

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012/2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Impact pronostique de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie des
carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire après néphro-
urétérectomie totale : résultats d'une étude multicentrique française**

**Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Lille le
27/06/2013 à 18h au pôle formation
Par Grégory BOZZINI**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Villers Arnauld

Assesseurs : - Monsieur le Professeur Leroy Xavier
- Monsieur le Professeur Morgan Rouprêt
- Monsieur le Docteur Puech Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Colin Pierre

SOMMAIRE

1. <u>Introduction</u>	p 11
2. <u>Matériels et méthodes</u>	p 16
2.1 Recueil des données.....	p 16
2.1.1 Source des données.....	p 16
2.1.2 Critères d'inclusion.....	p 17
2.1.3 Critères d'exclusion.....	p 17
2.1.4 Evaluation du statut hydronéphrotique.....	p 18
2.1.5 Objectif principal.....	p 18
2.1.6 Objectifs secondaires.....	p 18
2.1.7 Définition des critères de jugement.....	p 19
2.2 Analyse statistique.....	p 19
3. <u>Résultats</u>	p 20
3.1 Caractéristiques de la population.....	p 20
3.2 Impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie spécifique.....	p 22
3.3 Impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie globale.....	p 23
3.4 Impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie sans métastase.....	p 26
3.5 Analyse de sous-groupe.....	p 29

4. <u>Discussion</u>	p 33
5. <u>Conclusion</u>	p 37
6. <u>Bibliographie</u>	p 38
Annexes	p 40
- Annexe 1 : revue de littérature sur facteurs pronostiques des TVEUS	
- Annexe 2 : nomogrammes prédictifs	
- Bibliographie des annexes 1 et 2	
- Annexe 3 : article original	

1. Introduction

Le haut appareil urinaire est tapissé d'une muqueuse urothéliale à l'instar de l'ensemble de l'appareil urinaire excréteur. Il s'agit d'un revêtement pluristratifié particulier, également dénommé « urothélium ». Les Tumeurs de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure (TVEUS) correspondent ainsi aux lésions développées à partir de l'urothélium des cavités pyélo-calicielles ou de l'uretère ; le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le carcinome urothélial (dans plus de 95% des cas) (1). Bien qu'étant de même type histologique et présentant des caractères communs avec les tumeurs de vessie, les TVEUS ont également des caractéristiques génétiques et pronostiques propres. Il s'agit de lésions rares, ne représentant que 5% de l'ensemble des tumeurs urothéliales. Leur incidence est estimée à près de 2-4 cas pour 100 000 habitants par an (2) ; l'atteinte des cavités pyélocalicielles est deux à trois fois plus fréquente que l'atteinte urétérale (1). A titre indicatif, la classification TNM AUICC 2002 est rappelée par la figure 1.

La localisation aux cavités pyélocalicielles a été décrite pour la première fois par Pierre François Olivier Rayer en 1841 dans son *traité des maladies des reins* (3) et la première publication sur le sujet date de 1917 (4).

La rareté de ces néoplasies et l'hétérogénéité de leur présentation clinique expliquent la difficulté à réunir un nombre important de cas et rendent difficiles la mise en place d'études prospectives.

Cependant, ces dernières années ont été source de connaissances nouvelles dans des domaines variés, allant de la génétique moléculaire aux progrès techniques du

matériel chirurgical. L'apparition puis le développement de l'urétéro-réno-scopie souple (URS) en est l'exemple le plus patent. Cette technique offre aujourd'hui la possibilité d'une exploration de l'ensemble des cavités rénales, de la réalisation de biopsie des TVEUS et éventuellement d'un traitement qui se veut de plus en plus conservateur, à l'image des autres tumeurs uro-génitales. Devant ces récents progrès, une mise à jour semblait nécessaire afin de faire le point sur la prise en charge actuelle des TVEUS. Aussi, l'Association Européenne d'Urologie (EAU) et le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) ont édité des recommandations actualisées en 2010 et 2013 (5, 6)

Le traitement des TVEUS est principalement chirurgical et la néphro-urétérectomie totale (NUT) avec exérèse de collerette vésicale demeure le traitement de référence. La coelioscopie s'est développée dans cette indication comme dans tous les autres domaines de l'urologie. Le traitement conservateur, à l'origine représenté par l'urétérectomie segmentaire, se veut de plus en plus endoscopique avec le développement de l'urétéroscopie souple. Les autres modalités thérapeutiques sont limitées à ce jour aux champs complémentaire et palliatif.

De nombreuses publications ont fait état de multiples facteurs pronostiques, qu'ils soient clinique, morphologique, histopathologique ou moléculaires. Peu cependant permettent à ce jour d'établir des groupes de patients à risque de récurrence, potentiellement candidats à un traitement multimodal, à savoir une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

La rareté de la pathologie urothéliale du haut appareil en fait un sujet difficile à étudier sur des effectifs conséquents. La littérature publiée sur le sujet fait souvent état de séries de faible puissance ou d'études de registres avec un niveau de preuve peu important.

L'évaluation préopératoire du caractère localisé ou localement avancé des TVEUS reste encore imparfaite à ce jour. Celle-ci est pourtant impérative afin de pouvoir sélectionner de manière adéquate les patients les plus aptes à bénéficier d'un traitement chirurgical premier ou ceux qui tireront bénéfice d'une éventuelle chimiothérapie néo-adjuvante.

Les modalités d'imagerie actuellement utilisées dans le cadre du bilan préopératoire sont le scanner et l'IRM avec injection de produit de contraste. Ces techniques sont à l'heure actuelle insuffisantes pour prédire de manière fiable le niveau d'extension locale (stade pT) et ganglionnaire (stade pN) (7). De même, l'évaluation préopératoire effectuée à l'aide d'une urétéroscopie diagnostique et de biopsies tumorales in situ manque de précision dans la détermination du stade et du grade de la tumeur. En effet, une biopsie retrouvant une tumeur de bas grade est associée à plus de 90% de tumeurs de bas stade tumoral alors qu'une biopsie retrouvant du tissu tumoral de haut grade n'est associée qu'à 66% de haut stade tumoral (8).

Comme cela est développé en annexe à ce travail, de nombreux travaux se sont consacrés à la mise en évidence de facteurs cliniques, anatomopathologiques ou moléculaires, étant en mesure de prédire le stade tumoral au diagnostic, la mortalité ou même la récurrence tumorale après traitement. A l'heure actuelle, aucun des facteurs préopératoires précédemment étudiés n'est clairement impliqué dans l'aide à la décision thérapeutique.

Récemment, des nomogrammes préopératoires intégrant un panel de données cliniques, iconographiques et endoscopiques ont vu le jour mais leur précision ainsi que leur absence de validation externe les rendent inutilisables en pratique clinique.

L'hydronéphrose préopératoire est un des items fréquemment utilisés dans ces nomogrammes et ceci souligne son importance supposée.

D'après les données de la littérature, l'hydronéphrose préopératoire semblerait être un facteur prédictif de maladie infiltrant le muscle (\geq pT2) (9-11) ou de maladie localement avancée (\geq pT3 et/ou N+) (12) comme cela a déjà été démontré pour les carcinomes urothéliaux vésicaux (13-15).

Si cette hypothèse se trouvait être avérée, ceci pourrait considérablement modifier nos pratiques en orientant la thérapeutique vers une chimiothérapie néoadjuvante de réduction tumorale (« debulking ») ou bien vers la réalisation d'un curage ganglionnaire associé à la NUT.

Nous proposons à travers cette thèse, d'étudier de manière rétrospective l'impact pronostique de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie des carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire après NUT en s'appuyant sur une base de données nationale constituée sous l'impulsion des docteurs Rouprêt et Colin colligeant à l'heure actuelle environ 1200 cas dont les données proviennent de l'ensemble du territoire français.

L'objectif principal de ce travail sera d'étudier l'impact pronostique de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie spécifique (SSp) des patients porteurs d'une TVEUS après NUT.

T Tumeur primitive

Tx Tumeur primitive non évaluable

T0 Tumeur primitive non retrouvée

Ta Carcinome papillaire non invasif

Tis Carcinome in situ

T1 Tumeur envahissant le chorion

T2 Tumeur envahissant la musculature

T3 Bassinets et calices : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal

Urètre : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale

T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri-rénale à travers le rein

N Ganglions lymphatiques régionaux

Nx Ganglions non évaluables

N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 Métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm

N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et ≤ 5 cm
ou métastases ganglionnaires multiples ≤ 5 cm

N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

Mx Métastases non évaluable

M0 Absence de métastase à distance

M1 Métastase(s) à distance



Figure 1 : classification TNM AUICC 2002

2. Matériels et méthodes

2.1 Recueil de données

2.1.1 Source des données

Les données ayant servi à l'élaboration de ce travail proviennent de la base de données nationale française du groupe collaboratif national sur les TVEUS. Cette base de données a été créée en 2010 et collige les cas de TVEUS de 25 centres (Angers, Amiens, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Paris Cochin-Mondor-Pitié Salpêtrière-Tenon, Dijon, Hôpital Foch, Grenoble, Limoges, Lyon Edouard Herriot, Lyon Sud, Lille, Marseille Conception, Marseille La Timone, Nîmes, Poitiers, Reims, Rouen, Toulouse, Tours et Val De Grâce) sur la période 1995 à 2011, pour la plupart. Les données des patients du CHRU de Lille ont été récupérés jusqu'en fin d'année 2011.

Cette base de données rassemble 1148 patients, tous stades confondus et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Les données recueillis de manière systématique était : l'âge, le sexe, les caractéristiques radiologiques de la tumeur (à partir de compte rendus disponibles), la durée de suivi, la présence d'une récurrence locale ganglionnaire ou dans la loge d'intervention, au sein des voies excrétrices vésicale ou controlatérale ou métastatique à distance, la survenue d'un décès spécifique ou non, le stade pT, le stade pN selon la classification TNM 2002, le grade histologique selon la classification OMS 1973 (16), la présence d'embols vasculaires tumoraux (EVT), la présence de nécrose, la multifocalité, la présence de *Carcinome In Situ* (CIS)

concomitant, le statut des marges chirurgicales ainsi que la présence d'un curage, le nombre de ganglions prélevés et l'existence d'une rupture capsulaire.

Le choix de la classification TNM 2002 repose sur le fait que peu de changement ont été effectué entre cette version de la classification, les précédentes (4^{ème} et 5^{ème} version de 1992 et 1997) et la plus récente de 2009.

Etant donnée la longue période d'étude (de 1995 à 2010), la classification OMS 1973 a du être utilisé pour le recueil du grade histologique afin que celui-ci soit uniforme.

A partir de cette base de données sera réalisée une étude de cohorte rétrospective.

2.2.2 Critères d'inclusion

Au sein de cette base de donnée, tous les patients porteurs d'un carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures non métastatique et pour lesquels les données radiologiques concernant le statut hydronéphrotique étaient renseignées, étaient potentiellement incluables.

2.2.3 Critères d'exclusion

Par la suite, les patients ayant un antécédent de tumeur vésicale ou ayant bénéficié d'une cystectomie concomitante à la NUT étaient exclus. En effet, en cas de présence d'une tumeur vésicale synchrone ou non, il était impossible de déterminer de manière certaine si l'hydronéphrose était en lien avec la tumeur vésicale ou la TVEUS.

De même, les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante ont été exclus de l'analyse.

2.2.4 Evaluation du statut hydronéphrotique

Le statut hydronéphrotique des patients était déterminé à l'aide des compte-rendus d'imagerie du haut appareil urinaire : soit une urographie intra-veineuse, soit un uroscanner soit une uroIRM voire une combinaison de ces examens.

L'hydronéphrose était définie comme toute dilatation pyélo-calicielle et/ou urétérale observée sur les imageries préopératoires.

2.2.5 Objectif primaire

L'objectif primaire de cette étude était de déterminer l'impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie spécifique (SSp) de ces patients.

2.2.6 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Déterminer l'impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie globale (SG) et la survie sans métastase (SSM) de ces patients.
- Déterminer l'impact pronostique de l'hydronéphrose dans les sous-groupes des tumeurs urétérales et pyélo-calicielles.
- Evaluer l'existence d'un lien statistique entre hydronéphrose préopératoire et données cliniques préopératoires ainsi que données anatomopathologiques obtenus après exérèse du spécimen opératoire

2.2.7 Définition des critères de jugement

- survie spécifique : absence de décès lié à la pathologie carcinomateuse urothéliale.
- survie globale : absence de décès quelqu'en soit l'origine
- survie sans métastase : survie du patient en l'absence de survenue de localisations métastatiques viscérales après traitement chirurgical initial.

2.2 Analyse statistique

Les données ordinales étaient comparées en utilisant un test du χ^2 ou un test de Fisher de manière appropriée suivant les situations. Les courbes de survie globale (SG), survie spécifique (SSp) et survie sans métastase (SSM) étaient obtenues en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les courbes de survie était réalisée en utilisant les tests du Log Rank. La valeur de p fixée pour déterminer qu'une différence était significative était $p < 0.05$. Les analyses uni et multivariées des paramètres clinico-pathologiques pronostiques étaient réalisées en utilisant le modèle de régression de Cox. L'intervalle de confiance de 95% était utilisé pour quantifier la relation entre ces facteurs indépendants et la survie.

Toutes les analyses étaient réalisées en intention de traiter.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population

En appliquant les critères d'inclusion sus-cités, 476 patients ont ainsi été sélectionnés. Parmi eux, 75 ont été exclus suite à l'application des critères d'exclusion. Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte sont résumées dans le tableau 5.

La cohorte définitive de 401 patients se composait de 249 hommes et 152 femmes avec un âge médian de 69,0 ans [Ecart Inter Quartile (EIQ): 60,0-76,0]. Le suivi médian était de 26,0 mois [EIQ : 9,0-49,0].

Les tumeurs étaient situées dans les cavités pyélocalicielles dans 65,8% des cas (n=264), dans l'uretère dans 27,4% des cas (n=110) et multifocales (cavités pyélocalicielles et uretère) dans 6,7% des cas (n=27).

Au total, 186 patients (46,4%) avaient une maladie musculo-invasive de stade \geq pT2 et 211 patients (52,6%) avaient une tumeur de grade G3 selon la classification OMS 1973. Un envahissement ganglionnaire était noté pour 31 patients (7,7%) et 31 patients (7,7%) présentaient des marges chirurgicales positives. La présence d'EVT était observée chez 84 patients (20,9%).

Sur l'ensemble de la cohorte, 74 patients présentaient une hydronéphrose préopératoire (18,4%). Parmi eux, on retrouvait 46 hommes et 28 femmes.

L'hydronéphrose préopératoire était uniquement corrélée à la localisation tumorale urétérale ($p < 0,001$). Aucune association statistique n'était retrouvée avec l'âge ($p = 0,66$), le genre, ($p = 0,69$), le stade pT ($p = 0,12$), le grade tumoral ($p = 0,75$), le stade pN ($p = 0,051$), le statut des marges chirurgicales ($p = 0,91$) ou la présence d'EVT ($p = 0,63$).

On notera cependant une tendance à la significativité pour le stade pN avec un $p=0,051$.

Variabes	Total (n = 401)	Pas d'hydronéphrose (n =327)	hydronéphrose (n=74)	p-value
Suivi, médian [EIQ]	26,0 [9,0-49,0]	27,0 [10,0-53,5]	23,0 [9,0-44,0]	0,63
Age, médian [EIQ]	69,0 [60,0-76,0]	68,0 [59,0-77,0]	72,0 [64,5-76,0]	0,66
Genre (%) -Mâle -Femelle	249 (62,1) 152 (37,9)	201 (50,1) 126 (49,9)	48 (64,9) 26 (34,4)	0,69
Localisation (%) -Pyélocalicielle -Urétérale -Multifocale (pyélocalicielle et urétérale)	264 (65,8) 110 (27,4) 27 (6,7)	239 (73,1) 66 (20,2) 22 (6,7)	25 (33,8) 44 (59,4) 5 (6,7)	<0,001
Stade pT (%) -pTa/Cis -pT1 -pT2 -pT3 -pT4	121 (30,2) 94 (23,4) 37 (9,2) 122 (30,4) 27 (6,7)	100 (30,6) 78 (23,8) 25 (7,6) 99 (30,3) 25 (7,6)	21 (28,4) 16 (21,6) 12 (16,2) 23 (31,1) 2 (2,7)	0,12
Grade (%) -G1 -G2 -G3	30 (7,5) 160 (39,9) 211 (52,6)	23 (7,1) 132 (40,3) 172 (52,6)	7 (9,4) 28 (37,8) 39 (52,7)	0,75
Stade pN (%) -pN0 -pNx -pN1/2	116 (28,9) 254 (63,3) 31 (7,7)	86 (26,3) 215 (65,7) 26 (8,0)	30 (40,5) 39 (52,7) 5 (6,8)	0,051
Marges chirurgicales (%) -Positives -Négatives	31 (7,7) 370 (92,3)	26 (7,9) 301 (92,1)	5 (6,8) 69 (93,2)	0,91
EVT (%) -EVT- -EVT+ -EVTx	285 (71,1) 84 (20,9) 32 (8,0)	230 (70,3) 69 (21,1) 28 (8,6)	55 (74,3) 15 (20,3) 4 (5,4)	0,63

Tableau 5: caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des 401 patients traités par NUT pour TVEUS

3.2 Impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie spécifique

Durant la période de suivi, 45 patients ont présenté un décès en rapport avec leur TVEUS.

La SSp à 5 ans était de $80,5\% \pm 7,1\%$ dans le groupe « hydronéphrose » et de $83,6\% \pm 3,4\%$ dans le groupe « sans hydronéphrose ». Il n'existait pas de différence significative en terme de SSp entre ces 2 groupes ($p=0,87$).

En analyse univariée, l'hydronéphrose préopératoire n'était pas retrouvée comme étant un facteur prédictif de SSp ($p=0,66$). Le stade pT ($p<0,001$), le grade ($p=0,03$), la présence d'EVT ($p=0,01$), le stade pN ($p<0,001$) et les marges chirurgicales positives ($p<0,001$) étaient quant à eux prédictifs d'une SSp altérée en analyse univariée.

En analyse multivariée, seul le stade pT ($p=0,006$) restait un facteur indépendant de SSp. Les résultats des analyses uni- et multivariées sont résumés dans le tableau 6 et la courbe de Kaplan Meier est fournie au sein de la figure 4.

3.3 Impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie globale

Durant la période de suivi, 69 patients sont décédés.

La SG à 5 ans était de $69,3\% \pm 7,5\%$ dans le groupe « hydronéphrose » et de $74,1\% \pm 3,6\%$ dans le groupe « sans hydronéphrose ». Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,41$).

