

# Linee Guida EAU sul Carcinoma Uroteliale dell'Alta Via Urinaria



A cura del comitato SIU Linee Guida



# Il Comitato Linee Guida SIU

---

## **Responsabile Ufficio Scientifico**

G. Morgia

## **Coordinatore e Supervisore**

F. Porpiglia

## **Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore**

G. Novara

## **Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore**

A. Salonia

## **Panel**

T. Cai

M. A. Cerruto

L. Cormio

M. Madonia

P. Verze

A. Volpe

# Linee Guida EAU sul Carcinoma Uroteliale dell'Alta Via Urinaria



## Traduzione a cura di:

### **Coordinatore:**

M. Madonia

### **Hanno collaborato:**

G. Bortot

S. Di Francesco

# PREFAZIONE

Caro Socio,

con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di “trasferire” nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul rationale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l’appropriatezza della propria pratica clinica pur nell’individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l’efficacia diventa propedeutica all’efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un’obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L’argomento “Linee Guida” ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell’ambito della “*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*”. Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di “*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*”.

Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l’esigenza, all’interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.

In quest’ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell’Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).

È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l’inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.

La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.

Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione (“forte” o “debole”) è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l’importanza dell’effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti “oncologici” e “non oncologici”. Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell’applicazione delle linee guida europee all’interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.

Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.

La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [...*le LG sono integrate nel SNLG...*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.

Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.

Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

**Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia**  
**Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia**  
**Segretario Generale – Prof Walter Artibani**  
**a nome del Comitato Esecutivo SIU**

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>07</b>
1.1 Scopo e obiettivi	07
1.2 Composizione dell'equipe	07
1.3 Pubblicazioni disponibili	07
1.4 Storia delle pubblicazioni e Riassunto dei cambiamenti	07
1.4.1 Riassunto dei cambiamenti	07
<b>2. METODI</b>	<b>09</b>
2.1 Identificazione dei dati	09
2.2 Revisione	10
<b>3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA</b>	<b>11</b>
3.1 Epidemiologia	11
3.2 Fattori di rischio	12
3.3 Istologia e Classificazione	13
3.3.1 Tipi istologici	13
<b>4. STADIAZIONE E SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE</b>	<b>14</b>
4.1 Classificazione	14
4.2 Tumour Node Metastasis (TNM) staging	14
4.3 Grading Istologico del tumore	15
<b>5. DIAGNOSI</b>	<b>16</b>
5.1 Sintomi	16
5.2 Imaging	16
5.2.1 Urografia TC (UROTC)	16
5.2.2 URO-RM (Risonanza Magnetica)	16
5.3 Cistoscopia e citologia urinaria	16

5.4	Ureterosopia diagnostica	17
5.5	Riassunto delle evidenze e linee guida per la diagnosi dei carcinomi uroteliali dell'alta via	17
<b>6.</b>	<b>PROGNOSI</b>	<b>18</b>
6.1	Fattori prognostici	18
6.2	Fattori pre-operatori	18
6.2.1	Età e genere	18
6.2.2	Etnia	18
6.2.3	Consumo di tabacco	19
6.2.4	Localizzazione tumorale	19
6.2.5	Ritardo chirurgico	19
6.2.6	Altro	19
6.3	Fattori post-operatori	19
6.3.1	Stadio e grado del tumore	19
6.3.2	Coinvolgimento linfonodale	19
6.3.3	Margini chirurgici	19
6.3.4	Fattori patologici	20
6.4	Marker molecolari	20
6.5	Strumenti predittivi	20
6.5.1	Recidiva vescicale	20
6.6	Stratificazione del rischio	21
6.7	Riassunto delle evidenze e linee guida per la prognosi	21
<b>7.</b>	<b>GESTIONE DELLA MALATTIA</b>	<b>22</b>
7.1	Malattia localizzata	22
7.1.1	Chirurgia kidney-sparing	22
7.1.1.1	Linee Guida per l'approccio kidney-sparing nell' UTUC	22
7.1.2	Ureterorenoscopia	22
7.1.2.1	Accesso percutaneo	23
7.1.2.2	Resezione ureterale segmentale	23
7.1.3	7.1.3 Agenti topici adiuvanti	23
7.1.4	Nefroureterectomia radicale	23
7.1.4.1	Approccio open	23
7.1.4.2	RNU laparoscopica	24
7.1.4.3	Riassunto delle evidenze e linee guida per la nefroureterectomia radicale	24
7.1.4.4	Dissezione linfonodale (linfoadenectomia LND)	24
7.1.4.5	Instillazioni endovesicali adiuvanti	25

7.2	Malattia avanzata	26
7.2.1	Nefroureterectomia Radicale	26
7.2.2	Chemioterapia sistemica	26
7.2.3	Radioterapia	27
<b>8.</b>	<b>FOLLOW-UP</b>	<b>28</b>
8.1	Riassunto delle evidenze e linee guida per il followup dei pz con UTUC	28
<b>9.</b>	<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI</b>	<b>29</b>

---



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 – Scopo e obiettivi

Il European Association of Urology(EAU) Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Guidelines Panel ha compilato queste linee guida per fornire agli urologi informazioni basate sull'evidenza e raccomandazioni per la gestione del carcinoma uroteliale delle alte vie urinarie (UTUC). Linee guida EAU distinte sono disponibili riguardo il carcinoma della vescica non-muscolo-invasivo, muscolo-invasivo e metastatico e il carcinoma uroteliale primitivo.

Dev'essere enfatizzato che le linee guida cliniche rappresentano la massima evidenza disponibile per gli esperti, ma non necessariamente il seguire le raccomandazioni delle linee guida sfocia nel miglior outcome. Le linee guida non potranno mai rimpiazzare l'esperienza clinica nel prendere decisioni terapeutiche per il singolo paziente, ma serviranno a aiutare nel focalizzare le decisioni, anche nel rispetto delle preferenze e/o condizioni individuali del singolo paziente. Le linee guida non sono concepite e non pretendono di essere lo standard legale delle cure.

## 1.2 – Composizione dell'equipe

L'EAU guidelines Panel on NMIBC consiste in un gruppo internazionale multidisciplinare di clinici, inclusi urologi, uro-oncologi, un radiologo, un patologo e uno statistico. I membri di questa giuria sono stati scelti in base alla loro esperienza e in rappresentanza dei professionisti che trattano pazienti sospetti di ospitare un carcinoma uroteliale. Tutti gli esperti coinvolti nella stesura di questo documento hanno firmato una dichiarazione di potenziale conflitto di interesse, che può essere visualizzata sul sito web EAU.

## 1.3 – Pubblicazioni disponibili

Un veloce documento di riferimento (linee guida tascabili) è disponibile da stampare e in certo numero di versioni per gli apparecchi mobili (app per iOS e Android), e presenta le maggiori scoperte delle linee guida riguardo le UTUC. Queste sono versioni in forma abbreviata che possono chiedere per completezza la consultazione delle linee guida estese. Diverse pubblicazioni scientifiche sono disponibili così come un largo numero di traduzioni di tutte le versioni delle linee guida dell'EAU riguardo le UTUC. Tutta la documentazione è accessibile attraverso il sito web EAU.

## 1.4 – Storia delle pubblicazioni e Riassunto dei cambiamenti

Le prime linee guida EAU sul UTUC sono state pubblicate nel 2011. Le linee guida del 2018 rappresentano un aggiornamento limitato delle linee guida del 2017.

### 1.4.1 – Riassunto dei cambiamenti

La letteratura è stata valutata e aggiornata, qualora rilevante.

Le conclusioni e le raccomandazioni sono state riformulate e aggiunte in tutto il documento attuale.

Cambiamenti chiave nella ristampa del 2018:

- figura 6.2- la stratificazione del rischio del carcinoma uroteliale dell'alta via urinaria, cut off di dimensione del tumore per classificarlo UTUC ad alto rischio è stata cambiata a > 2 cm;
- sezione 6.6- Riassunto delle evidenze e linee guida per la prognosi – Raccomandazione 'usare lo score ASA per determinare la sopravvivenza cancro-specifica' è stata rimossa;
- sezione 7.1.4.3 riassunto delle evidenze e raccomandazioni per la nefroureterectomia radicale.

