



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS

French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC)

Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES)

Y. Neuzillet^{a,*}, T. Seisen^b, O. Traxer^c, Y. Allory^d,
F. Audenet^e, P. Leon^f, Y. Loriot^g, B. Pradère^h,
M. Roumiguéⁱ, E. Xylinas^j, A. Masson-Lecomte^k,
M. Roupret^b

^a Service d'urologie, hôpital Foch, Université Paris Saclay, Suresnes, France

^b Sorbonne Université, GRC 5 Predictive Onco-Uro, AP-HP, Urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^c Sorbonne Université, GRC#20 Lithiase Urinaire et EndoUrologie, AP-HP, Urologie, Hôpital Tenon, 75020 Paris, France

^d Service d'anatomopathologie, Institut Curie, Université Paris Saclay, Saint-Cloud, France

^e Service d'urologie, Hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP Centre, Université Paris Cité, Paris, France

^f Service d'urologie, clinique Pasteur, Royan, France

^g Service d'oncologie médicale, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

^h Service d'urologie UROSUD, Clinique Croix Du Sud, 31130 Quint-Fonsegrives, France

ⁱ Service d'urologie, CHU de Toulouse, UPS, Université de Toulouse, Toulouse, France

^j Service d'urologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France

^k Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France

Received 5 July 2022; accepted 1st August 2022

KEYWORDS

Urothelial carcinoma;
Urine cytology;
Ureter;

Summary

Introduction. – The aim was to propose an update of the French Urology Association Cancer Committee (ccAFU) Recommendations on the management of upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UC).

* Corresponding author. Service d'urologie, hôpital Foch, Université de Paris Saclay, 40, rue Worth, Suresnes, France.
E-mail address: y.neuzillet@hopital-foch.com (Y. Neuzillet).

Renal pelvis;
Kidney;
Cancer;
Ureterscopy;
Survival

Methods. – A systematic Medline search was performed between 2020 and 2022, taking account of the diagnosis, treatment options and follow-up of UUT-UC, while evaluating the references with their levels of evidence.

Results. – The diagnosis of this rare pathology is based on CTU acquisition during excretion and flexible ureterorenoscopy with histological biopsies. Radical nephroureterectomy (RNU) remains the gold standard for surgical treatment. Nevertheless conservative treatment can be discussed for low risk lesions: tumour of low-grade, with no infiltration on imaging, unifocal < 2 cm, eligible for full treatment therefore requiring close endoscopic surveillance by flexible ureteroscopy in compliant patients. After RNU, postoperative instillation of chemotherapy is recommended to reduce the risk of recurrence in the bladder. Adjuvant chemotherapy has shown clinical benefits compared to surveillance after RNU for tumours (pT2-T4 N0-3 M0).

Conclusion. – These updated recommendations should contribute to improving not only patients' level of care, but also the diagnosis and decision-making concerning treatment for UUT-UC.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

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

Résumé

Introduction. – L'objectif était de 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 supérieure (TVES).

Méthodes. – Une revue systématique de la littérature (Medline) a été effectuée de 2020 à 2022 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'urétérorénoscopie souple 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 de bas grade, sans d'infiltration sur l'imagerie, unifocale < 2 cm, accessible à un traitement complet et nécessitant alors une surveillance endoscopique rapprochée par urétéroscopie souple 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.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

English Version

Epidemiology—Risk factors

Epidemiology

Five to 10% of all urothelial carcinomas are upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UC) and the incidence is approximately 1–2/100,000 inhabitants/year [1]. In Europe, the average age at diagnosis is approximately 73 years [2] with a male/female ratio close to 2:1. UUT-UCs are diagnosed at an **invasive stage in 60% of the cases** [3] and the disease is immediately metastatic in 7% of the cases [4]. The lesion is pelvicalyceal in 60% of the cases, ureteral in 30% of the cases and multifocal in 10% of the cases [3]. The rate of occurrence of UUT-UC after a diagnosis of bladder tumour

is not well known and depends on the initial stage of the tumour. After cystectomy for muscle invasive bladder cancer (MIBC), the rate of occurrence of UUT-UC is approximately 3% [5]. After non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), the incidence of UUT-UC varies from 7.5% to 25% and mainly concerns high-risk NMIBC [6,7]. **Bladder cancer recurrence** after radical treatment of UUT-UC is common (30–50%) [8].

Risk factors and genetic predisposition

Common risk factors with BC

Smoking is a major risk factor (increase in relative risk from 2.5 to 7). This risk varies according to smoking intensity and decreases after smoking cessation. Continued smoking after diagnosis is a poor prognostic factor [3,9] (**level of evidence: 3**).

Occupational exposure to aromatic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and chlorinated solvents is also a risk factor for UUT-UC [3].

Chronic exposure to **acrolein** (an active metabolite of cyclophosphamide) is a risk factor for UUT-UC [3]. This type of chemotherapy should be avoided if there is a history of urothelial carcinoma or should be combined with urothelial protection (MESNA or sodium 2-mercaptoethane sulfonate) (level of evidence: 4).

Chronic infections and inflammations (lithiasis) are risk factors for epidermoid or adenocarcinomatous type UUT-UC [3] (level of evidence: 4).

Specific UUT-UC risk factors

Aristolochic acid (AA) is the active principle of the aristolochiaceae family of herbaceous plants. Accidental ingestion or use in traditional pharmacopoeia is associated with a higher incidence of UUT-UC in the Balkans and on the Asian continent (Balkan Endemic Nephropathy, Chinese Herb Nephropathy) [10,11]. A panel of experts has developed diagnostic criteria for AA nephropathy [12]. Two recent studies report that UUT-UCs associated with AA are more common but have a better prognosis in women [13,14].

Regular and prolonged consumption of **phenacetin** contained in various analgesic preparations was implicated as a risk factor for UUT-UC from as early as 1965. The use of this molecule as an analgesic has been banned since the 1970s [3].

A particularly high incidence of UUT-UC (20 to 26.6% of all urothelial carcinomas) is also found on the south west coast of the island of Taiwan [15] associated with peripheral vasculitis called “**black foot disease**”, related to the concentration of arsenic in the water [16].

Genetic predisposition

localisation (about 5%), on the spectrum of Lynch Syndrome tumours, after colorectal and endometrial localisations [17]. The relative risk of developing a UUT-UC in case of Lynch syndrome ranges from 14 to 22. The *MSH2* mutation is more commonly associated with the risk for UUT-UC [18]. Patients with UUT-UC should be screened for Lynch syndrome with the Amsterdam criteria and/or by verifying whether there is a loss of expression of MMR system proteins in the immunohistochemistry (IHC). The rate of patients who might have Lynch syndrome, based on the Amsterdam criteria or the IHC, ranges from 9 to 13%. After genetic counselling, confirmation by molecular biology of a constitutional mutation in one of the genes associated with Lynch syndrome is essential to identify 3 to 5% of true Lynch syndromes [19,20] (Fig. 1) (level of evidence: 3).

In patients with Lynch syndrome, the modalities of urinary tract surveillance are not clearly defined and are based on urine cytology, renal ultrasound, CT urography and flexible cystoscopy according to the risk (level of evidence: 4). Annual surveillance is recommended and can be based on the PRED-IdF network recommendations (https://www.pred-idf.com/pdf/syndrome_de_lynch_3.pdf).

Pathology

The WHO 2022 histological classification and tumour grade for UUT-UC are identical to those for BC treated in another section of the guidelines [21]. These tumours are urothelial carcinomas in more than 95% of the cases [22]. UUT-UCs are either **non-invasive lesions** (papillary exophytic proliferation of the urothelium with three distinct entities defined by the WHO 2022 classification to reflect the variable potential for progression) or **invasive lesions** (lesions that cross the basement membrane and reach at least the *lamina propria*).

Recommendations for screening for Lynch Syndrome	Level
Use the Amsterdam criteria routinely to screen for hereditary UUT-UC	High
Look for loss of expression of MMR system genes by immunohistochemistry of the tumour whenever possible	Low
Look for a constitutional mutation of one of the associated genes in case of clinical suspicion of Lynch syndrome	High

Lynch syndrome predisposes to several cancers transmitted by autosomal dominant inheritance. It is caused by the constitutional mutation of one of the genes of the DNA mismatch repair system (*the MMR, MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes*). UUT-UC is the third most common in terms of

Histological subtypes or divergent differentiation is found in approximately 25% of the cases and is a poor prognostic factor [23,24]. The UIIC 2017 TNM classification of tumour infiltration is shown in Fig. 2.

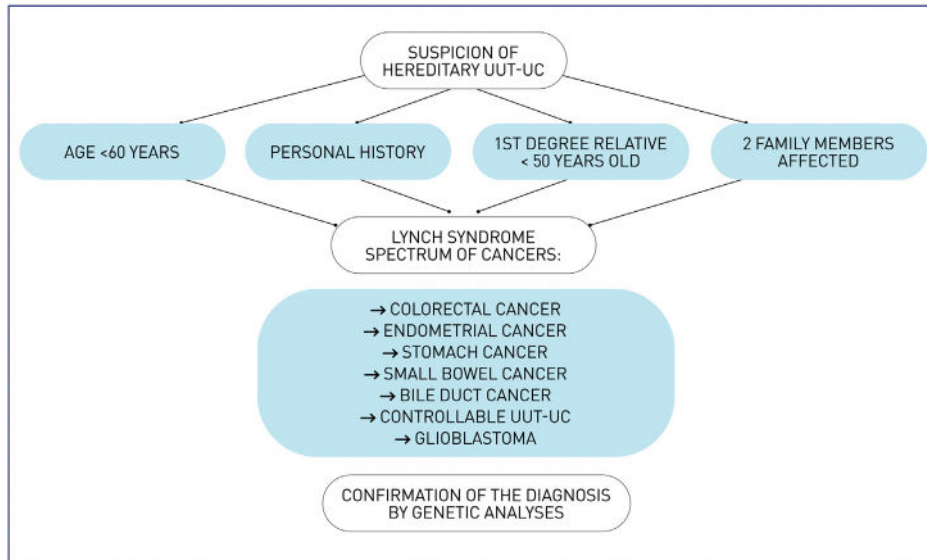


Figure 1. Clinical criteria for suspicion of hereditary UUT-UC.

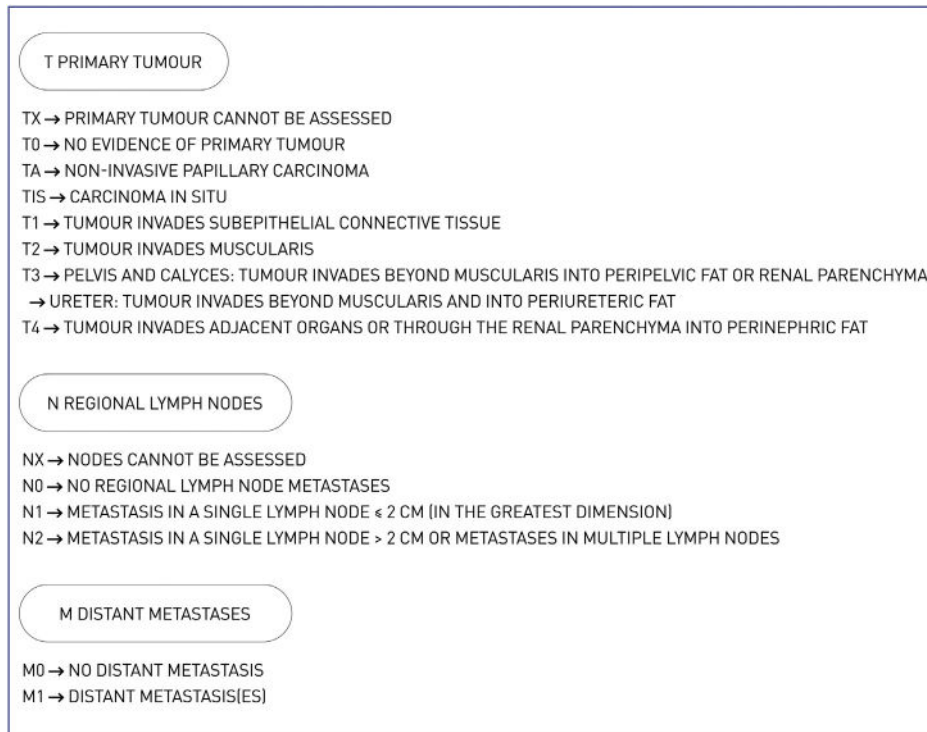


Figure 2. TNM UIC 2017 classification of UUT-UC.

Diagnosis and evaluation of UUT-UC

Recommendations for the preoperative diagnosis of UUT -UC	Level
Perform a urine cytology (ideally <i>in situ</i>) and report the results according to the Paris 2022 system	High
Perform cystoscopy to rule out any concomitant bladder localisation	High
Prescribe a CT urography for the locoregional assessment of UUT-UC	High
Perform an MRU in case of contraindication for CTU	High
Perform a flexible ureterorenoscopy with biopsies in case of a positive cytology without visible lesions on cystoscopy and CTU, a doubtful diagnosis or the possibility of conservative treatment	High
Perform retrograde pyelography in the absence of an adequate quality of UUT cross-sectional imaging	Low

Imaging examination: CTU & MRU

CT urography (CTU) is the reference imaging modality for the diagnostic workup of UUT-UC in patients with creatinine clearance > 30 ml/min [25–27]. It examines the entire urinary system through several acquisitions taken before and after the injection of contrast media and should include a study in the excretory phase of contrast medium elimination. The use of a protocol with furosemide (Lasilix®) injection and a double injection of contrast media (split bolus) is recommended to improve the performance of the examination and reduce patient irradiation [28]. The effectiveness of CTU for the diagnosis of UUT-UC is high (>90%) with pooled Sensitivity=92% and pooled Specificity=95% [29–32]. The diagnostic performance of CTU decreases with flat lesions or lesions smaller than 5 mm.

Magnetic Resonance Urography (MRU) also makes it possible to study the entire urinary tract and is a worthwhile alternative to CTU, especially if CTU is contraindicated [25,33–36].

A recent consensus conference published by the French Society of Genitourinary Imaging (SIGU) retains MRU as a second-line examination in the event of contraindication to CTU (high consensus) or of repeated examinations, to limit patient radiation (high consensus) [36]. The expert panel recommends that the bladder be emptied before the examination. The acquisition protocol should include T2-weighted, fast-T1/T2 anatomical diffusion with ADC mapping and a fat saturation sequence (injection-free single-bolus multiphasic acquisition during cortical, medullary and excretory nephrography). Intravenous injection of a furosemide-type diuretic before injection of the contrast medium is recommended. It allows homogeneous opacification of the upper urinary tract.

The performance of MRU remains inferior to that of CTU, both in detection and in radiological TNM classification [37]. Three studies have evaluated MRU in tumour staging of UUT-UC, which makes it possible to distinguish lesions, at least T3 from T2 lesions, with moderate sensitivity and specificity (Se: 65–74%, Sp: 77–79%), in case of contrast imaging and

a diffusion sequence [38–40]. However, the performance of MRU in distinguishing Ta, T1 and T2 lesions currently remains undetermined.

Endoscopic and histological assessment

Cytology - Biomarkers

Urinary cytology is used to analyse cells from natural desquamation of the urothelial lining of the urinary tract. Cytology is recommended in the diagnosis of UUT-UC, although it is less sensitive and specific than in BC, including for high-grade lesions. It should ideally be performed *in situ* (selective, during an endoscopic examination) and before any contrast medium is injected [22,41,42]. Positive urine cytology predicts high-grade tumour with a sensitivity of 56% and infiltrating tumour with a sensitivity of 62% [43]. The classification currently used is the Paris system which was updated in 2022 [44] (Table 1).

At present, no search for biological markers is systematically recommended in UUT-UC.