En analyse univariée, l'hydronéphrose préopératoire n'était pas retrouvée comme étant un facteur prédictif de SG ($p=0,41$). Le stade pT ($p<0,001$), l'âge ($p=0,03$), le grade ($p=0,01$), la présence d'EVT ($p=0,019$), le stade pN ($p=0,001$) et les marges chirurgicales positives ($p<0,001$) étaient quant à eux prédictifs d'une SG altérée en analyse univariée.

En analyse multivariée, seul l'âge ($p=0,006$), les stades pT3 et pT4 ($p=0,03$ et $p=0,016$ respectivement) et le statut des marges chirurgicales ($p=0,01$) constituaient des facteurs indépendants de SG. Les résultats des analyses uni- et multivariées sont résumés dans le tableau 7 et la courbe de Kaplan Meier est fournie au sein de la figure 4.

Covariables	Survie spécifique	
	Odd ratio (IC 95%); p value	
	Analyse multivariée	Analyse multivariée
Age (variable continue)	1,02 (0,99-1,05); 0,055	-
Genre -Femme vs. homme	0,97 (0,53-1,80); 0,94	-
Hydronéphrose -Oui vs. non	1,06 (0,49-2,28); 0,87	1,19 (0,53-2,64); 0,66
Localisation: - Urétérale vs. pyélocalicielle	0,19 2,11 (0,85-2,96); 0,16	- -
-Multifocale vs. pyélocalicielle	1,59 (0,85-2,96); 0,14	-
Stade pT -pT1 vs. pTa/Cis	<0,001 2,60 (0,76-8,91); 0,12	0,006 2,44 (0,72-8,55); 0,14
-pT2 vs. pTa/Cis	5,74 (1,61-20,38); 0,007	6,05 (1,66-22,0); 0,006
-pT3 vs. pTa/Cis	8,53 (2,92-24,86); <0,001	7,12 (2,31-21,98); 0,001
-pT4 vs. pTa/Cis	11,63 (3,25-41,53); <0,001	7,41 (1,17-31,33); 0,006
Grade -G2 vs. G1	0,003 2,31 (0,29-17,92); 0,42	0,74 2,07 (0,25-16,79); 0,49
-G3 vs. G1	6,67 (1,01-48,85); <0,001	2,25 (0,28-18,02); 0,44
Présence d'EVT -EVT+ vs. EVT-	2,08 (1,14-3,78); 0,01	0,81 (0,29-1,65); 0,56
Stade pN -pNx vs. pN0	<0,001 0,86 (0,42-1,75); 0,69	0,19 1,13 (0,55-2,32); 0,72
-pN+ vs. pN0	4,37 (1,92-9,93); <0,001	2,28 (0,89-5,85); 0,08
Marges chirurgicales -R+ vs. R-	4,39 (2,10-9,17); <0,001	2,22 (0,95-5,22); 0,06

Tableau 6: Régression de Cox uni- et multivariée prédictive de la SSp chez 401 patients traités par NUT pour TVEUS.

Covariables	Survie globale	
	Odd ratio (IC 95%); <i>p</i> value	
	Analyse univariée	Analyse multivariée
Age (variable continue)	1,03 (1,01-1,06); 0,003	1,03 (1,01- 1,06); 0,006
Genre -Femme vs. homme	0,68 (0,40-1,158); <i>0,15</i>	-
Hydronéphrose -Oui vs. non	1,28 (0,71-2,30); <i>0,41</i>	1,27 (0,69-2,35); <i>0,44</i>
Localisation: - Urétérale vs. pyélocalicielle -Multifocale vs. pyélocalicielle	<i>0,19</i> 1,03 (0,69-1,54); <i>0,86</i> 1,78 (0,94-3,37); <i>0,07</i>	-
Stade pT: -pT1 vs. pTa/Cis -pT2 vs. pTa/Cis -pT3 vs. pTa/Cis -pT4 vs. pTa/Cis	<0,001 1,67 (0,76-3,66); <i>0,20</i> 2,70 (1,10-6,62); 0,03 3,58 (1,79-7,13); <0,001 6,69 (2,87-15,59); <0,001	<i>0,12</i> 1,28 (0,56-2,90); <i>0,56</i> 1,98 (0,71-5,51); <i>0,19</i> 2,59 (1,10-6,11); 0,03 3,82 (1,28-11,45); 0,016
Grade -G2 vs. G1 -G3 vs. G1	0,01 2,54 (0,60-10,79); <i>0,21</i> 4,74 (1,15-19,58); 0,032	<i>0,41</i> 2,68 (0,68-3,55); <i>0,19</i> 2,27 (0,51-10,20); <i>0,28</i>
Présence d'EVT -EVT+ vs. EVT-	1,80 (1,63-2,95); 0,019	0,87 (0,47-1,61); <i>0,66</i>
Stade pN -pNx vs. pN0 -pN+ vs. pN0	0,001 0,80 (0,46-1,37); <i>0,41</i> 2,74 (1,35-5,58); 0,005	<i>0,38</i> 0,87 (0,50-1,52); <i>0,63</i> 1,56 (0,68-3,55); <i>0,29</i>
Marges chirurgicales -R+ vs. R-	3,88 (2,07-7,27); <0,001	2,56 (1,25-5,26); 0,01

Tableau 7: Régression de Cox uni- et multivariée prédictive de la SG chez 401 patients traités par NUT pour TVEUS.

3.4 Impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie sans métastase

Durant la période de suivi, 67 patients ont développés des métastases de leur TVEUS.

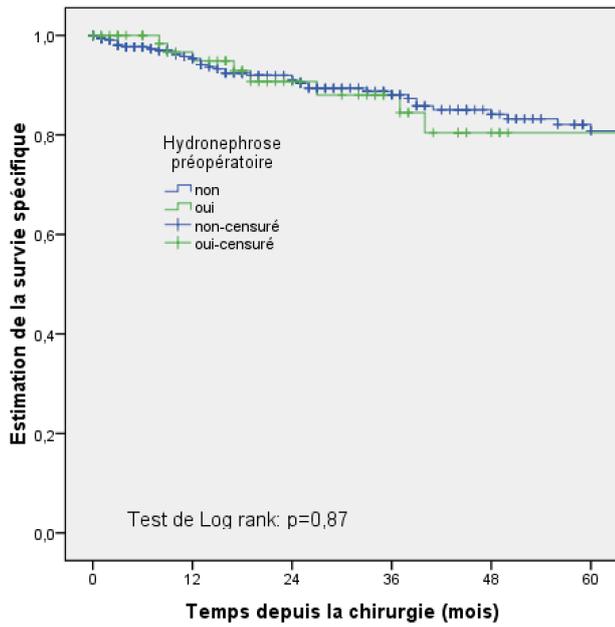
La SSM à 5 ans était de 69,8% ± 6,6% dans le groupe « hydronéphrose » et de 80,5% ± 3,0% dans le groupe « sans hydronéphrose ». Il n'existait pas de différence significative entre ces deux groupes vis à vis de la survenue de métastase ($p=0,16$).

En analyse univariée, l'hydronéphrose préopératoire n'était pas retrouvée comme étant un facteur prédictif de SSM ($p=0,16$). Le stade pT ($p<0,001$), la multifocalité ($p=0,003$), la présence d'EVT ($p<0,001$), le stade pN ($p<0,001$) et les marges chirurgicales positives ($p<0,001$) étaient quant à eux prédictifs d'une moins bonne SSM en analyse univariée.

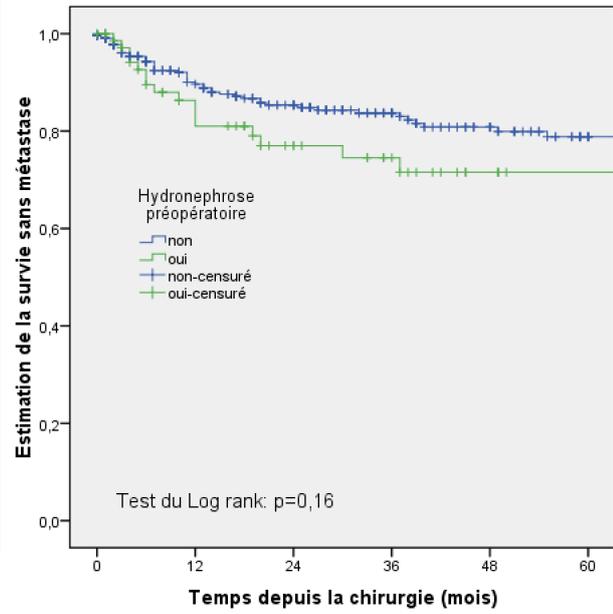
En analyse multivariée, seul la multifocalité ($p=0,02$), le stade pT ($p<0,001$) et le statut des marges chirurgicales ($p=0,02$) restaient des facteurs indépendants de SSM. Les résultats des analyses uni- et multivariées sont résumés dans le tableau 8 et la courbe de Kaplan Meier est fournie au sein de la figure 4.

Covariables	Survie sans métastase	
	Odd ratio (IC 95%); p value	
	Analyse univariée	Analyse multivariée
Age (variable continue)	1,01 (0,98-1,03); 0,36	-
Genre -Femme vs. homme	1,15 (0,70-1,87); 0,57	-
Hydronéphrose -Oui vs. non	1,49 (0,85-2,62); 0,16	1,34 (0,70-2,55); 0,36
Localisation: - Urétérale vs. pyélocaliciale -Multifocale vs. pyélocaliciale	0,09 1,45 (0,86-2,46); 0,16 3,10 (1,48-6,49); 0,003	0,09 1,22 (0,67-2,21); 0,50 2,46 (1,13-5,33); 0,02
Stade pT -pT1 vs. pTa/Cis -pT2 vs. pTa/Cis -pT3 vs. pTa/Cis -pT4 vs. pTa/Cis	<0,001 0,95 (0,26-3,38); 0,94 4,85 (1,62-14,53); 0,005 9,96 (4,17-23,79); <0,001 15,79(5,86-42,57); <0,001	<0,001 0,95 (0,25-3,50); 0,94 4,55 (1,30-15,85); 0,01 7,84 (2,78-22,10); <0,001 10,9 (3,22-37,39); <0,001
Grade -G2 vs. G1 -G3 vs. G1	0,09 0,37 (0,12-1,11); 0,07 2.14 (0.85-5.36); 0.10	0,23 0,38 (0,12-1,24); 0,11 0,65 (0,22-1,88); 0,43
Présence d'EVT -EVT+ vs. EVT-	2,31 (1,42-3,75); <0,001	0,77 (0,43-1,37); 0,38
Stade pN -pNx vs. pN0 -pN+ vs. pN0	<0,001 0,72 (0,41-1,28); 0,26 4,44 (2,31-8,52); <0,001	0,42 1,07 (0,59-1,93); 0,82 1,59 (0,76-3,32); 0,21
Marges chirurgicales -R+ vs. R-	4,72 (2,60-8,55); <0,001	2,31 (1,14-4,71); 0,02

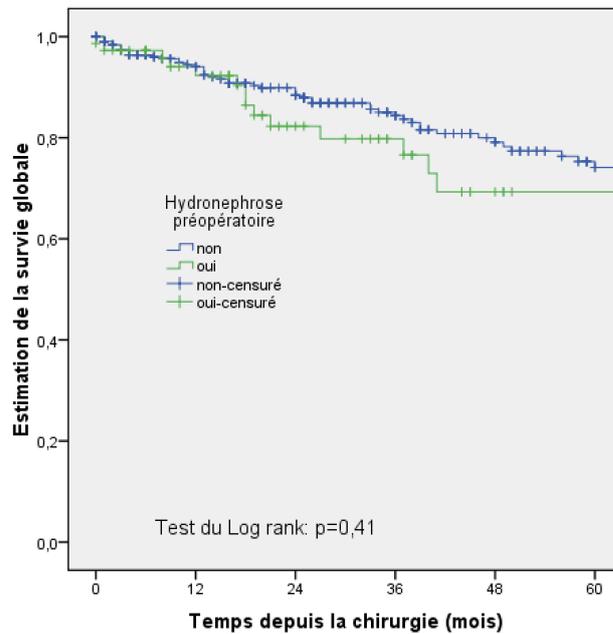
Tableau 8: Régression de Cox uni- et multivarié prédictive de la SSM chez 401 patients traités par NUT pour TVEUS.



a)



c)



b)

Figure 4: courbes de Kaplan Meier des différentes survies (SSp (a), SG (b) et SSM (c)) des TVEUS après NUT en fonction du statut hydronéphrose

3.5 Analyses de sous-groupes

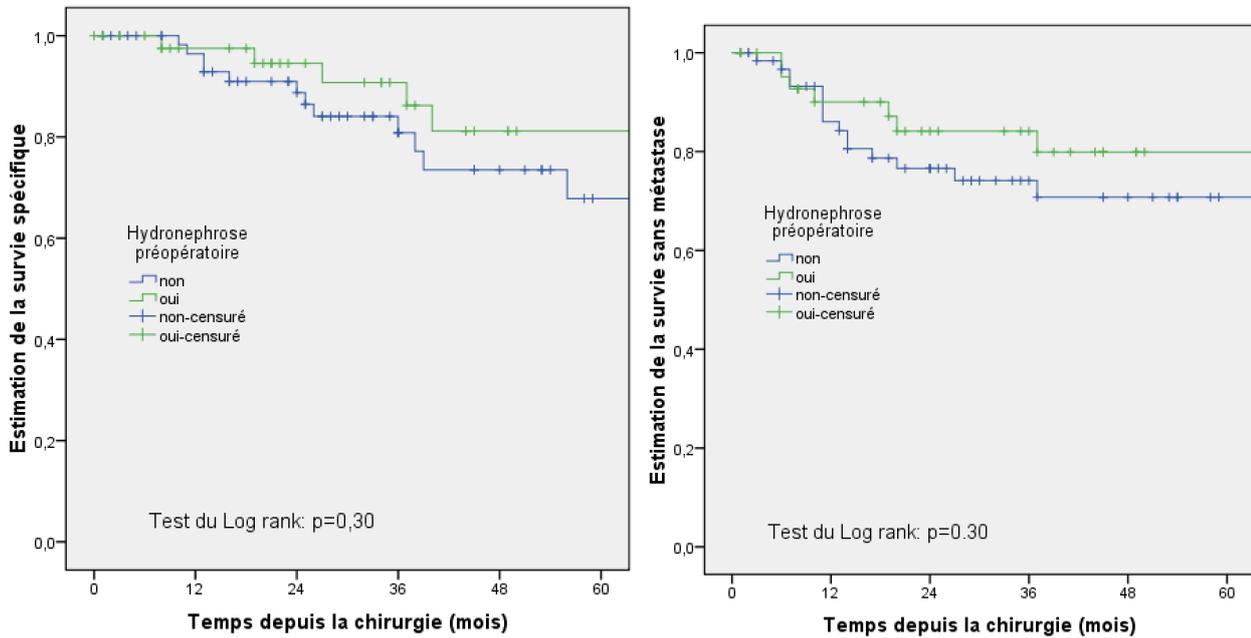
Selon les données récentes de la littérature, les tumeurs pyélocalicielles et les tumeurs urétérales semblent avoir un pronostic différent. Aussi, nous nous sommes intéressés à l'impact de l'hydronéphrose préopératoire dans ces 2 sous-groupes de patients.

Dans le sous-groupe des tumeurs urétérales, l'hydronéphrose n'était pas retrouvée comme facteur prédictif de SSp, SG ou SSM ($p > 0,05$) que ce soit en analyse univariée ou multivariée. Les courbes de Kaplan Meier estimant les différentes survies dans ce sous-groupe de patients sont détaillées figure 5. Dans ce sous groupe, l'hydronéphrose n'était pas significativement associée à un stade pT musculoinvasif, ni à l'envahissement ganglionnaire ($p = 0,84$ et $0,26$, respectivement).

Dans le sous-groupe des tumeurs pyélocalicielles, l'hydronéphrose préopératoire était associée significativement à une moindre SG ($p = 0,009$) ainsi qu'à une moindre SSM ($p = 0,001$) en analyse multivariée. Toutefois, aucune association n'était retrouvée en ce qui concerne la SSp ($p = 0,27$). Les courbes de Kaplan Meier estimant les différentes survies dans ce sous-groupe de patients sont détaillées figure 6. Dans ce sous groupe, l'hydronéphrose n'était pas significativement associée à un stade pT musculo-invasif, ni à l'envahissement ganglionnaire ($p = 0,40$ et $0,15$, respectivement).

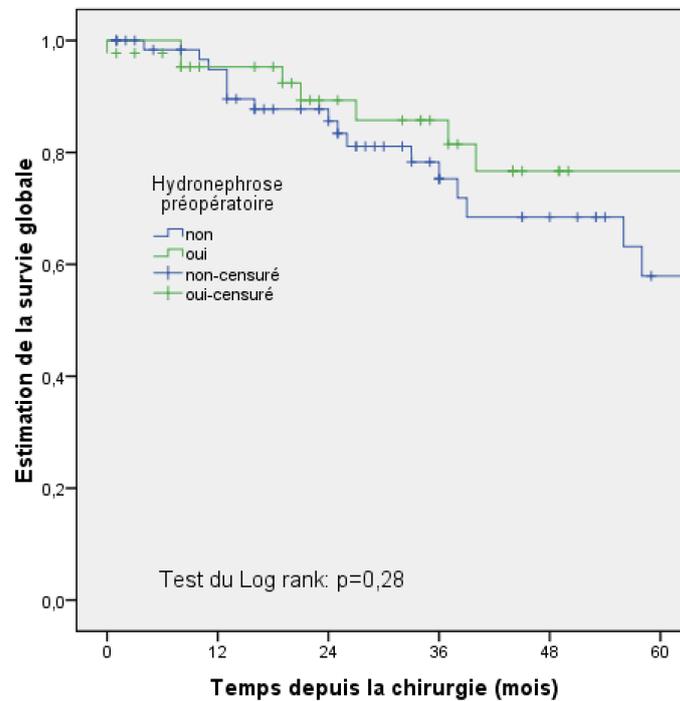
Dans le sous-groupe des tumeurs présentant une hydronéphrose préopératoire et sans multifocalité tumorale (n=69), on remarque que les tumeurs pyélocalicielles ont une SG à 5 ans nettement moins favorable que les tumeurs urétérales ($p = 0,03$). On observe également une tendance à une SSM à 5 ans plus péjorative dans ce même

sous groupe de patients ($p=0,054$). Les courbes de Kaplan Meier estimant les différentes survies dans ce sous-groupe de patients sont détaillées figure 7.



