



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los carcinomas de las células uroteliales de las vías urinarias superiores: actualización de 2011<sup>☆</sup>

M. Rouprêt<sup>a,\*</sup>, R. Zigeuner<sup>b</sup>, J. Palou<sup>c</sup>, A. Boehle<sup>d</sup>, E. Kaasinen<sup>e</sup>, R. Sylvester<sup>f</sup>, M. Babjuk<sup>g</sup> y W. Oosterlinck<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Urología, Pitié-Salpêtrière Hospital, GHU Est, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Facultad de Medicina Pierre et Marie Curie, Universidad Paris VI, París, Francia

<sup>b</sup> Departamento de Urología, Universidad de Medicina de Graz, Graz, Austria

<sup>c</sup> Departamento de Urología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Urología, Hospital HELIOS Agnes Karll, 23611 Bad Schwartau, Alemania

<sup>e</sup> Servicio de Urología, Hospital Hyvinkää, Hysinkää, Finlandia

<sup>f</sup> Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Departamento de Bioestadística, Bruselas, Bélgica

<sup>g</sup> Servicio de Urología, Hospital Motol, Segunda Facultad de Medicina, Universidad Charles, Praga, República Checa

<sup>h</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Ghent, Bélgica

Recibido el 12 de septiembre de 2011; aceptado el 12 de septiembre de 2011

Accesible en línea el 29 de octubre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Guías;  
Carcinoma urotelial;  
Pronóstico;  
Marcadores urinarios;  
Pelvis renal;  
Uréter;  
Laparoscopia;  
Ureteroscopia;  
Nefroureterectomía

### Resumen

**Contexto:** El Grupo de Guías Clínicas sobre el carcinoma de células uroteliales de las vías urinarias superiores (CCU-VUS) de La Asociación Europea de Urología (EAU) ha elaborado una nueva guía clínica para ayudar a los médicos a evaluar el tratamiento del CCU-VUS basado en los datos científicos, y a incorporar las presentes recomendaciones a la práctica clínica diaria.

**Objetivo:** Este documento ofrece una breve visión general de la guía clínica de la EAU sobre el CCU-VUS como una ayuda para los médicos en su práctica diaria.

**Adquisición de datos científicos:** Las recomendaciones proporcionadas en la guía actual se basan en una meticulosa revisión de las guías y documentos sobre CCU-VUS disponibles, identificados mediante una búsqueda sistemática en Medline. Los datos sobre neoplasias uroteliales malignas y CCU-VUS en la literatura se buscaron mediante Medline con las siguientes palabras clave: cáncer del tracto urinario, carcinomas uroteliales, tracto urinario superior, carcinoma, células de transición, pelvis renal, uréter, cáncer vesical, quimioterapia, nefroureterectomía, tratamiento adyuvante, tratamiento neoadyuvante, recidiva, factores de riesgo y supervivencia. Un equipo de expertos sopesó las referencias.

<sup>☆</sup> La traducción de este artículo se ha llevado a cabo con el permiso de la Asociación Europea de Urología.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [morgan.roupret@psl.aphp.fr](mailto:morgan.roupret@psl.aphp.fr) (M. Rouprêt).

**Síntesis de los datos científicos:** Hay una falta de datos en la literatura actual para proporcionar recomendaciones consistentes, debido a la rareza de la enfermedad. Una serie de recientes estudios multicéntricos ya están disponibles, mientras que las publicaciones anteriores se basaban solo en poblaciones limitadas. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido análisis retrospectivos. Se recomienda la clasificación TNM2009. Se hacen recomendaciones para el diagnóstico, así como para el tratamiento radical y conservador; también se tratan los factores pronósticos. Se proporcionan recomendaciones para el seguimiento del paciente después de diferentes opciones terapéuticas.

**Conclusiones:** Esta guía contiene información para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes individuales de acuerdo a un enfoque estándar actual. Al determinar el régimen de tratamiento óptimo, los médicos deben tener en cuenta las características clínicas específicas de cada paciente con respecto a la función renal, incluyendo comorbilidades médicas, localización del tumor, grado y estadio y el estado de los marcadores moleculares.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Guidelines;  
Urothelial carcinoma;  
Prognosis;  
Urinary markers;  
Renal pelvis;  
Ureter;  
Laparoscopy;  
Ureteroscopy;  
Nephroureterectomy

## European Guidelines for the Diagnosis and Management of Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas: 2011 Update

### Abstract

**Context:** The European Association of Urology (EAU) Guideline Group for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC) has prepared new guidelines to aid clinicians in assessing the current evidence-based management of UUT-UCC and to incorporate present recommendations into daily clinical practice.

**Objective:** This paper provides a brief overview of the EAU guidelines on UUT-UCC as an aid to clinicians in their daily practice.

**Evidence acquisition:** The recommendations provided in the current guidelines are based on a thorough review of available UUT-UCC guidelines and papers identified using a systematic search of Medline. Data on urothelial malignancies and UUT-UCCs in the literature were searched using Medline with the following keywords: urinary tract cancer, urothelial carcinomas, upper urinary tract, carcinoma, transitional cell, renal pelvis, ureter, bladder cancer, chemotherapy, nephroureterectomy, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, recurrence, risk factors, and survival. A panel of experts weighted the references.

**Evidence synthesis:** There is a lack of data in the current literature to provide strong recommendations due to the rarity of the disease. A number of recent multicentre studies are now available, whereas earlier publications were based only on limited populations.

However, most of these studies have been retrospective analyses. The TNM classification 2009 is recommended. Recommendations are given for diagnosis as well as for radical and conservative treatment; prognostic factors are also discussed. Recommendations are provided for patient follow-up after different therapeutic options.

**Conclusions:** These guidelines contain information for the diagnosis and treatment of individual patients according to a current standardised approach. When determining the optimal treatment regimen, physicians must take into account each individual patient's specific clinical characteristics with regard to renal function including medical comorbidities; tumour location, grade and stage; and molecular marker status.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El resumen más reciente de la guía clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU) sobre los carcinomas de células uroteliales de las vías urinarias superiores (CCU-VUS) se publicó en 2004<sup>1</sup>. El Grupo de Guías Clínicas de la EAU, en relación con los CCU-VUS, ha elaborado la presente guía clínica con el fin de ofrecer información basada en datos científicos acerca del tratamiento clínico de estos tumores poco frecuentes, y de ayudar a los médicos a incorporar estas recomendaciones a su práctica clínica. La presente actualización se basa en una búsqueda bibliográfica estructurada.

## Adquisición de datos científicos

Se llevó a cabo una búsqueda en Medline en relación con las neoplasias uroteliales malignas y el tratamiento de los CCU-VUS utilizando combinaciones de los términos siguientes: cáncer de las vías urinarias, carcinomas uroteliales, vías urinarias superiores, carcinoma, células de transición, pelvis renal, uréter, cáncer de vejiga, quimioterapia, nefroureterectomía, tratamiento adyuvante, tratamiento neoadyuvante, recidiva, factores de riesgo y supervivencia. Las publicaciones relativas a los CCU-VUS fueron principalmente retrospectivas, incluidos algunos estudios multicéntricos extensos. Debido a la escasez de

datos aleatorizados se seleccionaron artículos para esta guía clínica basándose en los criterios siguientes: evolución de los conceptos, resultados clínicos a medio y largo plazo, calidad del estudio y relevancia. Se incluyeron estudios más antiguos de forma selectiva en caso de ser históricamente relevantes, o de que los datos procedentes de publicaciones recientes fueran escasos. Con objeto de facilitar la evaluación de la calidad de la información facilitada, se han incluido grados de comprobación científica (GCC) y grados de recomendación (GR), de conformidad con los principios generales de la medicina basada en datos científicos (MBDC)<sup>2</sup>.