Cystoscopy and retrograde pyelography

Cystoscopy is recommended as part of the routine evaluation of UUT-UC because of the risk of synchronous bladder injury in 8 to 13% of the cases [41,42]. A normal cystoscopic examination associated with cytology suspicious for high-grade carcinoma is suggestive of high-grade UUT-UC. It should lead to the consideration of a CTU as a first step.

Retrograde pyelography (RP) can be performed in an emergency setting or when optimal upper urinary tract imaging has not been achieved. Under optimal conditions, RP has a sensitivity of 97% and a specificity of 93% for the detection of UUT-UC [29,42].

Flexible ureterorenoscopy (fURS)

fURS has improved the preoperative evaluation of UUT-UC by allowing macroscopic exploration of more than 95% of the entire upper urinary tract (including the lower calyces) [41,42]. It provides information on the **macroscopic aspect**,

Table 1 Action based on urine cytology results. * in the Paris system which was updated in 2022, low-grade urothelial neoplasia on cytology is a subgroup of negative cytologies for high-grade urothelial carcinoma.

Cytology results	Action
Material inadequate for assessment (specify the cause)	Repeat urine cytology under better conditions
Negative cytology for high-grade urothelial carcinoma	No change in management
Presence of atypical urothelial cells	Eliminate one cause (e.g. polyomavirus infection, inflammation) and repeat urine cytology in 1 month.
Presence of urothelial cells suggestive of high-grade urothelial carcinoma	Continue the usual examinations to detect urothelial carcinoma
High-grade urothelial carcinoma	
Low-grade urothelial neoplasia*	

the number of lesions (7 to 23% multifocal lesions) and allows the performance of biopsies and *in situ* cytology exams [3].

Biopsies establish the diagnosis of urothelial carcinoma with a sensitivity of 89 to 95% [41]. The reliability of a biopsy in predicting tumour stage is low with a high rate of underestimation (45% of Ta lesions are actually infiltrating tumours) [41,42]. On the other hand, the biopsy grade is consistent with the final tumour grade in 69 to 91% of the cases. There is also a correlation between biopsy grade and final tumour stage. Biopsies revealing low-grade lesions correspond to a non-invasive tumour (\leq pT1) in 68 to 100% of the cases. Biopsies that identify high-grade lesions correspond to an infiltrating tumour (\geq pT2) in 62 to 100% of the cases [41,45].

- fURS should be systematically performed:
- in case of a doubtful diagnosis:
 - positive urine cytology exams without lesions established by cystoscopy and cross-sectional imaging,
 - a benign lesion which raises suspicion on imaging (cystic ureteritis, fibroepithelial polyp, etc.),
 - when conservative treatment is being considered.

However, only in clinical trials has the value of diagnostic fURS been demonstrated in infiltrating or locally advanced lesions for which the reference treatment is still nephroureterectomy. In addition, recent data from the literature including 2 meta-analyses [46–49] showed an increase in the risk of bladder cancer recurrence after RNU when patients had a diagnostic fURS (level of evidence: 3).

The choice of the endoscope should take account of several aspects including: the dimensions, the deflection capacity, the position of the working channel, the digital or optical aspects and whether it is for single use or is reusable, as well as the integrated detection technologies [50]. While digital ureteroscopes are associated with superior image quality compared to optical models, the primary success rate is higher with optical models due to the smaller

diameter, which also provides a higher irrigation flow rate while maintaining a constant pressure within the UUT. Moreover, it is recommended to use low pressures when exploring the UUT (level of evidence: 4) [51]. The current development of the flexible digital ureteroscope with a diameter of 7.5 Fr will lead to a change in the choice of endoscope for this indication.

The use of an access sheath during the fURS procedure for UUT-UC assessment remains controversial, given the risk of dissemination and of not visualising lesions masked by the sheath, although their use is associated with a decrease in intra-operative intrapelvic pressure [52,53] (level of evidence: 4).

Detection sensitivity can be improved by various optical techniques. Oral 5-ALA used in a prospective study of 31 UUT-UCs improved the detection of carcinoma lesions *in situ* [54].

On-board detection tools during fURS have been proposed. Among them is *Narrow Band Imaging* [NBI], which consists of filtering the colour of the light emitted by the ureteroscope in order to illuminate the tissues with two distinct wavelengths (415 nm (blue-violet) and 540 nm (green)) increasing the contrast between the hypervascular areas and healthy mucosa. One study with 27 patients reported a 22.7% increase in the tumour detection rate with NBI [55].

Image 1-S technology (formerly *Storz Professional Image Enhancement System* [SPIES]) is true image re-processing that is not based on fluorescence or a visible wavelength spectrum. The “Clara+Chroma” mode is subjectively reported as the mode of choice for detecting UUT-UC, although objective data on its evaluation are still lacking [56] (level of evidence: 4).

Cell vizio is a confocal laser endomicroscopy (CLE) system that assesses cell architecture and morphology in real time after the addition of fluorescein. Video acquisition allows a trained operator to classify the lesions according to the suspected tumour grade (normal, low grade, high grade,

Table 2 Classification of low- and high-risk UUT-UC.

Low-risk UUT-UC	
<i>Clinical factors (all factors)</i>	Low grade on URS biopsy
	Negative cytology for high-grade urothelial carcinoma
	Non-muscle invasive lesion on imaging
	Unifocal lesion < 2 cm
	Potential completeness of the conservative treatment
	Surveillance by endoscopy and imaging possible and accepted by the patient
High-risk UUT-UC	
<i>Clinical factors (at least 1 factor)</i>	Hydronephrosis (relative)
	High grade on URS biopsy
	High grade on cytology
	Muscle invasive lesion on imaging
	Multifocal lesions
	Failure of conservative treatment
	History of high grade bladder carcinoma

Cis). One study prospectively evaluated this technology in 8 patients by comparing CLE with the histological results of the biopsy. The authors reported a concordance of 100% between CLE and the histology for low grade lesions (7/7), and the single CIS lesion (1/1) as well as 86% for high grade lesions (6/7). An inter-observer agreement of $k=0.64$ was also reported [57] (level of evidence: 3).

Prognostic classification

Preoperative risk groups and nomograms

Preoperative *staging* of UUT-UC is difficult. In order not to fail to recognise locally advanced disease or disease with a high risk of progression, a risk group classification is proposed mainly to select the best candidates for conservative treatment [58,59] (level of evidence: 4) (Table 2):

- **Low-risk UUT-UC (all criteria present):** low biopsy grade, negative urine cytology for high grade (Paris 2022), non-invasive appearance on imaging, unifocal disease, tumour size < 2 cm, possibility of complete conservative treatment.
- **High-risk UUT-UC (only one criterion present):** high biopsy grade, positive cytology for high-grade urothelial carcinoma (Paris 2022), infiltrative appearance on

imaging, presence of hydronephrosis (relative), multifocality, tumour size > 2 cm, history of high-grade bladder tumour.

Preoperative nomograms based on variables related to the patient and the tumour can help to predict the risk of locally advanced disease on a nephroureterectomy sample with an accuracy of 77% to 82% [60–62].

Postoperative prognostic factors

Disease-specific survival

The prognostic factors after radical treatment are essentially pathological [58,63,64].

The stage and grade of the tumour are the main factors (level of evidence: 2). The prognosis for UUT-UC is poor when they invade the muscle wall with a specific survival at 5 years of 86% for T1N0, 77% for T2N0, 63% for T3N0 and 39% for T4N0/Tx N1-3 [65].

Lymphovascular tumour emboli, the presence of histological subtypes or differentiation divergence [24], concomitant CIS, tumour necrosis, or a positive surgical margin are unfavourable features after RNU (level of evidence: 4). The margins should be indicated in the pathology report in relation to the ureteral section, the bladder cuff and the tissue surrounding the tumour (level of evidence: 4).

No molecular marker has proven to be useful in clinical practice.

Several nomograms to predict specific survival based on these postoperative data have been proposed [58,66]. The nomogram by the French collaborative group has been externally validated [67,68] (level of evidence: 4).

Bladder cancer recurrence

Factors of bladder cancer recurrence after radical treatment were confirmed in a meta-analysis (level of evidence: 3) [8].

which makes interpretation difficult. However, some teams propose a PET scan for the detection of lymph node or metastatic extension [71,72]. Currently, a PET scan (with FDG or labelled Choline) is not recommended as part of the staging of the UUT-UC [42,73].

Treatments (Figs. 3 and 4)

Low-risk localised UUT-UC

Recommendations for the treatment of the low-risk UUT-UC	Level
Endoscopic approach	
Treat conservatively for any low-risk UUT-UC provided that the patient is informed and agrees to strict surveillance	High
Perform photovaporisation with laser during conservative endoscopic treatment	High
Choose flexible ureteroscopy over rigid ureteroscopy (completeness of the exploration)	High
Suggest a "second look" after endoscopic treatment to ensure that there is no residual tumour	Low
Propose a percutaneous approach in case of low-risk UUT-UC not eligible for ureteroscopy	Low
Ureterectomy	
Perform a distal ureterectomy with bladder reimplantation if there is a pelvic ureteral tumour that is not eligible for endoscopy	High
Perform a segmental resection with ureteroureterostomy in case of tumours of the iliac or lumbar ureter not eligible for endoscopy	Low

- Three categories of risk factors were identified:
- patient-dependent factors (male gender, a history of bladder lesions, preoperative chronic renal failure);
 - tumour-dependent factors (a positive preoperative urine cytology, ureteral localisation, stage ≥ pT2, necrosis);
 - treatment-dependent factors (laparoscopic approach, extravesical bladder cuff approach, positive surgical margin and a diagnostic fURS before RNU) [46–49].

A nomogram that incorporates these risk factors has been developed to predict the risk of intravesical recurrence but has not yet been externally validated [69].

Staging

In case of an infiltrating lesion, a **chest-abdomen-pelvis CT scan with contrast injection** should be performed. The classic localisations for metastasis are the lungs (52%), liver (33%) and bone (26%) [41]. If there are clinical signs suggestive of metastatic lesions, a bone scintigraphy or brain scan may be performed [70]. PET scans (FDG or labelled Choline) have certain limitations in the diagnosis of UUT lesions, due to the naturally high signal within it,

Conservative treatment of UUT-UC prevents the morbidity of radical therapy, including impaired renal function, without compromising the oncological outcomes [74] (level of evidence: 3). Therefore, it should be routinely considered for low-risk tumours, even in the absence of contralateral kidney abnormalities.

Endoscopic treatment

Flexible ureteroscopy allows exploration of the entire upper urinary tract and should be chosen over rigid ureteroscopy. The use of a safety guide is debated on similar grounds to those concerning the use of a ureteral access sheath. However, it is currently recommended to use a safety guide during diagnostic± therapeutic URS. A laser generator and biopsy equipment are required for treatment [42]. There are multiple energy sources available for endoscopic treatment of UUT-UC: Holmium: Yttrium-Aluminium-Garnet (Ho:YAG), Thulium Fibre (Tm-Fibre) and Thulium: Yttrium-Aluminium-Garnet (Tm:YAG). While Ho:YAG is the reference laser source for the endoscopic treatment of urinary calculi and UUT-UC, Tm-Fibre

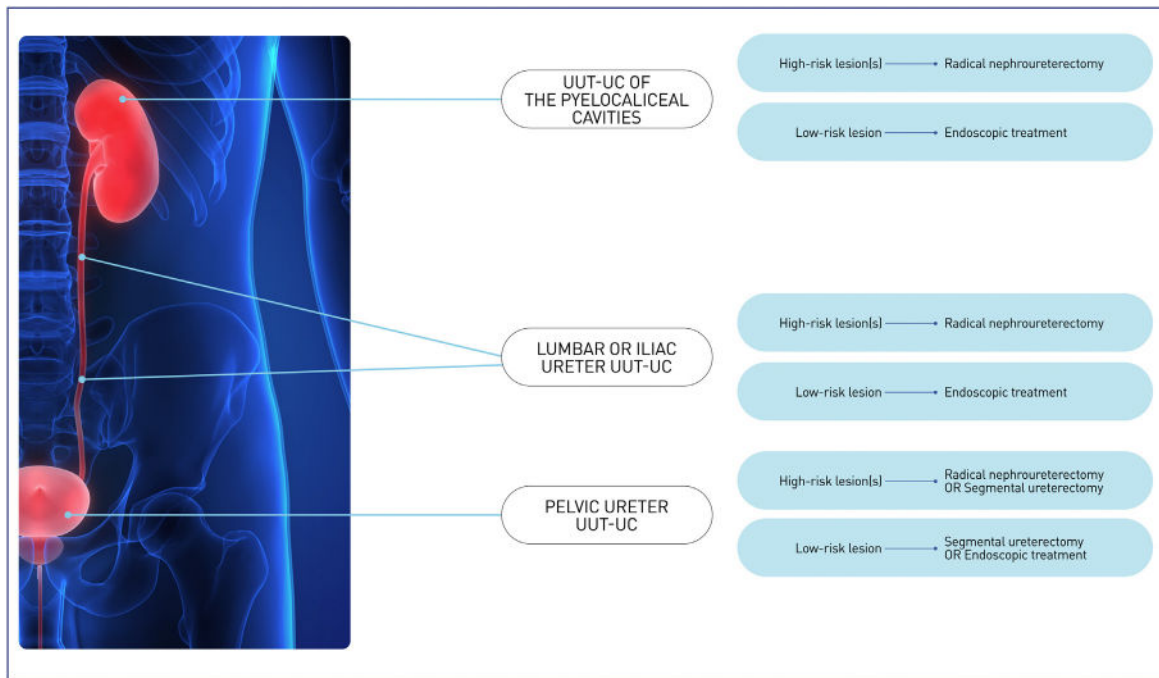


Figure 3. Management algorithm for localised UUT-UC based on localisation.

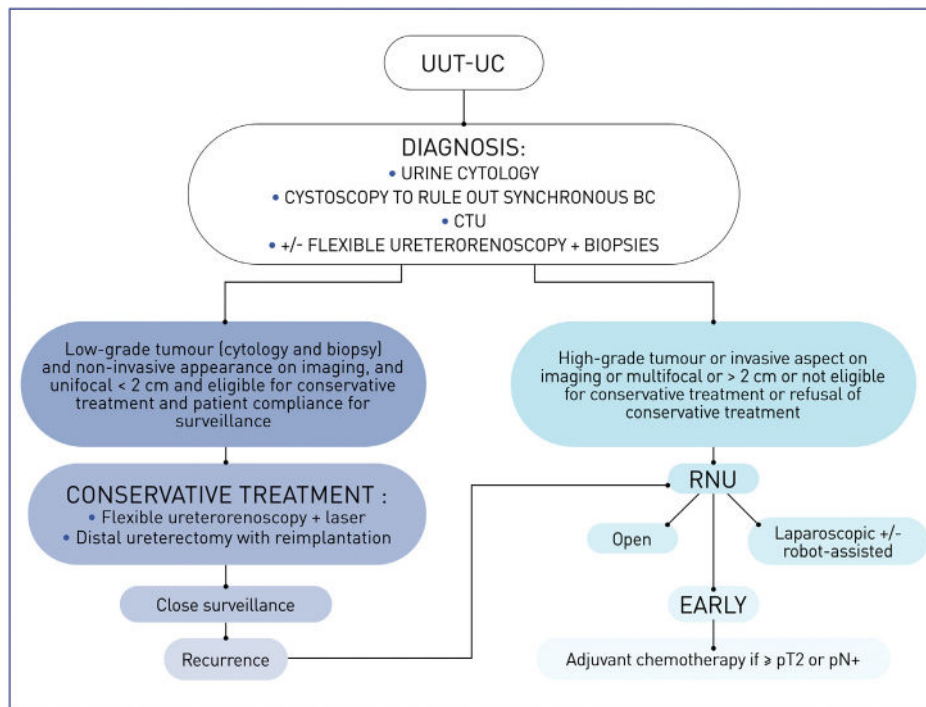


Figure 4. Management algorithm for localised UUT-UC based on risk stratification.

has not yet been validated for conservative treatment of UUT-UC [75,76]. Tm:YAG has recently been evaluated alone and in combination with Ho:YAG, with similar oncological outcomes to Ho:YAG [77,78] (level of evidence: 4). The coagulation properties of Tm:YAG combined with the ablation capabilities of Ho:YAG are suggested as an explanation for these results.

