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;102:532–5.
- [38] Roupret M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005;65:1233–7.
- [39] Roupret M, Azzouzi AR, Cussenot O. Microsatellite instability and transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *BJU Int* 2005;96:489–92.
- [40] Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Bohle A, Rintala E, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004;46:147–54.
- [41] Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009;56:1–9.
- [42] Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol* 2004;46:690–7.
- [43] Roupret M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2006;67:1181–7.
- [44] Roupret M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J urol* 2009;27:81–8.
- [45] 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;99:632–6.
- [46] Roupret M, Hupertan V, Sanderson KM, Harmon JD, Cathelineau X, Barret E, et al. Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. *Urology* 2007;69:656–61.
- [47] Waldert M, Remzi M, Klingler HC, Mueller L, Marberger M. The oncological results of laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell cancer are equal to those of open nephroureterectomy. *BJU Int* 2009;103:66–70.
- [48] Matin SF, Gill IS. Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J Urol* 2005;173:395–400.
- [49] Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295–8.
- [50] Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 2006;107:2368–74.
- [51] Liedberg F, Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. *Eur Urol* 2006;49:13–21.
- [52] Brausi MA, Gavioli M, De Luca G, Verrini G, Peracchia G, Simonini G, et al. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLD) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. *Eur Urol* 2007;52:1414–8.
- [53] Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol* 2000;164:1173–6.
- [54] Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, Bergstralh EJ, Segura JW. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996;47:819–25.
- [55] Elliott DS, Segura JW, Lightner D, Patterson DE, Blute ML. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology* 2001;58:174–8.
- [56] Johnson GB, Fraiman M, Grasso M. Broadening experience with the retrograde endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies. *BJU Int* 2005;95(Suppl. 2):110–3.
- [57] Keeley Jr FX, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:1560–5.
- [58] Traxer O, Dubosq F, Jamali K, Gattegno B, Thibault P. New-generation flexible ureterorenoscopes are more durable than previous ones. *Urology* 2006;68:276–9 [discussion 280–1].
- [59] Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003;98:55–60.
- [60] Deligne E, Colombel M, Badet L, Taniere P, Rouviere O, Dubernard JM, et al. Conservative management of upper urinary tract tumors. *Eur Urol* 2002;42:43–8.
- [61] Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003;169:82–5.
- [62] Lam JS, Gupta M. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2004;31:115–28.
- [63] Roupret M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;51:709–13 [discussion 714].
- [64] Humphreys MR, Miller NL, Williams Jr JC, Evan AP, Munch LC, Lingeman JE. A new world revealed: early experience with digital ureteroscopy. *J Urol* 2008;179:970–5.
- [65] Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004;172:66–9.
- [66] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66.
- [67] Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000;164:1901–4.