## Síntesis de los datos científicos

### Epidemiología

Los carcinomas uroteliales son los cuartos tumores más frecuentes después de los de próstata (o mama), pulmón y colorrectal<sup>3,4</sup>. Pueden aparecer en las vías urinarias inferiores (vejiga y uretra) o superiores (cavidades pielocaliciales y uréter). Los tumores vesicales representan el 90-95% de los carcinomas uroteliales<sup>4</sup> y son los tumores malignos más frecuentes del aparato urinario y la segunda neoplasia maligna más habitual del aparato genitourinario después del cáncer de próstata<sup>5,6</sup>. Sin embargo, los CCU-VUS son poco frecuentes y solo representan el 5-10% de los carcinomas uroteliales<sup>3,7-9</sup>. Se calcula que la incidencia anual de CCU-VUS en los países occidentales es de uno o dos casos nuevos por 100.000 habitantes. Los tumores pielocaliciales son aproximadamente el doble de frecuentes que los ureterales. En el 8-13% de los casos hay presente un cáncer de vejiga concomitante. En el 30-51% de los pacientes con CCU-VUS se produce una recidiva de la enfermedad en la vejiga<sup>10,11</sup>, mientras que en el 2-6% se observan recidivas en las vías superiores contralaterales<sup>12,13</sup>.

La evolución natural de los CCU-VUS difiere respecto a la del cáncer de vejiga: el 60% de los CCU-VUS son invasores en el momento del diagnóstico en comparación con tan solo el 15% de los tumores vesicales<sup>5,7,9</sup>. La incidencia máxima de CCU-VUS se da en la población que se encuentra en el séptimo y octavo decenio de la vida y los CCU-VUS son tres veces más prevalentes en los varones que en las mujeres.

Hay casos familiares/hereditarios de CCU-VUS relacionados con un carcinoma colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH)<sup>14</sup>. Entre los pacientes con CCU-VUS estos casos pueden detectarse durante una entrevista médica. De hecho, es probable que el cáncer sea hereditario cuando el paciente tiene menos de 60 años y/o presenta antecedentes personales o familiares de cáncer de tipo CCNPH<sup>15,16</sup>. Estos pacientes deben someterse a una secuenciación de ADN para identificar cánceres hereditarios que se han clasificado erróneamente como cánceres esporádicos debido a unos datos clínicos insuficientes. También ha de evaluarse la presencia de otros cánceres asociados a CCNPH. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente y se recomienda ofrecer consejo genético<sup>15,16</sup>.

### Factores de riesgo

Muchos factores ambientales contribuyen al desarrollo de CCU-VUS. Algunos son similares a los asociados al cáncer

de vejiga, mientras que otros son más específicos de los CCU-VUS. El tabaco y la exposición profesional siguen siendo los principales factores de riesgo exógenos relacionados con la aparición de estos tumores. La exposición al tabaco incrementa el riesgo relativo de sufrir un CCU-VUS de 2,5 a 7<sup>17,18</sup>. Dentro de los CCU-VUS, los «aminotumores» están relacionados con la exposición profesional a determinadas aminas aromáticas. Estos hidrocarburos aromáticos se utilizan en muchos sectores (por ejemplo colorantes, textiles, caucho, sustancias químicas, productos petroquímicos y carbón). Son responsables de la carcinogenicidad de ciertas sustancias químicas, incluyendo bencidina y p-naftaleno. Estos dos productos químicos se encuentran prohibidos desde los años sesenta en la mayor parte de los países industrializados. En la mayoría de los casos los CCU-VUS son secundarios a un aminotumor de vejiga. La duración media de la exposición necesaria para presentar un CCU-VUS es de unos 7 años, con un período de latencia de unos 20 años tras la finalización de la exposición. El riesgo estimado (razón de posibilidades) de padecer un CCU tras la exposición a aminas aromáticas es de 8,3<sup>17,19</sup>.

Los tumores de las VUS, derivados del consumo de fenacetina, casi desaparecieron<sup>17</sup> tras la prohibición de este producto en los años setenta.

Aunque la incidencia de nefropatía endémica de los Balcanes también está disminuyendo<sup>20,21</sup>, se ha propuesto la intervención del ácido aristolóquico y el consumo de hierbas chinas en la fisiopatología y la inducción, respectivamente, de esta nefropatía<sup>22-24</sup>. En varios estudios se ha demostrado el potencial carcinógeno del ácido aristolóquico que contienen *Aristolochia fangchi* y *Aristolochia clematis* (plantas endémicas de los Balcanes). Este ácido contiene un conjunto de derivados muy tóxicos del nitrofenolato que presentan una actividad mutagénica potente debido a su capacidad de crear enlaces covalentes con el ADN de las células. El d-aristolactam, un derivado del ácido aristolóquico, provoca una mutación específica del gen p53 en el codón 139. Esta mutación es muy poco frecuente en la población no expuesta, y predomina en los pacientes con nefropatía por hierbas chinas o nefropatía endémica de los Balcanes que presentan CCU-VUS.

También se ha descrito una incidencia alta de CCU-VUS en Taiwán, especialmente en la población de la costa Suroeste de la isla, de modo que representan el 20-25% de los CCU en esta región<sup>16</sup>. La asociación entre CCU-VUS y la enfermedad del pie negro y la exposición al arsénico sigue sin estar clara en esta población de pacientes<sup>25</sup>.

Las diferencias en la capacidad de contrarrestar los carcinógenos pueden contribuir a la vulnerabilidad del huésped y al riesgo de desarrollar carcinomas uroteliales. Puesto que ciertos polimorfismos genéticos se asocian a un mayor riesgo de cáncer o una progresión más rápida de la enfermedad, existe variabilidad en la vulnerabilidad interindividual a los factores de riesgo que acaban de mencionarse. Hasta ahora solo se ha descrito un polimorfismo específico de CCU-VUS. Un alelo variante, SuLT1A1\*2, que reduce la actividad sulfotransferasa, incrementa el riesgo de presentar CCU-VUS<sup>26</sup>. El carcinoma epidermoide de las VUS se asocia a la enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica que surge por la presencia de cálculos en las VUS<sup>27,28</sup>.

## Histología y clasificación

### Tipos histológicos

Más del 95% de los carcinomas uroteliales proceden del urotelio y corresponden a CCU-VUS o tumores vesicales<sup>1,5,28</sup>. En cuanto a los CCU-VUS se han descrito variantes morfológicas que se observan con mayor frecuencia en los tumores renales uroteliales. Estas variantes siempre se corresponden con tumores de alto grado, y estos carcinomas uroteliales se asocian a una de las siguientes variantes: micropapilar, células claras, neuroendocrino y linfoepitelial<sup>9,27</sup>. El carcinoma de los conductos colectores tiene características similares a los CCU-VUS debido a su origen embriológico común<sup>29</sup>.