Patients should be warned of the **risk of recurrence** and should agree to close surveillance [79]. Some authors recommend that there should be a systematic “**second look**” within 60 days [80] (level of evidence: 4). The only criterion associated with the risk of progression is the presence of a high tumour grade, irrespective of the tumour size and whether or not it is uni- or multifocal, provided that vapor-

isation of the lesion is complete [81] (level of evidence: 4).

The percutaneous approach is hardly ever used or only under exceptional circumstances. It can be considered in case of lesions of the lower calyx inaccessible to treatment by fURS [42,79].

Segmental ureterectomy

Segmental ureterectomy has the advantage of radical excision of the tumour while preserving renal function. It allows pathological examination of the specimen. Lymphadenectomy can be performed simultaneously but is not recommended for low-risk tumours (level of evidence: 4). For lower ureteral lesions, distal ureterectomy with ureteric reimplantation is most commonly proposed, but segmental ureterectomy with end-to-end anastomosis is possible [82] (level of evidence: 3). Partial surgery of the pelvicalyceal cavities is difficult and hardly ever performed in practice. The approach can be open or laparoscopic, simple or robotic-assisted [83] (level of evidence: 4).

Chemoablation

A topical hydrogel treatment containing mitomycin has been shown to be effective for the chemoablation of low-grade

Adjuvant instillations

Intracavitary

BCG or Mitomycin C instillations in the upper urinary tract are feasible. Administration can be antegrade by nephrostomy or retrograde by a ureteral catheter (level of evidence: 4). Vesicoureteral reflux obtained by a double-J stent has also been described but was not reproducible in all patients [86]. The effectiveness of these instillations is yet to be demonstrated [87].

A prospective, non-randomised trial evaluated the efficacy of a single adjuvant instillation of Mitomycin C immediately after conservative treatment for low-grade UUT-UC. In the single instillation group, the rate of ipsilateral bladder or ureteral recurrence was 23% versus 55% in the group with no instillation (level of evidence: 3). These data are promising but cannot form the basis of recommendations at this stage.

Intravesical

No study has assessed the value of intravesical instillations after conservative treatment for UUT-UC. This should only be considered after radical nephroureterectomy (level of evidence: 2).

High-risk localised UUT-UC

Recommendations for the treatment of high-risk UUT-UC	Level
Perform nephroureterectomy as the gold standard treatment for high-risk UUT-UC regardless of the location	High
Discuss the possibility of distal ureterectomy with ureteric reimplantation in certain cases of high-risk UUT-UC	Low
Intraoperative technical points for RNU:	
Perform a primary ligation of the ureter below the level of the tumour	Low
Use an open approach for locally advanced UUT-UC	Low
Create a bladder cuff by removing the intra-mural portion of the ureter and the ureteral meatus	High
Perform lymphadenectomy if invasive UUT-UC is suspected on the preoperative workup	High
Perioperative treatments:	
Propose an intra-vesical instillation of Mitomycin C after RNU	High
Propose adjuvant platinum-based chemotherapy after RNU in case of $\geq pT2$ and/or pN+ UUT-UC	High

UUT-UC [84]. A prospective phase 3 trial evaluated intra ureteral UGN-101 (6 instillations ± maintenance) for confirmed low-grade biopsied UUT-UCs of < 15 mm [84,85]. The initial complete response rate was 58%, which was maintained at 1 year in half of the patients. Due to the low power of the trial and the rate of secondary ureteral stenoses (44%) it cannot be recommended for use in clinical practice.

Radical nephroureterectomy

Approach

Open radical nephroureterectomy (RNU) with excision of the perimeatal bladder cuff is the standard surgical treatment for high-risk UUT-UC, regardless of the localisation [42,88]. **Primary ureteral ligation** below the level of the

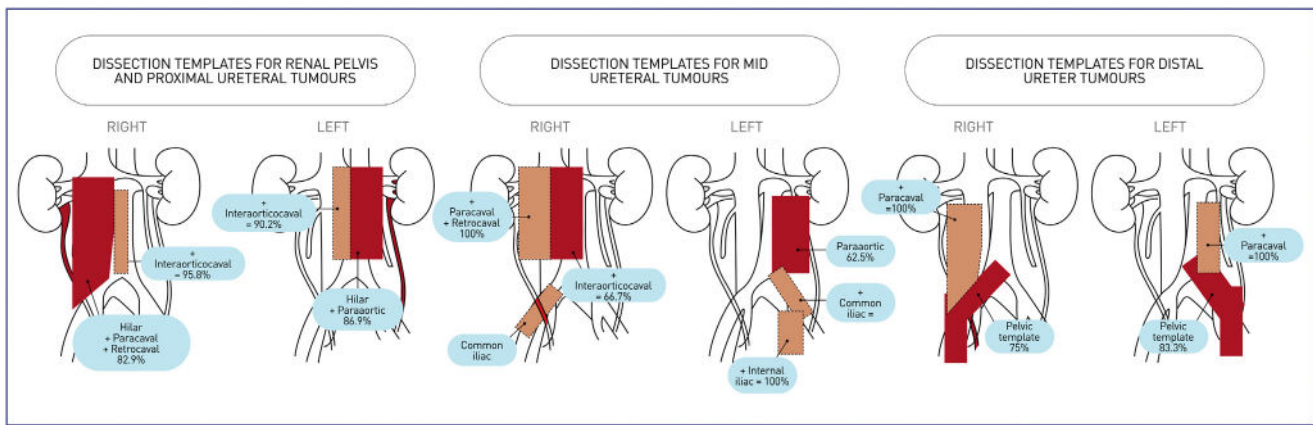


Figure 5. Proposal of a lymphadenectomy zone according to the localisation of the tumour and the lymphatic drainage.

tumour may reduce the risk of intravesical recurrence, especially for pelvicalyceal tumours [89] (**level of evidence: 2**).

The oncological outcomes of laparoscopic RNU appear to be generally equivalent [90] to those of the open approach with less morbidity [91] (**level of evidence: 2**). However, several studies [92], including one which was randomised [93], suggest inferior oncological control with the laparoscopic approach in patients with locally advanced UUT-UC on the conclusive pathology examination ($\geq pT3$). Therefore, the laparoscopic approach should be used with caution for patients whose preoperative workup suggests locally advanced UUT-UC ($\geq cT3$) (**level of evidence: 4**).

The robotic-assisted laparoscopic approach appears to be associated with comparable oncologic outcomes to other approaches with the standard perioperative benefits of minimally invasive surgery [94–96].

Excision of the intramural ureter and bladder cuff

Excision of the intramural portion of the ureter along with the ureteral meatus is recommended because of the high risk of local recurrence if a ureteral stump remains [97]. Several surgical techniques have been described, including transvesical, extravesical and endoscopic approaches [42,88]. There does not appear to be a difference in survival between these 3 techniques [98] but the risk of intravesical recurrence may be greater after extravesical management of the intramural portion of the ureter [4] (**level of evidence: 4**). However, most of the studies available in the literature do not provide details on the technical features of this approach and the increased risk of intravesical recurrence might be more related to incomplete resection than to the extravesical approach itself. Therefore, complete bladder cuff excision is recommended regardless of the approach chosen. However, the extravesical approach has an advantage, which is that it can be used during robotic RNU with a single, reproducible setup using a suitable robotic platform [99].

Lymphadenectomy

Lymphadenectomy during RNU enables better staging of the disease and could improve survival by reducing the risk of recurrence for UUT-UCs $\geq pT2$ [100,101]. Therefore, lymphadenectomy is recommended if invasive UUT-UC is suspected on the preoperative workup ($\geq cT2$) (**level of evidence: 4**).

Although the lymphatic drainage areas of the upper urinary tract are not clearly defined, several mapping studies have established the limits of the lymphadenectomy to be performed according to the location of the primary UUT-UC [102,103]. Consequently, lymphadenectomy can include retroperitoneal regions for UUT-UC of the pelvicalyceal cavities and the upper 1/3 of the ureter and/or pelvic regions for UUT-UC of the lower 2/3 of the ureter (Fig. 5). However, in the absence of a consensus, it is recommended to indicate the extent of the lymphadenectomy performed during RNU in the operative report.

Distal ureterectomy with reimplantation

Pelvic ureteral UUT-UC is more common than other ureteral localisations with a lower risk of locally advanced disease on conclusive pathology [104,105] possibly due to certain differences in ureteral wall composition [106]. Therefore, in case of an isolated high-risk lesion of the pelvic ureter, distal ureterectomy with ureteric reimplantation could provide oncological control equivalent to RNU with concomitant lymphadenectomy while preserving renal function [74,107,108] (**level of evidence: 4**). However, given the low level of evidence, this strategy can only be proposed for select high-risk cases of pelvic ureter UUT-UC.

Essential conservative treatments

In case of a single functional or anatomical kidney, bilateral tumours or comorbidity that prevents RNU, conservative treatment of necessity can be considered for high-risk UUT-UC. The treatment options are segmental ureterectomy with end-to-end anastomosis or ureteroscopy with laser vaporisation. However, conservative treatment is associated with a higher rate of progression for high-risk tumours, with a direct impact on survival [74].

Perioperative treatments

Neoadjuvant therapies

Chemotherapy

Despite a risk of overtreatment related to the difficulties of preoperative staging, neoadjuvant platinum-based chemotherapy has a theoretical advantage, which is that it can be administered to the majority of patients, consid-

ering the risk of impaired renal function after RNU [109]. A systematic review of the literature with a meta-analysis of available data showed a benefit in terms of pathological responses and survival with the use of neoadjuvant chemotherapy [110]. The level of evidence remains low as only one non-comparative phase II trial has been published showing complete and partial pathological response rates of 14% and 60%, respectively [111]. Long-term retrospective data suggest that the probability of specific mortality at 5 and 10 years in patients with high-risk UUT-UC treated with neoadjuvant chemotherapy and RNU is 9.5% and 16.1%, respectively [112]. However, at present there are no phase III studies available to support the use of neoadjuvant chemotherapy in routine practice to treat patients with high-risk UUT-UC (**level of evidence: 4**).

Immunotherapy

Only pembrolizumab has been evaluated as a neoadjuvant therapy before RNU in the treatment of patients with high-risk UUT-UC. However, it is a small phase II trial of 10 patients in which no pathological response was observed, with one death by therapeutic overdose [113]. Therefore, at present it is not recommended to use neoadjuvant immunotherapy prior to RNU except in clinical trials (**level of evidence: 2**) such as the French phase II iNDUCT study which is evaluating the role of neoadjuvant immunochemotherapy with durvalumab, gemcitabine and cisplatin or carboplatin (NCT04617756).

Adjuvant therapies

Adjuvant intravesical instillations

The risk of intravesical recurrence after RNU is 29%, with a median time to onset of approximately 2 years [8]. Two prospective randomised trials have shown a decrease in the risk of intravesical recurrence with postoperative instillation of topical chemotherapy after RNU [114,115] (**level of evidence: 1**). The use of mitomycin C, in particular, achieves an absolute and relative reduction of 11% and 40% respectively, in the risk of intravesical recurrence within one year of RNU [83]. In the studies, the instillations were 2–10 days after RNU. Therefore, at present it is recommended to administer an adjuvant intravesical instillation of Mitomycin C after RNU.

Chemotherapy

Despite the risk of renal failure after RNU, **adjuvant chemotherapy** enables patient selection on the basis of conclusive pathological findings. A systematic review of the

literature with a meta-analysis of available data showed a benefit in terms of survival with the use of neoadjuvant chemotherapy [110]. In particular, a large retrospective study suggests a 23% decrease in the risk of death with the use of adjuvant chemotherapy in patients with \geq pT3 and/or pN+ [116]. A prospective randomised trial (the POUT trial, cisplatin/carboplatin-gemcitabine versus surveillance) shows an improvement in the recurrence-free survival (HR 0.45, 95% CI 0.30–0.68) of patients with locally advanced urinary tract tumours (pT2-T4 pN0-N3 M0 or pT, N1-3 M0) treated with adjuvant chemotherapy [117] (**level of evidence: 1**). The study was not designed to show an improvement in overall survival (HR 0.7, 95% CI 0.46–1.06). The benefit of chemotherapy with carboplatin is not fully elucidated due to the reduced statistical power of the subgroup analyses performed in the POUT study. Therefore, adjuvant chemotherapy is recommended for patients with UUT-UC \geq pT2 and/or pN+ after RNU with the use of cisplatin if possible or carboplatin as an alternative, on a case-by-case basis.

Immunotherapy

The role of **adjuvant immunotherapy** in the treatment of locally advanced urothelial carcinoma was evaluated in 2 randomised phase III trials, each including a subgroup of UUT-UC patients. In the negative IMvigor010 study in the overall population, 54 (7%) patients had UUT-UC without any efficacy of atezolizumab as an adjuvant therapy to RNU [118]. Furthermore, although there was a benefit with nivolumab in recurrence-free survival in the overall population of the CheckMate 274 study, the benefit appeared to be less in the limited subgroup ($n=149$, 20%) of patients with UUT-UC [119]. However, the overall survival data are not yet available. The European Medicines Agency has granted an indication for adjuvant treatment with nivolumab in patients with invasive urothelial cancer with PDL1 > 1% tumour expression and who are at a high risk for relapse. However, at present the level of evidence is insufficient to recommend the use of adjuvant immunotherapy after RNU for the treatment of locally advanced UUT-UC (**level of evidence: 2**).

Radiotherapy

Adjuvant radiotherapy could improve local control of the disease. An irradiation area from L1 to the aortic bifurcation could cover the majority of recurrence sites [120].

The effects on survival are much debated [121] and it is not recommended at present (**level of evidence: 4**).

Metastatic disease

Recommendations for the treatment of locally advanced or metastatic UUT-UC	Level
Administer induction chemotherapy followed by RNU with lymphadenectomy, if applicable, in responders for the management of locally advanced or cN+ UUT-UC.	Low
Administer an initial platinum-based chemotherapy (4 to 6 cycles) in case of metastatic UUT-UC	High
Propose maintenance immunotherapy with Avelumab for metastatic UUT-UC that has responded well to first-line platinum-based chemotherapy	High
Propose immunotherapy with Pembrolizumab in case of progression after platinum-based chemotherapy	High

Locoregional

Clinical retroperitoneal or pelvic lymph node metastases (cN+) are considered to be a locoregional extension of the disease for pelvicalyceal cavity or ureteral UUT-UC, respectively. Several retrospective studies suggest that induction chemotherapy followed by RNU could reduce the risk of locoregional lymph node involvement on the conclusive pathological examination, with a survival benefit over RNU or chemotherapy alone or even over RNU followed by adjuvant chemotherapy [122–125]. Therefore, induction chemotherapy followed by RNU is currently recommended for the management of cN+ UUT-UC in responsive patients (level of evidence: 4).

Metastasis

1st line treatment

In case of metastatic disease, treatment of UUT-UC is the same as for urothelial bladder carcinomas [126] (level of evidence: 4). Therefore, patients eligible for chemotherapy with cisplatin are initially treated with 4–6 cycles of chemotherapy with cisplatin-gemcitabine (or dose-dense MVAC) followed by maintenance immunotherapy with avelumab in the absence of progression after chemotherapy [127] (level of evidence: 1A).

Patients who are not eligible for chemotherapy with cisplatin are initially treated with 4–6 cycles of chemotherapy with carboplatin-gemcitabine followed by maintenance immunotherapy with avelumab in the absence of progression after chemotherapy [127] (level of evidence: 1A). However, atezolizumab and pembrolizumab are alternatives in patients who are not eligible for chemotherapy with cisplatin and whose tumour expresses PDL1, but the level of evidence is lower [128,129] (level of evidence: IIIB).