Riassunto delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
Eseguire la nefroureterectomia radicale in pazienti con tumori ad alto-rischio.	Forte
<b>Passaggi tecnici della nefroureterectomia radicale</b>	
Offrire un'istillazione endovescicale postoperatoria di chemioterapico per ridurre il tasso di recidiva intravesicale.	Forte

- sezione 8.1 Riassunto delle evidenze e follow-up dell' UTUC

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
<b>Dopo nefroureterectomia radicale:</b>	
<i>Tumore a basso-rischio</i>	
Eseguire cistoscopia dopo 3 mesi. Se negativa, eseguire una cistoscopia di controllo dopo 9 mesi e poi annualmente, per 5 anni.	Debole
Eseguire UROTC annualmente per 5 anni.	Debole
<i>Tumore ad alto-rischio</i>	
Eseguire cistoscopia/ citologia urinaria a 3 mesi. Se negative, ripetere cistoscopia e citologia di controllo ogni 3 mesi per 2 anni, e successivamente ogni 6 mesi per 5 anni, poi annualmente.	Debole
Eseguire UROTC ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente.	Debole
<b>Dopo trattamento kidney-sparing</b>	
<i>Tumore a basso rischio</i>	
Eseguire cistoscopia e UROTC a 3 mesi, a 6 mesi, poi annualmente per 5 anni.	Debole
Eseguire ureterosopia a 3 mesi.	Debole
<i>Tumori ad alto rischio</i>	
Eseguire cistoscopia, citologico urinario e UROTC a 3 mesi, a 6 mesi e poi annualmente.	Debole
Eseguire ureterosopia e citologico urinario in situ a 3 e 6 mesi.	Debole

## 2. METODI

### 2.1 – Identificazione dei dati

La procedura standard per le linee guida EAU include una valutazione annuale della letteratura di nuova pubblicazione nel campo di riferimento, per guidare gli aggiornamenti futuri. Per le linee guida UTUC del 2018 sono state identificate nuove e rilevanti evidenze, collezionate e valutate attraverso una valutazione strutturata della letteratura. La ricerca è stata ristretta solo agli articoli pubblicati tra 1 gennaio 2016 e 12 luglio 2017. I database di ricerca utilizzati sono stati Pubmed, Ovid, EMBASE ed entrambi i Registri Cochrane dei trial controllati e il database delle review. Dopo deduplicazione sono stati selezionati un totale di 510 record unici, selezionati e analizzati per rilevanza. Sono stati esclusi dalla ricerca tutti gli studi di base, i case series, i reports e i commenti editoriali. Sono stati inclusi solo gli articoli pubblicati in lingua inglese rivolti agli adulti. Le pubblicazioni identificate sono principalmente retrospettive, includendo alcuni ampi studi multicentrici. A causa della scarsità di dati randomizzati, gli articoli sono stati selezionati in base ai seguenti criteri: evoluzione dei concetti, outcome clinici a medio e lungo termine, qualità degli studi, e rilevanza. Gli studi più vecchi sono stati inclusi solo se storicamente rilevanti. Una dettagliata strategia di ricerca è disponibile sul web: [uroweb.org](http://uroweb.org)

Per i capitoli 3 e 6 i riferimenti utilizzati in questo testo sono stati valutati in base al loro livello di evidenza (LE) basato sui Livelli di evidenza stabiliti dal CEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) del 2009. Per i capitoli 7 e 8 un sistema modificato dei livelli di evidenza CEBM 2009 è stato usato.

Per la edizione 2018 delle Linee Guida EAU il Guidelines Office ha adottato una metodologia di GRADE modificata attraverso tutte e 20 le linee guida. Per ogni raccomandazione all'interno delle linee guida c'è una "forza" di accompagnamento che rimanda a un numero di elementi chiave:

1. la grandezza degli effetti ( individuali o combinati)
2. la sicurezza dei risultati (precisione, consistenza, eterogeneità e altri fattori statistici o correlati allo studio)
3. il bilancio tra outcome desiderato e indesiderato
4. l'impatto delle valutazioni dei pazienti e delle preferenze riguardo l'intervento
5. la certezza delle valutazioni e preferenze di questi pazienti.

Questi elementi chiave sono le basi che sono state utilizzate per definire la forza delle raccomandazioni di ogni raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze desiderate e indesiderate delle strategie alternative di gestione, dalla qualità dell'evidenza (includendo la certezza delle stime) e dalla natura e la variabilità delle valutazioni e preferenze dei pazienti. I moduli per la forza delle raccomandazioni sono disponibili online.

Maggiori informazioni possono essere reperite sul sito EAU e al capitolo Metodologia di questa ristampa.

Sezioni specifiche sono state aggiornate secondo revisioni sistematiche basate su topics o domande prioritarie per il Guideline Panel. Queste review sono state condotte utilizzando la metodologia standard Cochrane ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)).

I risultati di due review sistematiche sono stati inclusi nelle linee guida 2018 sugli UTUC nelle sezioni 7.1.4.2 (nefroretectomia radicale laparoscopica) e 7.1.5 (dissezione linfonodale).

Una lista delle Associazioni che avallano le linee guida Eau possono anche essere visualizzate all'indirizzo web sopracitato.

## **2.2 – Revisione**

Questa documentazione è stata peer-reviewed prima della pubblicazione, così come lo erano state le linee guida prima della pubblicazione nel 2016.

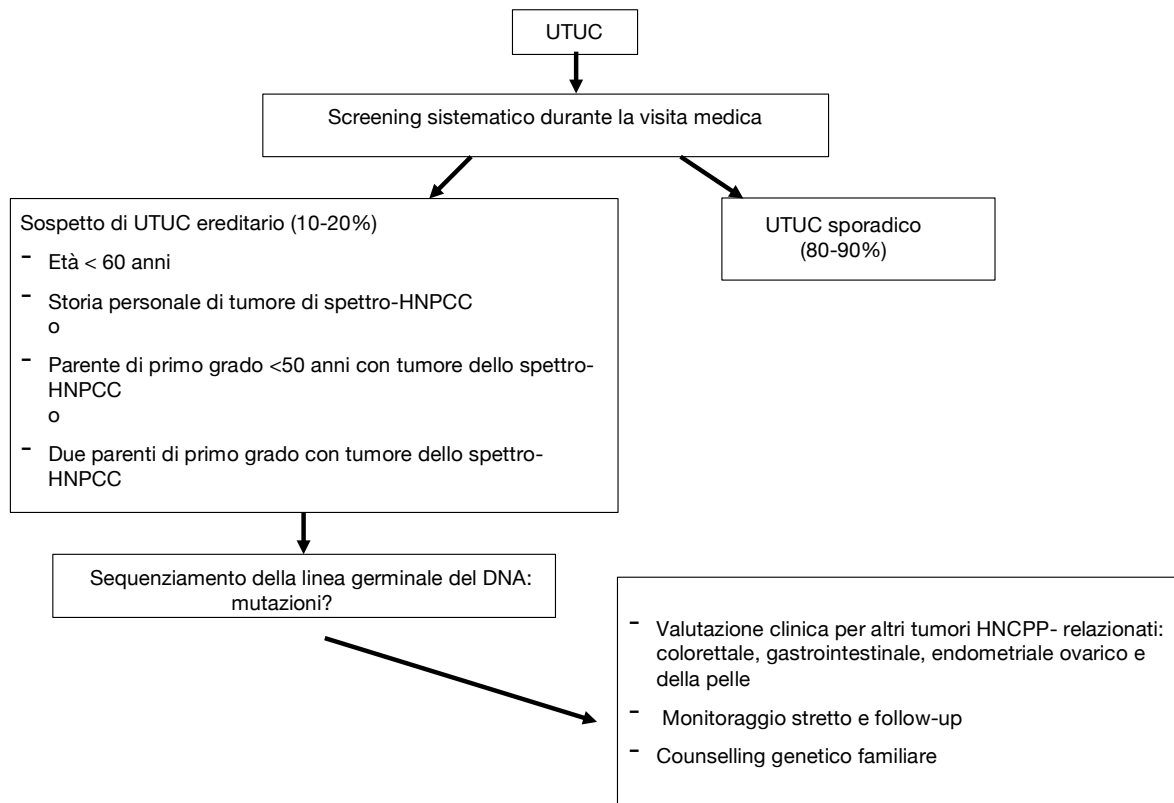
# 3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA

## 3.1 – Epidemiologia

I carcinomi uroteliali sono i quarti più comuni tumori per incidenza. Possono essere localizzati nelle basse (vescica e uretra) o nelle alte (cavità pielocaliciali e ureteri) vie. I tumori della vescica rappresentano tra il 90 e il 95% dei tumori uroteliali e sono la principale neoplasia del tratto urinario. Al contrario gli UTUC sono infrequenti e rappresentano tra il 5 e il 10% dei tumori uroteliali, con un'incidenza annuale stimata nei Paesi Occidentali di almeno 2 casi ogni 100.000 abitanti. Questo tasso è aumentato nelle ultime decadi come risultato di una migliore diagnostica e di una aumentata sopravvivenza dopo carcinoma vescicale. Le neoplasie pielocaliciali sono circa il doppio frequenti rispetto ai tumori ureterali mentre tumori multifocali sono diagnosticati nel 10-20% dei casi. La presenza di un concomitante ca in situ dell'alta via è tra l'11 e il 36%. Nel 17% dei casi concomita una localizzazione vescicale della neoplasia, mentre un'anamnesi positiva per carcinoma vescicale è riscontrata nel 41% degli uomini Americani ma solo del 4% negli uomini Cinesi. Ciò, assieme a fattori genetici ed epigenetici può spiegare come mai i pazienti asiatici si presentano con forme più avanzate a ad alto grado rispetto agli altri gruppi etnici. Dopo trattamento, la recidiva vescicale soggiunge nel 22-47% dei pazienti con UTUC, rispetto alle recidive nella alta via controlaterale che rappresentano il 2-6%.

Approssimativamente il 60% degli UTUC è già invasiva momento della diagnosi, rispetto al 15%-25% dei tumori vescica, e il 7% presenta già metastasi. Gli UTUC hanno un picco di incidenza nella popolazione tra i 70 e i 90 anni e sono tre volte più frequenti nel maschio.

Gli UTUC familiari/ereditari sono correlati al HNPCC (carcinoma coloretale non poliposico ereditario), che può essere al sospetto individuato durante la raccolta dell'anamnesi. I pazienti possono essere sottoposti a sequenziamento del DNA per identificare casi di carcinomi ereditari erroneamente classificati come sporadici, nel caso in cui adempissero ai criteri per HNPCC.