Los tumores de las VUS con histología no urotelial son excepciones<sup>30</sup>. Los carcinomas epidermoides de las VUS representan < 10% de los tumores pielocaliciales, e incluso son menos frecuentes en el uréter. Otros subtipos histológicos son adenocarcinomas (< 1%), carcinomas neuroendocrinos y sarcomas.

### Clasificación

La clasificación y la morfología de los CCU-VUS son similares a las de los carcinomas vesicales<sup>5,28</sup>. Es posible distinguir entre tumores papilares no invasores (tumores uroteliales papilares de bajo potencial maligno, carcinoma urotelial papilar de bajo grado, carcinoma urotelial papilar de alto grado), lesiones planas (carcinoma *in situ* [CIS]) y carcinomas invasores. Todas las variantes de tumores uroteliales descritas en la vejiga pueden observarse también en las VUS.

**Estadificación TNM.** En la tabla 1 se recoge la clasificación TNM de 2009 de la Unión Internacional Contra el Cáncer que se emplea en toda esta guía clínica<sup>31</sup>. Según la clasificación TNM, los ganglios linfáticos regionales que han de tenerse en cuenta son los ganglios hiliares, paraaórticos abdominales y paracava y, en el caso del uréter, los intrapélvicos. El lado afectado no influye en la clasificación N.

**Grado del tumor.** Hasta 2004 la clasificación usada con más frecuencia era la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1973, que solo diferenciaba tres grados (g1, g2 y g3)<sup>32</sup>. En los últimos años los datos de biología molecular han permitido distinguir mejor diferentes grupos tumorales y elaborar un nuevo sistema de clasificación que refleja mejor el crecimiento potencial de estos tumores<sup>33</sup>. Así pues, la clasificación de la OMS de 2004 tiene en cuenta datos histológicos para distinguir tres grupos de tumores no invasores: carcinomas uroteliales papilares de bajo potencial maligno, carcinomas de bajo grado y carcinomas de alto grado. Prácticamente no existen tumores de bajo potencial maligno en las VUS<sup>9,27,28</sup>.

### Síntomas

El diagnóstico de un CCU-VUS puede ser fortuito o guardar relación con el estudio de síntomas<sup>1,6</sup>. En general, los síntomas son escasos<sup>34</sup>; el síntoma más frecuente de un CCU-VUS consiste en hematuria macro o microscópica (70-80%). Aparece dolor en la fosa renal hasta en el 20-40% de los casos y existe una masa lumbar en el 10-20%<sup>1,7</sup>. Sin embargo, la presencia de síntomas sistémicos (alteración del estado general —lo que abarca anorexia, pérdida de peso, malestar general— lo que abarca anorexia, pérdida de peso, malestar general, cansancio, fiebre, sudores nocturnos o tos—) asociados

**Tabla 1** Clasificación TNM de 2009 de los CCU-VUS<sup>a</sup>

#### T - Tumor primario

- TX No se puede evaluar el tumor primario
- T0 Ausencia de datos de tumor primario
- Ta Carcinoma papilar no invasor
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial
- T2 El tumor invade el músculo
- T3 (Pelvis renal) El tumor invade más allá de la muscular hasta la grasa peripélvica o el parénquima renal (Uréter) El tumor invade más allá de la muscular hasta la grasa periureteral
- T4 El tumor invade órganos adyacentes o atraviesa el riñón y llega a la grasa perirrenal

#### N - Ganglios linfáticos regionales

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis en un solo ganglio linfático de 2 cm o menos en su eje mayor
- N2 Metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm, en su eje mayor, o varios ganglios, ninguno de ellos mayor de 5 cm en su eje mayor
- N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm en su eje mayor

#### M - Metástasis a distancia

- M0 Ausencia de metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

Fuente: Sobin L et al.<sup>31</sup>.

<sup>a</sup> En todas las guías clínicas de la EAU se recomienda exclusivamente el sistema TNM para la clasificación de los tumores.

a CCU-VUS ha de llevar a plantear una evaluación metastásica más rigurosa o el uso de regímenes de quimioterapia perioperatoria<sup>34</sup>.

## Diagnóstico

### Pruebas de imagen

#### Urografía por tomografía computarizada multidetector.

La urografía por tomografía computarizada multidetector (UTCMD) es el método de referencia para la exploración de las VUS y ha reemplazado a la urografía excretora intravenosa<sup>35-38</sup>. Ha de efectuarse en condiciones óptimas, en concreto, con obtención de una fase excretora. Se precisan varios protocolos a partir de dos tomografías computarizadas helicoidales (al menos milimétricas) antes y después de la inyección de un contraste.

La tasa de detección de CCU-VUS es satisfactoria con este tipo de prueba de imagen: sensibilidad del 96% y especificidad del 99% para detectar lesiones polipoides de entre 5 y 10 mm. La sensibilidad disminuye al 89% en las lesiones polipoides < 5 mm y al 40% en las < 3 mm<sup>16,17</sup>. La UTCMD también puede detectar un engrosamiento de la pared de la pelvis renal o del uréter como signo de CCU-VUS. La principal dificultad sigue siendo la identificación de lesiones planas que son indetectables hasta que evolucionan a infiltración masiva.

Por último, se ha demostrado que la presencia de hidronefrosis en las pruebas de imagen preoperatorias se asocia a

enfermedad anatomopatológica avanzada y a peores resultados oncológicos<sup>39</sup>.

**Resonancia magnética.** La urografía por resonancia magnética (RM) está indicada en los pacientes que no pueden someterse a una UTCMD<sup>40</sup>. La tasa de detección de la RM es del 75% tras la inyección de un contraste en los tumores <2 cm<sup>41</sup>. La urografía por RM con inyección de contraste, sin embargo, sigue estando contraindicada en ciertos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrótica. La RM sin contraste resulta menos útil que la UTCMD para diagnosticar CCU-VUS.

### Cistoscopia y citología urinaria

Una citología urinaria positiva es muy indicativa de CCU-VUS cuando la cistoscopia vesical es normal y si se ha descartado un CIS de vejiga o uretra prostática. La citología es menos sensible para detectar CCU-VUS que tumores vesicales, incluso en lesiones de alto grado, por lo que, en condiciones ideales, debería realizarse *in situ* (es decir, en las cavidades renales). Una citología positiva podría resultar útil para fines de estadificación porque se ha asociado a enfermedad con invasión muscular y no limitada al órgano<sup>42</sup>.

La detección de anomalías moleculares mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) es cada vez más popular como cribado de CCU, pero los resultados siguen siendo preliminares<sup>43,44</sup>. La sensibilidad de la FISH para identificar CCU-VUS es análoga a su rendimiento en el cáncer de vejiga; sin embargo, la preponderancia de recidivas de bajo grado en los pacientes sometidos a vigilancia y tratamiento mínimamente invasivo por CCU-VUS podría limitar su utilidad<sup>45</sup>. Además, la FISH parece tener una utilidad limitada para la vigilancia de tumores de las VUS<sup>46,47</sup>.