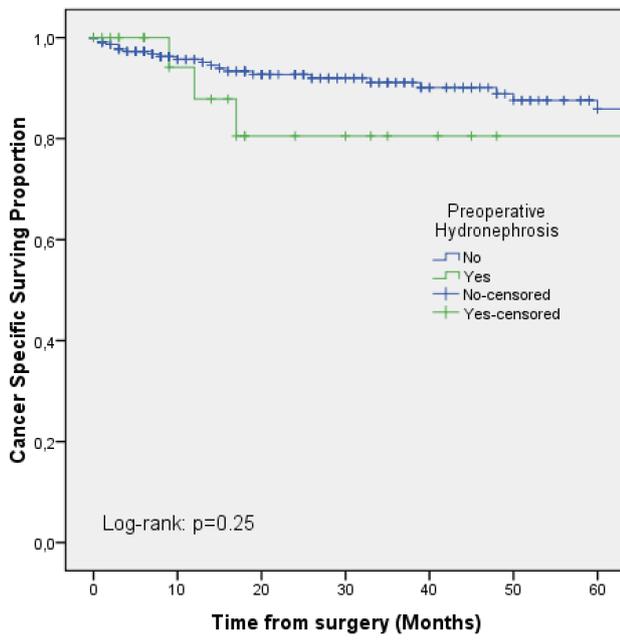
a)

c)

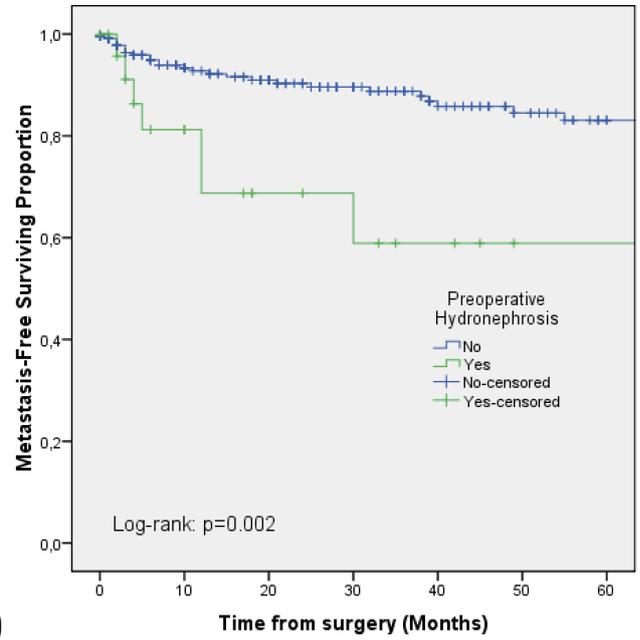


b)

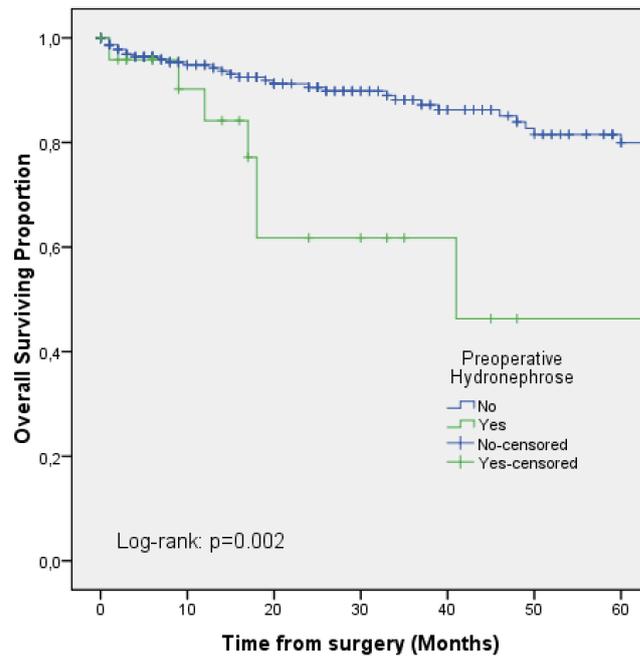
Figure 5: courbes de Kaplan Meier des différentes survies (SSp (a), SG (b) et SSM (c)) des tumeurs urétérales après NUT en fonction du statut hydronéphrose



a)

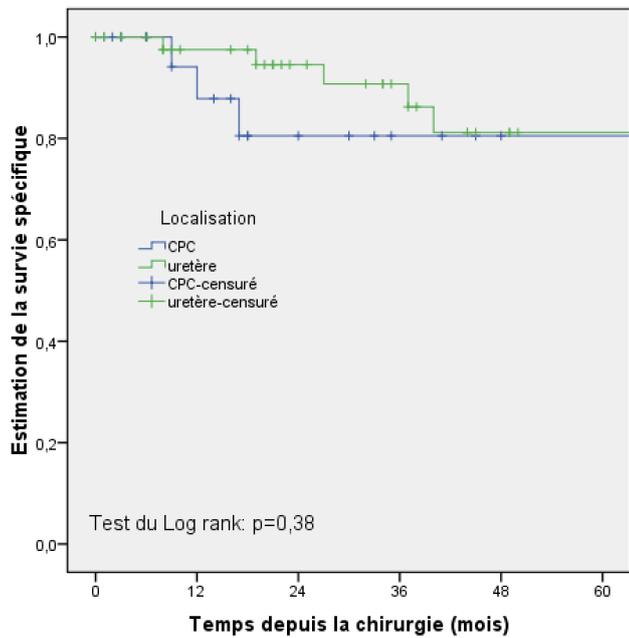


c)

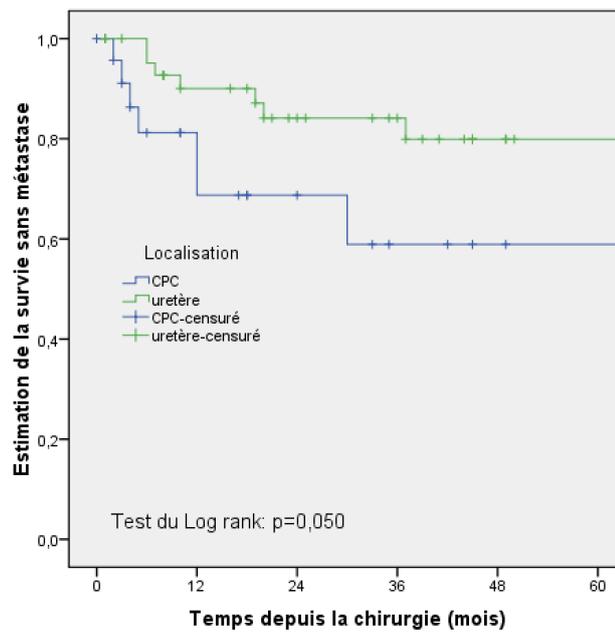


b)

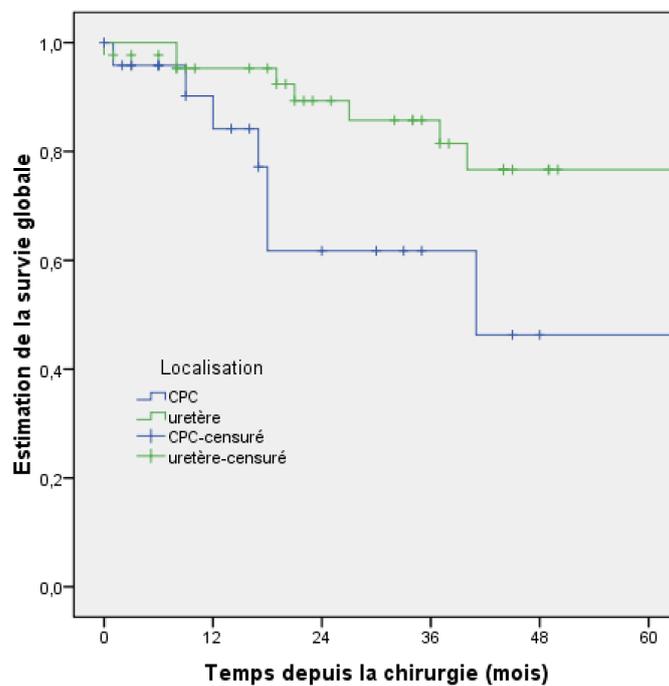
Figure 6: courbes de Kaplan Meier des différentes survies (SSp (a), SG (b) et SSM (c)) des tumeurs pyélocalicielles après NUT en fonction du statut hydronéphrose.



a)



c)



b)

Figure 7: courbes de Kaplan Meier des différentes survies après NUT (SSp (a), SG (b) et SSM (c)) des tumeurs présentant une hydronéphrose préopératoire en fonction de la localisation tumorale

4. Discussion

Dans la littérature, l'hydronéphrose est décrite comme un facteur pronostique préopératoire associé à la présence d'une TVEUS infiltrant le muscle ou localement avancée. A partir d'une série de 408 patients, Messer et al. (12) retrouvaient l'hydronéphrose préopératoire comme facteur prédictif indépendant de tumeur envahissant le muscle et/ou localement avancée. Brien et al. apportaient la même conclusion à partir d'une cohorte de 172 patients. De manière intéressante dans cette publication, la combinaison du statut hydronéphrotique aux résultats de la cytologie urinaire et du grade biopsique in situ permettait de prédire encore plus précisément le caractère infiltrant ou localement avancé de la tumeur (17). Ng et al. ainsi que Zhang et al., sur des cohortes respectives de 106 et 217 patients rapportaient que l'hydronéphrose préopératoire était associée à un stade pT élevé (11, 18). Pour Cho et al., qui ont travaillé sur un effectif de 104 tumeurs urétérales, l'hydronéphrose préopératoire était également corrélée à un stade pT élevé sur la pièce opératoire (9).

Dans notre étude, qui se basait sur une cohorte de 401 patients, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre hydronéphrose préopératoire et stade pT. Ce résultat était également vérifié lorsque l'on s'intéressait aux sous groupes des tumeurs urétérales ou pyélique ($p > 0,05$). Toutefois, on notait une tendance vers la significativité pour l'association entre hydronéphrose et stade pN ($p = 0,051$). Il est intéressant de noter que l'envahissement ganglionnaire est un des critères de la maladie localement avancée.

Une forte association a été trouvée entre hydronéphrose préopératoire et localisation urétérale de la tumeur. Ce résultat est en accord avec les résultats de la littérature

(12) (11) (18).

Pour Cho et al., 89% des tumeurs urétérales présentaient une hydronéphrose au diagnostic (9). De manière plus globale, 37 à 55% des TVEUS présentaient une hydronéphrose préopératoire en combinant les constatations des différentes publications sur le sujet. De manière notable, dans notre série multicentrique, seules 18.4% des tumeurs présentaient une hydronéphrose préopératoire (40% des tumeurs urétérales et 9% des tumeurs pyélocalicielles).

Les données de la littérature concernant l'impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie des TVEUS restent limitées. Pour Cho et al. (9), l'hydronéphrose de haut grade (définie comme allant d'une dilatation moyenne des calices jusqu'à une dilatation des calices avec atrophie du parenchyme rénal) était un facteur péjoratif de SSp par rapport à une hydronéphrose de bas grade chez les 104 patients de cette série (définie comme l'absence d'hydronéphrose ou une dilatation pyélique uniquement). De manière similaire, Zhang et al. (18) ont montré que l'hydronéphrose était associée avec une moins bonne SSp et survie sans progression pour les 207 patients de leur série. Pour Ng et al., l'existence d'une hydronéphrose préopératoire était prédictive de moins bonne SSp et SSM sur des modèles préopératoires d'une série de 106 patients ajustés pour la localisation tumorale, le grade biopsique in situ, la cytologie urinaire, l'âge et le genre. Toutefois, sur un modèle post-opératoire, l'hydronéphrose perdait sa valeur pronostique sur la SSp et la SSM (11).

Dans notre étude, la présence d'une hydronéphrose au diagnostic n'était pas retrouvée comme étant un facteur prédictif de SSp ($p=0,66$), de SSM ($p=0,36$) ou de SG ($p=0,43$) post-opératoire après analyse multivariée avec ajustement à l'âge, au stade pT, au stade pN, à l'envahissement lymphovasculaire, au grade tumoral, à la

localisation tumorale et au statut des marges chirurgicales.

Nos résultats ne sont donc pas strictement en accord avec les données de la littérature précédemment publiées notamment vis à vis de l'association à des stades localement avancés.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'hydronéphrose soit en fait un facteur de confusion. En effet, l'hydronéphrose est un signe indirect d'obstruction du haut appareil urinaire. Afin de confirmer le diagnostic d'obstruction, une imagerie injectée avec temps tardif est nécessaire afin de mettre en évidence un retard d'excrétion du produit de contraste. Nous pensons que l'obstruction du haut appareil urinaire est le véritable facteur pronostique mais cette donnée n'a pas été collectée de manière régulière et fiable dans notre cohorte. A notre connaissance, l'impact de ce paramètre sur le devenir des TVEUS n'a jamais été étudié ce qui ouvre une piste de recherche supplémentaire.

Dans la deuxième partie de ce travail, des analyses de sous-groupes ont été réalisées en classant les patients selon la localisation tumorale. En effet, les tumeurs urétérales et les tumeurs pyélocalicielles présentent des modes d'invasion différents et la localisation urétérale semblerait être de pronostic plus péjoratif (18-20). Pour cette raison, il nous paraissait intéressant d'étudier ces 2 sous-populations et il a été retrouvé que l'hydronéphrose préopératoire avait un impact pronostique uniquement dans le groupe des tumeurs pyélocalicielles. En effet, elle était associée avec une moins bonne SSM ($p=0.01$) et SG ($p=0.009$) mais aucune association n'était retrouvée avec la SSp ($p=0,86$). Dans le sous-groupe des tumeurs urétérales, aucun impact de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie n'était retrouvé.

De manière intéressante, dans le sous-groupe des tumeurs « hydronéphrotiques », la localisation pyélocalicielle est retrouvée comme un facteur pronostique péjoratif de

SG à 5 ans ($p=0,03$). A la différence de Zhang et al., nous ne pensons pas que la propension des tumeurs urétérales à se présenter avec une hydronéphrose préopératoire explique leur pronostic plus péjoratif. Il est probable que les mécanismes à l'origine de l'hydronéphrose soient différents selon la localisation tumorale au sein du haut appareil urinaire. Une obstruction urétérale peut survenir avec une tumeur papillaire non invasive intra-luminale de même qu'avec une volumineuse tumeur infiltrante ou encore du fait d'une compression extrinsèque par des adénopathies loco-régionales métastatiques. A l'inverse, l'obstruction du bassinet est rarement causée par une petite tumeur non invasive ce qui signifie qu'une tumeur pyélocalicielle « hydronéphrotique » sera plus volontiers une tumeur volumineuse et donc potentiellement infiltrante éventuellement accompagnée d'adénopathies métastatiques pouvant être à l'origine de l'hydronéphrose. Toutefois, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'association statistique entre hydronéphrose et stade pT ou pN dans le sous-groupe des tumeurs pyélocalicielles, probablement par manque de puissance.

Notre étude présente quelques limites. D'abord, le caractère rétrospectif de la collecte des données est un biais évident et certaines données comme le grade de l'hydronéphrose ou l'existence d'un retard d'excrétion n'ont pas été collectées. Ensuite, l'étude histopathologique des pièces opératoires était réalisée par différents praticiens au sein des différents centres pouvant induire un biais du fait de la variabilité inter-observateur. Toutefois, chaque centre respectait les règles de bonne pratique recommandées par les sociétés savantes française (AFU) et européenne (EAU), limitant ainsi les biais potentiels (5, 6).

De manière inverse, la force de notre étude réside dans la taille de la cohorte, qui fait partie des plus importantes parmi les études sur le sujet.

5. Conclusion

Notre étude représente une des plus larges séries de la littérature concernant l'impact pronostique de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie des carcinomes urothéliaux du haut appareil.

L'hydronéphrose préopératoire n'était pas retrouvée comme étant un facteur péjoratif de survie spécifique, globale ou sans métastase après néphrourectomie totale pour carcinome urothéliale du haut appareil urinaire. De même, l'hydronéphrose préopératoire ne semble pas être un facteur prédictif de tumeur localement avancée (>pT2 ou N+).

Toutefois, dans le sous-groupe des tumeurs pyélocalicielles, l'hydronéphrose préopératoire est un facteur péjoratif de survie globale et sans métastase. Ceci laisse à penser que les mécanismes à l'origine de l'hydronéphrose sont différents suivant la localisation tumorale et de moins bon pronostic en cas de tumeur pyélocaliciale.

Bibliographie

1. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Bohle A, Rintala E, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol. [Guideline Practice Guideline]*. 2004 Aug;46(2):147-54.
2. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1059-64.
3. Berry D. Pierre-Francois Olive Rayer: biography. *Medical history Supplement. [Biography Historical Article Portraits]*. 2005(24):7-13.
4. Kretchmer H. Primary non-papillary carcinoma of the renal pelvis. *Journal of Urology*. 1917(1):405.
5. Roupret 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 Apr;20(4):260-71.
6. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, et al. European Guidelines on Upper Tract Urothelial Carcinomas: 2013 Update. *Eur Urol*. 2013 Mar 19.
7. Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology. [Comparative Study]*. 2000 Dec 20;56(6):930-4.
8. Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CP, Grossman HB, Pettaway CA, et al. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy. *Urology. [Research Support, N.I.H., Extramural]*. 2007 Aug;70(2):252-6.
9. Cho KS, Hong SJ, Cho NH, Choi YD. Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007 Oct;70(4):662-6.
10. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2011 May;185(5):1621-6.
11. 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. [Multicenter Study]*. 2011 Jan-Feb;29(1):27-32.
12. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2011 Sep 7.
13. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, Bahnson RR. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2009 Sep-Oct;27(5):491-5.
14. Kim DS, Cho KS, Lee YH, Cho NH, Oh YT, Hong SJ. High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *J Korean Med Sci*. 2010 Mar;25(3):369-73.
15. Lin HY, Wang SZ, Chen JX, Chen LW, Xiao J. The prognostic value of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. *Urologia*. 2011 Jan-Mar;78(1):17-21.

16. Mostofi FK SL, Torloni H International histological classification of tumours: histological typing of urinary bladder tumours World Health Organization. 1973
17. 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.* [Multicenter Study]. 2010 Jul;184(1):69-73.
18. Zhang X, Zhu Z, Zhong S, Xu T, Shen Z. Ureteral tumours showing a worse prognosis than renal pelvis tumours may be attributed to ureteral tumours more likely to have hydronephrosis and less likely to have haematuria. *World J Urol.* 2012 May 22.
19. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, 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 Jun 7.
20. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, 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.* 2011 Dec 16.

Annexes

Annexe 1 : revue de littérature sur les facteurs pronostiques des TVEUS

1.1 Paramètres liés au patient

- Age

L'âge est un facteur pronostique péjoratif déjà identifié dans le cadre des adénocarcinomes à cellules claires rénaux (1) et de manière plus intéressante dans les carcinomes urothéliaux vésicaux (2).