**Figura 3.1: Selezione dei pazienti con UTUC, durante la prima visita medica, passibili di screening ereditario**

### 3.2 – Fattori di rischio

Vari fattori di rischio ambientali contribuiscono allo sviluppo degli UTUC. L'esposizione al tabacco aumenta il rischio relativo da 2.5 a 7 volte.

Storicamente, UTUC (“amino-tumours”) sono relazionati all’esposizione occupazionale alle amine aromatiche tra cui benzidina e b-naftalene, entrambi vietati dagli anni '60 nella maggior parte dei paesi industrializzati.

La durata media di esposizione necessaria a sviluppare un UTUC è di circa 7 anni, con una latenza di circa 20 anni a seguito del termine del periodo di esposizione.

Diversi studi hanno rivelato il potenziale carcinogenico dell’acido aristolochico contenuto in *Aristolochia fangchi* e *Aristolochia clematis*. Il derivato dA-aristolattano dell’acido aristolochico causa una specifica mutazione del gene p53 nel codone 139, verificandosi principalmente in pazienti con nefropatia da erbe cinesi o nefropatia endemica dei Balcani. Nonostante anche l’incidenza della nefropatia endemica dei Balcani stia diminuendo, l’acido aristolochico gioca un ruolo chiave nella sua eziopatogenesi. Si riscontra un’alta incidenza di UTUC in Taiwan, specialmente nella costa SUD-OVEST che rappresenta il 20-25 % dei tumori uroteliali nella regione. C’è una possibile associazione tra UTUC e malattia “del piede nero” e esposizione all’arsenico nell’acqua potabile nella popolazione, così come presenza di acido aristolochico nelle erbe cinesi.

Differenze nella capacità di concentrare i carcinogeni possono contribuire a alla suscettibilità dell’ospite all’UTUC. Alcuni polimorfismi genetici sono associati con un rischio aumentato di cancro o una progressione tumorale più rapida, il che introduce la variabilità nella suscettibilità inter individuale ai fattori di rischio preceden-

temente citati. Gli UTUC possono condividere alcuni fattori di rischio o pathways di disregolazione molecolare con il carcinoma uroteliale della vescica. Due polimorfismi UTUC-specifici sono stati segnalati.

## **3.3 – Istologia e Classificazione**

### **3.3.1 – Tipi istologici**

Il carcinoma dell'alta via urinaria con istologia non-uroteliale pura è un'eccezione, ma varianti sono presenti nel 25% dei casi circa. Queste varianti corrispondono sempre a tumori ad alto grado con prognosi peggiore se comparati a tumori uroteliali puri. Il carcinoma a cellule squamose dell'alta via urinaria rappresenta < 10% dei tumori pielocaliciali ed è ancora più raro all'interno dell'uretere. Il carcinoma a cellule squamose dell'alta via urinaria può essere associato alle malattie infiammatorie croniche ed infettive derivanti dall'urolitiasi. Altre varianti, peraltro rare sono: carcinoma uroteliale a crescita invertita, sarcomatoide. Il carcinoma dei dotti collettori può avere caratteristiche simili all' Utuc, per via della comune origine embriologica, ma è considerato un carcinoma a pertinenza del parenchima renale e non dell'alta via urinaria.

## 4. STADIAZIONE E SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE

### 4.1 – Classificazione

La classificazione e la morfologia di UTUC e carcinoma vescicale sono simili. E' possibile distinguere tra tumori papillari non-invasivi (tumori papillari uroteliali a basso potenziale di malignità, carcinomi uroteliali papillari a basso grado ed a alto grado), lesioni piane (carcinoma in situ), e carcinoma invasivo. Come nei tumori della vescica la differenziazione non-uroteliale è stata identificata come un fattore di rischio avverso.

### 4.2 – Tumour Node Metastasis (TNM) staging

La stadiazione TNM è rappresentata nella tabella 1. I linfonodi regionali che devono essere considerati sono gli ilari, i paracavali e gli addominali paraortici e per l'uretere medio e distale i linfonodi intrapelvici. La lateralità non influenza la classificazione N.

La sottoclassificazione del pT3 della pelvi renale può discriminare tra infiltrazione microscopica del parenchima renale (pT3a) e infiltrazione macroscopica o invasione del tessuto adiposo peripelvico (pT3b). L'UTUC pT3b si presenta con un maggior rischio di recidiva di malattia dopo nefroureterectomia radicale (RNU).

**Tabella 1: Classificazione TNM 2017 per i carcinomi del tratto urinario superiore**

<b><u>T- Tumore primario</u></b>	
Tx	Il tumore primario non può essere valutato
T0	nessuna evidenza di tumore primario
Ta	carcinoma papillare non-invasivo
Tis	carcinoma in situ
T1	Il tumore invade il tessuto connettivo sottoepiteliale
T2	Il tumore invade la muscolaris
T3	(Della pelvi renale) Il tumore invade al di sotto della muscolari verso il grasso peripelvico o il parenchima renale (Dell'uretere) Il tumore invade al di sotto della muscolaris verso il grasso periureterale
T4	Il tumore invade gli organi adiacenti o attraverso il rene nel grasso periferico.
<b><u>N- Linfonodi regionali</u></b>	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo <= a 2 cm nella dimensione maggiore
N2	Metastasi in un singolo linfonodo >= a 2 cm, o linfonodi multipli
<b><u>M- Metastasi a distanza</u></b>	
M0	Non metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza



### **4.3 – Grading Istologico del tumore**

Nel 2004, la WHO e la Società Internazionale di Patologia Urologica, hanno pubblicato una nuova classificazione istologica dei carcinomi uroteliali che fornisce una diversa stratificazione dei pazienti tra le categorie individuali rispetto alla precedente del 1973 della WHO.

La classificazione WHO 2004/2016 considera i dati istologici per distinguere tra i vari tumori non-invasivi: neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità e carcinomi di basso e alto grado (basso vs alto grado).

Le correnti linee guida sono basate sulla classificazione 2004/2016.

## 5. DIAGNOSI

### 5.1 – Sintomi

La diagnosi di UTUC può essere accidentale o relazionata alla valutazione di sintomi che sono generalmente limitati.

Il sintomo più comune è l'ematuria visibile o non visibile (macro o micro) (70-80%). Il dolore al fianco si presenta approssimativamente nel 20% dei casi, e una massa lombare circa nel 10%. I sintomi sistemici (incluso anoressia, perdita di peso, malessere, astenia, febbre, sudorazione notturna o tosse) sono associati all' UTUC e devono suggerire una valutazione più rigorosa di un'eventuale malattia metastatica; essi conferiscono una prognosi peggiore.

### 5.2 – Imaging

#### 5.2.1 – Urografia TC (UROTC)

La tomografia computerizzata (TC) ha la più elevata accuratezza diagnostica per gli UTUC rispetto a tutte le tecniche per immagini disponibili. La sensibilità della UROTC per gli UTUC è 0.67-1.0 e la specificità è 0.93-0.99.

La rapida acquisizione di sezioni sottili fornisce immagini isotropiche ad alta risoluzione che possono essere visualizzate su multipli piani per aiutare la diagnosi senza perdere in risoluzione. Le 'lesioni piane' epiteliali che non determinano effetto massa o assottigliamento uroteliale non sono visibili con la TC.

Il segno secondario di idronefrosi è associato ad una malattia avanzata e ad un outcome oncologico povero. La presenza di linfonodi ingrossati è altamente predittiva di metastasi negli UTUC.

#### 5.2.2 – URO-RM (Risonanza Magnetica)

La URORM (urografia RM) è indicata in quei pazienti che non possono essere sottoposti a UROTC, solitamente quando sono controindicate le radiazioni e la somministrazione del mezzo di contesto iodato. La sensibilità della URORM è 0.75 in tumori < 2cm, dopo somministrazione di mezzo di contrasto. L'utilizzo di URORM con mezzo di contrasto gadolinato dev'essere limitata nei pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min), dovuto al rischio di fibrosi sistemica nefrogenica. Generalmente la UROTC è preferita rispetto alla URORM per la diagnosi degli UTUC.

### 5.3 – Cistoscopia e citologia urinaria

Anomalie citologiche di riscontro sono suggestive di UTUC qualora la cistoscopia sia normale, purché nessun CIS sia riscontrato a livello dell'uretra prostatica o della vescica. La citologia è meno sensibile per gli UTUC che per i tumori vescicali e dovrebbe essere eseguita direttamente nelle cavità renali in situ (citologico selettivo in situ).

L'ureteropielografia retrograda rimane un'opzione diagnostica da valutare per riconoscere un UTUC. La citologia urinaria delle cavità renali e del lume ureterale è da eseguire preferibilmente prima della somministrazione di mezzo di contrasto per l'ureteropielografia retrograda, in quanto quest'ultimo può causare deterioramento dei campioni citologici.

La sensibilità della FISH (fluorescence in situ hybridisation) per le anomalie molecolari caratteristiche degli UTUC è parallela a quella nei carcinomi vescicali. Comunque il suo utilizzo deve essere limitato a causa della prevalenza nella popolazione di malattie recidive a basso grado, in sorveglianza attiva, e la terapia kidney-sparing per gli UTUC. La FISH ha valenza limitata nella sorveglianza degli UTUC.