### Ureteroscopia diagnóstica

La ureteroscopia es la mejor técnica para diagnosticar CCU-VUS<sup>42,48,49</sup>. Un ureteroscopia flexible puede explorar el uréter macroscópicamente y llegar a las cavidades renales en el 95% de los casos, así como evaluar el aspecto del tumor, obtener biopsias del tumor y determinar el grado tumoral en el 90% de los casos con una tasa baja de falsos negativos<sup>50</sup>. Además, permite realizar una citología ureteral selectiva y una pielografía retrógrada.

La ureteroscopia flexible resulta especialmente útil cuando existan dudas diagnósticas, cuando se plantee un tratamiento conservador y en los pacientes con un solo riñón. Las posibles ventajas de la ureteroscopia han de sopesarse en la evaluación preoperatoria de todo paciente con un CCU-VUS. La combinación del grado en la biopsia ureteroscópica, la presencia de hidronefrosis ipsilateral y la citología urinaria puede facilitar la toma de decisiones relativas a la práctica de una nefroureterectomía radical (NUR) o tratamiento endoscópico<sup>42</sup>. En la tabla 2 se enumeran las recomendaciones.

### Factores pronósticos

Los CCU-VUS que invaden la pared muscular suelen tener un pronóstico muy malo. La supervivencia específica a los 5 años es <50% en los tumores pT2/pT3 y <10% en los pT4<sup>51,52</sup>. En este apartado se describen brevemente los factores pronósticos conocidos actualmente.

**Tabla 2** Recomendaciones relativas al diagnóstico de carcinomas de las células uroteliales de las vías urinarias superiores

Recomendaciones relativas al diagnóstico de CCU-VUS	GR
• Citología urinaria	A
• Cistoscopia para descartar un tumor vesical concomitante	A
• UTCMD	A

UTCMD: urografía por tomografía computarizada multidetector.

### Estadio y grado tumoral

Según las clasificaciones más recientes, los factores pronósticos más importantes son el estadio y el grado tumoral<sup>8,31,53-55</sup>.

### Edad y sexo

El efecto del sexo sobre la mortalidad por CCU-VUS se ha puesto en duda recientemente, y ya no se considera un factor pronóstico independiente<sup>56-58</sup>. Por el contrario, la edad del paciente sigue siendo un factor pronóstico independiente porque una edad avanzada en el momento de la NUR se asocia a una menor supervivencia específica del cáncer (GCC: 3)<sup>59</sup>. Sin embargo, la edad avanzada no debe ser, por sí sola, un criterio de exclusión del tratamiento intensivo de un CCU-VUS potencialmente curable. Una proporción notable de pacientes ancianos se cura con una NUR<sup>59</sup>. Esto sugiere que la edad cronológica aislada no es un indicador adecuado de resultados en los pacientes con CCU-VUS de edad avanzada<sup>59</sup>.

### Localización del tumor

Según los hallazgos más recientes, la localización inicial del tumor en las vías urinarias (por ejemplo, uréter o pelvis renal) ya no se acepta como factor pronóstico<sup>11,60,61</sup>, en contra de trabajos publicados anteriormente (GCC: 3)<sup>62</sup>. Parece que la localización del tumor (es decir, tumores ureterales o pielocaliciales) deja de tener influencia pronóstica al ajustar respecto al estadio tumoral<sup>11,63</sup>.

### Invasión linfovascular

Existe invasión linfovascular en aproximadamente el 20% de los CCU-VUS, y es un factor predictivo independiente de la supervivencia. El estado relativo a la invasión linfovascular debe incluirse en el informe anatomopatológico de las muestras de NUR (GCC: 3)<sup>64-66</sup>. Sin embargo, la invasión linfovascular solo añade información pronóstica respecto a la obtenida con las características habituales en los pacientes con ganglios linfáticos negativos<sup>64</sup>.

### Otros factores

La necrosis tumoral extensa es un factor predictivo independiente de resultados clínicos en los pacientes que se someten a una NUR. La necrosis tumoral extensa se define como >10% del área tumoral (GCC: 3)<sup>67,68</sup>.

La arquitectura tumoral (por ejemplo, papilar o sésil) de los CCU-VUS parece asociarse al pronóstico tras una NUR. Un patrón de crecimiento sésil se asocia a peores resultados (GCC: 3)<sup>8,63,69</sup>.

La presencia de un CIS concomitante en pacientes con CCU-VUS limitados al órgano se asocia a un mayor riesgo de recidiva y mortalidad específica del cáncer (GCC: 3)<sup>70</sup>. De forma similar al carcinoma urotelial de las vías inferiores, un CIS concomitante es un factor predictivo independiente de una peor evolución en la enfermedad limitada al órgano<sup>71</sup>.

### Marcadores moleculares

Varios grupos de investigación están trabajando en las características de los tumores de las vías urinarias superiores y las vías de la carcinogénesis. Se han investigado marcadores específicos que podrían ayudar en el pronóstico de los CCU-VUS. Las inestabilidades de microsatélites (IMS) son marcadores moleculares independientes que se utilizan para fines de pronóstico tumoral<sup>72</sup>. Además, las IMS pueden ayudar a detectar mutaciones en la línea germinativa, lo que permite detectar posibles cánceres hereditarios<sup>14,16,72</sup>.

Se ha demostrado que la cadherina E es un marcador pronóstico independiente útil, al igual que el factor inducible por la hipoxia (HIF)-1  $\alpha$  y el componente de ARN de la telomerasa<sup>73</sup>. Además, parece que el HIF-1  $\alpha$  presenta una asociación significativa con el grado tumoral y el patrón de crecimiento, mientras que el componente de ARN de la telomerasa podría emplearse posiblemente con fines de diagnóstico y pronóstico de los CCU-VUS. Sin embargo, hasta la fecha no se ha validado externamente ninguno de estos marcadores, y ninguno ha cumplido los criterios clínicos y estadísticos necesarios para respaldar su introducción en la toma de decisiones clínicas cotidianas.

## Tratamiento

### Enfermedad localizada

**Nefroureterectomía radical.** La NUR con extirpación del manguito vesical es el tratamiento de referencia de los CCU-VUS, independientemente de la localización del tumor en las vías urinarias superiores (GCC: 3)<sup>8</sup>. El procedimiento de NUR debe cumplir los principios oncológicos, consistentes en la prevención de la siembra tumoral mediante la evitación de la entrada en las vías urinarias durante la resección tumoral<sup>8,69</sup>.

La resección del uréter distal y su orificio se lleva a cabo porque forma parte de las vías urinarias, con un riesgo considerable de recidiva. Tras la extirpación de la parte proximal, resulta casi imposible visualizarlo o abordarlo mediante endoscopia durante el seguimiento. En publicaciones recientes sobre la supervivencia tras una nefroureterectomía se ha llegado a la conclusión de que la extirpación del uréter distal y del manguito vesical resulta beneficiosa<sup>74-77</sup>.