En ce qui concerne les TVEUS, plusieurs publications sur des séries mono et multicentriques ne pouvaient conclure à l'existence d'un lien statistique entre l'âge des patients et la survie sans récurrence (3-5). Toutefois, ces séries intéressaient de petits effectifs (respectivement 312, 269 et 260 patients) limitant la puissance statistique.

Plus récemment, 2 publications réalisées sur des effectifs beaucoup plus conséquents de 1453 et 12639 patients concluent que l'âge est un facteur de risque indépendant de mortalité spécifique au cancer (6, 7). Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution car dans la publication de Shariat et al. (6), l'odds ratio n'est que de 1,02 ($p < 0,04$) en analyse multivariée et l'intervalle de confiance n'est pas mentionné.

De plus, l'âge représenterait le facteur confondant idéal étant donnée son association clairement établie avec des scores de performance status plus élevés, un stade pT plus élevé, un grade cytologique plus élevé, un intervalle entre diagnostic et traitement plus long du fait de la réalisation répétée d'urétéroscopie dans un but conservateur, un moindre accès à la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante ainsi

qu'au traitement de référence qu'est la néphrourectomie totale (7).

Cette hypothèse a en effet été confirmée par l'équipe de Chromecki (8) sur une cohorte de 551 patients. L'âge sortait en tant que facteur pronostique en analyse univariée mais après analyse multivariée prenant en compte le score ECOG, cette différence statistique s'abrogeait spontanément.

Dans l'état des connaissances actuelles, l'âge ne peut donc être retenu comme un facteur pronostique de TVEUS.

Une certitude demeure: l'âge chronologique seul ne doit en aucun cas être un frein à la mise en œuvre du traitement de référence.

- Genre et ethnie

Le sexe féminin est un facteur de mauvais pronostic bien établi pour les néoplasies vésicales (9-11). La grande similitude entre cancer de vessie et TVEUS a donc incité à l'exploration de l'impact pronostique du genre sur la survie spécifique et la survie sans récurrence des TVEUS. Trois études rétrospectives sur des effectifs importants de 4850, 1363 et 754 patients ont donc été publiées entre 2009 et 2011 (12-14). Elles concordent pour affirmer que le genre n'est pas un facteur indépendant de surmortalité ou de récurrence tumorale. Toutefois, le sexe féminin est clairement associé dans les 3 études à un diagnostic et un traitement plus tardif et dans l'une d'entre elles à un stade pT plus élevé (13). Il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'explication concernant ces données. Cette disparité pourrait être expliquée par une différence d'exposition aux carcinogènes ou bien à des facteurs génétiques, moléculaires ou environnementaux (14). Par ailleurs, l'hématurie macroscopique est le signe d'appel le plus fréquent de TVEUS. Il paraîtrait logique de penser que ce

signe soit plus souvent négligé par les femmes du fait de la proximité de la sphère gynécologique expliquant le retard diagnostique.

Une seule étude a été étudié l'impact de l'ethnicité sur la survie spécifique et la survie sans récurrence (15). Cette étude comparait la population caucasienne à la population japonaise sur un effectif global de 2163 patients. Contrairement au cancer de vessie (16), l'ethnicité ne représente pas un facteur indépendant de mauvais pronostic.

- Indice de masse corporel (IMC)

Le « body mass index » (BMI) ou indice de masse corporelle en français, fait partie des critères d'obésité ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) ou bien de dénutrition ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$).

Son impact pronostique dans les TVEUS a très peu été étudié dans la littérature.

Pour Ehdiaie et al. (17), un $BMI > 25$ en pré- ou post-opératoire est un facteur indépendant de récurrence tumorale tandis qu'un $BMI > 30$ est associé statistiquement à la mortalité spécifique en analyse multivariée. Par ailleurs, le BMI élevé est associé à une architecture infiltrante, à la présence d'embols vasculaires tumoraux et à la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Le versant dénutrition a été exploré par une unique étude japonaise qui définit un seuil de BMI à 22, propre aux caractéristiques morphologiques de la population étudiée. Pour Inamoto et al. (18), un $BMI < 22$ en pré-opératoire est facteur indépendant de mortalité spécifique. Ce facteur n'est néanmoins pas retrouvé en post-opératoire lorsque l'analyse multivariée utilise les données anatomopathologiques.

- Score de performance status (ECOG et ASA)

L' ECOG (Eastern cooperative oncology group) performance status correspond à un score permettant d'évaluer l'autonomie des patients (voir tableau 1).

Le rôle prédictif de l'ECOG sur la survie n'est plus à montrer chez les patients porteurs de carcinomes urothéliaux localement avancés ou métastatiques et devant bénéficier d'une chimiothérapie (19, 20).

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à l'impact pronostique de l'ECOG en pré-opératoire d'une NUT pour TVEUS localisée (21). Cette étude rétrospective multicentrique portant sur 427 patients a montré que l'ECOG (comparaison entre les patients ECOG=0 et patients ECOG>1) était associé à la mortalité globale mais pas à la récurrence tumorale ni à la mortalité spécifique. Un biais évident dans cette étude réside dans le fait que les patients les plus fragiles (probablement avec un ECOG>1) n'ont pas forcément été inclus, du fait d'une contre-indication chirurgicale eu égard à leur état général.

Grade	Performance status
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire. Moins de 25 % du temps de jour au lit.
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'un travail. Debout moins de 50 % du temps de jour.
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit près de 75 % du temps d'éveil
4	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins. Au lit tout le jour.

Tableau 1 : ECOG performance status

En ce qui concerne le rôle pronostique du score ASA (American Society of Anesthesiologists) (tableau 2), une seule étude a été retrouvée dans la littérature sur un effectif de 554 patients. Celle-ci retrouve un impact pronostique péjoratif sur la survie spécifique avec 83,8% de survie spécifique à 5 ans pour les patients ASA 1, 76,9% et 70,6% pour les patients ASA 2 et 3 respectivement (22).

SCORE	Performance status
1	Patient en bonne santé
2	Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction
3	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité
4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui entraîne une menace vitale permanente
5	Patient moribond dont l'espérance de vie sans intervention chirurgicale est inférieure à 24 heures
6	Patient en état de mort cérébrale

Tableau 2 : score ASA

- Antécédent de tumeur vésicale

La maladie urothéliale étant une pathologie multifocale, il paraît logique de penser qu'un antécédent de tumeur de vessie (superficiel ou invasif) prédispose à la survenue d'une TVEUS. Ceci a été démontré aussi bien pour les tumeurs papillaires (23) que pour le carcinome in situ (CIS) (24).

Toutefois, l'impact d'un tel antécédent sur l'évolution carcinologique d'une TVEUS est beaucoup moins clair et les données sont peu nombreuses dans la littérature.

L'existence d'un antécédent de tumeur vésicale (superficielle, invasive ou CIS) représente un facteur péjoratif de survie spécifique à 5 ans et de survie sans récurrence

pour Akgogan et al. mais uniquement en analyse univariée sur une cohorte de 72 patients (25). Pour Pignot et al., l'existence d'un tel antécédent n' a aucune influence sur la survie sans récurrence ou spécifique sur une cohorte de 662 patients (26).

Youssef et al. (27) ont étudié l'impact d'un antécédent de tumeur vésicale sur le devenir oncologique d'une TVEUS sur une cohorte de 1316 patients et se sont intéressés plus particulièrement au CIS. Ils ont ainsi montré qu'un antécédent de CIS vésical prédisposait au développement de TVEUS plus agressives présentant un haut grade et une architecture sessile. Une tendance vers la présence de ganglions métastatiques et d'embols vasculaires tumoraux était notée. Surtout, un antécédent de CIS vésical influençait négativement la survie spécifique et la survie sans récurrence. Ceci souligne l'importance du CIS qui pourrait être considéré comme un marqueur d'altération génétique de l'urothélium. Toutefois, un antécédent de tumeur vésicale, incluant également les tumeurs papillaires superficielles et infiltrantes, ne constituait pas un facteur de mauvais pronostic pour la TVEUS (27).

- Statut tabagique

Le tabagisme est un facteur de risque avéré des TVEUS comme des tumeurs urothéliales de vessie (28).

Pour Ehdaie et al., le tabagisme actif est un facteur de surmortalité à long terme après NUT (29). Pour Rink et al., un antécédent de tabagisme serait associé significativement à des stades tumoraux avancés et à une moindre survie spécifique et sans récurrence. De plus, il constatait un effet bénéfique du sevrage tabagique sur la survie. (30). L'effet du tabagisme serait notamment plus délétère chez les femmes que chez les hommes (31).

Il existe donc un intérêt notable à encourager les patients à stopper leur intoxication

tabagique le plus tôt possible dans la prise en charge.

1.2 Paramètres liés aux caractéristiques de la pathologie

- Présence de symptômes au diagnostic

L'impact péjoratif sur la survie de la présence de symptômes au diagnostic dans les carcinomes rénaux à cellules claires est une donnée établie (32, 33).

Les données disponibles sur le sujet pour les TVEUS sont rares et bien entendu rétrospectives. Inman et al. (34) ont tenté d'établir un modèle pronostique préopératoire prenant en compte le stade tumoral clinique, le tabagisme, la présence de symptômes et l'âge sur une cohorte de 168 patients. La présence de symptômes, tels que douleur lombaire ou perte de poids, était un facteur prédictif de survie globale et tendait vers la significativité en ce qui concerne la survie spécifique.

Le groupe UTUCC (the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration) a étudié l'impact de la présence de symptômes en préopératoire sur la survie de 654 patients opérés par NUT (35). Ils utilisaient une classification des symptômes élaborée pour les cancers du rein séparant les patients en 3 stades S1, S2 et S3 (36); S1 étant l'absence de symptômes, S2 la présence de symptômes locaux comme douleur lombaire, hématurie et masse palpable et S3 la présence de signes généraux comme asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre.

Ils n'ont constaté aucune différence en terme de survie sans récurrence et de survie spécifique entre les groupes S1 et S2. Toutefois, le groupe S3 regroupait des caractéristiques anatomopathologiques de plus mauvais pronostic que les groupes S1 et S2 et était significativement à plus haut risque de récurrence. Il n'y avait

cependant pas d'impact sur la survie spécifique ou la survie sans récurrence en analyse multivariée.

L'intégration de ces données à un modèle prédictif de survie ou de récurrence permettait d'en augmenter la spécificité d'environ 1,3%.

La présence de symptômes généraux au diagnostic ne peut être retenue comme un facteur de risque à part entière. Toutefois, ces données encouragent à la réalisation d'un bilan d'extension méticuleux chez les patients porteurs de signes généraux, afin de bien catégoriser ces patients et éventuellement leur proposer une chimiothérapie néo-adjuvante (35).

- Hydronephrose

L'hydronephrose est un facteur de mauvais pronostic pour les patients atteints de carcinomes urothéliaux vésicaux (37-39).

En ce qui concerne les TVEUS, les premières données datent des années 1980 et rapportaient que la non visualisation de l'arbre urinaire, un retard d'excrétion ou la présence d'une hydronephrose sur l'urographie intraveineuse suggéraient fortement le caractère invasif d'une tumeur urétérale (40, 41).

Plusieurs séries de faibles effectifs ont ensuite montré une corrélation statistique entre hydronephrose et agressivité tumorale (stade pT élevé et grade cytologique élevé) (42-44).

En 2011, Messer et al. (45) ont rapporté leurs constatations sur une série de 408 patients atteints de TVEUS dont 223 avaient une hydronephrose préopératoire. Là encore, on retrouve une corrélation entre hydronephrose et agressivité tumorale. L'hydronephrose est définie ici comme un facteur prédictif indépendant de tumeur

infiltrante (\geq pT2), de tumeur localement avancée (\geq pT3 et/ou N+) et de tumeur de haut grade cytologique.

L'hydronéphrose préopératoire constitue donc un excellent indicateur d'agressivité tumorale mais aucune preuve formelle de son impact sur la survie n'a été formulée.

La présence d'une dilatation des cavités pyélocalicielles au diagnostic d'une TVEUS doit orienter le clinicien vers une tumeur invasive et faire se poser la question d'un éventuel traitement néo-adjuvant.

- Localisation tumorale

Les tumeurs pyélo-calicielles sont plus fréquentes que les tumeurs urétérales, mais l'impact pronostique de la localisation tumorale au diagnostic reste indéterminé. En effet, les données de la littérature sont discordantes.

Une série monocentrique de faible effectif a suggéré que la localisation urétérale serait de plus mauvais pronostic (25). Une étude récente, réalisée sur un effectif de 609 patients retrouvait un lien statistique entre localisation tumorale et survie spécifique, survie sans récurrence et survie sans métastase en analyse multivariée. Les tumeurs multifocales avaient le moins bon pronostic à 5 ans avec une survie spécifique de 56,8% contre 68,9% pour les tumeurs urétérales et 86,8% pour les tumeurs pyélocalicielles (46). Ces données sont appuyées par Yafi et al. sur une cohorte du même effectif (47).

A l'inverse, une série européenne incluant 269 patients ne retrouvait pas d'association indépendante entre localisation tumorale et devenir oncologique d'une TVEUS (4). Une série d'effectif plus conséquent de 1249 patients ne retrouvait pas de différence en terme de récurrence ou de survie spécifique entre les tumeurs

urétérales et les tumeurs pyélo-calicielles (48). Ceci était confirmé par Isbarn et al. sur une cohorte de 2824 patients en ce qui concerne la survie spécifique (49). Enfin, Favaretto et al. ne retrouvait pas d'impact pronostique de la localisation tumorale après ajustement des variables anatomopathologiques (50). Il est à l'heure actuelle impossible de conclure formellement sur l'impact pronostique de la localisation tumorale dans les TVEUS.

1.3 Paramètres liés à l'acte chirurgical

- Délai entre diagnostic et traitement chirurgical

Un petit nombre de publications ont étudié l'impact du délai entre diagnostic de la TVEUS et son traitement par NUT. Ceci est bien entendu inspiré des données issues du cancer de vessie où le délai entre diagnostic et traitement est un élément déterminant (51).

Toutefois, la notion de délai dans le cadre des TVEUS s'entend différemment. En effet, le délai correspond ici, le plus souvent, à une phase active où un traitement conservateur par vaporisation laser est effectué. La réalisation de ce traitement sous-entend bien évidemment une sélection des patients, qui sont donc porteurs de tumeurs de faible grade et de petite taille, et engendre inévitablement un biais dans les études où l'on compare des patients à faible risque et des patients tout venants.

Les données de la littérature sur le sujet sont discordantes. En effet, 3 études réalisées sur des échantillons de 121, 240 et 73 patients (52-54) ne retrouvent pas de corrélation statistique entre l'existence d'un délai et l'agressivité des

caractéristiques tumorales anatomopathologiques. Elle ne retrouve pas non plus de lien avec la survie spécifique ou sans récurrence. Dans ces études, le délai est imputable soit à la réalisation d'endoscopie (52, 54) soit à l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante (53). Ces 2 paramètres sont bien entendu à l'origine de biais lors des analyses statistiques.

Plus récemment, Nison et al. ont étudié l'impact de la réalisation d'une urétéroscopie diagnostique avant NUT sur 512 patients. Le délai entre diagnostic et traitement était de 79 jours (pour le groupe urétéroscopie) contre 44 jours (pour le groupe NUT d'emblée). Aucun impact sur les différentes survies n'était retrouvé même dans le sous-groupe des tumeurs infiltrantes (55).

Une seule étude retrouve un lien statistique entre le délai et les caractéristiques tumorales, à savoir un stade pT plus élevé, un grade plus élevé, une architecture tumorale infiltrante et la présence d'embols vasculaires tumoraux (56) mais sans incidence sur la survie spécifique ou sans récurrence.

Toutefois, en ne prenant en compte que les patients ayant des tumeurs infiltrantes (>pT2), le délai entre diagnostic et traitement devient un facteur prédictif de survie spécifique et de survie sans récurrence (56).

Il n'y a donc à l'heure actuelle pas de réel consensus sur l'impact du délai entre diagnostic et traitement. Toutefois, il semblerait que la réalisation de vaporisation laser des tumeurs par urétéroscopie ne présente pas de sur-risque, à condition que les patients soient bien sélectionnés. En cas de suspicion de tumeur infiltrante, un traitement radical doit être proposé dans un délai raisonnable (<1 mois) (57).

- Voie d'abord (laparoscopie versus open)

L'approche laparoscopique de la NUT a longtemps été critiquée du fait d'un risque d'essaimage tumoral potentiel en relation avec le pneumopéritoine. La plupart des études comparant l'approche laparoscopique à l'approche « classique » sont rétrospectives du fait de la rareté des TVEUS.

Toutes les publications concordent cependant sur le fait que le devenir oncologique après chirurgie est comparable (en terme de survie spécifique et survie sans récurrence) sans influence de la voie d'abord, que ce soit par voie laparoscopique transpéritonéale (58-64) ou rétropéritonéale (65, 66).

Un essai randomisé a néanmoins pu être réalisé sur un effectif de 80 patients (67). L'approche laparoscopique était associée à de moindre perte sanguine et à une sortie plus précoce du service hospitalier procurant un net avantage à cette technique. Avec un suivi moyen de 44 mois, les auteurs concluaient à l'absence de différence significative entre ces deux voies d'abord en terme de devenir oncologique. Toutefois, dans le sous-groupe des tumeurs pT3 et de haut grade, ils observaient un bénéfice en terme de survie en faveur de l'approche « classique ».

La coelioscopie semble être la technique de choix pour les TVEUS localisées.

La place de la chirurgie laparoscopique reste encore à définir en ce qui concerne les TVEUS localement avancées.

- Réalisation d'un curage

Le curage ganglionnaire n'est pas effectué systématiquement au cours d'une NUT car il est encore difficile de savoir si cette procédure fournit un avantage de survie.

Bien que certaines études aient retrouvées des taux de survie comparables entre les patients sans envahissement ganglionnaire après curage et les patients n'ayant pas bénéficié de curage (68), il est également prouvé que, chez les patients avec une maladie localement avancée (pT2-T4), la réalisation d'un curage peut donner lieu à un bénéfice de survie (69-71). Kondo et al. ont montré une relation directe entre l'étendue du curage et la survie spécifique (72). Plus récemment, les mêmes auteurs ont montré que l'exhaustivité du curage était un facteur pronostique plus important que le nombre absolu de ganglions lymphatiques obtenu lors du curage (73). Dans une récente étude multi-institutionnelle, Roscigno et al. ont également observé une relation entre le nombre de ganglions prélevés et la survie spécifique chez les patients sans envahissement ganglionnaire. Plus précisément, les auteurs ont suggéré une valeur seuil de huit ganglions par curage pour obtenir un bénéfice sur la survie (74, 75).