## 5.4 – Ureterosopia diagnostica

L'ureterosopia flessibile (URS) è utilizzata per visualizzare l'uretere, la pelvi renale e i sistemi collettori e biopsiare le lesioni sospette. Le biopsie ureteroscopiche possono determinare il grado del tumore nel 90% dei casi con un tasso di falsi-negativi basso, indipendentemente dalle misure del campione. Una sottostadiazione può accadere nelle biopsie diagnostiche, rendendo il follow-up intensivo necessario qualora venga scelto un trattamento kidney-sparing. L'ureterosopia inoltre facilita la collezione del citologico urinario selettivo per la determinazione del carcinoma in situ. Stabilire una stadiazione utilizzando solo la biopsia ureterorenoscopica è notoriamente difficile.

L'ureterosopia flessibile è specialmente utile per l'incertezza diagnostica, qualora venga preferito un trattamento kidney-sparing, o nei pazienti con un solo rene (monorene). Informazioni aggiuntive possono essere fornite dall'ureterosopia con o senza biopsia. La combinazione di grado bioptico all'ureterosopia, riscontri imaging come l'idronefrosi, e la citologia urinaria, può aiutare nel processo di decision-making tra la nefroureterectomia radicale e il trattamento endoscopico. Anche se recenti studi [63, 64] rivelano un più alto tasso di recidiva intravesicale in quei pazienti (in particolare nelle neoplasie della pelvi renale) che sono stati sottoposti a URS prima della RNU.

Gli sviluppi tecnologici nell'ureterosopia flessibile e l'utilizzo di nuove tecniche per immagini migliorano la visualizzazione e la diagnosi delle lesioni piane. L'imaging a banda stretta (narrow-band imaging) è la tecnica ad oggi più promettente ma i risultati sono preliminari. La tomografia a coerenza ottica (OCT) e l'endomicroscopia confocale laser (Cellvizio®) sono state utilizzate in vivo per valutare il grado del tumore e/o con propositi di staging, con una promettente correlazione con l'istologico definitivo nei tumori di alto grado UTUC. Le raccomandazioni diagnostiche sono elencate nella sezione 5.5.

## 5.5 – Riassunto delle evidenze e linee guida per la diagnosi dei carcinomi uroteliali dell'alta via

Riassunto delle evidenze	LE
La diagnosi dei carcinomi uroteliali dell'alta via dipende da UROTC e URS	2
Il citologico selettivo urinario ha un'alta sensibilità nei tumori ad alto grado incluso il carcinoma <i>in situ</i>	3

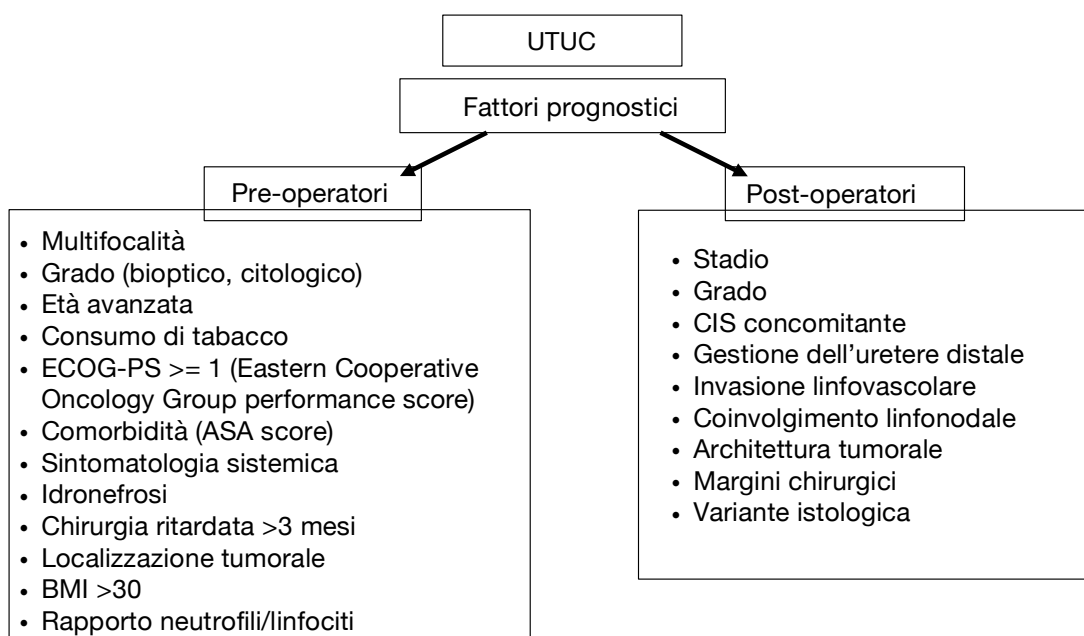
Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Eseguire una cistoscopia per escludere un concomitante carcinoma vescicale.	Forte
Eseguire una UROTC per la valutazione dell'alta via e per la stadiazione.	Forte
Utilizzare l'ureterosopia diagnostica e la biopsia nei casi in cui le informazioni aggiuntive dovessero avere un impatto sulle decisioni riguardo al trattamento.	Forte

## 6. PROGNOSI

### 6.1 – Fattori prognostici

I carcinomi uroteliali dell'alta via che invadono la parete muscolare hanno solitamente una prognosi sfavorevole. La sopravvivenza specifica a 5 anni è <50% per quei pazienti con tumori pT2/pT3 e <10% per quei pazienti con tumori pT4. I principali fattori prognostici sono brevemente illustrati qui sotto:

**Figura 6.1: UTUC- fattori prognostici**



### 6.2 – Fattori pre-operatori

#### 6.2.1 – Età e genere

L'età è uno dei predittori demografici di sopravvivenza maggiori negli UTUC. Un'età più avanzata al momento della nefroureterectomia radicale è associata indipendentemente con una ridotta sopravvivenza cancro-specifica (LE: 3). Molti pazienti di età avanzata possono essere trattati con nefroureterectomia radicale, suggerendo che la sola età non è un adeguato indicatore di outcome. Nonostante associata con la sopravvivenza, la sola età potrebbe non impedire un approccio potenzialmente curativo. Il genere non è più considerato un fattore prognostico indipendente della mortalità per UTUC.

#### 6.2.2 – Etnia

Uno studio multicentrico ha dimostrato che non esistono differenze tra razze ma studi basati sulla popolazione hanno indicato che gli afroamericani hanno out come peggiori se comparati con altre etnie. Un altro studio ha sottolineato le differenze alla presentazione tra i pazienti di Cina e Stati Uniti (fattori di rischio, caratteristiche della malattia e predittori di outcome oncologico avverso).

### 6.2.3 – Consumo di tabacco

Essere un fumatore alla diagnosi aumenta il rischio di recidiva di malattia e di mortalità dopo nefroureterectomia, così come la recidiva all'interno della vescica. C'è una stretta correlazione tra consumo di tabacco e prognosi; smettere di fumare migliora il controllo tumorale.

### 6.2.4 – Localizzazione tumorale

L'iniziale localizzazione del UTUC è un fattore prognostico in alcuni studi (LE: 3). Dopo il riconoscimento dello stadio tumorale, i pazienti con tumori ureterali e/o multifocali sembrano avere una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con tumori della pelvi renale.

### 6.2.5 – Ritardo chirurgico

Un ritardo tra la diagnosi di tumore invasivo e la sua rimozione può aumentare il rischio di progressione di malattia. Non appena sia stato deciso di eseguire la nefroureterectomia radicale, la procedura dovrebbe essere eseguita entro 12 settimane, laddove possibile (LE: 3).

### 6.2.6 – Altro

Lo score della società americana di anesthesiologia (ASA) correla significativamente con la sopravvivenza cancro-specifica a seguito di nefroureterectomia radicale (LE: 3). L'obesità e un alto BMI hanno effetto avverso sull'outcome cancro-specifico negli UTUC (LE: 3). Anche il rapporto derivato neutrofili/linfociti pre-trattamento correla con una più alta mortalità cancro-specifica (LE: 3).

## 6.3 – Fattori post-operatori

### 6.3.1 – Stadio e grado del tumore

I fattori prognostici primari riconosciuti sono grado e stadio del tumore.

### 6.3.2 – Coinvolgimento linfonodale

Metastasi linfonodali ed estensione extralinfonodale sono predittori potenti della sopravvivenza negli UTUC. La linfadenectomia (LND) eseguita in corso di RNU consente un'ottimale stadiazione tumorale (LE: 3). Il suo ruolo curativo rimane dibattuto.

#### 6.3.3 Invasione linfovascolare

L'invasione linfovascolare è presente in circa il 20% degli UTUC ed è un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza. Lo status di invasione linfovascolare dovrebbe essere specificamente riportato nei report anatomicopatologici di tutti i campioni di UTUC (LE: 3).

### 6.3.3 – Margini chirurgici

Il margine chirurgico positivo a seguito di nefroureterectomia radicale è un fattore significativo di sviluppo di recidiva tumorale. I patologi dovrebbero cercare e riportare eventuali margini positivi a livello di uretere distale al margine di resezione, bottone vescicale, tessuti molli attorno al tumore se stadiazione T>2 (LE: 3).

### 6.3.4 – Fattori patologici

Una necrosi tumorale estensiva (>10% dell'area tumorale) è un predittore prognostico indipendente nei pazienti che vengono sottoposti a RNU (LE: 3). L'architettura dell'UTUC è anche un forte pronosticatore, essendo il pattern di crescita sessile associato a un peggior outcome (LE: 3). Un CIS concomitante in caso di UTUC organo-confinato, e una storia di CIS vescicale sono associati con un maggior rischio di recidiva di malattia e mortalità cancro-specifica (LE: 3).