McDonald et al. presentaron la técnica de resección endoscópica con tirón en 1952, aunque no fue hasta 1995<sup>78</sup> cuando se insistió realmente en la utilidad de un abordaje endoscópico del uréter distal; entonces se reconsideraron varias técnicas alternativas para simplificar la resección del uréter distal: desnudamiento (*stripping*), resección transuretral del uréter intramural y técnicas de invaginación<sup>12</sup>. Aparte del desnudamiento ureteral, ninguna de estas técnicas ha demostrado ser inferior a la escisión del manguito vesical (GCC: 3)<sup>75-77,79</sup>. Una demora >45 días entre el diagnóstico y la resección del tumor entraña un riesgo de progresión de la enfermedad (GCC: 3)<sup>80</sup>.

La linfadenectomía asociada a la NUR tiene interés terapéutico y permite una estadificación óptima de la enfermedad (GCC: 3)<sup>81-83</sup>. La linfadenectomía en caso de pN+ permite disminuir la masa tumoral para guiar a los pacientes hacia tratamientos adyuvantes (GCC: 3)<sup>82</sup>. Sin embargo, aún no se han definido con claridad los lugares anatómicos de la linfadenectomía. El número de ganglios linfáticos a extirpar depende de la localización del tumor. En ningún ensayo se ha demostrado, hasta ahora, su repercusión directa en la supervivencia<sup>82</sup>. La linfadenectomía parece innecesaria en caso de CCU-VUS Ta-T1, porque se ha comunicado la obtención de ganglios positivos en el 2,2% de los tumores pT1 en comparación con el 16% de los pT2-4<sup>82</sup>. Además, los autores han descrito un aumento continuo de la probabilidad de enfermedad con ganglios linfáticos positivos relacionada con la clasificación pT<sup>81</sup>. Por último, la linfadenectomía parece ser una variable pronóstica en un modelo aplicable a pacientes con enfermedad con ganglios negativos (pN0) confirmada histológicamente<sup>83</sup>. Sin embargo, estos datos son retrospectivos; no es posible normalizar la indicación ni la extensión de la linfadenectomía. Por consiguiente, es probable que exista una infranotificación de la tasa real de enfermedad con ganglios positivos.

Aún no hay pruebas definitivas de la seguridad de la NUR laparoscópica<sup>84,85</sup>. En la experiencia inicial hubo casos de diseminación metastásica retroperitoneal y diseminación a lo largo de la vía del trocar cuando se manipularon tumores grandes en un ambiente de neumoperitoneo<sup>86,87</sup>.

Datos recientes, sin embargo, indican una tendencia a resultados oncológicos equivalentes entre la NUR laparoscópica y la cirugía abierta. Además, el abordaje laparoscópico parece superior a la cirugía abierta únicamente en relación con los resultados funcionales (GCC: 3)<sup>88-91</sup>. Tan solo un estudio prospectivo y aleatorizado de 80 pacientes no aportó pruebas de que la NUR laparoscópica sea inferior a la NUR abierta en CCU-VUS no invasores (GCC: 2)<sup>92</sup>. Han de tomarse diversas precauciones al operar con neumoperitoneo porque podría incrementar el vertido tumoral:

1. Debe evitarse la entrada en las vías urinarias.
2. Debe evitarse el contacto directo del instrumental con el tumor.
3. La NUR laparoscópica ha de tener lugar en un sistema cerrado. Debe evitarse la morcelación del tumor y se precisa una Endo-Bag para extraer el tumor.
4. El riñón y el uréter deben extirparse en bloque con el manguito vesical.
5. Los tumores invasores, extensos (T3/T4 o N+/M+) o multifocales, son contraindicaciones de una NUR laparoscópica, mientras no se demuestre lo contrario.

Las recomendaciones se listan en la [tabla 3](#).

**Cirugía conservadora.** La cirugía conservadora para CCU-VUS de bajo riesgo permite preservar la unidad renal urinaria superior, al tiempo que evita la morbilidad del paciente asociada a la cirugía radical abierta<sup>93,94</sup>. El tratamiento conservador de los CCU-VUS puede contemplarse en casos imperativos (insuficiencia renal, un solo riñón funcional) o en casos programados (es decir, cuando el riñón contralateral es funcional) para tumores de bajo grado en un estadio bajo (GCC: 3)<sup>76,95</sup>. La elección de la técnica depende de las

**Tabla 3** Recomendaciones para el tratamiento radical del carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores: nefroureterectomía radical

	GR
<i>Indicaciones de la NUR para CCU-VUS</i>	B
Sospecha de CCU-VUS infiltrante en las pruebas de imagen	
Tumor de alto grado (citología urinaria)	B
Multifocalidad (con dos riñones funcionales)	B
<i>Técnicas de NUR para CCU-VUS</i>	
Los accesos abierto y laparoscópico son equivalentes en cuanto a eficacia	B
La extirpación del manguito vesical es obligatoria	A
Son aceptables varias técnicas de escisión del manguito vesical excepto el denudamiento	C
Se recomienda la linfadenectomía en caso de CCU-VUS invasor	C

CCU-VUS: carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores; GR: grado de recomendación; NUR: nefroureterectomía radical.

limitaciones técnicas, la localización anatómica del tumor y la experiencia del cirujano.

**Ureteroscopia.** La ablación endoscópica puede plantearse en casos muy seleccionados<sup>96-98</sup> y en las siguientes situaciones:

1. Se dispone de un ureteroscopio flexible en lugar de rígido, de un generador de láser y de pinzas para tomar biopsias (GCC: 3)<sup>96,99</sup>.
2. El paciente está informado de la necesidad de una vigilancia más estrecha y estricta.
3. Se recomienda una resección completa.

**Resección segmentaria.** La resección ureteral segmentaria con márgenes amplios proporciona muestras anatomopatológicas adecuadas para una estadificación definitiva y análisis del grado, al tiempo que también se conserva el riñón ipsilateral. La resección segmentaria es posible en el tratamiento de tumores de bajo y alto riesgo del uréter distal (GCC: 3)<sup>100,101</sup>. Sin embargo, resulta necesario para garantizar que el área de tejido adyacente al tumor no se encuentre invadida. La resección segmentaria del uréter ilíaco y lumbar se asocia a una mayor tasa de recidivas que la del uréter pélvico distal<sup>100,102</sup>.

Prácticamente ha desaparecido la resección abierta de tumores de la pelvis renal o los cálices. La resección de tumores pielocaliciales resulta difícil desde el punto de vista técnico, y la tasa de recidivas es mayor que en los tumores del uréter.

**Acceso percutáneo.** El tratamiento percutáneo puede considerarse en los CCU-VUS de bajo grado o no invasores localizados en las cavidades renales (GCC: 3)<sup>97,103,104</sup>. Esta opción de tratamiento puede ofrecerse a los pacientes con tumores de bajo grado ubicados en el sistema calicial inferior, que son inaccesibles o difíciles de tratar mediante ureteroscopia. Existe un riesgo teórico de siembra en el

**Tabla 4** Recomendaciones para el tratamiento conservador del carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores

	GR
<i>Indicaciones para el tratamiento conservador de CCU-VUS</i>	
Tumor unifocal	B
Tumor pequeño	B
Tumor de bajo grado (citología o biopsias)	B
Ausencia de signos de lesión infiltrante en la UTCMD	B
Aceptación de la necesidad de un seguimiento estrecho	B
<i>Técnicas utilizadas en el tratamiento conservador de CCU-VUS</i>	
El láser debe utilizarse en caso de tratamiento endoscópico	C
La ureteroscopia flexible es preferible a la rígida	C
La resección parcial abierta es una opción en los tumores del uréter pélvico	C
Un abordaje percutáneo sigue siendo una opción en los tumores caliciales de bajo grado pequeños que no son adecuados para tratamiento ureteroscópico	C

CCU-VUS: carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores; GR: grado de recomendación; UTCMD: urografía por tomografía computarizada multidetector.

trayecto de la punción y en las perforaciones que puedan producirse durante el procedimiento. Sin embargo, este abordaje se está abandonando progresivamente debido a la mejora de los materiales y los avances en la deflexión del extremo distal de los ureteroscopios recientes.