Le bénéfice du curage au cours de la NUT a été montré pour les TVEUS localement avancées et doit être effectué chez ces patients (76). En outre, le curage pourrait être curatif pour des envahissements ganglionnaires limités et devrait être réalisée chez ces patients en l'absence de métastases. Ainsi, la réalisation du curage en soi semble avoir un effet pronostique bénéfique. Toutefois, des études prospectives randomisées sont nécessaires pour définir les types de curages les plus adaptés et standardiser la technique et les indications.

Facteur de risque	Commentaires	Niveau de preuve	Nombre d'études
Age	Facteur indépendant de SSp, SSR et SG	3	3
Genre/Ethnie	Pas d'impact du genre ou de l'ethnie sur le pronostic	3	4
BMI	BMI > 30 : facteur indépendant de SSp BMI < 22 : facteur indépendant de SSp (Japon)	3	2
ECOG	Facteur indépendant de SG	3	1
ATCD tumeur vessie	Données discordantes	3	2
Hydronéphrose	Facteur indépendant de tumeur infiltrante (\geq pT2) et de tumeur localement avancée (\geq pT3 et/ou N+)	3	6
Présence de symptômes	Associé à des tumeurs de stade et grade plus élevés	3	2
Localisation	Données contradictoires ne permettant pas une conclusion formelle	3	7
Voie d'abord	Pas d'impact pronostique global. Toutefois, il semblerait que l'approche classique soit de meilleur pronostic pour les tumeurs localement avancées.	2	> 10
Curage	- Bénéfice de survie pour les patients porteurs de tumeurs localement avancées - Valeur seuil de 8 ganglions pour obtenir ce bénéfice	3	8
Délai d'intervention	- Données contradictoires - Délai empirique proposé de 3 mois	3	5

Tableau 3: Facteurs pronostiques pré-opératoires

1.4 Paramètres anatomopathologiques

- Stade pT

Il représente la pierre angulaire de la classification pronostique des patients porteurs de TVEUS. Comme pour les autres tumeurs malignes, les patients atteints de stades pathologiques supérieurs ont un pronostic moins favorable, avec un potentiel métastatique plus important. À ce jour, plusieurs études ont confirmé la valeur pronostique du stade pT chez les patients atteints de TVEUS (5, 25, 77-87). Selon ces études, la survie spécifique à 5 ans serait de plus de 90% chez des patients porteurs de tumeurs pTa/pT1 contre moins de 20% chez les patients porteurs de stade pT4. Le stade pathologique de la tumeur représente à ce jour le meilleur prédicteur de la survie chez les patients atteints de TVEUS et doit toujours être pris en compte pour la décision thérapeutique et le suivi post-opératoire.

- Grade tumoral

Le grade histologique est également un marqueur pronostique robuste pour les TVEUS. Jusqu'en 2004, la classification OMS 1973 était utilisée et celle-ci classait les patients en 3 grades (G1, G2, G3). De nombreuses études ont confirmé le caractère pronostique indépendant de cette classification en ce qui concerne la survie (4, 34, 77, 78, 82, 85). La classification OMS 2004 sépare les patients en 3 groupes différents (bas potentiel de malignité, bas grade et haut grade) et la correspondance entre ces 2 classifications n'est pas parfaite (figure 1). Toutefois, plusieurs études ont validé l'impact pronostique de cette nouvelle classification (5, 80, 83). Le grade a également une valeur pronostique pré-opératoire. Celui-ci est

corrélé au stade et pourrait permettre, en cas d'obtention par biopsie endoscopique, de prédire le stade histopathologique de la maladie. Ainsi les patients porteurs d'une tumeur de grade G3 aurait 66, 2 % de risque que la maladie soit à un stade invasif (\geq pT2) alors qu'en cas de grade 1 ou 2, ce même risque ne serait que de 28,3% (88).

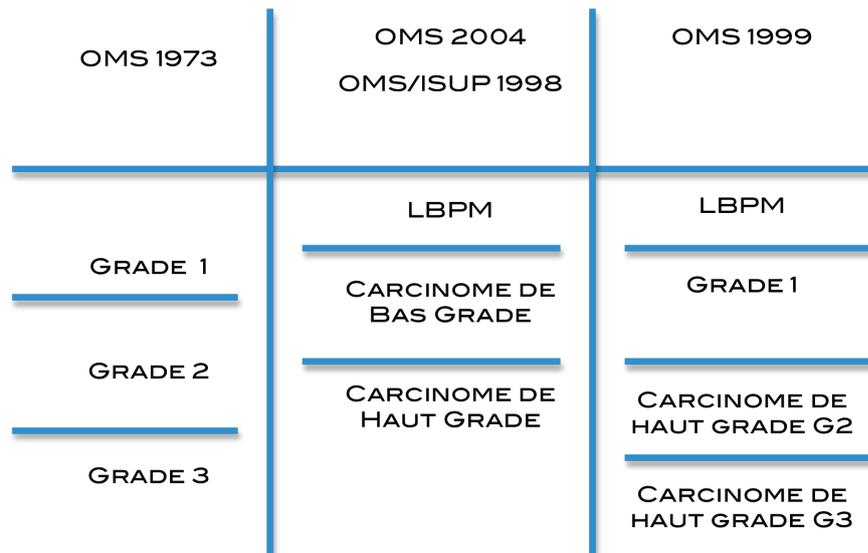


Figure 1 : correspondance entre classification OMS 1973 et 2004

- Stade pN et densité ganglionnaire

L'invasion ganglionnaire ou stade pN+ est un facteur pronostique important pour les TVEUS comme pour tous cancers car c'est un indicateur de la dissémination métastatique régionale. L'invasion ganglionnaire est corrélée au stade pT et pour les TVEUS, 20 à 40% des patients sont diagnostiqués à un stade pN+ (72).

De nombreuses études ont prouvé l'impact pronostique défavorable de l'invasion ganglionnaire sur l'évolution carcinologique des patients atteints de TVEUS (4, 71, 77, 78, 80, 84, 85, 89). Toutes ces études retrouvaient le stade pN comme un facteur péjoratif indépendant de survie spécifique avec en moyenne 30% de survie à 5 ans en cas de stade pN+.

Dans sa grande étude rétrospective multicentrique, le *Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration Group (UTUCCG)* définit la notion de densité ganglionnaire comme étant le nombre de ganglions envahis divisés par le nombre de ganglions prélevés (90). Cette notion avait déjà été appliquée précédemment pour le curage lors des cystectomies et apparaissait alors comme un facteur pronostique indépendant. Pour les localisations au haut appareil, une densité ganglionnaire supérieure ou égale à 30% est un facteur pronostique indépendant en analyses uni et multivariées en terme de survie sans récurrence (SSR) et survie spécifique (SSp) à 5 ans :

- groupe densité nodulaire $\geq 30\%$ vs groupe $<30\%$, SSR= 5% vs 38%
- groupe densité nodulaire $\geq 30\%$ vs groupe $<30\%$, SSp= 30% vs 48%

Comme évoqué plus haut, une standardisation des indications et des zones de curage semble nécessaire à l'amélioration de la prise en charge des TVEUS.

- Embols vasculaires tumoraux (EVT)

Les vaisseaux lymphatiques constituent une voie de passage préférentielle pour la dissémination métastatique de nombreux cancers. L'EVT constitue une étape importante du phénomène métastatique. Par processus embolique, les cellules tumorales envahissent l'espace lympho-vasculaire péri-tumoral, y prolifèrent avant de diffuser dans les premiers relais ganglionnaires. L'existence d' EVT pourrait donc aider à identifier les patients non métastatiques ganglionnaires les plus à risque de récurrence. Plusieurs études monocentriques (87, 91, 92) ont retrouvé une association entre EVT et stade pT et grade cytologique élevés. De plus, l'existence d'EVT est un facteur indépendant de récurrence et de mortalité spécifique. Ces données ont été

confirmés par plusieurs études multicentriques internationales (93, 94) (95) et l'ensemble de la communauté urologique reconnaît l'existence d'EVT comme un facteur pronostique indiscutable et important qui doit figurer de manière systématique sur le compte rendu anatomopathologique.

- Nécrose tumorale

La nécrose tumorale est révélatrice d'un déséquilibre entre croissance tumorale et apport vasculaire. Elle est donc le plus souvent le témoin d'une croissance tumorale rapide dépassant les capacités de néoangiogénèse de l'environnement tumoral (96). Concernant son impact pronostique dans les TVEUS, 3 séries mono-centriques ont montré qu'un pourcentage de nécrose tumorale > 10% était un facteur indépendant péjoratif de survie sans récurrence et survie sans métastase (97, 98) et de survie spécifique (99).

Ces données ont été confirmées par une série multicentrique internationale regroupant 1425 patients, qui retrouvait un lien statistique entre nécrose tumorale et caractéristiques d'agressivité tumorale (stade pT élevé, haut grade, architecture sessile, EVT, CIS associé et stade pN+). De plus, la présence d'une nécrose était un facteur indépendant de survie sans récurrence et de survie spécifique (100). Toutefois, on ne peut conclure de manière catégorique sur l'impact pronostique réel de la nécrose tumorale étant donné les résultats publiés par Seitz et al. sur une cohorte multicentrique de 754 patients où une association entre nécrose tumorale et caractéristiques d'agressivité tumorale était retrouvée mais sans impact sur la survie en analyse multivariée (101).

- Marges chirurgicales

Le statut des marges chirurgicales est un paramètre important à prendre en compte pour de nombreux cancers (102, 103). En ce qui concerne les TVEUS, très peu de données sont disponibles dans la littérature mais les taux de marges positives vont de 4.3 - 8.5% (4, 82, 104, 105). Plusieurs études retrouvent un lien statistique entre statut des marges chirurgicales et survie spécifique en analyse univariée (104-107).

Pour les tumeurs localement avancées (pT3 ou pT4), les marges chirurgicales positives sont un facteur indépendant de récurrence d'après Ku et al. (104). Pour Vassilakopoulou et al., les marges chirurgicales positives sont un facteur indépendant de mortalité globale et de récurrence pour les TVEUS à haut risque (T3,T4, N+ et M+) (106).

Plus récemment, une étude multicentrique de la base collaborative française sur 472 patients retrouvait un lien statistique entre marges chirurgicales positives et des caractéristiques d'agressivité tumorale (stade pT élevé, haut grade et EVT). Le statut des marges était un facteur indépendant de survie sans métastase en analyse multivariée. (108). Pour les localisations urétérales seules, Colin et al. (109) associent la présence de marges positives à une moindre survie sans métastase et sans récurrence en analyse multivariée.

- Multifocalité

Un antécédent de localisation tumorale vésicale, l'existence d'une tumeur vésicale synchrone ou la multifocalité des lésions au sein d'une même VEUS semblent être des facteurs de mauvais pronostic. Ces résultats avaient déjà été évoqués par

Mazeman dans les années 1970 (110).

La multifocalité tumorale s'entend ici comme la présence de 2 localisations urothéliales au moins au sein des voies urinaires. Keeley et al. ont rapporté en premier l'impact pronostique péjoratif de la multifocalité sur la survie sans récurrence (111). Par la suite, 5 études dont 2 multicentriques ont confirmé le rôle pronostique indépendant de ce paramètre sur la survie spécifique (4, 46, 82, 85) (112). Récemment, Chromecki et al. ne retrouvaient ce rôle pronostique indépendant sur la survie que pour les patients porteurs de tumeurs localisées (113).

- Taille tumorale

La taille tumorale est un facteur de mauvais pronostic décrit pour de nombreuses tumeurs (114).

Pour les TVEUS, deux études (114 et 162 patients) rapportent qu'une taille tumorale supérieure ou égale à 3 cm est un facteur de mauvais pronostic indépendant. Ces résultats ont été obtenus pour la survie spécifique (98, 115) et pour la survie sans métastase à 5 ans (98). Dans la série de Simone, tous les patients décédés de leur pathologie urothéliale étaient porteurs d'une tumeur de taille supérieure à 3 cm avec une nécrose intratumorale étendue tandis qu'aucun des patients porteurs d'une tumeur de moins de 3 cm n'a développé de métastase.

De manière similaire, Pieras et al. retrouvaient que les patients porteurs d'une tumeur de plus de 4 cm de diamètre avaient un sur-risque de développer une récurrence vésicale (116). La confirmation de ces données sur de plus grands effectifs est nécessaire avant de conclure définitivement à l'intérêt de ce facteur pronostique facilement obtenu.

- Architecture tumorale

Plusieurs séries multicentriques se sont intéressées à l'impact pronostique de l'architecture tumorale sur la survie des patients atteints de TVEUS. L'architecture sessile apparait comme un facteur pronostique défavorable par rapport à l'architecture papillaire (80, 117, 118). Ces constatations rejoignent celles initialement faites par Langner (119). Ainsi dans l'étude rétrospective du groupe *UTUCCG*, 72,2 % des tumeurs sont de nature papillaire contre 27,8% de nature sessile. Ces dernières formes sont invasives dans 86% et corrélées à des stades et grades tumoraux élevés, à l'envahissement ganglionnaire, à l'EVT et à la présence de CIS. Les tumeurs papillaires ne sont invasives que dans 44% des cas.

La nature sessile de la tumeur est mise en évidence comme facteur pronostique indépendant en terme de survie spécifique (SSp) et survie sans récidence (SSR) à 5 ans :

- dans le groupe tumeurs sessiles, la SSp est de 45% contre 80% dans le groupe tumeurs papillaires
- dans le groupe tumeurs sessiles, la SSR est de 40% contre 77% dans le groupe tumeurs papillaires.

Ces données suggèrent l'importance de ce paramètre en tant que facteur pronostique et celui-ci devrait être mentionné de manière systématique sur les compte-rendus d'anatomopathologie.

- CIS associé

Le carcinome in situ (CIS) isolé des voies excrétrices supérieures est une entité

nosologique rare. Le CIS associé est considéré comme pourvoyeuse de récurrence et de progression tumorale. Pieras et al. ont observé que la présence de CIS associé après NUT était un facteur de risque de récurrence vésicale (116). Ceci a été confirmé par une étude multicentrique où Wheat et al. ont retrouvé ce facteur comme un prédicteur indépendant de survie sans récurrence et de survie spécifique chez les patients porteurs d'une tumeur localisée (120). Plus récemment, Otto et al. ont confirmé ces résultats et observé que la présence de CIS concomitant à la tumeur était associée à une tumeur de plus haut stade et grade (121).

- Variantes morphologiques

La valeur pronostique des variantes morphologiques pour les TVEUS a peu été étudiée. Les 3 variantes les plus souvent décrites sont l'inflexion épidermoïde, la composante sarcomatoïde et la composante micropapillaire.

Inflexion épidermoïde

Elle correspond à la variante morphologique la plus souvent rencontrée (13-40%) (122, 123).

Sa présence était un facteur de mauvais pronostic en analyse univariée pour la survie spécifique, la survie sans récurrence et la survie sans métastase. Elle perdait sa valeur pronostique en multivariée pour Langner et al (119).

Composante sarcomatoïde

La présence d'un contingent sarcomatoïde a également été associée à une évolution clinique défavorable. Un seul article a été retrouvé dans la littérature faisant état

d'une série de 8 patients. Sur ces 8 patients, 7 sont décédés dans les 2 ans et 100% d'entre eux avaient des tumeurs de haut grade au moins pT3 (124).

Composante micropapillaire

Le carcinome urothélial micropapillaire est un rare variant des carcinomes urothéliaux de haut grade avec une fréquence rapportée dans la littérature variant de 0.24-6.03%. (125). Les localisations au haut appareil urinaire sont exceptionnelles. Les fréquences rapportées pour les TVEUS sont de 2.3 – 2.8% (126, 127). Les séries rapportées sont de petite taille (5, 11 et 25 patients) et retrouvent une prédominance masculine et une association forte à la présence de CIS. Cette composante est réputée de mauvais pronostic car découverte chez des patients porteurs de tumeurs invasives (85% de stades T3 ou T4 au diagnostic) (123, 125, 127).

Les données présentées ici sont insuffisantes pour conclure formellement sur l'impact du variant micropapillaire. Toutefois, sa présence doit faire adopter une attitude chirurgicale radicale.

Facteur de risque	Commentaires	Niveau de preuve	Nombre d'études
Stade pT	Facteur pronostique indiscutable	3	> 10
Grade	Facteur pronostique indiscutable	3	10
Stade pN	Facteur pronostique indiscutable	3	9
EVT	Facteur indépendant de SSp et SSR	3	5
Nécrose	- Facteur indépendant de SSp et SSR - Associé à stade pathologique élevé	3	5
Marges	Facteur indépendant de survie sans métastase	3	5
Multifocalité	Facteur indépendant de SSp	3	5
Taille tumorale	Facteur indépendant de SSR	3	3
Architecture	L'architecture sessile est un facteur indépendant de SSp et SSR	3	4
CIS	Facteur indépendant de SSp et SSR	3	3
Variantes	- Effectifs de faible taille - Contingent épidermoïde, micropapillaire ou sarcomatoïde aurait un impact péjoratif sur la survie	3	5

Tableau 4 : Facteurs pronostiques post-opératoires

1.5 Paramètres moléculaires

De nombreuses études se sont intéressées à la valeur pronostique de divers marqueurs moléculaires chez des patients atteints de TVEUS mais le plus souvent dans le cadre de publications mono-centriques sur de petits effectifs.

Les investigations ont porté aussi bien sur des marqueurs tissulaires que génétiques, cytologiques et sanguins et ceux-ci seront respectivement passés en revue.

1.5.1.1 Marqueurs tissulaires

Les recherches ont essentiellement portées sur des protéines jouant un rôle dans l'adhésion cellulaire, la néoangiogénèse, la prolifération cellulaire, l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire (figure 2).