## 6.4 – Marker molecolari

Molti studi hanno ricercato l'impatto prognostico dei marker molecolari associati all'adesione cellulare (E-caderina e CD24), alla differenziazione cellulare (recettore Snail e human epidermal growth factor recettore HER-2), all'angiogenesi (HIF1alfa e metalloproteinasi), alla proliferazione cellulare (ki67), alla transizione epiteliale-mesenchimale (snail), alla mitosi (Aurora-A), alla apoptosi (Bcl2 e survivina), all'invasione vascolare (RON), alla proteina c-met (MET). L'instabilità dei microsattelliti (MSI) è un marker molecolare prognostico indipendente e la tipizzazione MSI può aiutare a determinare tumori ereditari e mutazioni germinali.

E' interessante notare che c'è un valore prognostico dell'espressione di PD-1 e PDL-1 nei pazienti con UTUC di alto grado.

A causa della rarità degli UTUC, le maggiori limitazioni degli studi sovraccitati è la loro natura retrospettiva e, per molti studi, la piccola dimensione del campione. Nessuno dei marker ha adempiuto ai criteri necessari per supportare la loro introduzione nel processo decisionale-clinico quotidiano.

## 6.5 – Strumenti predittivi

Strumenti predittivi accurati sono rari per gli UTUC. Ci sono due modelli nel setting pre-operatorio: uno per predire la nefroureterectomia dei tumori localmente avanzati che può guidare alla decisione di eseguire, o no, la linfadenectomia così come estendere la linfadenectomia contemporaneamente all'esecuzione della nefroureterectomia, e uno per la selezione degli UTUC non-organo confinati che beneficiano comunque dalla nefroureterectomia. Cinque nomogrammi sono disponibili per predire il tasso di sopravvivenza post-operatoria, basati sulle caratteristiche patologiche standard, uno dei quali è basato su sole quattro variabili con una più alta accuratezza prognostica e stratificazione del rischio.

### 6.5.1 – Recidiva vescicale

Una recente meta analisi dei dati a disposizione ha identificato predittori significativi di recidiva vescicale dopo nefroureterectomia radicale (LE: 3). Sono state identificate tre categorie di predittori di aumentato rischio di recidiva vescicale:

- Fattori paziente-specifici così come genere maschile, tabagismo, tumore vescicale pregresso, malattia renale cronica pre-operatoria;
- Fattori tumore-specifici così come citologia urinaria positiva pre-operatoria, localizzazione ureterale, multifocalità, stadio pT invasivo, necrosi;
- Fattori trattamento-specifici così come approccio laparoscopico, rimozione extravescicale del bottone vescicale, margini chirurgici positivi.

In aggiunta, l'utilizzo della ureterorenoscopia diagnostica è stato associato con un rischio maggiore di sviluppare recidiva vaescicale dopo nefroureterectomia, specialmente quando l'UTUC primitivo era localizzato nella pelvi renale (LE: 3).

## 6.6 – Stratificazione del rischio

Poiché lo stadio tumorale è difficile da accertare clinicamente negli UTUC, è utile stratificarne il rischio tra tumori a basso e ad alto rischio per identificare quelli che sono più adatti per il trattamento kidney-sparing piuttosto che con il trattamento radicale estirpativo. (fig. 6.2).

### Figura 6.2 Stratificazione del rischio pre-operatorio degli UTUC

\* Tutti questi fattori devono essere presenti

\*\* Qualsiasi di questi fattori deve essere presente

## 6.7 – Riassunto delle evidenze e linee guida per la prognosi

Riassunto delle evidenze		LE
Età, sesso e etnia non sono più considerate come fattori prognostici indipendenti.		3
I fattori prognostici primari post-operatori riconosciuti sono il grado e lo stadio del tumore, l'estensione extralinfonodale e l'invasione linfovaskolare.		3
Raccomandazioni		Forza delle raccomandazioni
Usare l'instabilità dei microsatelliti come marker molecolare prognostico indipendente per aiutare nel riconoscimento dei tumori ereditari e delle mutazioni delle cellule germinali.		Debole

# 7. GESTIONE DELLA MALATTIA

## 7.1 – Malattia localizzata

### 7.1.1 – Chirurgia kidney-sparing

La kidney-sparing surgery (KSS) per gli UTUC a basso rischio permette di limitare la morbilità associata agli interventi di chirurgia radicale, senza compromettere l'outcome oncologico e la funzionalità renale, come segnalato in una recente meta-analisi del EAU Guidelines Panel sul non-muscle-invasive Bladder Cancer. Nei tumori a basso rischio è l'approccio primario e la sopravvivenza è simile dopo KSS e dopo RNU. Questa opzione dovrebbe quindi essere discussa in tutti i casi a basso rischio, indipendentemente dallo stato del rene contro laterale. Nei tumori ad alto rischio può essere considerata nei casi urgenti e in pazienti selezionati (ad es insufficienza renale o rene solitario funzionale).

#### 7.1.1.1 – Linee Guida per l'approccio kidney-sparing nell' UTUC

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Offrire un approccio kidney-sparing come opzione di trattamento primario in pazienti con tumori a basso rischio	Forte
Offrire un approccio kidney-sparing in pz con tumori dell'ureter distale ad alto rischio	Debole
Offrire un approccio kidney-sparing come opzione di trattamento in pazienti con rene solitario e/o funzione renale ridotta, purché ciò non comprometta la sopravvivenza. Questa decisione dev'essere presa su una base caso-per-caso, coinvolgendo il paziente in un processo decisionale condiviso	Forte
Usare un laser per il trattamento endoscopico degli utuc	Debole

### 7.1.2 – Ureterorenoscopia

L'ablazione endoscopica può essere considerata in pazienti con tumori clinicamente a basso rischio nelle seguenti situazioni:

- generatori laser e pinze sono disponibili per le biopsie (LE: 3);
- nel caso in cui l'ureteroscopio flessibile sia disponibile (piuttosto che un ureterorenoscopia rigido);
- il paziente è informato dell'esigenza di una sorveglianza precoce (second look), più stretta e rigorosa;
- può essere compiuta una completa resezione o distruzione del tumore.

Tuttavia un rischio di sottostadiare e sottogradare resta se si utilizza un approccio endoscopico.



### 7.1.2.1 – Accesso percutaneo

Una gestione di tipo percutaneo può essere considerata per gli UTUC a basso rischio delle cavità renali (LE: 3). Questo trattamento può essere offerto per quei tumori a basso rischio del sistema calciale inferiore che sono difficilmente raggiungibili o inaccessibili con la ureterorenoscopia flessibile. Comunque questo approccio viene utilizzato poco a causa della disponibilità di materiali migliorati e all'avanguardia per quanto riguarda la flessibilità in punta dei più recenti ureterorenoscopi. Un rischio di disseminazione tumorale rimane usando l'accesso percutaneo.

### 7.1.2.2 – Resezione ureterale segmentale

La resezione ureterale segmentale con ampi margini permette un campione patologico adeguato per stadiare e definire il grading, preservando nel contempo il rene ipsilaterale. La LAD anche può essere eseguita durante la resezione ureterale segmentale.

L'ureterectomia distale completa con neocistostomia è indicato per i tumori a basso rischio dell'uretere distale che non possono essere rimossi completamente per via endoscopica, e per i tumori ad alto rischio qualora sia necessaria una chirurgia kidney sparing per preservare la funzione renale (LE: 3).

La resezione segmentale dell'uretere iliaco e lombare è associata con più alti tassi di fallimento che nell'uretere pelvico (LE: 3).

La pielectomia parziale o nefrectomia parziale non sono quasi mai indicate. La resezione open di tumori della pelvi renale o calciali è praticamente in disuso.

### 7.1.3 – 7.1.3 Agenti topici adiuvanti

La instillazione anterograda di BCG o mitomicina-C nel tratto urinario superiore attraverso una nefrostomia percutanea ed un sistema a 3 valvole aperto a 20 cm (dopo completa eradicazione del tumore) è eseguibile per l'approccio kidney-sparing o per il trattamento dei CIS (LE: 3). L'instillazione retrograda via cateterino ureterale è anche utilizzata, ma può essere dannosa dovuto alla possibile ostruzione dell'uretere e al conseguente reflusso pielovenoso durante l'instillazione/perfusione. Il reflusso ottenuto da uno stent doppioJ è stato sfruttato, ma non è consigliabile, dal momento che non sempre raggiunge la pelvi renale.

### 7.1.4 – Nefroureterectomia radicale

#### 7.1.4.1 – Approccio open

La RNU a cielo aperto con asportazione di bottone vescicale è il trattamento standard per gli UTUC ad alto rischio, indipendentemente dalla localizzazione del tumore (LE: 3). La RNU deve rispettare i principi oncologici, cioè, prevenire la disseminazione tumorale evitando di accedere al tratto urinario durante la resezione.

La resezione dell'uretere distale e del suo orifizio viene eseguita in quanto c'è un rischio considerevole di recidiva tumorale in quest'area. Dopo la rimozione dell'uretere prossimale è difficile immaginare o apprezzare l'uretere endoscopicamente. La rimozione dell'uretere distale e di un bottone vescicale sono di beneficio a seguito di nefroureterectomia radicale.

Sono state considerate molte tecniche per semplificare la resezione dell'uretere distale, incluse: pluck technique, stripping, resezione transuretrale dell'uretere intramurale e intussuscezione. Ad eccezione dello stripping dell'uretere, nessuna di queste tecniche è inferiore all'escissione del bottone vescicale (LE: 3).