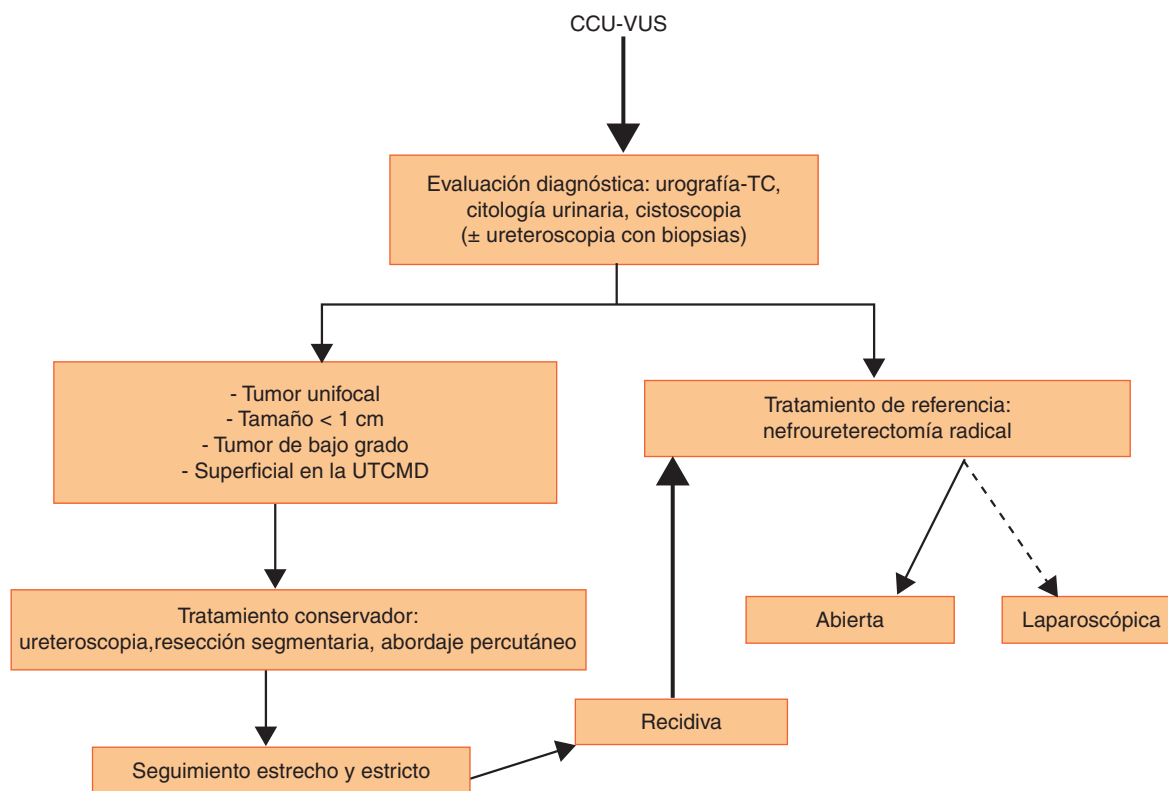
**Fármacos tópicos adyuvantes.** La instilación de bacilo de Calmette-Guérin o mitomicina C en las vías urinarias por una nefrostomía percutánea a través de un sistema trivalvular abierto a 20 cm (después de la erradicación completa del tumor), o incluso a través de una endoprótesis ureteral<sup>105</sup>, es técnicamente factible después del tratamiento conservador de CCU-VUS o para el tratamiento de CIS. Los resultados a medio plazo son similares a los observados en el tratamiento de tumores vesicales, pero no se han confirmado en estudios a largo plazo (GCC: 3)<sup>1,106,107</sup>. En la **tabla 4** se recogen las recomendaciones.

#### Enfermedad avanzada

**Nefroureterectomía.** La NUR no tiene ninguna ventaja en la enfermedad metastásica (M+), aunque puede considerarse una opción paliativa (GCC: 3)<sup>8,81</sup>.

**Quimioterapia.** Dado que los CCU-VUS son tumores uroteliales, cabe esperar que la quimioterapia a base de platino depare resultados similares a los observados en el cáncer de vejiga. Se han propuesto varios regímenes de quimioterapia a base de platino<sup>108-111</sup>.

Mientras se esperan unos datos de supervivencia más sólidos y un seguimiento más prolongado, los datos preliminares actuales justifican el respaldo mantenido de ensayos en los que se emplea esta estrategia en caso de CCU-VUS<sup>112</sup>.



**Figura 1** Diagrama de flujo propuesto para el tratamiento del carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores (CCU-VUS).

**Tabla 5** Recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores después del tratamiento inicial

	GR
<b>Tras la NUR, durante al menos 5 años</b>	
<i>Tumor no invasor</i>	
Cistoscopia/citología urinaria a los 3 meses y anualmente a partir de entonces	C
UTCMD anual	C
<i>Tumor invasor</i>	
Cistoscopia/citología urinaria a los 3 meses y anualmente a partir de entonces	C
UTCMD cada 6 meses durante 2 años y anualmente a partir de entonces	C
<b>Tras el tratamiento conservador, durante al menos 5 años</b>	
Citología urinaria y UTCMD al cabo de 3 y 6 meses y anualmente a partir de entonces	C
Cistoscopia, ureteroscopia y citología in situ al cabo de 3 y 6 meses, posteriormente cada 6 meses durante 2 años y anualmente a partir de entonces	C

CCU-VUS: carcinoma de las células uroteliales de las vías urinarias superiores; GR: grado de recomendación; NUR: nefroureterectomía radical; UTCMD: urografía por tomografía computarizada multidetector.

La quimioterapia adyuvante logra una tasa sin recidivas de hasta el 50%, pero tiene un efecto mínimo sobre la supervivencia<sup>108-111</sup>. No todos los pacientes reciben este tratamiento debido a comorbilidades y a la alteración de la función renal tras la cirugía radical. Actualmente los datos son insuficientes para ofrecer recomendaciones.

**Radioterapia.** La radioterapia adyuvante podría mejorar el control local de la enfermedad<sup>113</sup>. Cuando se administra en combinación con cisplatino puede deparar una mayor supervivencia sin enfermedad y supervivencia global<sup>114</sup> (GCC: 3). La radioterapia parece poco relevante hoy día, tanto de forma aislada como asociada a quimioterapia como adyuvante del tumor (fig. 1).

### Seguimiento

Un seguimiento estricto de los pacientes con CCU-VUS después del tratamiento quirúrgico resulta imprescindible para detectar tumores vesicales metacrónicos (en todos los casos), recidivas locales y metástasis a distancia (en el caso de los tumores invasores).