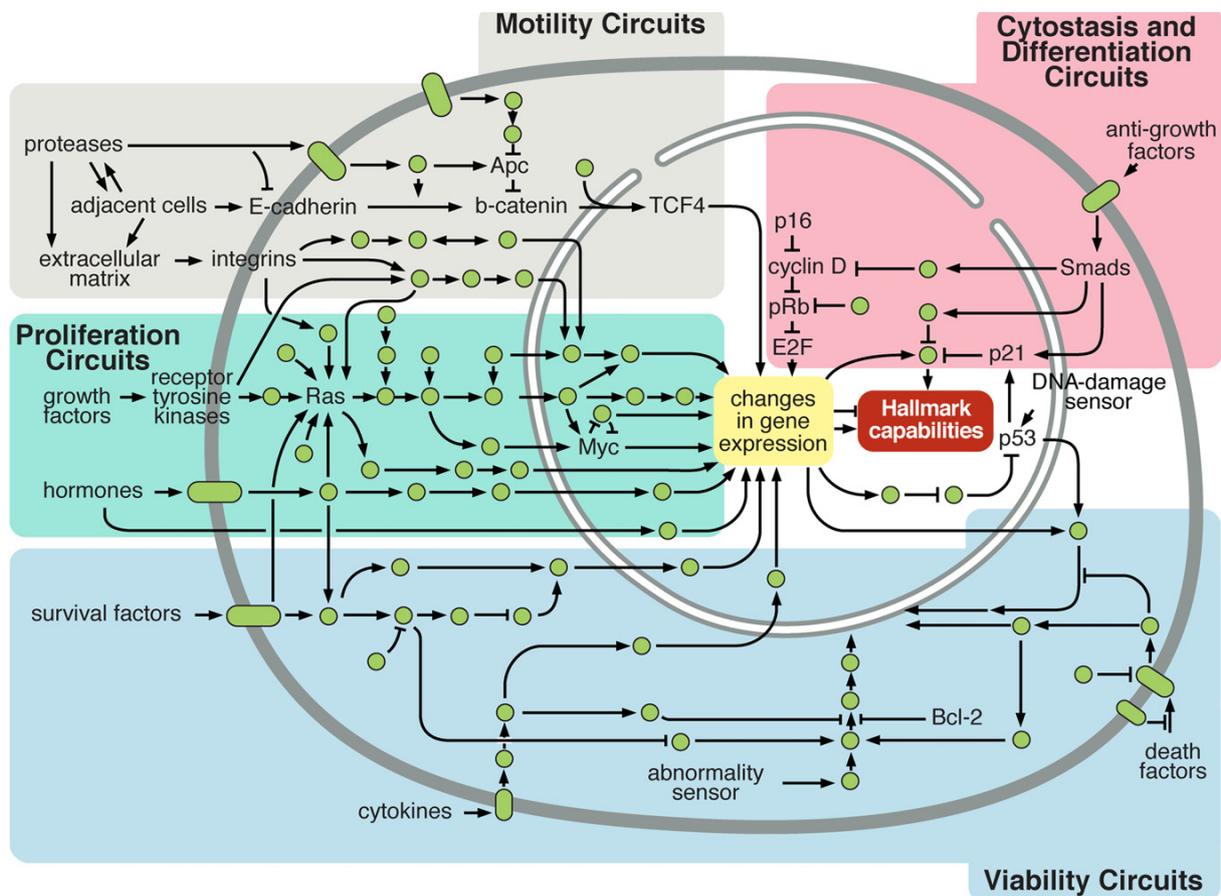


Figure 2 : Réseau de signalisation intracellulaire régulant la carcinogénèse (128)

- Les cadhérines:

Il s'agit d'un récepteur transmembranaire participant aux mécanismes d'adhésion cellulaire et au maintien de l'architecture tissulaire. Cette protéine est exprimée à l'état physiologique dans la plupart des tissus épithéliaux. La perte d'expression de la E-Cadhérine jouerait un rôle important dans la dé-différentiation et l'envahissement tumoral (129).

L'étude de son expression en immunohistochimie au sein des TVEUS a montré une corrélation aux stades et grades tumoraux pour Nakanishi (130). Cet auteur a également démontré en analyse univariée que la perte d'expression de cette protéine était un facteur de mauvais pronostic en terme de survie globale et sans récurrence ce qui a été confirmé par Fromont en analyse multivariée. Aussi l'étude de l'expression de la E-Cadhérine pourrait être plus largement utilisée pour identifier le groupe de tumeurs non invasives à fort potentiel de récurrence (131). Eltz retient la perte d'expression de la E-Cadhérine comme un facteur pronostic indépendant de récurrence et de surmortalité (129).

Plus récemment, Muramaki et al. ont étudié l'impact pronostique de l'expression de la E- et de la N-Cadhérine sur 59 pièces de NUT (132). La perte d'expression de la E-Cadhérine était un facteur péjoratif de survie sans récurrence extra-vésicale en analyse univariée tandis que la surexpression de la N-Cadhérine était un facteur péjoratif indépendant de survie sans récurrence intra- et extra-vésicale en analyse multivariée.

- Le facteur inducteur d'hypoxie (HIF) :

Lors d'une croissance tumorale rapide, la néovascularisation est parfois insuffisante pour les besoins tissulaires rendant tout ou parties de ces tumeurs hypoxiques (97, 99, 133, 134). HIF est alors exprimé en leur sein car sa dégradation dépend d'un système protéique oxygène-dépendant et n'est donc plus assurée en situation d'hypoxie (135). HIF n'est pas détectable dans l'urothélium sain car en présence d'oxygène, cette molécule est détruite en permanence. Il a été mis en évidence une corrélation entre la présence de nécrose et l'accumulation de la sous unité 1α du HIF au sein des carcinomes urothéliaux des VEUS (133, 134).

La présence d'une nécrose tumorale est un facteur pronostique suspecté pour les TVEUS, comme il a déjà été évoqué auparavant.

En immunohistochimie sur pièce opératoire, un haut taux de HIF1- α est corrélé aux stades tumoraux élevés pour Ke mais cette donnée n'est pas retrouvée par Nakanishi. La surexpression de HIF1- α est un facteur de mauvais pronostic en terme de survie spécifique et de survie sans récurrence (129, 133, 134).

- Les télomérases :

Il s'agit d'enzymes ribonucléotidiques ajoutant des séquences répétées d'ADN à l'extrémité (ou télomère) de chaque chromosome pour compenser les problèmes de réplifications liés au vieillissement cellulaire. L'activité des télomérases est majorée au sein des cellules tumorales leur permettant de proliférer indéfiniment sans que leur répllication ne se bloque (129).

Le taux d'activité de ces enzymes est corrélé au taux des composants ARN des

téломérasés (hTR) en hybridation in situ.

Nakanishi a montré que l'expression des hTR était de 98,4% dans les carcinomes urothéliaux des VEUS. Il a retrouvé un taux similaire de détection au sein des cellules urothéliales dysplasiques alors que l'expression dans l'urothélium sain ne se faisait qu'au niveau des cellules basales. Ainsi la recherche d'hTR pourrait servir au diagnostic de telles tumeurs (136).

En analyse uni et multivariée, l'expression des hTR apparaît comme un facteur indépendant de mauvais pronostic en terme de survie globale et sans récurrence. Toutefois, il ne semble pas exister de corrélation avec les données clinicopathologiques (stade, grade, âge) (129, 136).

Nakanishi a publié plus récemment une étude sur l'impact pronostic de l'unité catalytique des téломérasés. Celle-ci ne semble pas avoir de valeur dans ce cadre (137).

- Cavéoline-1 :

La Cavéoline-1 est une protéine impliquée dans le transport intracellulaire, le trafic transmembranaire et la transduction de signal. Un taux inapproprié et variable de cette protéine a été mis en évidence dans différents cancers. Ainsi Cavéoline-1 est sous exprimée dans les cancers de l'ovaire, les adénocarcinomes pulmonaires et mammaires. Ceci évoque un possible rôle « suppresseur de tumeur » pour son gène (138).

Inversement il existe une surexpression de Cavéoline-1 dans les carcinomes rénaux, les adénocarcinomes prostatiques et les tumeurs urothéliales de vessie. Cette surexpression est liée à des stades tumoraux élevés et à un mauvais pronostic.

Une seule étude porte aujourd'hui sur l'activité en immunohistochimie de cette

protéine dans les carcinomes urothéliaux des VEUS. Dans celle-ci, Cho retrouve une immunopositivité de 10,2% au sein des cellules cancéreuses. Cette dernière est corrélée aux stades invasifs mais pas au grade tumoral. La surexpression de Cavéoline-1 apparaît comme un facteur de mauvais pronostic en analyses uni et multivariées en terme de survie spécifique (138).

- Ki-67 :

La protéine Ki-67 est un marqueur de la prolifération tumorale exprimé lors des phases G1, S et G2 du cycle cellulaire. La corrélation entre l'expression de Ki-67 et le pronostic de différents cancers a été démontrée (129). L'index d'expression de cette protéine au niveau tumoral est obtenu par immunohistochimie.

Concernant les carcinomes urothéliaux des VEUS, la présence de Ki-67 est corrélée au stade et grade tumoraux (131, 139-141). Pour Kamijima, il existerait de plus une association à l'EVT (141). En analyse univariée, un haut index d'expression de Ki-67 est facteur de mauvais pronostic en terme de survie spécifique et sans récurrence pour plusieurs auteurs. Ce résultat a été confirmé en analyse multivariée par Kamai (139) puis Jeon (142).

En corrélant l'expression de Ki-67 avec celle de p53, une valeur pronostique supplémentaire semble se dessiner. Ainsi la survie spécifique à 5 ans des tumeurs exprimant fortement Ki-67 et p53 serait de 61% contre 100% en leur absence (140, 141). De même la combinaison d'un bas niveau d'expression de p27 (protéine régulant de manière négative le cycle cellulaire) et de Ki-67 permettrait d'identifier un sous-groupe de patient devant bénéficier d'une intensification thérapeutique (129, 139).

- p27 :

La protéine p27 régule la progression du cycle cellulaire entre la phase G1 et S en inhibant une kinase cycline dépendante nécessaire à ce passage. Le gène codant pour p27 a été considéré comme un potentiel gène suppresseur de tumeur (143). La diminution d'expression de p27 est inversement corrélée aux stades et grades des TVEUS. Les résultats de différentes études restent contradictoires quant à son utilisation en tant que facteur pronostic (131, 139, 143). Une récente revue des facteurs pronostiques moléculaires ne le retient pas comme un facteur pronostique important (129).

- p53 :

Les mutations du gène de p53 sont responsables de la production d'une oncoprotéine détectée en immunohistochimie (la demi-vie de la protéine normale dite p53 sauvage est trop courte pour être dépistée par cette technique). Aussi l'immunoréactivité positive de p53 est-elle considérée comme l'expression d'une mutation du gène. Inversement, il n'existe pas de corrélation parfaite entre l'existence d'une mutation génique et son expression en immuno-histochimie (144).

L'immunoréactivité de p53 au sein des tumeurs du haut appareil urinaire est retrouvée dans environ 40% des cas (avec une surexpression dans environ 20%) (141).

Cette surexpression est corrélée aux stades et grades tumoraux de ces cancers (140). Cependant sa valeur pronostique reste controversée dans la littérature. Rey et Nakanishi ont montré que dans les tumeurs de haut grade ou de stade élevé, la

surexpression de p53 était associée à une meilleure survie (140, 144). Ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres auteurs (131, 141, 145). Pour Kamijima, ces différences seraient dues aux différences de techniques d'immunohistochimie utilisées dans ces séries (141). Une standardisation des moyens de détection et d'interprétation de la surexpression de l'oncoprotéine p53 ou de son gène muté est nécessaire avant d'envisager son utilisation dans la prise en charge de ces cancers. L'impact pronostic de p53 serait plus important en cas d'association à l'index d'expression de Ki-67 : les tumeurs exprimant faiblement p53 et Ki-67 seraient de meilleur pronostic (140, 141).

Une récente revue de littérature ne conclut pas de manière formelle sur l'implication pronostique de p53 dans les TVEUS (146).

- EGFR (HER-1) et HER-2 :

Le récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* » (EGFR) est exprimé de manière normale dans l'urothélium et les cellules basales. En immunohistochimie, des surexpressions de cette protéine ont été associées à la formation tumorale intravésicale dès les stades superficiels (147, 148). Cependant, ces résultats restent controversés (149, 150). Le gène Her2 code pour un récepteur transmembranaire homologue de l'EGFR. Ce gène est surexprimé dans 40% des tumeurs vésicales notamment les tumeurs infiltrantes (67%) mais sa valeur pronostique reste faible (147, 148).

Dans le cas des localisations au haut appareil urinaire, les surexpressions de l'EGFR sont retrouvées dans 55% des cas. Celles-ci sont corrélées aux stades et grades tumoraux élevés ainsi qu'à la présence de métastase(s). Leur présence est associée

de manière significative à des différenciations glandulaires et des métaplasies épidermoïdes réputées radio et chimiorésistantes (149). De même la surexpression de la protéine codée par Her2 est corrélée à la présence d'EVT ainsi qu'aux stades et grades élevés pour Langner et al.(150) et au stade pN+ pour Vershasselt et al. (151).

Cependant comme pour les localisations vésicales, l'EGFR et Her2 ne semblent pas avoir d'intérêt pronostique important en analyse uni et multivariée (149, 150). Par contre ces récepteurs pourraient être une cible thérapeutique de l'Herceptine (Anticorps monoclonal humanisé recombinant bloquant le récepteur codé par Her2) (147, 148).

- Survivin et bcl-2 :

Bcl-2 et survivin sont 2 protéines impliquées dans le phénomène d'apoptose. Les rares études qui se sont intéressées à leurs implications dans la carcinogénèse urothéliale du haut appareil retrouvaient une association avec le stade tumoral mais pas avec les différentes survies (152, 153).

- Ostéopontine :

L'ostéopontine est une glucoprotéine d'adhésion présente dans la plupart des tissus épithéliaux (154). Le complexe ostéopontine/intégrine serait impliqué dans les processus d'invasion et de migration tumorale (155).

Son implication potentielle dans la carcinogénèse est suspectée pour de nombreux

cancers. En ce qui concerne les TVEUS, Ke et al. ont montré qu'une surexpression tissulaire d'ostéopontine n'était pas corrélée aux caractéristiques d'agressivité tumorale. Toutefois, une forte association avec la mortalité spécifique était retrouvée (156). Ces résultats, issus d'une série unique, monocentrique et rétrospective, doivent être interprétés avec précaution.

- Snail :

Snail est un membre de la superfamille des « zinc-finger transcription factors » (157) et serait considéré comme un régulateur clé du phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse qui est à l'origine des EVT (158).

Pour Kosaka et al., une surexpression tissulaire de Snail était corrélée au stade pT, au grade et aux EVT. Il retrouvait également une association significative entre une surexpression de snail et une moindre survie spécifique et survie sans récurrence en analyse multivariée (159).

De manière intéressante, les EVT n'étaient pas retrouvées de manière systématique en cas de surexpression de Snail. Toutefois, les patients EVT-/snail + (72%) avaient une moins bonne survie à 5 ans que les patients EVT-/snail - (92%). De plus, l'inactivation de snail par transfection d'un siRNA in vitro entraînait une perte des capacités d'invasion sur matrigel. Ceci renforce encore l'implication de snail dans le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse et en fait une cible thérapeutique potentielle selon les auteurs.

- CD24 :

Le CD24 est une glycoprotéine de surface jouant un rôle dans la migration cellulaire. Pour les TVEUS, son expression au sein des tissus tumoraux était associée à un stade pT avancé, un grade élevé et à la présence d'EVT. Toutefois, aucune association avec la survie n'était retrouvée (160).

1.5.1.2 *Marqueurs génétiques*

- Statut MSI et protéines du système MMR (Mismatch Repair):

Les mutations au niveau des gènes du système MMR sont à l'origine du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer). Les microsatellites correspondent à des séquences nucléotidiques répétées qui sont très souvent le siège d'erreurs lors de la réplication de l'ADN. Ce sont des séquences le plus souvent mono- ou dinucléotidiques situées en général au niveau de région non codantes du génome. L'instabilité microsatellitaire (phénotype MSI) correspond à des erreurs non réparées au niveau de ses régions qui conduisent à un allongement de celles-ci. La présence d'un phénotype MSI est suspecte d'une mutation au niveau des gènes du système MMR (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) sans pour autant en être spécifique. Les instabilités microsatellites sont retrouvées dans environ 25% des carcinomes urothéliaux sporadiques des VEUS. L'existence d'une mutation de MLH1 augmente d'un facteur 22 le risque de TVEUS par rapport à la population générale (161).

Roupret a montré qu'un statut MSI élevé était un facteur indépendant de bon

pronostic en terme de survie globale. Ceci était d'autant plus important dans le groupe de patients âgés de moins de 71 ans et porteurs d'une TVEUS de stade T2-T3 N0 M0 (162). Pour cet auteur, la présence d'instabilité microsatellite est inversement corrélée au stade de ces tumeurs (T2-T3 vs T4).

Il apparaît aujourd'hui que le phénotype MSI des tumeurs, déterminé par PCR est plus spécifique et d'impact pronostic plus fort que la recherche de perte d'expression des protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6) (129).

- FGFR3 :

Les mutations du « *Fibroblast Growth Factor Receptor 3* » (FGFR3) ont été mises en évidence comme facteur de bon pronostic pour les localisations vésicales. Van Oers a récemment montré qu'il en était de même pour les localisations au haut appareil : la présence de mutations du FGFR3 était associée à des tumeurs de faibles grade et stade, à une meilleure survie spécifique en analyse univariée. Cette dernière corrélation n'était confirmée en analyse multivariée que dans le sous-groupe des tumeurs urétérales. En cas de tumeurs invasives (\geq pT2), la survie spécifique était significativement meilleure en cas d'existence de ces mutations. Par ailleurs, la fréquence de ces dernières au sein des tumeurs du haut appareil était identique à celle retrouvée pour les localisations vésicales (48 vs 46%). Il est à noter que les localisations urétérales sont plus sujettes à ce type de mutations que les localisations pyélo-calicielles (59 vs 39% avec $p=0,02$) (163).

1.5.1.3 *Marqueurs sanguins*

Peu de marqueurs sanguins ont été évalués pour leur valeur pronostique dans les TVEUS. Un taux élevé de CRP a été rapporté comme un facteur indépendant de récurrence tumorale et de mortalité spécifique (164) (165) (166). Dans une étude rétrospective de faible effectif chez des patients traités par NUT, l'hyperleucocytose pré-opératoire était associée à une moindre survie sans récurrence. Concernant la survie spécifique, l'hyperleucocytose et l'augmentation des phosphatases alcalines étaient retrouvés comme étant des facteurs indépendants de mauvais pronostic (86). Plus récemment, un dosage sérique pré-opératoire élevé de fragments de cytokératine 19 (CYFRA 21-1) était retrouvé comme un facteur indépendant de mortalité globale chez les patients porteurs de TVEUS (167). Ces études sont bien entendu préliminaires et le niveau de preuve apporté ici est nettement insuffisant pour se fier en routine à ces marqueurs.