### 7.1.4.2 – RNU laparoscopica

La disseminazione metastatica retroperitoneale e le metastasi lungo il percorso del trocar a seguito della manipolazione di tumori di grandi dimensioni in un contesto di pneumoperitoneo sono state riportate in alcuni casi.

Alcune precauzioni possono ridurre il rischio di disseminazione tumorale:

- Evitare di entrare nella via urinaria
- evitare il contatto diretto tra il tumore e gli strumenti
- la RNU laparoscopica deve essere eseguita in un sistema chiuso. Evitare la morcellazione del tumore e usare un'endobag per la estrazione del tumore
- il rene e l'uretere devono essere rimossi en-bloc con il bottone vescicale
- Tumori invasivi o di grandi dimensioni (T3-4 e/o N+/M+) sono controindicazioni alla RNU laparoscopica poiché l'outcome è più povero comparato ad un approccio open come risultato in una meta-analisi dell'EAU Guidelines Panel.

La RNU laparoscopica è sicura in mani con esperienza quando ci sia adesione stretta ai principi oncologici. C'è una tendenza verso equivalenti outcome oncologici sia per la RNU laparoscopica che a cielo aperto (LE: 3).

Solo uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato che la RNU laparoscopica non è inferiore alla RNU open per gli UTUC non invasivi. L'outcome oncologico dopo RNU non è cambiato significativamente negli ultimi trent'anni, nonostante la stadiazione e i miglioramenti nella stadiazione e nella tecnica chirurgica (LE: 3). Un approccio laparoscopico robot-assistito può essere considerato, ma mancano ancora dati solidi.

### 7.1.4.3 – Riassunto delle evidenze e linee guida per la nefroureterectomia radicale

Riassunto delle evidenze	LE
La nefroureterectomia radicale è lo standard nei tumori ad alto grado dell'alta via urinaria, indipendentemente dalla localizzazione del tumore.	2
Gli approcci a cielo aperto e laparoscopico hanno equivalenti efficacia e sicurezza negli UTUC di stadio T1-2/N0.	2

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Praticare la nefroureterectomia radicale nei pazienti con tumori ad alto rischio.	Forte
Passi tecnici della nefroureterectomia radicale	
Rimuovere il bottone vescicale.	Forte
Eseguire la linfadenectomia nei pazienti con tumori ad alto rischio	Debole
Offrire un'instillazione postoperatoria endovesicale di chemioterapico per ridurre il tasso di recidiva vescicale.	Forte

### 7.1.4.4 – Dissezione linfonodale (linfadenectomia LND)

Le sezioni anatomiche di drenaggio linfonodale non sono ancora state chiaramente definite ad oggi. L'utilizzo di uno schema per la linfadenectomia (LND) è probabilmente di maggior impatto sulla sopravvivenza del paziente, rispetto al numero di linfonodi rimossi.

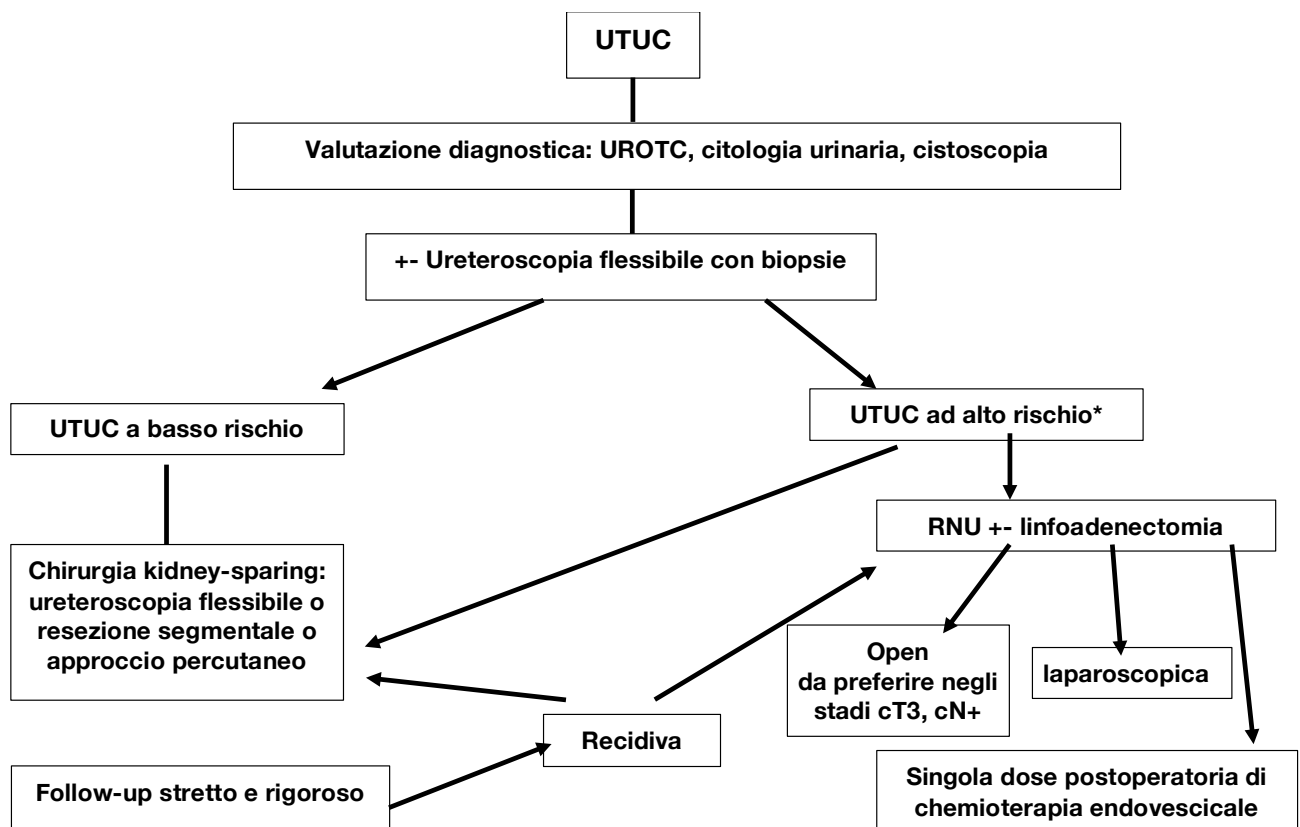
La dissezione linfonodale non è necessaria nei casi di UTUC TaT1, poiché il raggiungimento linfonodale è del 2.2 % nei T1 versus il 16% nei pT2-T4, pertanto è raramente eseguita. Un aumento nella probabilità di malattia a linfonodi positivi è relazionato allo stadio pT. Comunque è probabile che il reale tasso di malattia con linfonodi positivi sia stato sottostimato poiché questi dati sono retrospettivi. La dissezione linfonodale migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia di alto grado della pelvi renale, qualora eseguita secondo un approccio basato su un modello anatomico.

Nonostante gli studi disponibili, ad ora non è possibile standardizzare l'indicazione o l'estensione della Linfadenectomia. La dissezione linfonodale può essere ottenuta seguendo il drenaggio linfatico così come segue: LND nel lato dell'uretere affetto, LND retroperitoneale per tumori dell'uretere prossimale e/o tumori della pelvi renale (ad es: lato destro: paracavali o paraortici e periaortici destri e viceversa paraortici sinistri).

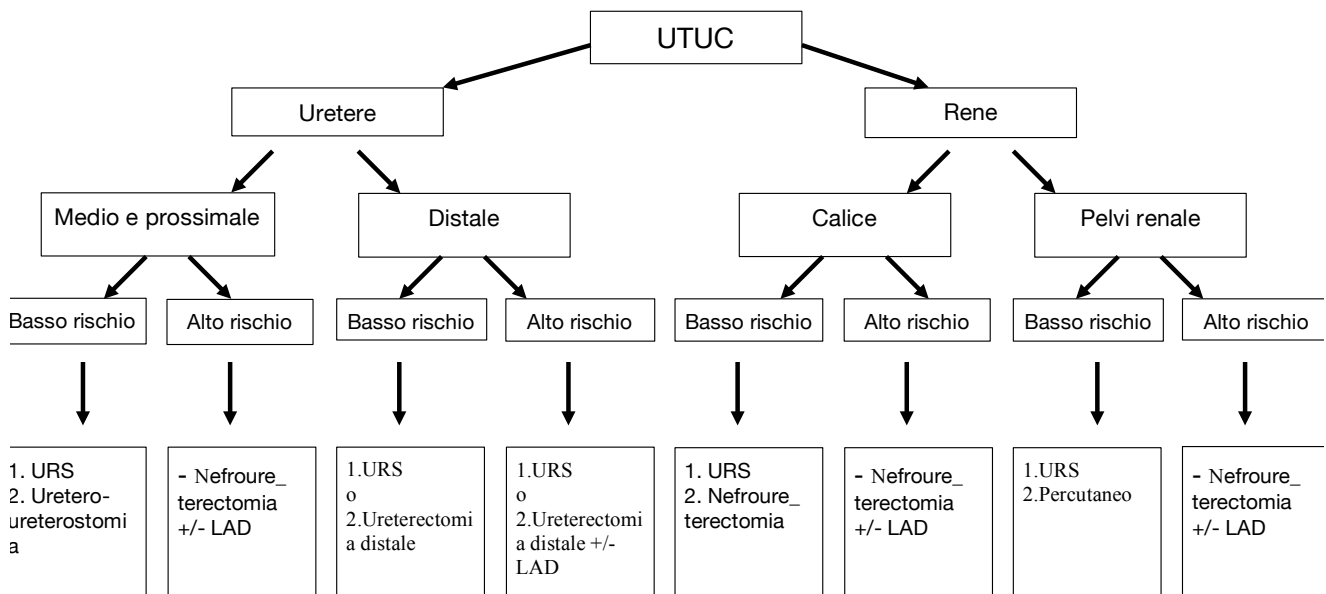
### 7.1.4.5 – Instillazioni endovesicali adiuvanti

Il tasso di recidiva vescicale dopo RNU per gli UTUC è del 22-47%. Due trials prospettici randomizzati e una metanalisi [151] hanno dimostrato che una singola dose postoperatoria di chemioterapia endovesicale (mitomicina C, pirarubicina) presto dopo la chirurgia (< 72 ore) riduce il rischio di recidiva tumorale nella vescica nel primo anno dopo-RNU (LE: 2).