Cuando se practica una NUR la recidiva local es poco común y el riesgo de metástasis a distancia guarda relación directa con los factores de riesgo mencionados anteriormente. La tasa descrita de recidivas en la vejiga después del tratamiento de un CCU-VUS primario varía considerablemente entre el 15 y el 50%<sup>10,115,116</sup>. Por tanto, ha de observarse la vejiga en todos los casos. Los antecedentes de cáncer de vejiga y la multifocalidad tumoral en las vías



superiores son los factores de riesgo de tumores vesicales tras un CCU-VUS que se describen con más frecuencia. El régimen de vigilancia se basa en la cistoscopia y la citología urinaria durante al menos 5 años<sup>10,115,116</sup>. Una recidiva vesical no debe considerarse una recidiva a distancia.

Cuando se realiza un tratamiento conservador, las vías urinarias superiores ipsolaterales requieren un seguimiento minucioso debido al alto riesgo de recidiva. A pesar de los avances notables en la tecnología endourológica, el seguimiento de los pacientes tratados con una terapia conservadora es difícil y, con frecuencia, se necesitan procedimientos mínimamente invasivos<sup>96,98,117,118</sup>. En la *tabla 5* se enumeran los esquemas de seguimiento recomendados.

## Conclusiones

Esta guía clínica contiene información para el diagnóstico y tratamiento de pacientes concretos con arreglo a un abordaje actual y normalizado. A la hora de determinar el régimen terapéutico óptimo para sus pacientes, los médicos deben tener en cuenta las características clínicas específicas de cada caso en relación con la función renal, incluyendo comorbilidades médicas, localización del tumor, grado y estadio y estado de marcadores moleculares.

## Contribuciones de los autores

Morgan Rouprêt tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de la información y la exactitud del análisis de datos. Concepto del estudio y diseño: Rouprêt, Oosterlinck. Adquisición de los datos: Rouprêt, Zigeuner, Oosterlinck. Análisis e interpretación de los datos: Rouprêt, Oosterlinck. Anteproyecto del manuscrito: Rouprêt. Revisión crítica del manuscrito de importante contenido intelectual: Rouprêt, Zigeuner, Palou, Boehle, Kaasinen, Sylvester, Babjuk, Oosterlinck.

Los conflictos de intereses, incluyendo los intereses financieros específicos y de las relaciones y las afiliaciones correspondientes a la materia o materiales debatidos en el manuscrito (por ejemplo empleo/afiliación, becas o financiación, consultorías, honorarios, propiedad de acciones u opciones, testimonios de expertos, regalías o patentes presentadas, recibidas o pendientes) son los siguientes: Juan Palou es consultor y orador honorario de Sanofi-Pasteur y consultor, orador honorario y participante en los ensayos de General Electric. Andreas Boehle es orador honorario de Sanofi-Aventis, Medac, Bard y Fresenius. Eero Kaasinen ha recibido becas de investigación de la Fundación Pfizer y para un grupo de investigación de Pfizer. Richard Sylvester es consultor de Bioniche, Allergan y Astra Zeneca y fue orador honorario del Simposio Satélite de la EAU de Kyowa 2008. Marko Babjuk es orador honorario de GE Healthcare y Novartis. Willem Oosterlinck es orador honorario de Organay, Sanofi-Aventis, Novartis y Pfizer, y participa en los ensayos realizados por Amgen, Astra Zeneca, Novartis y Astellas; ha recibido becas de investigación y viaje de Astra Zeneca y Sanofi-Aventis y becas de investigación de Astra Zeneca.

## Financiación/Apoyo y papel del patrocinador

No.

## Bibliografía

- Oosterlinck W, Solsona E, Van der Meijden AP, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004;46:147-54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - levels of evidence (March 2009). Centre for Evidence Based Medicine Web site. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (actualizado en marzo de 2009).
- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*. 2000;164:1523-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>.
- Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol*. 2009;27:289-93, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008;54:303-14, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385>.
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998;52:594-601, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763077>.
- Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115:1224-33, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>.
- Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1545-52, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577672>.
- Azemar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol*. 2001;29:130-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>.
- Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, et al. Impact of Tumor Location on Prognosis for Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Managed by Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2010;57:1072-93, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619934>.
- Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, 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;57:963-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>.
- Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Galfano A, Bouygués V, Gardiman M, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol*. 2009;16:187-91, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054165>.

14. Roupêt M, Catto J, Coulet F, Azzouzi AR, Amira N, Karmouni T, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Med Genet.* 2004;41:e91, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15235034>.
15. Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. 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;106:300–2, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>.
16. Roupêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol.* 2008;54:1226–36, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>.
17. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009;104:1436–40, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473>.
18. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2892–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570093>.
19. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol.* 1995;2:243–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564742>.
20. Markovic N, Ignjatovic I, Cukuranovic R, Petrovic B, Kocic B, Stefanovic V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris).* 2005;53:26–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15620606>.
21. Grollman AP, Shibusatani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:12129–34, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620607>.
22. Arlt VM, Stiborova M, vom Brocke J, Simões ML, Lord GM, Nortier JL, et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis.* 2007;28:2253–61, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434925>.
23. Laing C, Hamour S, Sheaff M, Miller R, Woolfson R. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet.* 2006;368:338, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860704>.
24. Lord GM, Cook T, Arlt VM, Schmeiser HH, Williams G, Pusey CD. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet.* 2001;358:1515–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705569>.
25. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int.* 2008;102:48–54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445081>.
26. Roupêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E, Fromont G, Sibony M, Molinié V, et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1\*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2500–3, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006944>.
27. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol.* 2006;19:494–503, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474378>.
28. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int.* 2005;95:791–3, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794784>.
29. Orsola A, Trias I, Raventos CX, Español I, Cecchini L, Orsola I. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology.* 2005;65:49–54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667862>.
30. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology.* 2006;67:518–23, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527570>.
31. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edition Wiley-Blackwell, uicc; 2009. p. 258–261 <http://www.uicc.org/tnm>
32. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol.* 2004;45:257–66, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>.
33. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumors of the urinary system in: World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon, Francia: IARC Press; 2004. p. 110–123.
34. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagarowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol.* 2010. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.11.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458>
35. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, Francis IR, Schipper MJ. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging.* 2008;33:707–16, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253780>.
36. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008;18:4–17, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>.
37. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol.* 2009;181:524–31, discussion 531 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576>.
38. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol.* 2010;183:48–55, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253>.
39. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol.* 2011;29:27–32, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117771>.
40. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol.* 2010;183:1330–65, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>.

41. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau AC, et al. Small (< 2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology*. 2008;247:451-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18372452>.
42. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2010;184:69-73, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478585>.
43. Luo B, Li W, Deng CH, Zheng FF, Sun XZ, Wang DH, et al. Utility of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;189:93-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215789>.
44. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, Martini T, Knüchel-Clark R, Zaak D, et al. Fluorescence In Situ Hybridisation in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Tumours. *Eur Urol*. 2010;58:288-92, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471154>.
45. Nieder AM, Soloway MS, Herr HW. Should we abandon the FISH test? *Eur Urol*. 2007;51:1469-71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257740>.
46. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, Bagley DH. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol*. 2010;184:879-82, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443>.
47. Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol*. 2008;22:1371-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665>.
48. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, Rofsky NM, Pedrosa I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol*. 2010;65:185-92, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273>.
49. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Maruyama 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;184:883-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643446>.
50. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1540-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654502>.
51. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, Timilshina N, Fleshner N, Finelli A. Troubling Outcomes From Population-level Analysis of Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology*. 2010;76:895-901, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646743>.
52. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, Lughezzani G, Budäus L, Alasker A, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010;75:315-20, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963237>.
53. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayer I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol*. 2006;19:272-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424895>.
54. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol*. 2007;51:1281-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125909>.
55. Li CC, Chang TH, Wu WJ, Ke HL, Huang SP, Tsai PC, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol*. 2008;54:1127-34, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243511>.
56. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, Bolenz C, Montorsi F, Suardi N, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*. 2009;73:142-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845322>.
57. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budäus L, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*. 2010;75:321-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962727>.
58. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2011;29:481-6.
59. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 2010;105:1672-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912201>.
60. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Adamy A, Kaag M, et al. The Effect of Tumor Location on Prognosis in Patients Treated with Radical Nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol*. 2010;58:574-80, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637540>.
61. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2009;182:2177-81, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758662>.
62. Van der Poel HG, Antonini N, Van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol*. 2005;48:438-44, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115524>.
63. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Wood CG, Zigeuner R, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*. 2010;184:453-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620397>.
64. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:612-28, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075275>.
65. Kim DS, Lee YH, Cho KS, Cho NH, Chung BH, Hong SJ. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2010;75:328-32, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018349>.
66. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, Walton TJ, Fritsche HM, Bastian PJ, et al. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: An International Validation Study. *Eur Urol*. 2010;57:1064-71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071073>.
67. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, et al. Tumour Necrosis Is an Indicator of Aggressive Biology in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Eur Urol*. 2010;57:575-81, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959276>.
68. Seitz C, Gupta A, Shariat SF, Matsumoto K, Kassouf W, Walton TJ, 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;184:1895–900, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846680>.
69. Remzi M, Haitel A, Margulis V, Karakiewicz P, Montorsi F, Kikuchi E, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int.* 2009;103:307–11, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990163>.
  70. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., Lotan Y, Remzi M, Margulis, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol.* 2010. doi:10.1016/j.urolonc.2010.01.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451416>
  71. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Pizá P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2010;106:1319–23, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394618>.
  72. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2005;65:1233–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922421>.
  73. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Rouprêt M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2008;102:532–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384628>.
  74. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, et al. Should Bladder Cuff Excision Remain the Standard of Care at Nephroureterectomy in Patients with Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis? A Population-based Study. *Eur Urol.* 2010;57:956–62, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018438>.
  75. Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T, Nasu Y, Nagai A, Miyaji Y, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int.* 2011;108:130–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070580>.
  76. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol.* 2008;53:720–31, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207315>.
  77. Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T, Nasu Y, Nagai A, Miyaji Y, et al. Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. *Urology.* 2004;63:848–52, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134963>.
  78. Palou J, Caparrós J, Orsola A, Xavier B, Vicente J. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol.* 1995;154:43–4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776453>.
  79. Laguna MP, De la Rosette JJ. The endoscopic approach to the distal ureter in nephroureterectomy for upper urinary tract tumor. *J Urol.* 2001;166:2017–22, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696698>.
  80. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, Remzi M, Isbarn H, Lotan Y, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int.* 2010;105:812–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732052>.
  81. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2010;75:118–24, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000>.
  82. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol.* 2009;181:2482–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371878>.
  83. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol.* 2009;56:512–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559518>.
  84. Berger A, Haber GP, Kamoi K, Aron M, Desai MM, Kaouk JH, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years. *J Urol.* 2008;180:849–54, discussion 854 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635229>.
  85. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol.* 2004;46:690–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548434>.
  86. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol.* 2003;170 4 Pt 1:1301, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747>.
  87. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol.* 2009;27:81–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020880>.
  88. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol.* 2009;56:1–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361911>.
  89. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Kaag M, Cronin AM, 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;58:645–51, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724065>.
  90. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol.* 2009;55:1397–407, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299072>.
  91. Rouprêt M, Hupertan V, Sanderson KM, Harmon JD, Cathelineau X, Barret E, et al. Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. *Urology.* 2007;69:656–61, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445646>.
  92. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol.* 2009;56:520–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560259>.
  93. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol.* 2000;164:1173–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992360>.
  94. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf Jr JS. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2010;183:2148–53, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399468>.

95. Brown GA, Busby JE, Wood CG, Pisters LL, Dinney CP, Swanson DA, et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? *BJU Int.* 2006;98:1176–80, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125474>.
96. Bagley DH, Grasso 3rd M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol.* 2010;28:143–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229233>.
97. Rouprêt M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2006;67:1181–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765178>.
98. Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28:151–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044752>.
99. Rouprêt M, Wallerand H, Traxer O, Roy C, Mazerolles C, Saint F, et al. Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology. *Prog Urol.* 2010;20:260–71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380988>.
100. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol.* 2010;183:1324–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171666>.
101. Thompson RH, Krambeck AE, Lohse CM, Elliott DS, Patterson DE, Blute ML. Elective endoscopic management of transitional cell carcinoma first diagnosed in the upper urinary tract. *BJU Int.* 2008;102:1107–10, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18522631>.
102. Zungri E, Chéchile G, Algaba F, Diaz I, Vilá F, Castro C. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol.* 1990;17:276–80, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364964>.
103. Palou J, Piovesan LF, Hugué J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol.* 2004;172:66–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201739>.
104. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol.* 2007;51:709–13, discussion 714 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852>.
105. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, Ohkawa A, Uchida T, Baba S. 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;59:53–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281>.
106. Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, Nishimura K, et al. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol.* 2000;38:701–4, discussion 705 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111187>.
107. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol.* 2002;168 4 Pt 1:1381–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352398>.
108. Audenet F, Yates D, Cussenot O, Rouprêt M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol.* 2010. doi:10.1016/j.urolonc.2010.07.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>.
109. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol.* 2009;182:900–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616245>.
110. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaildone MC, et al. Changes in Renal Function Following Nephroureterectomy May Affect the Use of Perioperative Chemotherapy. *Eur Urol.* 2010;58:581–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530>.
111. Lane BR, Smith AK, Larson BT, Gong MC, Campbell SC, Raghavan D, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer.* 2010;116:2967–73, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402>.
112. Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer.* 2010;116:3127–34, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564621>.
113. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, Carmody T, Sagalowsky AI. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol.* 1998;160 3 Pt 1:703–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720526>.
114. Czito B, Zietman A, Kaufman D, Skowronski U, Shipley W. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol.* 2004;172 4 Pt 1:1271–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822>.
115. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, Vaughan Jr ED, Sosa RE, Scherr DS. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int.* 2005;96:1031–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225523>.
116. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology.* 2008;71:123–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242379>.
117. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol.* 2000;164:1901–4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061876>.
118. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer.* 2003;98:55–60, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833455>.