Local treatment by surgery or radiotherapy is not indicated except for palliative care of symptoms. It can be discussed in the context of clinical research (e.g., BLAD-RAD trial, NCT04428554). Several retrospective studies have shown a benefit in selected patients [130,131] (level of evidence: 4).

Other lines of treatment

In case of progression on platinum-based chemotherapy, pembrolizumab is the treatment with the highest level of evidence (level of evidence: 1A) [132]. Other immunotherapies such as atezolizumab can be used but have a lower level of evidence (level of evidence: IIIB) [133]. Erdafitinib is also an alternative for tumours with *FGFR3* mutation or *FGFR2/3* fusion [134]. However, the level of evidence is lower than that obtained with pembrolizumab (level of evidence: IIIB). Chemotherapy can be considered instead of supportive care if there are no other options available (taxanes, level of evidence: IIIC, vinflunine, level of evidence: IIC).

In case of progression after chemotherapy and immunotherapy, enfortumab vedotin is recommended (level of evidence: 1A) [135]. Erdafitinib is also an alternative for tumours with *FGFR3* mutation or *FGFR2/3* fusion. However, the level of evidence is lower (level of evidence: IIIB). Monotherapies with taxanes and vinflunine can also be considered (level of evidence: IVC).

Surveillance

After radical treatment

Post-treatment surveillance of UUT-UC is required in order to detect bladder cancer recurrence, locally or remotely [42,136]. After RNU, the risk of local recurrence is low, whereas the risk of metastatic recurrence is directly dependent on the prognostic factors. This risk of recurrence changes over time and decreases progressively over the course of follow-up [137]. Surveillance is based on urine cytology, cystoscopy and a CT urography supplemented by a chest CT scan if the lesion is invasive. The rate of surveillance after RNU is indicated in Table 3 based on a recent publication [138].

After conservative treatment

After conservative treatment, the ipsilateral urinary tract requires special monitoring because of the high risk of

Table 3 Surveillance procedure after UUT-UC treatment. *Follow-up can be discontinued earlier in the absence of a history of bladder tumour in specific cases based on the pTNM, age, and comorbidity [138].

	Imaging	Endoscopy	Duration
After RNU	CTU (+/- chest CT) every 6 months for 4 years then annually	Cystoscopy and cytology every 3 months for 1 year then every 6 months for 2 years then every year	>10 years*
After conservative treatment	CTU at 3 and 6 months and then every year	Cystoscopy and ureterorenoscopy with <i>in situ</i> cytology at 3 and 6 months, then cystoscopy annually	> 5 years

local recurrence. A “second look” by ureteroscopy 6 weeks after laser treatment is recommended by some experts [80] (level of evidence: 4). Surveillance is based on urine and *in situ* cytology, cystoscopy, ureteroscopy and CTU. The frequency of surveillance should be increased (Table 3).

Version française

Épidémiologie—Facteurs de risque

Épidémiologie

Cinq à 10% des carcinomes urothéliaux sont des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES) avec une incidence d’environ 1–2/100 000 habitants/an [1]. L’âge moyen au diagnostic en Europe est d’environ 73 ans [2] avec un ratio homme/femme proche de 2 pour 1. Les TVES sont diagnostiquées à un stade invasif dans 60 % des cas [3] et la maladie est métastatique d’emblée dans 7 % des cas [4]. La lésion est pyélocalicielle dans 60 % des cas, urétérale dans 30 % des cas et multifocale dans 10 % des cas [3]. Le taux de survenue d’une TVES après un diagnostic de tumeur vésicale est mal connu et dépend du stade initial de la tumeur de vessie. Après cystectomie pour tumeur de vessie invasive du muscle (TVIM), le taux de survenue d’une TVES est d’environ 3 % [5]. Après tumeur de vessie non invasive du muscle (TVNIM), l’incidence des TVES varie de 7,5 % à 25 % et concerne principalement les TVNIM à haut risque [6,7]. Les récidives vésicales après traitement radical d’une TVES sont fréquentes (30 à 50 %) [8].

Facteurs de risque et prédisposition génétique

Facteurs de risque communs avec les TV

Le tabac constitue un facteur de risque majeur (augmentation du risque relatif de 2,5 à 7). Ce risque est modulé par l’intensité de la consommation tabagique et décroît après

l’arrêt de l’exposition tabagique. La poursuite de la consommation après le diagnostic constituerait un facteur pronostic défavorable [3,9] (Niveau de preuve 3).

L’exposition professionnelle aux amines aromatiques, hydrocarbures polycycliques (HAP) et solvants chlorés constitue également un facteur de risque de TVES [3].

L’exposition chronique à l’acroléine (métabolite actif du Cyclophosphamide) est un facteur de risque de TVES [3]. Ce type de chimiothérapie est à éviter en cas d’antécédent de carcinome urothélial ou doit être associé à la prise d’un protecteur urothélial (MESNA ou sodium 2-mercaptoethane sulfate) (Niveau de preuve 4).

Les infections et l’inflammation chroniques (maladie lithiasique) constituent des facteurs de risque de TVES de type épidermoïde ou adénocarcinomeuse [3] (Niveau de preuve 4).

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 associée à une sur-incidence des TVES dans les Balkans et sur le continent asiatique (Néphropathie des Balkans, Néphropathie aux herbes chinoises) [10,11]. Un panel d’experts a défini des critères diagnostiques de néphropathie aux AA [12]. Deux études récentes rapportent que les TVES associées à l’AA sont plus fréquentes mais de meilleur pronostic chez les femmes [13,14].

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].

Une incidence particulièrement élevée de TVES (20 à 26,6 % de l’ensemble des carcinomes urothéliaux) est également retrouvée sur la côte Sud-Ouest de l’île de Taiwan [15], associée à une vascularite périphérique appelée «maladie du pied noir» ou «blackfoot disease», en rapport avec la concentration d’arsenic dans l’eau [16].

Prédisposition génétique

Recommandations pour le dépistage du Syndrome de Lynch	Grade
Utiliser en routine les critères d'Amsterdam pour dépister les TVES héréditaires	Forte
Rechercher une perte d'expression des gènes du système MMR en immunohistochimie sur la tumeur à chaque fois que cela est possible	Faible
Rechercher une mutation constitutionnelle d'un des gènes associés en cas de suspicion clinique de syndrome de Lynch	Forte

Le **syndrome de Lynch** est un syndrome de prédisposition à plusieurs cancers, transmis sur un mode autosomique dominant. Il résulte de la mutation constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MMR *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Les TVES sont la troisième localisation la plus fréquente (environ 5 %) du spectre des tumeurs associées au syndrome de Lynch, après les localisations colorectales et endométriales [17]. Le risque relatif de développer une TVES en cas de syndrome de Lynch varie de 14 à 22. La mutation *MSH2* est plus souvent associée au risque de TVES [18]. Le dépistage du syndrome de Lynch chez un patient porteur de TVES doit être réalisé via les critères d'Amsterdam et/ou la recherche d'une perte d'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie (IHC). Le taux de patients potentiellement atteints d'un syndrome de Lynch sur la base des critères d'Amsterdam ou IHC varie de 9 à 13 %. Après conseil génétique, une confirmation en biologie moléculaire d'une mutation constitutionnelle d'un des gènes associés au syndrome de Lynch est indispensable permettant d'identifier 3 à 5 % de véritables syndromes de Lynch [19,20] (Fig. 1) (Niveau de preuve 3).

Chez les patients porteurs d'un syndrome de Lynch, les modalités de surveillance de l'appareil urinaire ne

sont pas clairement définies et reposent sur la cytologie urinaire, l'échographie rénovésicale, l'uroscanner et la fibroscopie vésicale en fonction du risque (Niveau de preuve 4). Une surveillance annuelle est recommandée et peut se baser sur les recommandations du réseau PRED-IdF (https://www.pred-idf.com/pdf/syndrome_de_Lynch_3.pdf).

Anatomopathologie

La classification histologique et le grade tumoral OMS 2022 des TVES sont identiques à ceux des TV traitées dans un autre chapitre des recommandations [21]. Ces tumeurs sont des carcinomes urothéliaux dans plus de 95 % des cas [22]. Les TVES sont des **lésions non invasives** (prolifération exophytique papillaire de l'urothélium avec trois entités distinctes définies par la classification OMS 2022, afin de refléter le potentiel évolutif variable) ou des **lésions invasives** (lésion franchissant la membrane basale et atteignant la *lamina propria* au minimum). La présence de sous-types histologiques ou de différenciation divergente est retrouvée dans environ 25 % des cas, et constitue un facteur de mauvais pronostic [23,24]. La classification de l'infiltration tumorale TNM UIIC 2017 est exposée dans la Fig. 2.

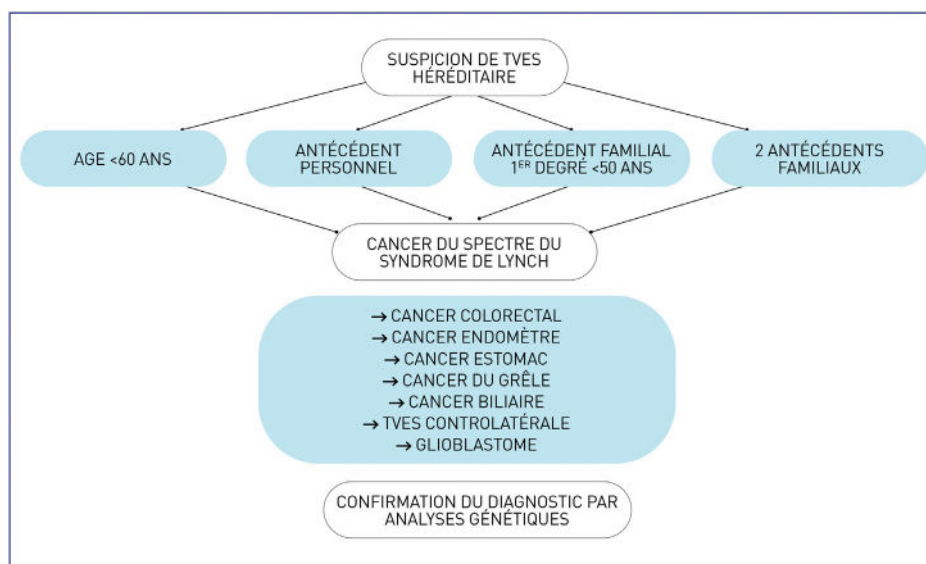


Figure 1. Critères cliniques de suspicion d'une TVES héréditaire.

<p>T TUMEUR PRIMITIVE</p> <p>TX → TUMEUR PRIMITIVE NE PEUT PAS ÊTRE ÉVALUÉE T0 → PAS DE SIGNE DE TUMEUR PRIMITIVE TA → CARCINOME PAPILLAIRE NON INFILTRANT TIS → CARCINOME IN SITU T1 → TUMEUR ENVAHISSANT LE TISSU CONJONCTIF SOUS-ÉPITHÉLIAL T2 → TUMEUR ENVAHISSANT LA MUSCULEUSE T3 → BASSINET ET CALICES : TUMEUR S'ÉTENDANT AU-DELÀ DE LA MUSCULEUSE DANS LA GRAISSE SINUSALE OU LE PARENCHYME RÉNAL → URETÈRE : TUMEUR S'ÉTENDANT AU-DELÀ DE LA MUSCULEUSE ET ENVAHISSANT LA GRAISSE PÉRI-URÉTÉRALE T4 → TUMEUR ENVAHISSANT LES ORGANES ADJACENTS OU LA GRAISSE PÉRIRÉNALE À TRAVERS LE PARENCHYME RÉNAL</p>
<p>N GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX</p> <p>NX → LES GANGLIONS NE PEUVENT PAS ÊTRE ÉVALUÉS N0 → PAS D'ATTEINTE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX N1 → MÉTASTASE DANS UN SEUL GANGLION LYMPHATIQUE < 2 CM (MESURER DANS SA PLUS GRANDE DIMENSION) N2 → MÉTASTASE DANS UN SEUL GANGLION LYMPHATIQUE > 2 CM ET OU MÉTASTASES DANS PLUSIEURS GANGLIONS LYMPHATIQUES</p>
<p>M MÉTASTASES À DISTANCE</p> <p>M0 → ABSENCE DE MÉTASTASE À DISTANCE M1 → MÉTASTASE(S) À DISTANCE</p>

Figure 2. Classification TNM UIC 2017 des TVES.

Diagnostic et évaluation des TVES

Recommandations pour le diagnostic préopératoire des TVES	Grade
Faire une cytologie urinaire (idéalement <i>in situ</i>) et rapporter ses résultats selon la classification de Paris 2022	Forte
Faire une cystoscopie pour éliminer toute localisation vésicale concomitante	Forte
Prescrire une uro-TDM pour le bilan locorégional des TVES	Forte
Faire une uro-IRM en cas de contre-indication à l'uro-TDM	Forte
Faire une urétéroréno-scopie souple avec biopsies en cas de cytologie positive sans lésion visible en cystoscopie et uro-TDM, de doute diagnostique ou de possibilité de traitement conservateur	Forte
Faire une urétéropyélographie rétrograde en l'absence d'imagerie de coupe des VES de qualité suffisante	Faible

Bilan d'imagerie : uro-TDM, uro-IRM

L'uro-scanner (uro-TDM) constitue la modalité d'imagerie de référence pour le bilan diagnostique des TVES chez les patients avec une clairance de créatinine > 30 mL/min [25–27]. Il étudie l'ensemble de l'appareil urinaire par plusieurs acquisitions réalisées avant et après injection de produit de contraste et comporte obligatoirement une étude à la phase excrétoire de l'élimination du produit de contraste. L'utilisation d'un protocole avec injection de furosémide (Lasilix®) et double injection de produit de contraste (split bolus) est recommandée pour améliorer les performances de l'examen et diminuer l'irradiation des patients [28]. L'efficacité de l'uro-TDM pour le diagnostic des TVES est élevée (> 90 %) avec une Sensibilité

poolée = 92 % et une Spécificité poolée = 95 % [29–32]. Les performances diagnostiques de l'uro-TDM diminuent en cas de lésions planes ou inférieures à 5 mm.

L'imagerie par Résonance Magnétique Urinaire (uro-IRM) permet également d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire et constitue une alternative intéressante à l'uro-TDM notamment si celui-ci est contre-indiqué [25,33–36].

Une récente conférence de consensus publiée par la Société d'Imagerie Génito-Urinaire maintient l'uro-IRM comme un examen de seconde intention en cas de contre-indication à l'uro-TDM (consensus fort) ou en cas d'examen répétés, pour limiter l'irradiation du patient (consensus fort) [36]. Pour le panel d'experts, une vidange vésicale avant l'examen est conseillée. Le protocole d'acquisition doit inclure des séquences pondérées T2,

fast-T1/T2 anatomique, diffusion avec cartographie ADC et une séquence avec saturation de la graisse (acquisition multiphase monobolus sans injection, au temps de la néphrographie corticale, médullaire et excréteur). L'injection intraveineuse de diurétique type furosémide avant celle du produit de contraste est recommandée. Elle permet une opacification homogène de la voie urinaire excrétrice supérieure.

Les performances de l'uro-IRM restent inférieures à celle de l'uro-TDM, tant dans la détection que dans la classification TNM radiologique [37]. Trois études ont évalué l'uro-IRM dans le staging tumoral des TVES, permettant de distinguer les lésions au moins T3 des lésions T2 avec une sensibilité et une spécificité moyenne (Se : 65–74 %, Sp : 77–79 %), en cas d'imagerie injectée et séquence de diffusion [38–40]. Toutefois, les performances de l'uro-IRM pour distinguer les lésions Ta, T1 et T2 restent à ce jour non définies.