**Figura 7.1 Flowchart proposta per la gestione degli UTUC localizzati**



\*in pazienti monorene considerare un approccio più conservativo.

**Figura 7.2** Trattamento chirurgico basato su localizzazione e status di rischio

- 1) *Prima opzione di trattamento*  
 2) *Trattamento secondario*

## 7.2 – Malattia avanzata

### 7.2.1 – Nefroureterectomia Radicale

Non esiste beneficio oncologico in pazienti con UTUC metastatico ad eccezione delle considerazioni di palliazione (LE: 3).

### 7.2.2 – Chemioterapia sistemica

Estrapolando dalla letteratura riguardante il tumore vescicale e alcuni piccoli, monometrici, studi su UTUC, la combinazione chemioterapica a base di platino è considerata essere efficace negli UTUC. Comunque ci sono ad oggi dati insufficienti sulla base dei quali basare raccomandazioni.

Ci sono diversi regimi a base di platino, ma non tutti i pazienti possono ricevere chemioterapia adiuvante a causa delle comorbidità e della funzionalità renale ridotta dopo la chirurgia radicale. La tossicità correlata alla chemioterapia, particolarmente la nefrotossicità da derivati del platino, può ridurre in modo significativo la sopravvivenza nei pazienti con disfunzione renale post-operatoria.

Non ci sono effetti avversi della chemioterapia neoadiuvante per gli UTUC [157], nonostante i dati riguardo la sopravvivenza necessitino di maturare e si stia attendendo un follow-up più a lungo termine. In una selezionata coorte di pazienti idonei a sufficienza da ricevere la chemioterapia sistemica per UTUC metastatico, si è ottenuto un vantaggio nella sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) con la combinazione RNU e chemioterapia, piuttosto che chemioterapia soltanto. [158]

Il trattamento di seconda linea nell' UTUC metastatico rimane una sfida ma in trials recenti alcuni nuovi farmaci immunoterapici hanno dimostrato avere una risposta in una certa quota di pazienti con UTUCs.

Dopo una recente ricerca globale di studi che esaminassero il ruolo della chemioterapia perioperatoria per gli UTUC, sembra esserci un beneficio in termini di sopravvivenza complessiva e sopravvivenza libera da malattia per la chemioterapia adiuvante con cisplatino (LE: 3). Un recente studio ha stabilito un chiaro beneficio nella OS in quei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante dopo RNU rispetto ai pazienti mantenuti in sola osservazione, nel caso di UTUC pT3/T4 e/o pN+.

### **7.2.3 - Radioterapia**

La radioterapia non è più di rilievo, né sola né associata alla chemioterapia [163] (LE: 3).

## 8. FOLLOW-UP

Il rischio di recidiva di malattia e morte evolve nel periodo di follow-up a seguito di chirurgia ed è meno favorevole col passare del tempo. Un follow-up rigoroso è obbligatorio per individuare tumori vescicali metacroni (la probabilità aumenta col passare del tempo [165]), recidive locali e metastasi a distanza.

Regimi di sorveglianza sono basati su cistoscopia e citologia urinaria per >5 anni. La recidiva vescicale non è una recidiva a distanza. Qualora venga eseguita una chirurgia kidney-sparing, il tratto urinario superiore ipsilaterale richiede un attento follow-up dovuto all'alto rischio di recidiva di malattia. Nonostante i miglioramenti in endourologia, il follow up a seguito di chirurgia kidney-sparing è difficile e procedure endoscopiche frequenti e ripetute sono obbligatorie. Così come nel tumore della vescica, è stato proposto un second look dopo KSS ma ad oggi non è ancora pratica chirurgica routinaria.

### 8.1 – Riassunto delle evidenze e linee guida per il followup dei pz con UTUC

Riassunto delle evidenze	LE
Il follow up è più frequente e più rigoroso in quei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento kidney-sparing, rispetto che a nefroureterectomia radicale.	3

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
<b>Dopo nefroureterectomia radicale:</b>	
<i>Tumore a basso-rischio</i>	
Eseguire cistoscopia dopo 3 mesi. Se negativa, eseguire una cistoscopia di controllo dopo 9 mesi e poi annualmente, per 5 anni.	Debole
Eseguire UROTC annualmente per 5 anni.	Debole
<i>Tumore ad alto-rischio</i>	
Eseguire cistoscopia/ citologia urinaria a 3 mesi. Se negative, ripetere cistoscopia e citologia di controllo ogni 3 mesi per 2 anni, e successivamente ogni 6 mesi per 5 anni, poi annualmente.	Debole
Eseguire UROTC ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente.	Debole
<b>Dopo trattamento kidney-sparing:</b>	
<i>Tumore a basso rischio</i>	
Eseguire cistoscopia e UROTC a 3 mesi, a 6 mesi, poi annualmente per 5 anni.	Debole
Eseguire ureterosopia a 3 mesi.	Debole
<i>Tumori ad alto rischio</i>	
Eseguire cistoscopia, citologico urinario e UROTC a 3 mesi, a 6 mesi e poi annualmente.	Debole
Eseguire ureterosopia e citologico urinario in situ a 3 e 6 mesi.	Debole

## 9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen. 2018, EAU Guidelines Office. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
2. Witjes, J.A., et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer in EAU Guidelines, Edn. presentat at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen. 2018, EAU Guidelines Office. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
3. Gakis, G., et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, in EAU Guidelines, Edn. presented at the 33rd EAU Annual Congress, Copenhagen. 2018, EAU Guidelines Office. <https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>
4. Roupert, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. Eur Urol, 2017. 68: 868. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867446>
5. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
6. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
7. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
8. Peyronnet, B., et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154042>
9. Dominguez-Escrig, J.L., et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158169>
10. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin, 2017. 66: 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>
11. Munoz, J.J., et al. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol, 2000. 164: 1523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>

- 12.** Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 2017. 35: 379.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604375>
- 13.** Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 141.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552732>
- 14.** Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol*, 2017. 197: 1208.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27887951>
- 15.** Xylinas, E., et al. Multifocal Carcinoma In Situ of the Upper Tract Is Associated With High Risk of Bladder Cancer Recurrence. *Eur Urol*. 61: 1069.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402109>
- 16.** Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2010. 57: 963.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>
- 17.** Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 2009. 115: 1224.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>
- 18.** Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219>
- 19.** Roupret, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol*, 2008. 54: 1226.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>
- 20.** Audenet, F., et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int*, 2012. 110: E583.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703159>
- 21.** Acher, P., et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int*, 2010. 106: 300.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>
- 22.** Colin, P., et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*, 2009. 104: 1436.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473>
- 23.** Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 742.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104>



- 24.** Grollman, A.P., et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104: 12129.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620607>
- 25.** Chiou, H.Y., et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol*, 2001. 153: 411.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226969>
- 26.** Chen, C.H., et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109: 8241.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493262>
- 27.** Roupret, M., et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol*, 2012. 187: 424.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177160>
- 28.** Sakano, S., et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2015. 20: 362.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964974>
- 29.** Ouzzane, A., et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 2011. 37: 366.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257269>
- 30.** Rink, M., et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 188: 398.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698626>
- 31.** Masson-Lecomte, A., et al. Impact of micropapillary histological variant on survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2014. 32: 531.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907662>
- 32.** Kim, J.K., et al. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2017. 35: 458 e9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347659>
- 33.** Olgac, S., et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28: 1545.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577672>
- 34.** Perez-Montiel, D., et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol*, 2006. 19: 494.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474378>
- 35.** Albadine, R., et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34: 965.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463571>

- 36.** Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457661>
- 37.** Brierley, J.D., et al., *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. 2016.  
<https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>
- 38.** Roscigno, M., et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int*, 2012. 110: 674.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348322>
- 39.** Park, J., et al. Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 subclassification systems. *J Urol*, 2014. 192: 1064.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24735938>
- 40.** Eble J.N., et al. *Tumours of the Urinary System*, in *World Health Organisation Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, S.G. Eble J.N., Epstein J.I., Sesterhenn I.A., Editor. 2004, IARC Press: Lyon, France.
- 41.** Moch, H., et al., *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th ed. ed, ed. O. H. 2016, Lyon, France.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935559>
- 42.** Inman, B.A., et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer*, 2009. 115: 2853.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434668>
- 43.** Cowan, N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 218.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682>
- 44.** Raman, J.D., et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*, 2011. 29: 716.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458>
- 45.** Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429>
- 46.** Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
- 47.** Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906967>

- 48.** Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2015. 33: 335.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810657>
- 49.** Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681525>
- 50.** Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>
- 51.** Witjes, J.A., et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol*, 2010. 57: 607.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116164>
- 52.** Rosenthal D.L., et al. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. 2016, Springer International Publishing, Switzerland.  
<http://www.springer.com/gp/book/9783319228631>
- 53.** Messer, J., et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2011. 108: 701.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320275>
- 54.** Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*, 2009. 181: 524.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576>
- 55.** Lee, K.S., et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol*, 2010. 65: 185.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273>
- 56.** Chen, A.A., et al. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol*, 2008. 22: 1371.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665>
- 57.** Johannes, J.R., et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol*, 2010. 184: 879.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443>
- 58.** Rojas, C.P., et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1696.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819696>
- 59.** Smith, A.K., et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*, 2011. 78: 82.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550642>

- 60.** Ishikawa, S., et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 2010. 184: 883.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643446>
- 61.** Clements, T., et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol*, 2012. 26: 398.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192113>
- 62.** Brien, J.C., et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 69.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478585>
- 63.** Marchioni, M., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28621055>
- 64.** Yoo, S., et al. Risk of Intravesical Recurrence After Ureteroscopic Biopsy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Does the Location Matter? *J Endourol*, 2017. 31: 259.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27785917>
- 65.** Bus, M.T., et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol*, 2015. 29: 113.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178057>
- 66.** Abouassaly, R., et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 76: 895.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646743>
- 67.** Kata, S.G., et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016. 13: 255.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256824>
- 68.** Breda, A., 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*, 2017.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753800>
- 69.** Bus, M.T., et al. Optical Coherence Tomography as a Tool for In Vivo Staging and Grading of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Study of Diagnostic Accuracy. *J Urol*, 2016. 196: 1749.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475968>
- 70.** Jeldres, C., et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 75: 315.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963237>
- 71.** Lughezzani, G., et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 100.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381168>

- 72.** Kim, H.S., et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 7464.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27448978>
- 73.** Shariat, S.F., et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2010. 105: 1672.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912201>
- 74.** Chromecki, T.F., et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2011. 29: 473.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499902>
- 75.** Fernandez, M.I., et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*, 2009. 73: 142.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845322>
- 76.** Matsumoto, K., et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*, 2011. 108: E304.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507184>
- 77.** Simsir, A., et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 1039.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547471>
- 78.** Rink, M., et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2013. 63: 1082.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743166>
- 79.** Xylinas, E., et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2014. 114: 56.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053463>
- 80.** Yafi, F.A., et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*, 2012. 110: E7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177329>
- 81.** Ouzzane, A., et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2011. 60: 1258.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665356>
- 82.** Chromecki, T.F., et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 245.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975249>
- 83.** Williams, A.K., et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1161.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415596>

- 84.** Sundi, D., et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol*, 2012. 30: 266.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869888>
- 85.** Gadzinski, A.J., et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol*, 2012. 26: 566.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879886>
- 86.** Lee, J.N., et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Surg Oncol*, 2014. 110: 468.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059848>
- 87.** Waldert, M., et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int*, 2010. 105: 812.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732052>
- 88.** Berod, A.A., et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int*, 2012. 110: E1035.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568669>
- 89.** Carrion, A., et al. Intraoperative prognostic factors and atypical patterns of recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with laparoscopic radical nephroureterectomy. *Scand J Urol*, 2016. 50: 305.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926709>
- 90.** Ehdai, B., et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 186: 66.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571333>
- 91.** Dalpiaz, O., et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*, 2014. 110: 2531.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691424>
- 92.** Mbeutcha, A., et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol*, 2017. 35: 337.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27101100>
- 93.** Petrelli, F., et al. Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2017. 100: 9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516121>
- 94.** Fajkovic, H., et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: 845.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248522>
- 95.** Roscigno, M., et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 776.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798659>

- 96.** Lughezzani, G., et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 75: 118.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000>
- 97.** Kikuchi, E., et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 612.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075275>
- 98.** Novara, G., et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol*, 2010. 57: 1064.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071073>
- 99.** Godfrey, M.S., et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int*, 2012. 110: 798.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313599>
- 100.** Colin, P., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 3613.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843187>
- 101.** Zigeuner, R., et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*, 2010. 57: 575.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959276>
- 102.** Seitz, C., et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol*, 2010. 184: 1895.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846680>
- 103.** Remzi, M., et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990163>
- 104.** Fritsche, H.M., et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2012. 30: 666.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933445>
- 105.** Wheat, J.C., et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*, 2012. 30: 252.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451416>
- 106.** Redrow, G.P., et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. *J Urol*, 2017. 197: 287.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664578>
- 107.** Favaretto, R.L., et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *World J Urol*, 2017. 35: 113.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631698>

- 108.** Soria, F., et al. HER2 overexpression is associated with worse outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 2017. 35: 251.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272502>
- 109.** Scarpini, S., et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol*, 2012. 30: 182.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189840>
- 110.** Roupret, M., et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*, 2005. 65: 1233.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922421>
- 111.** Krabbe, L.M., et al. Prognostic Value of PD-1 and PD-L1 Expression in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2017. 198: 1253.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668287>
- 112.** Margulis, V., et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 2010. 184: 453.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620397>
- 113.** Favaretto, R.L., et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2012. 109: 77.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631698>
- 114.** Cha, E.K., et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2012. 61: 818.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284969>
- 115.** Yates, D.R., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374463>
- 116.** Seisen, T., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447471>
- 117.** Roupret, M., et al. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol*, 2013. 189: 1662.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103802>
- 118.** Ku, J.H., et al. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*, 2013. 109: 1130.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949152>



- 119.** Krabbe, L.M., et al. Postoperative Nomogram for Relapse-Free Survival in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2017. 197: 580.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670916>
- 120.** Seisen, T., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488681>
- 121.** Roupret, M., et al. 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361259>
- 122.** Seisen, T., et al. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 155.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708579>
- 123.** Seisen, T., 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. *European Urology*. 70: 1052.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477528>
- 124.** Cutress, M.L., et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012. 110: 1608.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564677>
- 125.** Cutress, M.L., et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 2012. 110: 614.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471401>
- 126.** Cornu, J.N., et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 151.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044752>
- 127.** Villa, L., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699629>
- 128.** Vemana, G., et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. *Urology*, 2016. 95: 115.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233931>
- 129.** Roupret, M., et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol*, 2007. 51: 709.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852>

- 130.** Jeldres, C., et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*, 2010. 183: 1324.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171666>
- 131.** Colin, P., et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 2012. 110: 1134.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394612>
- 132.** Lughezzani, G., et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: A population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer*, 2009. 45: 3291.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000>
- 133.** Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol*, 2011. 60: 955.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807456>
- 134.** Irie, A., et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology*, 2002. 59: 53.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281>
- 135.** Phe, V., et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int*, 2011. 108: 130.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281>
- 136.** Xylinas, E., et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *European Urology*. 65: 210.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579047>
- 137.** Xylinas, E., et al. Prediction of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy: Development of a Clinical Decision-making Tool. *European Urology*. 65: 650.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070577>
- 138.** Roupret, M., et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2009. 27: 81.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020880>
- 139.** Ong, A.M., et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*, 2003. 170: 1301.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747>
- 140.** Favaretto, R.L., et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol*, 2010. 58: 645.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724065>
- 141.** Walton, T.J., et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int*, 2011. 108: 406.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078048>

- 142.** Ni, S., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2012. 61: 1142.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349569>
- 143.** Ariane, M.M., et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 301.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691878>
- 144.** Simone, G., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*, 2009. 56: 520.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560259>
- 145.** Adibi, M., et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol*, 2012. 19: 1060.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882743>
- 146.** Rodriguez, J.F., et al. Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach. *J Endourol*, 2017. 31: 661.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28537436>
- 147.** Aboumohamed, A.A., et al. Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2015. 194: 1561.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192256>
- 148.** Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol*, 2010. 17: 848.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812922>
- 149.** Moschini, M., et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2017.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28247066>
- 150.** Zareba, P., et al. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. *Cancer*, 2017. 123: 1741.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152158>
- 151.** Fang, D., et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013. 91: 291.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948770>
- 152.** O'Brien, T., et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*, 2011. 60: 703.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068>

- 153.** Ito, A., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460707>
- 154.** Audenet, F., et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol*, 2013. 31: 407.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>
- 155.** Kaag, M.G., et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol*, 2010. 58: 581.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530>
- 156.** Lane, B.R., et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer*, 2010. 116: 2967.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402>
- 157.** Matin, S.F., et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2010. 116: 3127.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564621>
- 158.** Seisen, T., et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 71: 714.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912971>
- 159.** Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 312.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785>
- 160.** Rosenberg, J.E., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387: 1909.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546>
- 161.** Leow, J.J., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2014. 66: 529.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680361>
- 162.** Seisen, T., 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.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045620>
- 163.** Jwa, E., et al. Adjuvant radiotherapy for stage III/IV urothelial carcinoma of the upper tract. *Anticancer Res*, 2014. 34: 333.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403484>

- 164.** Ploussard, G., et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol*, 2015. 67: 803.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145551>
- 165.** Shigeta, K., et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2017.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634017>
- 166.** Mandalapu, R.S., et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2017. 35: 355.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233780>
- 167.** Bagley, D.H., et al. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol*, 2010. 28: 143.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229233>