Bilan endoscopique et histologique

Cytologie—Marqueurs biologiques

La cytologie urinaire permet d'analyser des cellules provenant de la desquamation naturelle du revêtement urothélial des voies urinaires. La cytologie est recommandée dans le diagnostic des TVES bien qu'elle soit moins sensible et spécifique que dans les cas de TV, y compris pour des lésions de haut grade. Elle doit idéalement être réalisée *in situ* (sélective, au cours d'un examen endoscopique) et avant toute injection de produit de contraste [22,41,42]. Une cytologie urinaire positive prédit une tumeur de haut grade avec une sensibilité de 56 % et une tumeur infiltrante avec une sensibilité de 62 % [43]. La classification actuellement utilisée est celle de Paris qui a été actualisée en 2022 [44] (Tableau 1).

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

Cystoscopie et urétéropyélographie rétrograde

La réalisation d'une cystoscopie est recommandée dans le bilan systématique d'une TVES en raison d'un risque de lésion vésicale synchrone dans 8 à 13 % des cas [41,42]. Un examen cystoscopique normal associé à des cytologies suspectes pour un carcinome de haut grade est évocateur d'une TVES de haut grade. Il doit faire envisager la réalisation d'une uro-TDM en premier lieu.

L'urétéropyélographie 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 [29,42].

Urétérorénoscopie souple (URSS)

L'URSS a amélioré l'évaluation préopératoire des TVES en permettant l'exploration macroscopique de plus 95 % de l'ensemble du haut appareil (y compris des calices inférieurs) [41,42]. Elle renseigne sur l'aspect macroscopique, le nombre de lésions (7 à 23 % de lésions multifocales) et permet la réalisation de biopsies et de cytologies *in situ* [3].

Les biopsies établissent le diagnostic de carcinome urothélial avec une sensibilité de 89 à 95 % [41]. La fiabilité de la biopsie dans la prédiction du stade tumoral est faible avec un taux de sous-évaluation important (45 % des lésions Ta sont en réalité des tumeurs infiltrantes) [41,42]. En revanche, le grade biopsique est concordant avec le grade

Tableau 1 Conduite à tenir pratique en fonction du résultat de la cytologie urinaire. *, dans la classification de Paris actualisée en 2022, les néoplasie urothéliales de bas grade en cytologie sont un sous-groupe des cytologies négatives pour un carcinome urothélial de haut grade.

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 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. ex polyomavirus, 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*	

tumoral définitif dans 69 à 91 % des cas. Il existe également une corrélation entre le grade biopsique et le stade tumoral définitif. Les biopsies révélant des lésions de bas grade correspondent à une tumeur non infiltrante (\leq pT1) dans 68 à 100 % ; les biopsies trouvant du haut grade correspondent à une tumeur infiltrante (\geq pT2) dans 62 à 100 % des cas [41,45].

L'URSS doit être systématiquement réalisée :

- en cas de doute diagnostique :
 - cytologies urinaires positives sans lésion objectivée en cystoscopie et imagerie en coupe,
 - lésion bénigne suspectée en imagerie (urétérite kystique, polype fibroépithélial, ...)
- lorsqu'un traitement conservateur est envisagé.

En dehors des essais cliniques, l'intérêt de l'URSS diagnostique n'a en revanche pas été démontré en cas de lésion infiltrante ou localement avancée pour laquelle le traitement de référence reste la néphro-urétérectomie. De plus, les données récentes de la littérature dont 2 méta-analyses [46–49] ont montré une augmentation du risque de **récidive vésicale après NUT** lorsque les patients avaient une URSS diagnostique (Niveau de preuve 3).

Le choix de l'endoscope doit prendre en compte plusieurs aspects dont : ses dimensions, sa capacité de déflexion, la position de son canal opérateur, ses aspects numérique ou optique et usage unique ou réutilisable ainsi que les technologies de détection intégrées [50]. Si les urétéroscopes numériques sont associées à une qualité d'image supérieure par rapport aux modèles optiques, le taux de succès primaire est supérieur avec ces derniers grâce à leur plus petit diamètre, permettant également un débit d'irrigation plus important, maintenant une pression constante au sein de la VES. Il est par ailleurs recommandé d'utiliser de faibles pressions lors de l'exploration de la VES (Niveau de preuve 4) [51]. Le développement actuel d'urétéroscopes souples numériques de diamètre 7,5Fr est amené à modifier le choix de l'endoscope dans cette indication.

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 du risque de ne pas visualiser des lésions masquées par la gaine, bien que leur utilisation soit associée à une diminution de la pression intra-pyélique peropératoire [52,53] (Niveau de preuve 4).

La sensibilité de détection peut être améliorée par différentes techniques optiques. Le 5-ALA utilisé par voie orale dans une étude prospective de 31 TVES permettait d'améliorer la détection des lésions de carcinome in situ [54].

Des outils de détection embarqués au cours de l'URSS ont été proposés. Parmi eux, le « *Narrow Band Imaging* [NBI] » consiste à filtrer la couleur de la lumière émise par l'urétéroscopie afin d'éclairer les tissus avec deux longueurs d'onde distinctes (415 nm (bleu-violet) et 540 nm (vert)) augmentant le contraste entre les zones hypervasculaires et la muqueuse saine. Une étude incluant 27 patients a rapporté une augmentation du taux de détection des tumeurs de 22,7 % avec le NBI [55].

La technologie Image 1-S (anciennement *Storz Professional Image Enhancement System* [SPIES]) consiste en un réel re-traitement d'image qui n'est pas basé sur la fluorescence ou un spectre de longueur d'onde visible. Le

mode « *Clara + Chroma* » est rapporté de manière subjective comme celui de choix pour la détection des TVES, bien que les données objectives de son évaluation soient encore manquantes [56] (Niveau de preuve 4).

Cell vizio est un système d'endomicroscopie confocale laser (CLE) qui apprécie en temps réel l'architecture et la morphologie cellulaire après adjonction de fluorescéine. Une acquisition vidéo permet à un opérateur formé de classer les lésions selon le grade tumoral suspecté (normal, bas grade, haut grade, Cis). Une étude a prospectivement évalué cette technologie chez 8 patients, comparant la CLE avec le résultat histologique de la biopsie. Les auteurs rapportent une concordance entre CLE et histologie de 100 % pour les lésions de bas grade (7/7), et la seule lésion de CIS (1/1) ainsi que de 86 % pour les lésions de haut grade (6/7). Une concordance interobservateur de $k=0,64$ était également rapportée [57] (Niveau de preuve 3).

Classification pronostique

Groupes de risque et nomogrammes préopératoires

Le *staging* préopératoire des TVES est difficile. Afin de ne pas méconnaître une maladie localement avancée ou à fort risque de progression, une classification en groupes de risques est proposée dont le but principal est de sélectionner les meilleurs candidats au traitement conservateur [58,59] (Niveau de preuve 4) (Tableau 2) :

- **TVES à bas risque (tous les critères présents)** : bas grade biopsique, cytologie urinaire négative pour le haut grade (Paris 2022), aspect non infiltrant en imagerie, maladie unifocale, taille tumorale < 2 cm, possibilité d'un traitement conservateur complet.
- **TVES à haut risque (un seul critère présent)** : haut grade biopsique, cytologie positive pour un carcinome urothélial de haut grade (Paris 2022), aspect infiltrant en imagerie, présence d'une hydronéphrose (relatif), multifocalité, taille tumorale > 2 cm, antécédent de tumeur vésicale de haut grade.

Des nomogrammes préopératoires construits à partir de variables liées au patient et à la tumeur permettent de prédire le risque de maladie localement avancée sur pièce de néphro-urétérectomie avec une précision allant de 77 % à 82 % [60–62].

Facteurs pronostiques postopératoires

Survie spécifique

Les facteurs pronostiques après traitement radical sont essentiellement anatomopathologiques [58,63,64].

Le stade TNM et le grade de la tumeur sont les facteurs principaux (Niveau de preuve 2). Le pronostic des TVES est sombre lorsqu'elles infiltrent la paroi musculaire avec une survie spécifique à 5 ans de 86 % pour les T1N0, 77 % pour les T2N0, 63 % pour les T3N0 et 39 % pour les T4N0/Tx N1-3 [65].

Les embolies lymphovasculaires tumorales, la présence de sous-types histologiques ou d'une divergence de différenciation [24], de CIS concomitant, de nécrose tumorale, ou d'une marge chirurgicale positive sont des éléments défavorables après NUT (Niveau de preuve 4). Les marges doivent

Tableau 2 Classification des TVES à bas et à haut risque.

TVES à faible risque	
<i>Facteurs cliniques (tous les facteurs)</i>	Bas grade sur biopsie en URSS
	Cytologie négative pour un carcinome urothélial de haut grade
	Lésion non-infiltrante en imagerie
	Lésion unifocale < 2 cm
	Caractère potentiellement complet du traitement conservateur
	Suivi endoscopique et en imagerie possible et accepté par le patient
TVES à haut risque	
<i>Facteurs cliniques (au moins 1 facteur)</i>	Hydronéphrose (relatif)
	Haut grade sur biopsie en URSS
	Haut grade cytologique
	Lésion infiltrante en imagerie
	Lésions multifocales
	Echec du traitement conservateur
	Antécédent de tumeur vésicale de haut grade

être rapportées sur le compte rendu anatomopathologique au niveau de la section urétérale, de la collerette vésicale et du tissu au pourtour de la tumeur (**Niveau de preuve 4**).

Aucun marqueur moléculaire n'a fait la preuve de son utilité en pratique clinique.

Plusieurs nomogrammes permettant de prédire la survie spécifique à partir de ces données postopératoires ont été proposés [58,66]. Le nomogramme du groupe collaboratif français a bénéficié d'une validation externe [67,68] (**Niveau de preuve 4**).

Récidive vésicale

Les facteurs de récurrence vésicale après traitement radical ont été confirmés dans une méta-analyse (**Niveau de preuve 3**) [8].

Trois catégories de facteurs de risque ont été identifiées :

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

marge chirurgicale positive et la réalisation d'une URSS diagnostique avant la NUT) [46–49].

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 [69].

Bilan d'extension

En cas de lésion infiltrante, un **scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection** doit être réalisé. Les localisations métastatiques classiques sont pulmonaires (52 %), hépatiques (33 %) et osseuses (26 %) [41]. En cas de signes cliniques évocateurs de lésions métastatiques, une scintigraphie osseuse ou un scanner cérébral peuvent être réalisés [70]. La réalisation d'un TEP-scanner (au FDG ou à la Choline marquée) présente certaines limitations dans le diagnostic des lésions de la VES, du fait du signal naturellement important en son sein, rendant difficile son interprétation. Toutefois, certaines équipes le proposent pour la détection d'une extension ganglionnaire ou métastatique [71,72]. Actuellement, 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 [42,73].

Traitements (Fig. 3 et 4)

Le traitement conservateur des TVES permet d'éviter la morbidité d'un traitement radical, notamment la dégrada-

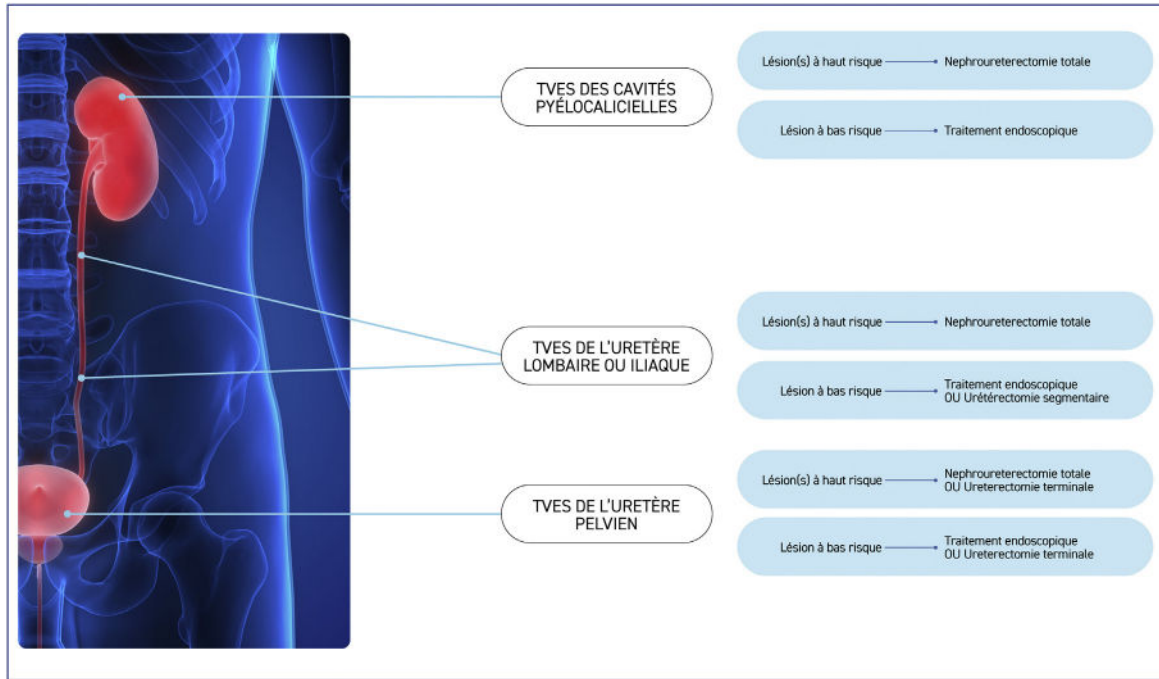


Figure 3. Algorithme de prise en charge des TVES localisées en fonction de la localisation.

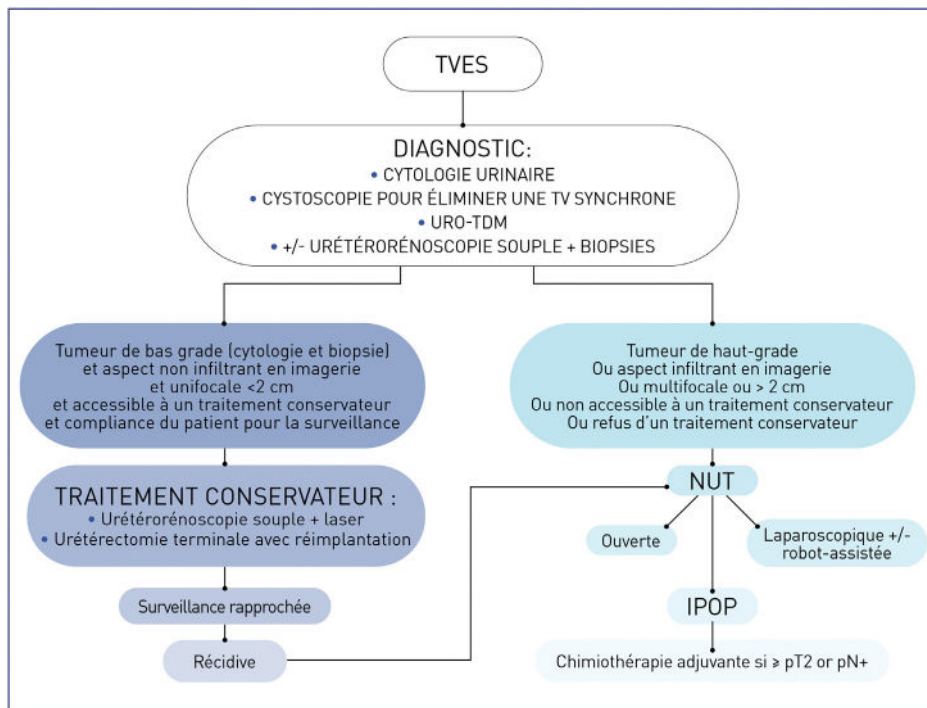


Figure 4. Algorithme de prise en charge des TVES localisées en fonction de la stratification du risque.

TVES localisée de faible risque

Recommandations pour le traitement des TVES de bas risque	Grade
Approche endoscopique	
Faire un traitement conservateur pour toute TVES de faible risque à la condition que le patient soit informé et accepte la surveillance stricte	Forte
Faire une photovaporisation laser au cours du traitement conservateur endoscopique	Forte
Préférer l'urétérorénoscopie souple à l'urétéroscopie rigide (exhaustivité de l'exploration)	Forte
Proposer un « second look » après traitement endoscopique pour s'assurer de l'absence de tumeur résiduelle	Faible
Proposer une approche percutanée en cas de TVES à faible risque inaccessible à l'urétéroscopie	Faible
Urétérectomie	
Faire une urétérectomie distale avec réimplantation vésicale en cas de tumeur l'uretère pelvien non accessible à l'endoscopie	Forte
Faire une résection segmentaire avec urétéro-urétérostomie en cas de tumeur de l'uretère iliaque ou lombaire non accessible à l'endoscopie	Faible

tion de la fonction rénale, sans compromettre les résultats carcinologiques [74] (Niveau de preuve 3). Par conséquent, il doit être systématiquement envisagé en cas de tumeur de faible risque, même en l'absence d'anomalie du rein controlatéral.

Traitement endoscopique

L'**urétéroscopie souple** permet d'explorer l'ensemble de la voie excrétrice urinaire supérieure et doit être préférée à l'urétéroscopie rigide. L'utilisation d'un guide de sécurité est débattue pour des motifs similaires à la mise en place d'une gaine d'accès urétéral. Toutefois, il est actuellement recommandé de positionner un guide de sécurité au cours d'une URSS diagnostique± thérapeutique. Un générateur laser et du matériel pour biopsie sont nécessaires au traitement [42]. Les sources d'énergie disponibles pour le traitement endoscopique d'une TVES sont multiples : Holmium:Yttrium-Aluminium-Grenat (Ho:YAG), Thulium Fibré (Tm-Fiber) et Thulium:Yttrium-Aluminium-Grenat (Tm:YAG). Si l'Ho:YAG est la source laser de référence pour le traitement endoscopique des calculs urinaires et des TVES, le Tm-Fiber n'a, à ce jour, pas été validé dans le traitement conservateur des TVES [75,76]. Le Tm:YAG a été récemment évalué seul ou en association avec l'Ho:YAG, avec des résultats oncologiques similaires à ceux de l'Ho:YAG [77,78] (Niveau de preuve 4). Les propriétés de coagulation du Tm:YAG associées aux facultés d'ablation de l'Ho:YAG sont avancées pour expliquer ces résultats.

Les patients doivent être prévenus du **risque de récurrence** et accepter une surveillance rapprochée [79]. Certains auteurs recommandent la réalisation systématique d'un

« **deuxième look** » dans les 60 jours [80] (Niveau de preuve 4). Le seul critère associé au risque de progression est la présence de haut grade tumoral, indépendamment de la taille tumorale et du caractère uni ou multifocal, sous réserve que la vaporisation de la lésion soit complète [81] (Niveau de preuve 4).

L'approche percutanée est très peu utilisée voire exceptionnelle. Elle est envisageable en cas de lésion du calice inférieure inaccessible au traitement par URSS [42,79].

Urétérectomie segmentaire

L'urétérectomie segmentaire présente l'avantage d'une exérèse radicale de la tumeur tout en préservant la fonction rénale. Elle permet l'examen anatomopathologique de la pièce. Un curage ganglionnaire peut être réalisé dans le même temps mais n'est pas recommandé pour les tumeurs de bas risque (Niveau de preuve 4). L'urétérectomie terminale avec réimplantation urétéro-vésicale pour lésion du bas uretère est le plus souvent proposée mais une urétérectomie suspendue avec anastomose termino-terminale est possible [82] (Niveau de preuve 3). La chirurgie partielle des cavités pyélocalicielles est difficile et très peu réalisée en pratique. La voie d'abord peut être ouverte ou laparoscopique simple ou robot assistée [83] (Niveau de preuve 4).

Chimio-ablation

Un traitement topique par hydrogel contenant de la mitomycine a montré son efficacité pour la chimio-ablation des TVES de bas grade [84]. Un essai prospectif de phase 3 a évalué l'UGN-101 (6 instillations±

TVES localisée de haut risque

Recommandations pour le traitement des TVES de haut risque	Grade
Réaliser une néphro-urétérectomie comme traitement de référence des TVES à haut risque indépendamment de la localisation	Forte
Discuter la possibilité d'une urétérectomie terminale avec réimplantation urétéro-vésicale dans certains cas de TVES à haut risque	Faible
Points techniques peropératoires de la NUT :	
Réaliser une ligature première de l'uretère sous le niveau de la tumeur	Faible
Réaliser une voie d'abord ouverte en cas de TVES localement avancée	Faible
Réaliser une collerette vésicale emportant la portion intra murale de l'uretère et le méat urétéral	Forte
Réaliser un curage ganglionnaire en cas de suspicion de TVES infiltrante sur le bilan préopératoire	Forte
Traitements periopératoires :	
Proposer une instillation intra-vésicale de Mitomycine C après NUT	Forte
Proposer une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine après NUT en cas de TVES \geq pT2 et/ou pN+	Forte

maintenance) intra urétéral pour les TVES biopsiées confirmées de bas grade < 15 mm [84,85]. Le taux de réponse complète initiale était de 58 % maintenue à 1 an chez la moitié des patients. La faible puissance de l'essai et le taux de sténoses urétérales secondaires (44 %) ne permettent pas d'en recommander l'usage en pratique clinique.

Instillations adjuvantes

Endocavitaires

Les instillations de BCG ou Mitomycine C dans la voie excrétrice urinaire supérieure sont faisables. L'administration peut être antérograde par une néphrostomie ou rétrograde par une sonde urétérale (Niveau de preuve 4). Le reflux vésico-urétéral obtenu par une sonde JJ a également été décrit mais n'est pas reproductible chez tous les patients [86]. L'efficacité de ces instillations reste à démontrer [87].

Un essai prospectif non randomisé a évalué l'efficacité d'une instillation adjuvante unique de Mitomycine C immédiatement après traitement conservateur pour TVES de bas grade. Dans le groupe ayant reçu une instillation unique le taux de récurrence vésicale ou urétérale homolatérale était de 23 % vs 55 % en l'absence d'instillation (niveau de preuve 3). Ces données sont encourageantes mais ne permettent pas pour l'instant de produire des recommandations.

Intravésicales

Aucune étude n'a évalué l'intérêt de réaliser des instillations intravésicales après traitement conservateur pour TVES. Ceci ne doit être discuté qu'après néphro-urétérectomie totale (niveau de preuve 2).

Traitement radical par néphrourérectomie totale

Voie d'abord

La néphrourérectomie totale (NUT) par voie ouverte avec excision d'une collerette vésicale péri-méatique est le traitement chirurgical de référence des TVES de haut risque, quelle qu'en soit la localisation [42,88]. La **ligature première de l'uretère** sous le niveau de la tumeur pourrait permettre de diminuer le risque de récurrence intra-vésicale surtout pour les tumeurs pyélocalicielles [89] (Niveau de preuve 2).

Les résultats oncologiques de la NUT par voie laparoscopique semblent globalement équivalents [90] à ceux de la voie ouverte avec une morbidité moindre [91] (Niveau de preuve 2). Cependant, plusieurs études [92] dont une randomisée [93] suggèrent une infériorité du contrôle oncologique avec la voie laparoscopique chez les patients présentant une TVES localement avancée sur l'examen anatomopathologique définitif (\geq pT3). L'utilisation de la voie laparoscopique doit donc se faire avec prudence pour les patients dont le bilan préopératoire évoque la présence d'une TVES localement avancée (\geq cT3) (Niveau de preuve 4).

La voie laparoscopique robot-assistée semble être associée à des résultats oncologiques comparables aux autres voies d'abord avec les bénéfices péri opératoires usuels de la chirurgie mini-invasive [94–96].

Exérèse de l'uretère intramural et collerette vésicale

L'exérèse de la portion intramurale de l'uretère emportant le méat urétéral est recommandée en raison du risque

important de récurrence locale en cas de persistance d'un moignon urétéral [97]. Plusieurs techniques chirurgicales ont été décrites dont principalement les voies transvésicale, extravésicale et endoscopique [42,88]. Il ne semble pas exister de différence de survie entre ces 3 techniques [98] mais le risque de récurrence intravésicale pourrait être plus important après une prise en charge extravésicale de la portion intramurale de l'uretère [4] (Niveau de preuve 4). Cependant, la plupart des études disponibles dans la littérature ne détaillent pas les éléments techniques de cette voie d'abord et l'augmentation du risque de récurrence intravésicale pourrait être lié d'avantage à une exérèse incomplète qu'à la voie d'abord extravésicale elle-même. Ainsi, il est recommandé de réaliser une collerette vésicale complète quelle que soit la voie d'abord choisie. Cependant, la voie d'abord extravésicale présente l'avantage de pouvoir être utilisée au cours de la NUT robotique avec une installation unique et reproductible en utilisant une plateforme robotique adaptée [99].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire au cours de la NUT permet une meilleure stadification de la maladie et pourrait améliorer la survie en diminuant le risque de récurrence pour les TVES \geq pT2 [100,101]. Ainsi, il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire en cas de suspicion de TVES infiltrante sur le bilan préopératoire (\geq cT2) (Niveau de preuve 4).

Même si les aires de drainage lymphatique de la voie excrétrice urinaire supérieure ne sont pas clairement définies, plusieurs études de cartographie permettent tout de même d'établir les limites du curage ganglionnaire à réaliser en fonction de la localisation de la TVES primitive [102,103]. Le curage peut donc inclure les territoires rétropéritonéaux pour les TVES des cavités pyélocalicelles et du 1/3 supérieur de l'uretère et/ou les territoires pelviens pour les TVES des 2/3 inférieurs de l'uretère (Fig. 5). Cependant, en l'absence de consensus, il est recommandé de reporter dans le compte rendu opératoire l'étendu du curage réalisé au cours de la NUT.

Urétérectomie terminale avec réimplantation

Les TVES de l'uretère pelvien sont plus fréquentes que les autres localisations urétérales avec un risque moins important de maladie localement avancée à l'examen anatomopathologique définitif [104,105] potentiellement du

fait de certaines différences dans la composition de la paroi urétérale [106]. En cas de lésion de haut risque isolée de l'uretère pelvien, l'urétérectomie terminale avec réimplantation urétérovésicale pourrait donc permettre un contrôle carcinologique équivalent à la NUT avec la réalisation d'un curage ganglionnaire concomitant tout en préservant la fonction rénale [74,107,108] (Niveau de preuve 4). Cependant, compte tenu du faible niveau de preuve, cette stratégie ne peut être proposée qu'à des cas sélectionnés de TVES de haut risque de l'uretère pelvien.

Cas particulier des traitements conservateurs impératifs

En cas de rein unique fonctionnel ou anatomique, de tumeurs bilatérales ou de comorbidités empêchant la réalisation d'une NUT, un traitement conservateur de nécessité peut être envisagé pour une TVES de haut risque. Les options thérapeutiques sont alors l'urétérectomie segmentaire avec anastomose termino-terminale ou l'urétéroscopie avec vaporisation laser. Cependant, le traitement conservateur est associé à un taux de progression plus important pour les tumeurs de haut risque avec un impact direct sur la survie [74].

Traitements périopératoires

Traitements néoadjuvants. Chimiothérapie Malgré un risque de surtraitement lié aux difficultés de stadification préopératoire, la chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine présente l'avantage théorique de pouvoir être administrée à un plus grand nombre de patients, en raison du risque de dégradation de la fonction rénale après la NUT [109]. Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des données disponibles a montré un bénéfice en termes de réponses anatomopathologique et de survie avec l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante [110]. Le niveau de preuve reste faible puisque seul un essai de phase II non-comparatif a été publié montrant un taux de réponse anatomopathologique complète et partielle de 14 % et 60 %, respectivement [111]. Les données rétrospectives à long terme suggèrent que la probabilité de mortalité spécifique à 5 et 10 ans des patients présentant un TVES de haut risque traitée par chimiothérapie néoadjuvante et NUT est de 9,5 % et 16,1 %, respectivement [112]. Cependant, aucune étude de phase III n'est actuellement disponible pour recommander l'utilisation de

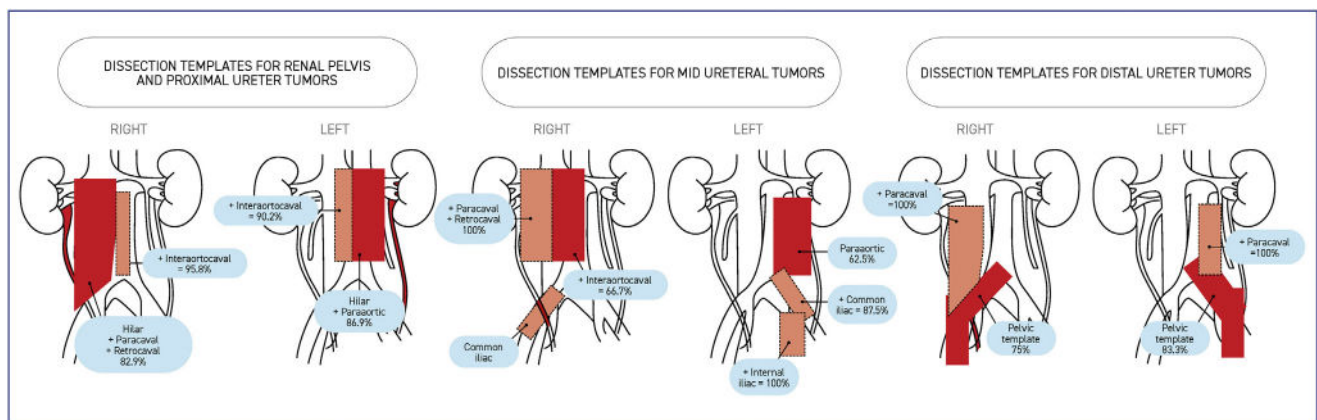


Figure 5. Proposition de zone de curages en fonction de la localisation tumorale et de son drainage lymphatique.

la chimiothérapie néoadjuvante en pratique courante pour le traitement des patients présentant une TVES de haut risque (**Niveau de preuve 4**). Immunothérapie Seul le pembrolizumab a été évalué en néoadjuvant avant la NUT pour le traitement des patients présentant une TVES de haut risque. Cependant, il s'agit d'une petite étude de phase II portant sur 10 patients dans laquelle aucune réponse anatomopathologique n'a été observée avec un décès toxique lié au traitement [113]. Il n'est donc actuellement pas recommandé d'utiliser d'immunothérapie néoadjuvante avant la NUT hors essais cliniques (**Niveau de preuve 2**) comme l'étude de phase II française iNDUCT évaluant le rôle de l'immuno-chimiothérapie néoadjuvante par durvalumab, gemcitabine et cisplatine ou carboplatine (NCT04617756).

Traitements adjuvants. Instillations intravésicales adjuvantes Le risque de récurrence intravésicale après NUT est de 29 % avec un délai médian d'apparition d'approximativement 2 ans [8]. Deux essais prospectifs randomisés ont montré une diminution du risque de récurrence intravésicale avec l'instillation postopératoire d'une chimiothérapie topique après NUT [114,115] (**Niveau de preuve 1**). Notamment, l'utilisation de la mitomycine C permet d'obtenir une réduction absolue et relative du risque de récurrence intravésicale dans l'année suivant la NUT de 11 % et 40 %, respectivement [83]. Dans les études, l'instillation était réalisée 2 à 10 jours après la NUT. Il est donc actuellement recommandé de réaliser une instillation adjuvante intravésicale de Mitomycine C après NUT. Chimiothérapie Malgré le risque d'insuffisance rénale après NUT, la **chimiothérapie adjuvante** permet de sélectionner les patients sur la base des résultats anatomopathologiques définitifs. Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des données disponibles a montré un bénéfice en termes de survie avec l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante [110]. En particulier, une large étude rétrospective suggère une diminution de 23 % du risque de décès avec l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients \geq pT3 et/ou pN+ [116]. Une étude prospective avec randomisation (essai POUT, cisplatine/carboplatine–gemcitabine contre surveillance) montre une amélioration de la survie sans

récidive (HR 0.45, 95 % CI 0.30–0.68) des patients atteints d'une tumeur des voies excrétrices localement avancée (pT2-T4 pN0-N3 M0 ou pT, N1-3 M0) et traités par la chimiothérapie adjuvante. [117] (**Niveau de preuve 1**). L'étude n'était pas conçue pour démontrer une amélioration de la survie globale (HR 0.7, 95 % CI 0.46–1.06). Le bénéfice d'une chimiothérapie par carboplatine n'est pas complètement élucidé en raison de la puissance statistique réduite des analyses en sous-groupes réalisés au cours de l'étude POUT. La chimiothérapie adjuvante est donc recommandée pour les patients présentant une TVES \geq pT2 et/ou pN+ après NUT avec l'utilisation du cisplatine si possible ou du carboplatine en alternative au cas par cas. Immunothérapie Le rôle de l'**immunothérapie adjuvante** pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé a été évalué dans 2 essais randomisés de phase III, incluant chacun un sous-groupe de TVES. Dans l'étude IMvigor010 négative sur la population globale, 54 (7 %) patients présentaient une TVES sans efficacité de l'atézolizumab en adjuvant d'une NUT [118]. Par ailleurs, malgré un bénéfice en survie sans récurrence en cas de traitement par nivolumab dans la population globale de l'étude CheckMate 274, le bénéfice semble moins important dans le sous-groupe limité ($n=149$, 20 %) des patients présentant une TVES [119]. Enfin, les données en survie globale ne sont pas encore disponibles. L'agence européenne du médicament a octroyé une indication de traitement adjuvant par nivolumab chez les patients atteints de cancer urothélial infiltrant avec expression tumorale de PDL1 > 1 % et à haut risque de rechute. Toutefois, le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour recommander d'utiliser d'immunothérapie adjuvante après NUT pour le traitement des TVES localement avancées (**Niveau de preuve 2**). Radiothérapie La **radiothérapie adjuvante** pourrait améliorer le contrôle local de la maladie. Un territoire d'irradiation allant de L1 à la bifurcation aortique pourrait permettre de couvrir la majorité des sites de récurrence [120].

Les effets sur la survie étant controversés [121] et elle est actuellement non recommandée (**Niveau de preuve 4**).

Maladie métastatique

Recommandations pour le traitement des TVES localement avancées ou métastatiques	Grade
Réaliser une chimiothérapie d'induction éventuellement suivie d'une NUT avec curage chez les patients répondeurs pour la prise en charge des TVES localement avancées ou cN+.	Faible
Réaliser une chimiothérapie 1ère à base de sels de platine (4 à 6 cycles) en cas de TVES métastatique	Forte
Proposer une immunothérapie d'entretien par Avelumab en cas de TVES métastatique ayant bien répondu à une chimiothérapie de première ligne par sels de platine	Forte
Proposer une immunothérapie par Pembrolizumab en cas de progression après chimiothérapie par sels de platine	Forte

Locorégionale

Les métastases ganglionnaires rétropéritonéales ou pelviennes cliniques (cN+) sont considérées comme une extension locorégionale de la maladie pour les TVES des cavités pyélocalicielles ou de l'uretère, respectivement. Plusieurs études rétrospectives suggèrent qu'une chimiothérapie d'induction suivie d'une NUT pourrait permettre de réduire le risque d'envahissement ganglionnaire locorégional à l'examen anatomopathologique définitif avec un bénéfice en termes de survie par rapport à une NUT ou une chimiothérapie seule ou même par rapport à une NUT suivie d'une chimiothérapie adjuvante [122–125]. Il est donc actuellement recommandé de réaliser une chimiothérapie d'induction suivie d'une NUT chez les patients répondeurs pour la prise en charge des TVES cN+ (Niveau de preuve 4).

À distance

Traitement de 1^{re} ligne

En cas de maladie métastatique, le traitement des TVEUS suit celui des tumeurs urothéliales de la vessie [126] (Niveau de preuve 4). Les patients éligibles à une chimiothérapie par cisplatine sont donc traités d'abord par 4 à 6 cycles de chimiothérapie par cisplatine-gemcitabine (ou MVAC dose dense) suivie d'une immunothérapie d'entretien par avélumab en l'absence de progression à l'issue de la chimiothérapie [127] (Niveau preuve 1A).

Les patients inéligibles à une chimiothérapie par cisplatine sont traités d'abord par 4 à 6 cycles de chimiothérapie par carboplatine-gemcitabine suivie d'une immunothérapie d'entretien par avélumab en l'absence de progression à l'issue de la chimiothérapie [127] (Niveau preuve 1A). Cependant, l'atézolizumab et le pembrolizumab sont des alternatives chez les patients inéligibles à une chimiothérapie par cisplatine dont la tumeur exprime PDL1 mais le niveau de preuve est inférieur [128,129] (Niveau preuve IIIB).

Le traitement local par chirurgie ou radiothérapie n'est pas indiqué en dehors du contexte palliatif symptomatique. Il peut être discuté dans le cadre de la recherche clinique (exemple, essai BLAD-RAD, NCT04428554). Plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice chez des patients sélectionnés [130,131] (Niveau de preuve 4).

Autres lignes de traitement

En cas de progression sous chimiothérapie par sels de platine, le pembrolizumab est le traitement qui dispose du niveau de preuve le plus élevée (Niveau de preuve 1A) [132]. Les autres immunothérapies telles que l'atézolizumab peuvent être utilisés mais avec un niveau de preuve inférieur (Niveau de preuve IIB) [133]. L'erdaftinib est également une alternative en cas de tumeur avec mutation *FGFR3* ou fusion *FGFR2/3* [134]. Cependant, le niveau de preuve est plus faible que celui obtenu avec le pembrolizumab (Niveau de preuve IIIB). Une chimiothérapie peut être considérée à la place des soins de support si les autres options ne sont pas disponibles (taxanes, Niveau de preuve IIIC, vinflunine, Niveau de preuve IIC).

En cas de progression après chimiothérapie et immunothérapie, l'enfortumab védotine est recommandée (Niveau de preuve 1A) [135]. L'erdaftinib est une alternative en cas de tumeur avec mutation *FGFR3* ou fusion *FGFR2/3*. Cependant, le niveau de preuve est plus faible (Niveau de preuve IIIB). Les monothérapies par taxanes et vinflunine peuvent également être considérées (Niveau de preuve IVC).

Surveillance

Après traitement radical

La surveillance après traitement d'une TVES est nécessaire afin de détecter une récurrence vésicale, locale, ou à distance [42,136]. Après NUT, le risque de récurrence locale est faible alors que le risque de récurrence métastatique dépend directement des facteurs pronostiques. Ce risque de récurrence évolue au fur et à mesure du temps avec une décroissance progressive au cours du suivi [137]. La surveillance est basée sur la cytologie urinaire, la cystoscopie et un uroscanner complété par un scanner thoracique si la lésion est infiltrante. Le rythme de la surveillance après NUT est rapporté dans le Tableau 3 basé sur une publication récente [138].

Après traitement conservateur

Après traitement conservateur, la voie excrétrice homolatérale nécessite un suivi particulier du fait du risque

Tableau 3 Conduite à tenir pour la surveillance après traitement d'une TVES. *Possibilité d'interrompre le suivi plus tôt en l'absence d'antécédent de tumeur de vessie dans certains cas particuliers en fonction du pTNM, de l'âge et des comorbidités [138].

	Imagerie	Endoscopie	Durée
Après NUT	uroTDM (+/- TDM thoracique) tous les 6 mois pendant 4 ans puis annuel	Cystoscopie et cytologie tous les 3 mois pdt 1 an puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans	>10 ans*
Après traitement conservateur	uroTDM à 3 et 6 mois puis tous les ans	Cystoscopie et urétéroréno-scopie avec cytologie in situ à 3 et 6 mois, puis cystoscopie tous les ans	>5 ans

important de récurrence locale. Un « second look » par urétéroscopie à 6 semaines du traitement laser est recommandé par certains experts [80] (Niveau de preuve 4). La surveillance repose sur la cytologie urinaire et in situ, la cystoscopie, l'urétéroscopie et l'uro-TDM. Le rythme de surveillance doit être plus rapproché (Tableau 3).

Disclosure of interest

Yves ALLORY : Astellas, AstraZeneca, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, MSD, Sanofi, vitaDx.

François AUDENET : Astellas, BMS, Ipsen, UroDiag, VitaDx.

Priscilla LEON : AstraZeneca, Bouchara-Recordati, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck-Pfizer, Mylan, Pierre Fabre, Sanofi.

Yohan LORRIOT : Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, BMS, Celsius, Exelixis, Ferring, Gilead, Incyte, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Seattle Genetics, Taiho.

Alexandra MASSON-LECOMTE : Astellas, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, MSD.

Yann NEUZILLET : Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Bouchara-Recordati, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck-Pfizer, MSD, Novartis.

Mathieu ROUMIGUÉ : Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Pfizer, Ferring, Janssen-Cilag, Pierre Fabre.

Morgan ROUPRÊT : Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck-Pfizer, MSD.

Thomas SEISEN : Astellas, Ipsen, Janssen-Cilag.

Olivier TRAXER : Boston Scientific, Coloplast, IPG Medical, Quanta System.

Evangelos XYLINAS : Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer.

References

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7–33, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21708>.

[2] Almås B, Halvorsen OJ, Johannesen TB, Beisland C. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. *World J Urol* 2021;39:3385–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-020-03576-3>.

[3] Ouzzane A, Rouprêt M, Leon P, Yates DR, Colin P. Épidémiologie et facteurs de risque des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : revue de la littérature pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:966–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.puro.2014.06.012>.

[4] Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche H-M, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017;35:379–87, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-016-1928-x>.

[5] Sanderson KM, Rouprêt 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1;2007.06841.x>.

[6] Herr HW. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998;16:1099–102, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.1099>.

[7] Nishiyama N, Hotta H, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tachiki H, et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol* 2018;36:306, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.02.009>, e9-306.e15.

[8] Seisen T, Granger B, Colin P, Léon 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;67:1122–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.035>.

[9] 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;63:1082–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.029>.

[10] 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200006083422301>.

[11] Nortier J, Pozdzik A, Roumeguere T, Vanherweghem J-L. [Aristolochic acid nephropathy ("Chinese herb nephropathy")]. *Nephrol Ther* 2015;11:574–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2015.10.001>.

[12] Gökmen MR, Cosyns J-P, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med* 2013;158:469–77, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00006>.

[13] Xiong G, Yao L, Hong P, Yang L, Ci W, Liu L, et al. Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. *Cancer Manag Res* 2018;10:6627–39, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S178554>.

[14] Huang C-C, Su Y-L, Luo H-L, Chen Y-T, Sio TT, Hsu H-C, et al. Gender is a significant prognostic factor for upper tract urothelial carcinoma: a large hospital-based cancer registry study in an endemic area. *Front Oncol* 2019;9:157, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00157>.

[15] Tan L-B, Chen K-T, Guo H-R. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008;102:48–54, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07565.x>.

[16] Mostafa MG, Cherry N. Arsenic in drinking water and renal cancers in rural Bangladesh. *Occup Environ Med* 2013;70:768–73, <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101443>.

[17] Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10:400–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70041-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70041-5).

[18] Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer J-P, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22:15–25, <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9>.

[19] Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, Fan J, Culp SH, Thomas MH, et al. Universal Lynch Syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018;42:1549–55, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001141>.

- [20] Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, Mork ME, Xiao L, Broaddus RR, et al. Universal point of care testing for lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;199:60–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.002>.
- [21] Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. *Eur Urol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.018>.
- [22] Varinot J, Colin P, Roupêt M, Leroy X, Comperat E. Anatomopathologie des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : état de l'art pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:954–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.003>.
- [23] 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;188:398–404, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.009>.
- [24] Zamboni S, Foerster B, Abufaraj M, Seisen T, Roupêt M, Colin P, et al. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. *BJU Int* 2019;124:738–45, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14751>.
- [25] Froemming A, Potretzke T, Takahashi N, Kim B. Upper tract urothelial cancer. *Eur J Radiol* 2018;98:50–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.021>.
- [26] Puech P, Roupêt M, Renard-Penna R, Lemaître L, Colin P. Imagerie des tumeurs des voies excrétrices supérieures : état de l'art pour le rapport scientifique annuel de l'Association française d'urologie. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:987–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.009>.
- [27] Mossanen M, Chang SL, Kimm S, Sonpavde GP, Kibel AS. Current staging strategies for muscle-invasive bladder cancer and upper tract urothelial cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2018;45:143–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2017.12.001>.
- [28] Renard-Penna R, Rocher L, Roy C, André M, Bellin M-F, Boulay I, et al. Imaging protocols for CT urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol* 2020;30:1387–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06529-6>.
- [29] Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007;99:1363–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1;2007.06766.x>.
- [30] Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damlakis 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* 2010;73:334–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.10.026>.
- [31] 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;23:284–98, <http://dx.doi.org/10.1111/iju.13032>.
- [32] Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2020;38:1165–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-02875-8>.
- [33] Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;183:1330–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.031>.
- [34] Mohapatra A, Vemana G, Bhayani S, Baty J, Vetter J, Strobe SA. Trends in the utilization of imaging for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2016;34:236, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.002>, e23-28.
- [35] Abreu-Gomez J, Udare A, Shanbhogue KP, Schieda N. Update on MR urography (MRU): technique and clinical applications. *Abdom Radiol N Y* 2019;44:3800–10, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-02085-1>.
- [36] Rouvière O, Cornelis F, Brunelle S, Roy C, André M, Bellin M-F, et al. Imaging protocols for renal multiparametric MRI and MR urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol* 2020;30:2103–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06530-z>.
- [37] Honda Y, Nakamura Y, Teishima J, Goto K, Higaki T, Narita K, et al. Clinical staging of upper urinary tract urothelial carcinoma for T staging: review and pictorial essay. *Int J Urol* 2019;26:1024–32, <http://dx.doi.org/10.1111/iju.14068>.
- [38] Obuchi M, Ishigami K, Takahashi K, Honda M, Mitsuya T, Kuehn DM, et al. Gadolinium-enhanced fat-suppressed T1-weighted imaging for staging ureteral carcinoma: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0172>. W256-261.
- [39] Akita H, Jinzaki M, Kikuchi E, Sugiura H, Akita A, Mikami S, et al. Preoperative T categorization and prediction of histopathologic grading of urothelial carcinoma in renal pelvis using diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:1130–6, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.6299>.
- [40] Yoshida R, Yoshizako T, Maruyama M, Mori H, Ishikawa N, Tamaki Y, et al. The value of adding diffusion-weighted images for tumor detection and preoperative staging in renal pelvic carcinoma for the reader's experience. *Abdom Radiol N Y* 2017;42:2297–304, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1116-5>.
- [41] Nison L, Bozzini G, Roupêt M, Traxer O, Colin P. Diagnostics clinique, urétéroscopique et photodynamique des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieures : état-de-l'art pour le rapport scientifique annuel de l'Association française d'urologie. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:977–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.012>.
- [42] Roupêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2018;73:111–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.036>.
- [43] Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011;108:701–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09899.x>.
- [44] Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL. We'll always have Paris The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2022. *J Am Soc Cytopathol* 2022;11:62–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2021.12.003>.
- [45] 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;199:1440–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.002>.
- [46] 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;120:313–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13935>.

- [47] Guo R-Q, Hong P, Xiong G-Y, Zhang L, Fang D, Li X-S, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int* 2018;121:184–93, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14053>.
- [48] Baboudjian M, Al-Balushi K, Michel F, Lannes F, Akiki A, Gaillet S, et al. Diagnostic ureteroscopy prior to nephroureterectomy for urothelial carcinoma is associated with a high risk of bladder recurrence despite technical precautions to avoid tumor spillage. *World J Urol* 2020;38:159–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-02768-w>.
- [49] Chung Y, Lee DH, Lee M, Kim H, Lee S, Hong SK, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy before radical nephroureterectomy on intravesical recurrence in patients with upper tract urothelial cancer. *Investig Clin Urol* 2020;61:158–65, <http://dx.doi.org/10.4111/icu.2020.61.2.158>.
- [50] Keller EX, Doizi S, Villa L, Traxer O. Which flexible ureteroscope is the best for upper tract urothelial carcinoma treatment? *World J Urol* 2019;37:2325–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-02675-0>.
- [51] Grinholtz D, Kamkoun H, Capretti C, Traxer O, Doizi S. Comparison of irrigation flows between different irrigation methods for flexible ureteroscopy: an in vitro study. *Prog En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2022, [http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2021.10.007.S1166-7087\(21\)00568-6](http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2021.10.007.S1166-7087(21)00568-6).
- [52] Sener TE, Cloutier J, Villa L, Marson F, Butticiè S, Doizi S, et al. Can we provide low intrarenal pressures with good irrigation flow by decreasing the size of ureteral access sheaths? *J Endourol* 2016;30:49–55, <http://dx.doi.org/10.1089/end.2015.0387>.
- [53] De Coninck V, Keller EX, Rodríguez-Monsalve M, Audouin M, Doizi S, Traxer O. Systematic review of ureteral access sheaths: facts and myths. *BJU Int* 2018;122:959–69, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14389>.
- [54] Fukuhara H, Kurabayashi A, Furihata M, Setuda S, Takahashi K, Murakami K, et al. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence ureterorenoscopy for urinary upper tract urothelial carcinoma ~Preliminary prospective single centre trial~. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020;29:101617, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101617>.
- [55] Traxer O, Geavlete B, de Medina SGD, Sibony M, Al-Qahtani SM. Narrow-band imaging digital flexible ureteroscopy in detection of upper urinary tract transitional-cell carcinoma: initial experience. *J Endourol* 2011;25:19–23, <http://dx.doi.org/10.1089/end.2009.0593>.
- [56] Emiliani E, Talso M, Baghdadi M, Barreiro A, Orosa A, Servià P, et al. Evaluation of the Spies TM modalities image quality. *Int Braz J Urol* 2017;43:476–80, <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0324>.
- [57] Breda A, Territo A, Guttilla A, Sanguedolce F, Manfredi M, Quaresima L, et al. Correlation between confocal laser endomicroscopy (Cellvizio®) and histological grading of upper tract urothelial carcinoma: a step forward for a better selection of patients suitable for conservative management. *Eur Urol Focus* 2018;4:954–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.05.008>.
- [58] Colin P, Irani J, Drouin SJ, Shariat SF, Rouprêt M. Facteurs pronostiques des tumeurs de la voie excrétrice supérieure et impact sur la survie : une revue systématique pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:1000–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.013>.
- [59] Rouprêt M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol* 2014;66:181–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.007>.
- [60] 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, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24135>.
- [61] Petros FG, Qiao W, Singla N, Clinton TN, Robyak H, Raman JD, et al. Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2019;37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.12.002>, 292.e1-292.e9.
- [62] Yoshida T, Kobayashi T, Kawaura T, Miyake M, Ito K, Okuno H, et al. Development and external validation of a preoperative nomogram for predicting pathological locally advanced disease of clinically localized upper urinary tract carcinoma. *Cancer Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2988>.
- [63] Seisen T, Colin P, Hupertan V, Yates DR, Xylinas E, Nison L, et al. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. *BJU Int* 2014;114:733–40, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12631>.
- [64] Petrelli F, Yasser Hussein MI, Vavassori I, Barni S. Prognostic factors of overall survival in upper urinary tract carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2017;100:9–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.036>.
- [65] Rosiello G, Palumbo C, Knipper S, Pecoraro A, Luzzagò S, Deuker M, et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. *J Surg Oncol* 2020;121:1154–61, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25877>.
- [66] Zeng S, Dai L, Yang J, Gao X, Yu X, Ren Q, et al. Development and external validation of a nomogram predicting prognosis of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2019;37:290, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.12.027>, 290.e17-290.e24.
- [67] 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;106:1083–8, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.64>.
- [68] 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;109:1130–6, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.462>.
- [69] Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh Q-D, Rieken M, Lee RK, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol* 2014;65:650–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.003>.
- [70] Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J, et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int* 2010;85:1–10, <http://dx.doi.org/10.1159/000318985>.
- [71] Tanaka H, Yoshida S, Komai Y, Sakai Y, Urakami S, Yuasa T, et al. Clinical Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed tomography in upper tract urothelial carcinoma: impact on detection of metastases

- and patient management. *Urol Int* 2016;96:65–72, <http://dx.doi.org/10.1159/000381269>.
- [72] Kitajima K, Yamamoto S, Fukushima K, Yamakado K, Katsuura T, Igarashi Y, et al. FDG-PET/CT as a post-treatment restaging tool in urothelial carcinoma: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2016;85:593–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.12.017>.
- [73] 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;43:576–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3266-4>.
- [74] 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;70:1052–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.014>.
- [75] Haddad M, Cloutier J, Cornu JN, Villa L, Terrasa J-B, 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;29:969–73, <http://dx.doi.org/10.1089/end.2015.0044>.
- [76] Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu J-N, 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* 2016;34:1201–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1753-7>.
- [77] Wen J, Ji ZG, Li HZ. Treatment of upper tract urothelial carcinoma with ureteroscopy and thulium laser: a retrospective single center study. *BMC Cancer* 2018;18:196, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4118-y>.
- [78] Defidio L, Antonucci M, De Dominicis M, Fuchs G, Patel A. Thulium-Holmium: YAG duo laser in conservative upper tract urothelial cancer treatment: 13 years experience from a tertiary national referral center. *J Endourol* 2019;33:902–8, <http://dx.doi.org/10.1089/end.2019.0308>.
- [79] Pignot G, Colin P, Rouprêt M, Traxer O. Traitement conservateur des tumeurs de la voie excrétrices supérieure : revue de littérature systématique pour le rapport scientifique annuel de l'Association française d'urologie. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:1011–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.007>.
- [80] Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu J-N, 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* 2016;34:1201–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1753-7>.
- [81] 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;199:66–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.07.088>.
- [82] Abrate A, Sessa F, Sebastianelli A, Preto M, Olivero A, Varca V, et al. Segmental resection of distal ureter with termino-terminal ureteric anastomosis vs bladder cuff removal and ureteric re-implantation for upper tract urothelial carcinoma: results of a multicentre study. *BJU Int* 2019;124:116–23, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14697>.
- [83] Palagonia E, Scarcella S, Dell'Atti L, Milanese G, Schatteman P, D'Hondt F, et al. Robot-assisted segmental ureterectomy with psoas hitch ureteral reimplantation: oncological, functional and perioperative outcomes of case series of a single centre. *Arch Ital Urol Androl Organo* 2021;93:101–6, <http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2021.1.101>.
- [84] Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, Gore JL, Shabsigh A, Hu B, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:776–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30147-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30147-9).
- [85] Matin SF, Pierorazio PM, Kleinmann N, Gore JL, Shabsigh A, Hu B, et al. Durability of response to primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel: OLYMPUS trial final report. *J Urol* 2022;207:779–88, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000002350>.
- [86] Audenet F, Traxer O, Bensalah K, Rouprêt M. Upper urinary tract instillations in the treatment of urothelial carcinomas: a review of technical constraints and outcomes. *World J Urol* 2013;31:45–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-0949-3>.
- [87] Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol* 2019;37:430–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.02.004>.
- [88] Neuzillet Y, Colin P, Phé V, Shariat SF, Rouprêt M. Traitement chirurgical des tumeurs de la voie excrétrice supérieure par néphro-urétérectomie totale : état-de-l'art pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie. *Prog En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24:1021–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.008>.
- [89] 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;47:870–5, <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyx085>.
- [90] Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig J-L, 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* 2019;5:205–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.10.003>.
- [91] Hanna N, Sun M, Trinh Q-D, Hansen J, Bianchi M, Montorsi F, et al. Propensity-score-matched comparison of perioperative outcomes between open and laparoscopic nephroureterectomy: a national series. *Eur Urol* 2012;61:715–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.12.026>.
- [92] Kim HS, Ku JH, Jeong CW, Kwak C, Kim HH. Laparoscopic radical nephroureterectomy is associated with worse survival outcomes than open radical nephroureterectomy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2016;34:859–69, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1712-3>.
- [93] 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;56:520–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.013>.
- [94] Veccia A, Antonelli A, Francavilla S, Simeone C, Guruli G, Zargar H, et al. Robotic versus other nephroureterectomy techniques: a systematic review and meta-analysis of over 87,000 cases. *World J Urol* 2020;38:845–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-03020-1>.
- [95] Zeuschner P, Vollmer SG, Linxweiler J, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S, Saar M, et al. Robot-assisted versus

- open radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a retrospective cohort study across ten years. *Surg Oncol* 2021;38:101607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101607>.
- [96] Veccia A, Carbonara U, Djaladat H, Mehazin R, Eun DD, Reese AC, et al. Robotic vs laparoscopic nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a multicenter propensity-score matched pair “tetrafecta” analysis (ROBUUST Collaborative Group). *J Endourol* 2022, <http://dx.doi.org/10.1089/end.2021.0587>.
- [97] Zlotta AR. Should urologists always perform a bladder cuff resection during nephroureterectomy, and which method should they use? *Eur Urol* 2010;57:970–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.01.043>.
- [98] Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014;65:210–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.052>.
- [99] Veccia A, Carbonara U, Derweesh I, Mehrazin R, Porter J, Abdollah F, et al. Single-stage Xi[®] robotic radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: surgical technique and outcomes. *Minerva Urol Nephrol* 2022;74:233–41, <http://dx.doi.org/10.23736/S2724-6051.21.04247-8>.
- [100] Seisen T, Shariat SF, Cussenot O, Peyronnet B, Renard-Penna R, Colin P, et al. Contemporary role of lymph node dissection at the time of radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2017;35:535–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-016-1764-z>.
- [101] 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* 2019;5:224–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.09.015>.
- [102] Kondo T, Tanabe K. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract. *Int J Urol* 2012;19:710–21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03009.x>.
- [103] Matin SF, Sfakianos JP, Espiritu PN, Coleman JA, Spiess PE. Patterns of lymphatic metastases in upper tract urothelial carcinoma and proposed dissection templates. *J Urol* 2015;194:1567–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.077>.
- [104] 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.03.009>.
- [105] Bin X, Roy OP, Ghiraldi E, Manglik N, Liang T, Vira M, et al. Impact of tumour location and surgical approach on recurrence-free and cancer-specific survival analysis in patients with ureteric tumours. *BJU Int* 2012;110:E514–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11199.x>.
- [106] Tachibana S, Takeuchi M, Uehara Y. The architecture of the musculature of the guinea-pig ureter as examined by scanning electron microscopy. *J Urol* 1985;134:582–6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47305-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47305-8).
- [107] Fang D, Seisen T, Yang K, Liu P, Fan X, Singla N, et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2016;42:1625–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.008>.
- [108] Veccia A, Antonelli A, Checcucci E, Falagarino U, Carriero G, Guruli G, et al. Segmental ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:e10–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2019.10.015>.
- [109] Xylinas E, Rink M, Margulis V, Clozel T, Lee RK, Compløj E, et al. Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy. *BJU Int* 2013;112:453–61, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11649.x>.
- [110] Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: a 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol* 2021;79:635–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2020.07.003>.
- [111] Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, Plimack ER, Kessler ER, Matin SF, et al. Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extrirradiative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2020;203:690–8, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000644>.
- [112] Adibi M, McCormick B, Economides MP, Petros F, Xiao L, Guo C, et al. Five and ten-year outcomes of neoadjuvant chemotherapy and surgery for high-risk upper tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20:176–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2021.12.014>.
- [113] Necchi A, Martini A, Raggi D, Cucchiara V, Colecchia M, Lucianò R, et al. A feasibility study of preoperative pembrolizumab before radical nephroureterectomy in patients with high-risk, upper tract urothelial carcinoma: PURE-02. *Urol Oncol* 2022;40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.014>, 10.e1-10.e6.
- [114] O’Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;60:703–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.064>.
- [115] 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;31:1422–7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2128>.
- [116] Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, Rouprêt 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;35:852–60, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4141>.
- [117] Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1268–77, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3).
- [118] Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:525–37, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00004-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00004-8).
- [119] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N*

- Engl J Med 2021;384:2102–14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.
- [120] Gao RW, Tollefson MK, Thompson RH, Potretzke AM, Quevedo FJ, Choo R, et al. Predictors of locoregional recurrence and delineation of adjuvant radiation therapy fields for patients with upper tract urothelial carcinoma receiving nephroureterectomy. *Pract Radiat Oncol* 2021;11:e468–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2021.02.005>.
- [121] Hahn AW, Giri S, Pathak R, Bhatt VR, Martin MG. Effect of adjuvant radiotherapy on survival in patients with locoregional urothelial malignancies of the upper urinary tract. *Anticancer Res* 2016;36:4051–5.
- [122] Kitamura H, Igarashi M, Tanaka T, Shindo T, Masumori N, Tamakawa M, et al. A role for preoperative systemic chemotherapy in node-positive upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:1192–6, <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hys166>.
- [123] Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Bilim V, Toba T, Kawasaki T, et al. Effect of preoperative chemotherapy on survival of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma clinically involving regional lymph nodes. *Int J Urol* 2016;23:153–8, <http://dx.doi.org/10.1111/iju.13010>.
- [124] Hosogoe S, Hatakeyama S, Kusaka A, Hamano I, Iwamura H, Fujita N, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus* 2018;4:946–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.013>.
- [125] Chakiryan N, Martinez A, Gao L, Liu J-J, Amling C, Garzotto M, et al. Optimizing the Sequence of chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma with clinically positive regional lymph nodes. *J Urol* 2019;202:76–82, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.000000000000172>.
- [126] Moschini M, Shariat SF, Rouprêt M, De Santis M, Bellmunt J, Sternberg CN, et al. Impact of primary tumor location on survival from the European organization for the research and treatment of cancer advanced urothelial cancer studies. *J Urol* 2018;199:1149–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.068>.
- [127] Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218–30, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
- [128] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389:67–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- [129] Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
- [130] Seisen T, Jindal T, Karabon P, Sood A, Bellmunt J, Rouprêt M, et al. Efficacy of systemic chemotherapy plus radical nephroureterectomy for metastatic upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2017;71:714–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.012>.
- [131] Moschini M, Xylinas E, Zamboni S, Mattei A, Niegisch G, Yu EY, et al. Efficacy of surgery in the primary tumor site for metastatic urothelial cancer: analysis of an international, multicenter, multidisciplinary database. *Eur Urol Oncol* 2020;3:94–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.014>.
- [132] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.
- [133] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loria Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2018;391:748–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- [134] Loria Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.
- [135] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loria Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1125–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>.
- [136] Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Rouprêt M, Comperat E, Larré S, et al. Surveillance des carcinomes urothéliaux: revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol* 2015;25:616–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.05.012>.
- [137] Ploussard G, Xylinas E, Lotan Y, Novara G, Margulis V, Rouprêt M, et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol* 2015;67:803–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.003>.
- [138] Martini A, Lonati C, Nocera L, Fallara G, Raggi D, Herout R, et al. Oncologic surveillance after radical nephroureterectomy for high-risk upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.003>. S2588-9311(22)00061-X.