	Marqueurs	Fonction	Détection	Commentaires	Références
Tissulaires	Cadhérine-E	Adhésion cellulaire	IHC	Facteur indépendant de récurrence et de mortalité globale	Fromont et al. 2005
	Snail	Transition épithélio-mésenchymateuse	IHC	Facteur indépendant de récurrence et de mortalité spécifique	Kosaka et al. 2010
	Antigène Ki-67	Prolifération	IHC	Facteur indépendant de récurrence et de mortalité spécifique	Kamai et al. 2000 Jeon et al. 2010
	HIF-1 α	Angiogénèse	IHC	Facteur indépendant de récurrence et de mortalité globale	Nakanishi et al. 2005
	p53	Régulation cycle cellulaire	IHC	Associé à un stade pT élevé et à la récurrence tumorale	Zigeuner et al. 2004
	p63	Régulation cycle cellulaire	IHC	Associé à un stade pT élevé et à la récurrence tumorale	Zigeuner et al. 2004
	Survivin	Apoptose	IHC	Associé à un stade pT élevé	Nakanishi et al. 2002
	Bcl-2	Apoptose	IHC	Associé à un stade pT élevé	Nakanishi et al. 1998
	Telomerase RNA	Maintien intégrité ADN	In situ hybridization	Facteur indépendant de récurrence et de mortalité globale	Nakanishi et al. 1999
	EGFR	Croissance et différenciation cellulaire	IHC	Associé à un stade avancé de la maladie et à une différenciation métaplasique	Leibl et al. 2008
	CD24	Adhésion cellulaire	IHC	Associé à un stade pT et grade cytologique élevé, EVT	Winkler et al. 2007
Génétiques	MLH 1	Maintien intégrité ADN	IHC	22 fois plus de chance de TVEUS si positif	Roupret et al. 2004 Acher et al. 2010 Roupret et al. 2008
	MSI	Maintien intégrité ADN	PCR	Positif chez 16% des TVEUS	Roupret et al. 2004 Roupret et al. 2005 Roupret et al. 2010
	FGFR-3	Différenciation et prolifération cellulaire	PCR	Associé à un faible stade pT et grade et à une meilleure survie spécifique	Van Oers et al. 2009
Sanguins	CRP	Réponse inflammatoire	ELISA	Facteur indépendant de récurrence et de mortalité spécifique	Saito et al. 2007 Obata et al. 2012 Stein et al. 2013
	Leucocytes	Réponse inflammatoire	ELISA	Associé à la mortalité spécifique	Lehmann et al. 2007
	PAL	Activité hydrolase	ELISA	Associé à la mortalité spécifique	Lehmann et al. 2007
	CYFRA 21-1	Maintien intégrité cellulaire	ELISA	Associé à la mortalité globale	Suyama et al. 2011

Tableau 5: Marqueurs moléculaires potentiels de TVEUS

MSI: instabilité des microsatellites; PAL: phosphatase alcaline; IHC: immunohistochimie; FISH: fluorescence in situ hybridization; PCR: polymérase chain reaction

Annexe 2 : Nomogrammes prédictifs

Tous les paramètres clinico-pathologiques décrits auparavant présentent des niveaux de preuve très différents et tous ne peuvent être utilisés en pratique clinique à l'heure actuelle. Il est donc impossible à ce jour et à partir de ces données prises séparément de prédire de manière adéquate le risque individuel de chaque patient afin de déterminer la conduite à tenir la plus appropriée.

Certains auteurs ont donc développé des nomogrammes combinant certaines variables citées précédemment afin de pouvoir estimer :

- en préopératoire, le risque de pathologie localisée ou localement avancée
- en post-opératoire, le risque de mortalité

2.1 Nomogrammes préopératoires

A l'heure actuelle, les décisions thérapeutiques sont basées sur la capacité du clinicien à prédire le risque évolutif individuel de la pathologie de chaque patient. Toutefois, cette démarche est clairement limitée par des biais majeurs à la fois objectifs et subjectifs. De plus, les techniques d'imagerie actuelles sont peu performantes pour déterminer le stade pathologique d'une lésion (168).

De ce fait, des outils statistiques, prédictifs et pronostiques, ont été développés pour aider le clinicien dans son estimation du risque lié à la pathologie.

L'estimation du stade pT serait d'une aide considérable pour la décision thérapeutique, aussi bien pour décider d'une chimiothérapie néoadjuvante que pour orienter sur l'intérêt et l'extension du curage ganglionnaire. Le grade histologique de

la biopsie est un facteur prédictif important dans cette indication. En effet, une biopsie retrouvant du bas grade est associée à plus de 90% de TVEUS de faible stade pathologique alors qu'une biopsie retrouvant du haut grade est associée à 66% de chance d'avoir un stade pathologique élevé (88, 111).

La combinaison d'autres facteurs cliniques disponibles en préopératoires devrait permettre d'augmenter les performances de prédiction de tels outils.

Margulis et al. ont développé un nomogramme basé sur des critères cliniques (grade biopsique, architecture tumorale et localisation) afin d'estimer la probabilité de pathologie localement avancée (169). Leur outil présentait une précision de 76.7%.

De même, Favaretto et al. ont développé un outil pour prédire le caractère invasif ou localement avancé des TVEUS basé sur les critères d'imagerie et les données de l'urétéroscopie, notamment le grade biopsique (170). Cet outil prédisait le caractère infiltrant avec 71% de précision et le caractère localement avancé avec 70% de précision.

Ces outils n'ont toutefois pas bénéficié de validation externe et ne sont donc pas encore utilisables en pratique clinique. A noter qu'aucun paramètre moléculaire n'a encore été intégré à ces nomogrammes à la différence d'autres pathologies comme le cancer du colon avec le statut K-ras et le cancer du sein avec le statut HER2.

2.2 Nomogrammes post-opératoires

La capacité de prédire de manière individuelle le risque de mortalité des TVEUS est le passage obligatoire afin de pouvoir constituer une classification des tumeurs en fonction de leur risque.

Jeldres et al. ont développé un nomogramme basé sur l'âge, le stade pT, le stade pN et le grade tumoral afin de prédire la mortalité à 5 ans. Après validation externe, celui-ci présentait une précision de 75.4%. Toutefois, celui-ci ne paraît pas utilisable en pratique clinique car le grade tumoral est divisé en 4 stades contrairement à la classification WHO 2004 utilisée de manière consensuelle actuellement (171).

Plus récemment, 3 autres nomogrammes ont été élaborés. Cha et al., en utilisant en plus l'ILV et l'architecture tumorale, obtiennent une précision de 76.8% pour la survie sans récurrence et 81.5% pour la survie spécifique (172). Yates et al. ont également élaboré un outil basé sur l'âge, le stade pT et pN, le grade et la localisation pour prédire la survie spécifique à 3 et 5 ans. Celui-ci présente une précision de 78% (173). Enfin, Roupret et al. ont élaboré un nomogramme prédictif de la survie spécifique sur une volumineuse cohorte de 3387 patients en réunissant les données des bases française et internationale. Leur outil utilisait l'âge, le stade pT et pN, l'EVT et l'architecture tumorale. Après validation externe sur une cohorte dédiée, leur outil présentait une précision de 80% (174).

Jeldres et al. ont également développé un outil prédictif de la mortalité péri-opératoire à 90 jours après NUT qui possède une précision de 73.4% (175).

Toutefois, la plupart de ces outils ont été développés sur la base de données North American Cancer Registry et nécessitent d'être validés sur des populations différentes.

Bibliographie des annexes 1 et 2

1. Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, Morin V, Stindel E, Doucet L, et al. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. *Eur Urol.* [Comparative Study Multicenter Study]. 2007 Apr;51(4):980-7.
2. Chamie K, Hu B, Devere White RW, Ellison LM. Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJU Int.* 2008 Aug;102(3):284-90.
3. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Ishikawa S, Kubota K, et al. The role of lymph-node dissection in the treatment of upper urinary tract cancer: a multi-institutional study. *BJU Int.* [Multicenter Study]. 2008 Aug 5;102(5):576-80.
4. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer.* [Multicenter Study]. 2007 Oct 15;110(8):1715-22.
5. 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.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Nov;54(5):1127-34.
6. 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.* [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010 Jun;105(12):1672-7.
7. Yap SA, Schupp CW, Chamie K, Evans CP, Koppie TM. Effect of age on transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: presentation, treatment, and outcomes. *Urology.* 2011 Jul;78(1):87-92.
8. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2011 Aug;29(4):473-80.
9. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izzarugaza I, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCaRE-4 data. *European journal of cancer.* [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Apr;45(6):1017-27.
10. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jan 1;115(1):68-74.
11. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.* [Review]. 2010 Feb;105(3):300-8.
12. Fernandez 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.* [Multicenter Study]. 2009 Jan;73(1):142-6.
13. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus 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.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;75(2):321-7.

14. 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 Aug;29(4):481-6.
15. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, Margulis V, Walton TJ, Roscigno M, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8b):E304-E9.
16. Results SEaE. Incidence and mortality by race/ethnicity. 2011.
17. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, Lotan Y, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2011 Jul;186(1):66-72.
18. Inamoto T, Komura K, Watsuji T, Azuma H. Specific body mass index cut-off value in relation to survival of patients with upper urinary tract urothelial carcinomas. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology.* 2011 Jul 8.
19. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* [Clinical Trial Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Sep;18(17):3068-77.
20. Ecke TD, Gerullis H, Bartel P, Koch S, Ruttloff J. Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as combined adjuvant approach in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Minerva Urol Nefrol.* 2009 Sep;61(3):249-56.
21. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, Chromecki TF, Ficarra V, Fritsche HM, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int.* 2011 Aug 24.
22. Berod AA, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Audouin M, Adam E, 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.* [Comparative Study]. 2012 Dec;110(11 Pt C):E1035-40.
23. Wang P, Luo JD, Wu WF, Wang S, Cai SL, Shen BH, et al. Multiple factor analysis of metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after radical cystectomy. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Jul;40(7):979-84.
24. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):1035-9; discussion 9.
25. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, Sahin A, Erkan I, Ozen H. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):48-52.
26. Pignot G, Colin P, Zerbib M, Audenet F, Soulie M, Hurel S, et al. Influence of previous or synchronous bladder cancer on oncologic outcomes after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2013 Feb 8.
27. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, Wood CG, Sagalowsky AI, Zigeuner R, et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Apr;77(4):861-6.

28. 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.* [Review]. 2009 Nov;104(10):1436-40.
29. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, Ostroff JS, Shariat SF, Bochner BH, et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2012 May 29.
30. Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdaie B, Raman JD, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2013 Jun;63(6):1082-90.
31. Rink M, Xylinas E, Trinh QD, Lotan Y, Margulis V, Raman JD, et al. Gender-specific effect of smoking on upper tract urothelial carcinoma outcomes. *BJU Int.* 2013 Mar 6.
32. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* [Comparative Study]. 2003 Aug;44(2):226-32.
33. Kawata N, Nagane Y, Yamaguchi K, Ichinose T, Hirakata H, Takahashi S. How do symptoms have an impact on the prognosis of renal cell carcinoma? *Int J Urol.* 2008 Apr;15(4):299-303.
34. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer.* 2009 Jul 1;115(13):2853-62.
35. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky 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.* 2011 Nov;29(6):716-23.
36. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol.* [Multicenter Study Validation Studies]. 2004 Sep;172(3):858-62.
37. Lin HY, Wang SZ, Chen JX, Chen LW, Xiao J. The prognostic value of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. *Urologia.* 2011 Jan-Mar;78(1):17-21.
38. Kim DS, Cho KS, Lee YH, Cho NH, Oh YT, Hong SJ. High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2010 Mar;25(3):369-73.
39. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, Bahnson RR. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol.* 2009 Sep-Oct;27(5):491-5.
40. McCarron JP, Mills C, Vaughn ED, Jr. Tumors of the renal pelvis and ureter: current concepts and management. *Seminars in urology.* 1983 Feb;1(1):75-81.
41. Chung HJ, Chen KK, Lin AT, Chang YH, Wu HH, Hsu TH, et al. Is renal function at the tumor side a prognostic factor in ureteral transitional cell carcinoma? *Urologia internationalis.* [Comparative Study]. 1997;59(3):166-9.
42. 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.* [Multicenter Study]. 2011 Jan-Feb;29(1):27-32.
43. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2011 May;185(5):1621-6.

44. Cho KS, Hong SJ, Cho NH, Choi YD. Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007 Oct;70(4):662-6.
45. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2011 Sep 7.
46. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, 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 Jun 7.
47. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, 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*. 2011 Dec 16.
48. 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 Jun;57(6):1072-9.
49. 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*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Nov;182(5):2177-81.
50. 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 Oct;58(4):574-80.
51. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Mar 1;115(5):988-96.
52. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS. Long-term Outcomes of Immediate Versus Delayed Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Endourol*. 2011 Aug 31.
53. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, Wood CG, Matin SF, Dinney CP, et al. Upper tract urothelial carcinoma: Impact of time to surgery. *Urol Oncol*. 2010 Sep 23.
54. Boorjian S, Ng C, Munver R, Palese MA, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, et al. Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology*. [Comparative Study]. 2005 Aug;66(2):283-7.
55. Nison L, Roupret M, Bozzini G, Ouzzane A, Audenet F, Pignot G, et al. The oncologic impact of a delay between diagnosis and radical nephroureterectomy due to diagnostic ureteroscopy in upper urinary tract urothelial carcinomas: results from a large collaborative database. *World J Urol*. 2012 Oct 16.
56. 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*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010 Mar;105(6):812-7.
57. Bourgade V, Drouin SJ, Yates DR, Parra J, Bitker MO, Cussenot O, et al. Impact of the length of time between diagnosis and surgical removal of urologic neoplasms on survival. *World J Urol*. 2013 Mar 2.

58. Walton TJ, Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, Fritsche HM, Artibani W, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int.* [Comparative Study Evaluation Studies Multicenter Study]. 2011 Aug;108(3):406-12.
59. Stewart GD, Humphries KJ, Cutress ML, Riddick AC, McNeill SA, Tolley DA. Long-term comparative outcomes of open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial-cell carcinoma after a median follow-up of 13 years*. *J Endourol.* 2011 Aug;25(8):1329-35.
60. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, 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.* 2011 Jun 21.
61. 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.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Nov;58(5):645-51.
62. Waldert M, Remzi M, Klingler HC, Mueller L, Marberger M. The oncological results of laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell cancer are equal to those of open nephroureterectomy. *BJU Int.* [Comparative Study]. 2009 Jan;103(1):66-70.
63. Roupret M, Smyth G, Irani J, Guy L, Davin JL, Saint F, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol.* [Review]. 2009 Feb;27(1):81-8.
64. 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.* [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jul;56(1):1-9.
65. Liapis D, de la Taille A, Ploussard G, Robert G, Bastien L, Hoznek A, et al. Analysis of complications from 600 retroperitoneoscopic procedures of the upper urinary tract during the last 10 years. *World J Urol.* 2008 Dec;26(6):523-30.
66. Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, Seth A. Retroperitoneal nephroureterectomy with excision of cuff of the bladder for upper urinary tract transitional cell carcinoma: comparison of laparoscopic and open surgery with long-term follow-up. *World J Urol.* [Comparative Study]. 2008 Aug;26(4):381-6.
67. 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.* [Comparative Study Randomized Controlled Trial]. 2009 Sep;56(3):520-6.
68. Ouzzane A, Colin P, Ghoneim TP, Zerbib M, De La Taille A, Audenet F, et al. The impact of lymph node status and features on oncological outcomes in urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UTUC) treated by nephroureterectomy. *World J Urol.* 2013 Feb;31(1):189-97.
69. Brausi MA, Gavioli M, De Luca G, Verrini G, Peracchia G, Simonini G, et al. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLD) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. *Eur Urol.* 2007 Nov;52(5):1414-8.
70. Burger M, Shariat SF, Fritsche HM, Martinez-Salamanca JI, Matsumoto K, Chromecki TF, et al. No overt influence of lymphadenectomy on cancer-specific

survival in organ-confined versus locally advanced upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy: a retrospective international, multi-institutional study. *World J Urol.* 2011 Aug;29(4):465-72.

71. 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.* [Multicenter Study]. 2009 Jun;181(6):2482-9.

72. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1212-7; discussion 7.

73. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Iizuka J, Nakazawa H, Ito F, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol.* 2010 Oct;17(10):848-54.

74. Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewicz P, Suardi N, et al. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology.* [Multicenter Study]. 2009 Nov;74(5):1070-4.

75. 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.* [Multicenter Study]. 2009 Sep;56(3):512-8.

76. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol.* [Review]. 2011 Oct;60(4):776-83.

77. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Sun M, Shariat SF, Alasker A, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *European journal of cancer.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec;45(18):3291-7.

78. Park J, Ha SH, Min GE, Song C, Hong B, Hong JH, et al. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):894-9.

79. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayr I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol.* [Comparative Study]. 2006 Feb;19(2):272-9.

80. 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 Mar 15;115(6):1224-33.

81. Bolenz C, Fernandez MI, Trojan L, Herrmann E, Becker A, Weiss C, et al. Lymphovascular invasion and pathologic tumor stage are significant outcome predictors for patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2008 Aug;72(2):364-9.

82. 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.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Dec;98(6):1176-80.

83. Li WM, Li CC, Ke HL, Wu WJ, Huang CN, Huang CH. The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol.* 2009 Aug;182(2):451-8; discussion 8.

84. Rabbani F, Perrotti M, Russo P, Herr HW. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):94-100.
85. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol*. [Multicenter Study]. 2009 Jun;55(6):1397-407.
86. 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 May;51(5):1281-8.
87. 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 Feb;75(2):328-32.
88. Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CP, Grossman HB, Pettaway CA, et al. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy. *Urology*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2007 Aug;70(2):252-6.
89. 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*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jan;75(1):118-24.
90. Bolenz C, Shariat SF, Fernandez MI, Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P, et al. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density. *BJU Int*. [Multicenter Study]. 2009 Feb;103(3):302-6.
91. Bolenz C, Fernandez MI, Trojan L, Hoffmann K, Herrmann E, Steidler A, et al. Lymphangiogenesis occurs in upper tract urothelial carcinoma and correlates with lymphatic tumour dissemination and poor prognosis. *BJU Int*. 2009 Apr;103(8):1040-6.
92. Lin WC, Hu FC, Chung SD, Chueh SC, Pu YS, Huang KH. The role of lymphovascular invasion in predicting the prognosis of clinically localized upper tract urothelial carcinoma (pT1-3cN0M0). *J Urol*. 2008 Sep;180(3):879-84; discussion 84-5.
93. 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*. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb 1;27(4):612-8.
94. 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*. [Validation Studies]. 2010 Jun;57(6):1064-71.
95. Hurel S, Roupret M, Ouzzane A, Rozet F, Xylinas E, Zerbib M, et al. Impact of lymphovascular invasion on oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 2013 Apr 12.
96. Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Muller S, Waller DA, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Nov;124(5):1916-23.

97. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Leibl S, Rehak P, Zigeuner R. Tumor necrosis as prognostic indicator in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):910-3; discussion 3-4.
98. Simone G, Papalia R, Loreto A, Leonardo C, Sentinelli S, Gallucci M. Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2009 Apr;103(8):1052-7.
99. Lee SE, Hong SK, Han BK, Yu JH, Han JH, Jeong SJ, et al. Prognostic significance of tumor necrosis in primary transitional cell carcinoma of upper urinary tract. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Jan;37(1):49-55.
100. 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*. [Multicenter Study]. 2010 Apr;57(4):575-81.
101. 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*. [Multicenter Study Validation Studies]. 2010 Nov;184(5):1895-900.
102. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1043-52.
103. Wu ZY, Wan J, Zhao G, Peng L, Du JL, Yao Y, et al. Risk factors for local recurrence of middle and lower rectal carcinoma after curative resection. *World J Gastroenterol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Aug 14;14(30):4805-9.
104. Ku JH, Choi WS, Kwak C, Kim HH. Bladder cancer after nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Oncol*. 2011 Jul-Aug;29(4):383-7.
105. 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*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Oct;76(4):895-901.
106. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): Results From a Large Multicenter Collaborative Study. *Cancer*. 2011 Jun 2.
107. 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 Dec;28(12):1545-52.
108. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, Francois A, Pignot G, Arvin-Berod A, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol*. [Multicenter Study]. 2012 Oct;19(11):3613-20.
109. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, 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 Mar 6.
110. Mazeman E. [Tumors of the upper excretory urinary tract]. *Rev Prat*. 1984 Sep 21;34(41):2223-30.
111. Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol*. [Clinical Trial

Comparative Study]. 1997 Jan;157(1):33-7.

112. Williams AK, Kassouf W, Chin J, Rendon R, Jacobsen N, Fairey A, et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2013 Feb 13.

113. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Margulis V, Novara G, Scherr DS, et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):245-53.

114. Adamy A, Chong KT, Chade D, Costaras J, Russo G, Kaag MG, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *J Urol*. [Comparative Study]. 2011 Feb;185(2):433-8.

115. Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, Micic S, Hadzi-Djokic J, Vuksanovic A, et al. Survival of patients with transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis in Balkan endemic nephropathy and non-endemic areas of Serbia. *BJU Int*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jun;99(6):1357-62.

116. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Piza 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 Nov;106(9):1319-23.

117. 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*. [Multicenter Study]. 2009 Feb;103(3):307-11.

118. Fritsche HM, Novara G, Burger M, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2010 Oct 6.

119. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Zigeuner R. Patterns of invasion and histological growth as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch*. 2006 May;448(5):604-11.

120. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., Lotan Y, Remzi M, Margulis V, 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 May 5.

121. Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol*. 2011 Aug;29(4):487-94.

122. Eble JN. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: Tumors of the urinary System and Male Genital Organs. IARCC Press. 2004.

123. Perez-Montiel D, Hes O, Michal M, Suster S. Micropapillary urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Clinicopathologic study of five cases. *Am J Clin Pathol*. [Case Reports]. 2006 Jul;126(1):86-92.

124. Wang X, MacLennan GT, Zhang S, Montironi R, Lopez-Beltran A, Tan PH, et al. Sarcomatoid carcinoma of the upper urinary tract: clinical outcome and molecular characterization. *Hum Pathol*. 2009 Feb;40(2):211-7.

125. Munakata S, Tahara H, Kojima K, Kishimoto T. Micropapillary urothelial carcinoma of the renal pelvis: report of a case and review of the literature. *Med Sci Monit*. [Case Reports Review]. 2007 Apr;13(4):CS47-52.

126. Guo CC, Tamboli P, Czerniak B. Micropapillary variant of urothelial carcinoma in the upper urinary tract: a clinicopathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med. [Case Reports]*. 2009 Jan;133(1):62-6.
127. Holmang S, Thomsen J, Johansson SL. Micropapillary carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 2006 Feb;175(2):463-6; discussion 6-7.
128. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
129. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Roupret M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int. [Review]*. 2008 Aug 5;102(5):532-5.
130. Nakanishi K, Kawai T, Torikata C, Aurues T, Ikeda T. E-cadherin expression in upper-urinary-tract carcinoma. *Int J Cancer. [Comparative Study]*. 1997 Aug 22;74(4):446-9.
131. Fromont G, Roupret M, Amira N, Sibony M, Vallancien G, Validire P, et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol*. 2005 Nov;48(5):764-70.
132. Muramaki M, Miyake H, Terakawa T, Kusuda Y, Fujisawa M. Expression profile of E-cadherin and N-cadherin in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease recurrence in patients undergoing nephroureterectomy. *Urology*. 2011 Dec;78(6):1443 e7-12.
133. Nakanishi K, Hiroi S, Tominaga S, Aida S, Kasamatsu H, Matsuyama S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha protein predicts survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Clin Cancer Res*. 2005 Apr 1;11(7):2583-90.
134. Ke HL, Wei YC, Yang SF, Li CC, Wu DC, Huang CH, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha predicts an unfavorable outcome in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Urol*. 2008 Mar;15(3):200-5.
135. Bruick RK, McKnight SL. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*. 2001 Nov 9;294(5545):1337-40.
136. Nakanishi K, Kawai T, Hiroi S, Kumaki F, Torikata C, Aurues T, et al. Expression of telomerase mRNA component (hTR) in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*. 1999 Nov 15;86(10):2109-16.
137. Nakanishi K, Hiroi S, Kawai T, Aida S, Kasamatsu H, Aurues T, et al. Expression of telomerase catalytic subunit (hTERT) mRNA does not predict survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol*. 2001 Nov;14(11):1073-8.
138. Cho DS, Yim H, Cho KS, Hong SJ, Cho NH, Kim SI, et al. Impact of caveolin-1 expression on the prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Korean Med Sci*. 2008 Apr;23(2):296-301.
139. Kamai T, Takagi K, Asami H, Ito Y, Arai K, Yoshida KI. Prognostic significance of p27Kip1 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *BJU Int*. 2000 Jul;86(1):14-9.
140. Rey A, Lara PC, Redondo E, Valdes E, Apolinario R. Overexpression of p53 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Relation to tumor proliferation and survival. *Cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 1997 Jun 1;79(11):2178-85.
141. Kamijima S, Tobe T, Suyama T, Ueda T, Igarashi T, Ichikawa T, et al. The prognostic value of p53, Ki-67 and matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in

- transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Urol*. 2005 Nov;12(11):941-7.
142. Jeon HG, Jeong IG, Bae J, Lee JW, Won JK, Paik JH, et al. Expression of Ki-67 and COX-2 in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urology*. [Comparative Study]. 2010 Aug;76(2):513 e7-12.
143. Nakanishi K, Kawai T, Aida S, Kasamatsu H, Aurues T, Ikeda T. Expression of p27(Kip1) protein in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol*. 2001 May;14(5):371-6.
144. Nakanishi K, Kawai T, Torikata C. Immunohistochemical evaluation of p53 oncoprotein in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Hum Pathol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Dec;27(12):1336-40.
145. Zigeuner R, Tsybrovskyy O, Ratschek M, Rehak P, Lipsky K, Langner C. Prognostic impact of p63 and p53 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1079-83.
146. Mitchell S, Mayer E, Patel A. Expression of p53 in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2011 Sep;8(9):516-22.
147. Chopin D, Cappellen D, Fradvanyi F, Gattegno B. [Fundamental bases of urothelial carcinogenesis]. *Prog Urol*. [Review]. 2001 Nov;11(5):879-924.
148. Cussenot O, Fournier G. [Genetics and urology]. *Prog Urol*. 2000 Nov;10(5):681-1097.
149. Leibl S, Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. EGFR expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease progression and metaplastic morphology. *Apmis*. 2008 Jan;116(1):27-32.
150. Langner C, Gross C, Rehak P, Ratschek M, Ruschoff J, Zigeuner R. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract transitional cell carcinoma: systematic analysis applying tissue microarray technique. *Urology*. 2005 Jan;65(1):176-80.
151. Vershasselt-crinquette M. CP, Ouzzane A., Gnemmi V., Robin YV., Aubert S., Villers A., Leroy X. Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: A study using dual-color in situ hybridization and immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011;00(00).
152. Nakanishi K, Tominaga S, Kawai T, Torikata C, Aurues T, Ikeda T. Expression of bcl-2 oncoprotein in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch*. 1998 May;432(5):445-50.
153. Nakanishi K, Tominaga S, Hiroi S, Kawai T, Aida S, Kasamatsu H, et al. Expression of survivin does not predict survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch*. 2002 Dec;441(6):559-63.
154. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Feb;16(2):79-87.
155. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res*. [Review]. 2004 Oct;121(2):228-41.
156. Ke HL, Chang LL, Yang SF, Lin HH, Li CC, Wu DC, et al. Osteopontin overexpression predicts poor prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Nov;29(6):703-9.
157. Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2002 Mar;3(3):155-66.
158. Guaita S, Puig I, Franci C, Garrido M, Dominguez D, Batlle E, et al. Snail induction of epithelial to mesenchymal transition in tumor cells is accompanied by

- MUC1 repression and ZEB1 expression. *J Biol Chem.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Oct 18;277(42):39209-16.
159. Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, Miyajima A, Shirotake S, Ishida M, et al. Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. *Clin Cancer Res.* [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec 1;16(23):5814-23.
160. Winkler A, Zigeuner R, Rehak P, Hutterer G, Chromecki T, Langner C. CD24 expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract correlates with tumour progression. *Virchows Arch.* 2007 Jan;450(1):59-64.
161. Roupret 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.* [Review]. 2008 Dec;54(6):1226-36.
162. Roupret M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2005 Jun;65(6):1233-7.
163. van Oers JM, Zwarthoff EC, Rehman I, Azzouzi AR, Cussenot O, Meuth M, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumours. *Eur Urol.* 2009 Mar;55(3):650-7.
164. Saito K, Kawakami S, Ohtsuka Y, Fujii Y, Masuda H, Kumagai J, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *BJU Int.* 2007 Aug;100(2):269-73.
165. Stein B, Schrader AJ, Wegener G, Seidel C, Kuczyk MA, Steffens S. Preoperative serum C-reactive protein: a prognostic marker in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *BMC Cancer.* 2013;13:101.
166. Obata J, Kikuchi E, Tanaka N, Matsumoto K, Hayakawa N, Ide H, et al. C-reactive protein: A biomarker of survival in patients with localized upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Urol Oncol.* 2012 Nov 8.
167. Suyama T, Nakajima K, Kanbe S, Tanaka N, Hara H, Ishii N. Prognostic significance of preoperative serum CYFRA 21-1 in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2011 Jan;18(1):43-7.
168. Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* [Comparative Study]. 2000 Dec 20;56(6):930-4.
169. 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 Aug;184(2):453-8.
170. Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, Godoy G, Chade DC, Kaag M, 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.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Jan;109(1):77-82.
171. Jeldres C, Sun M, Lughezzani G, Isbarn H, Shariat SF, Widmer H, et al. Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer.* [Comparative Study]. 2010 Aug 15;116(16):3774-84.
172. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromecki TF, Scherr DS, et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):818-25.

173. Yates DR, Hupertan V, Colin P, Ouzzane A, Descazeaud A, Long JA, et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer*. 2012 Mar 13;106(6):1083-8.
174. Roupret M, Hupertan V, Seisen T, Colin P, Xylinas E, Yates DR, 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 May;189(5):1662-9.
175. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, Lughezzani G, Budaus L, Alasker A, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;75(2):315-20.

Annexe 3 : Article original

World J Urol
DOI 10.1007/s00345-012-0964-4

TOPIC PAPER

Influence of preoperative hydronephrosis on the outcome of urothelial carcinoma of the upper urinary tract after nephroureterectomy: the results from a multi-institutional French cohort

G. Bozzini · L. Nison · P. Colin · A. Ouzzane · D. R. Yates · F. Audenet · G. Pignot · A. Arvin-Berod · O. Merigot · L. Guy · J. Irani · F. Saint · S. Gardic · P. Gres · F. Rozet · Y. Neuzillet · A. Ruffion · M. Roupret

Received: 14 August 2012 / Accepted: 24 September 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract

Objectives Recent publications have assessed the prognostic significance of hydronephrosis in the outcome of upper tract urothelial carcinoma (UUT-UC). Our study sought to determine the prognostic impact of hydronephrosis on UUT-UC survival and its relationship to the clinicopathological features.

Materials and methods A retrospective, multi-institutional French study was conducted on 401 patients who underwent radical nephroureterectomy for non-metastatic

UUT-UC. Hydronephrotic status was determined using preoperative imaging reports. Univariate and multivariate analyses were conducted to identify factors associated with survival.

Results Preoperative hydronephrosis was present in 74 patients. Median follow-up was 26 months. Hydronephrosis was associated only with ureteral localisation ($p < 0.001$). No difference was observed in 5-year cancer-specific survival (CSS) between the hydronephrosis group (80.1 %) and the no hydronephrosis group (83.6 %)

G. Bozzini · L. Nison · P. Colin (✉) · A. Ouzzane
Academic Department of Urology, CHRU Lille,
Lille Nord de France University, Lille, France
e-mail: pierre_colin@msn.com

G. Bozzini
e-mail: bozzini_gregory@yahoo.fr

D. R. Yates · F. Audenet · M. Roupret
Academic Department of Urology, La Pitié-Salpêtrière Hospital,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine
Pierre et Marie Curie, University Paris VI, Paris, France

G. Pignot
Academic Department of Urology, Cochin Hospital,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, René Descartes
University, Paris, France

A. Arvin-Berod
Academic Department of Urology, CHRU Grenoble,
University of Grenoble, Grenoble, France

O. Merigot
Academic Department of Urology, CHRU Toulouse,
University of Toulouse, Toulouse, France

L. Guy
Academic Department of Urology, CHRU Clermont-Ferrand,
University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

J. Irani
Academic Department of Urology, Centre Hospitalier
Universitaire de Poitiers, Poitiers, France

F. Saint
Academic Department of Urology, CHRU Amiens,
University of Amiens, Amiens, France

S. Gardic
Academic Department of Urology, CHRU Limoges,
University of Limoges, Limoges, France

P. Gres
Academic Department of Urology, CHRU Nîmes,
University of Nîmes, Nîmes, France

F. Rozet
Academic Department of Urology, Institut Mutualiste
Montsouris, Paris, France

Y. Neuzillet
Academic Department of Urology, Academic Hospital of Foch,
Suresnes, France

A. Ruffion
Academic Department of Urology, CHRU Lyon Sud,
University of Lyon, Lyon, France

Published online: 11 October 2012

 Springer

($p > 0.05$). Only age ($p = 0.02$) and pT stage ($p = 0.01$) were independent predictors of CSS. Hydronephrosis was not a significant predictor of CSS in the univariate and multivariate analyses ($p = 0.87$ and $p = 0.66$). No significant difference was observed for 5-year metastasis-free survival (MFS) between the hydronephrosis group ($69.8\% \pm 6.6\%$) and the no hydronephrosis group ($80.5\% \pm 3\%$) ($p = 0.052$). Hydronephrosis was not a significant predictor of MFS in the univariate and multivariate analyses ($p = 0.16$ and $p = 0.36$). Multifocality ($p = 0.02$), pT stage ($p < 0.001$) and positive surgical margins ($p = 0.02$) were independent predictors of MFS. For the pelvic tumours subgroup, hydronephrosis was an independent predictor of MFS ($p = 0.01$) but not CSS ($p = 0.86$).

Conclusion Preoperative hydronephrosis was not associated with survival. However, among tumours presenting with hydronephrosis, pelvicalyceal tumours appear to have a worse prognosis than ureteral tumours.

Keywords Upper urinary tract · Urothelial cancer · Hydronephrosis · Survival · Renal pelvis · Ureter

Introduction

Urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC), including the renal pelvis and ureter, is an uncommon malignancy accounting for approximately 5 % of all urothelial cancers and 10 % of renal cancers [1].

The preoperative evaluation of the locoregional tumour stage remains a challenge to adequately identify the patients best suited for initial surgical management and those who would benefit from neoadjuvant chemotherapy.

Preoperative imaging techniques, such as CT and MRI, are limited in predicting tumour T and N stages [2], and preoperative evaluation using diagnostic ureteroscopy and in situ tumour biopsies also lacks accuracy in determining tumour stage [3].

For the past 10 years, predicting the tumour stage, survival and recurrence of UUT-UCs has been a field of interest, and many publications have investigated the potential implications of various preoperative and postoperative parameters [4].

Recently, preoperative nomograms integrating clinical, imaging and ureteroscopic data have been made available. Margulis et al. [5] developed a nomogram based on clinical criteria (biopsy grade, tumour architecture and location) to estimate the probability of locally advanced disease with an accuracy of 76.7 %. Similarly, Favaretto et al. developed a tool to predict the invasive or locally advanced nature of UUT-UC based on imaging criteria and ureteroscopic data, particularly biopsy grade. This tool predicts the infiltrative

nature with 71 % accuracy and locally advanced character with 70 % accuracy [6]. Preoperative hydronephrosis (HN) is one of the imaging criteria used in the nomograms.

HN is suspected to be a predictor of invasive disease ($>pT2$) [7–9] or non-organ-confined disease ($>pT3$ or N+) [10], and it has already been assessed as a predictor for bladder malignancies [11–13]. If this hypothesis is confirmed, a significant change in preoperative management may occur, such as the planning of a lymphadenectomy during radical nephroureterectomy (RNU) or the use of neoadjuvant chemotherapy for patients with HN.

However, evidence regarding the impact of preoperative HN on UUT-UC survival is still limited.

In this study, we sought to examine the relationships between HN and preoperative clinical data and the final pathologic characteristics and the prognostic impact of HN on the clinical outcome of UUT-UC after RNU.

Materials and methods

Study population

A multi-institutional, national, retrospective study was conducted. From the comprehensive French National Database on UUT-UC, we selected patients with non-metastatic disease who underwent RNU at 21 different tertiary care centres between 1995 and 2010 with available data on tumour imaging characteristics, particularly regarding HN. Patients with a prior history of infiltrative bladder tumours and patients undergoing concomitant cystoprostatectomy were excluded. The administration of neoadjuvant chemotherapy was also an exclusion criterion. The patient medical files were reviewed, and a digitised database was generated that included the following parameters: gender, age at diagnosis, preoperative imaging evaluation of tumour characteristics (either by intravenous urography, CT, MRI or a combination of thereof), treatment modality, tumour characteristics (location, TNM stage, 1973 WHO grade, lymphovascular invasion [LVI], surgical margin status and lymph node status), follow-up and oncological outcomes (metastasis and death).

Secondary lymph node invasion and local relapses at the tumour site were considered metastasis.

Hydronephrosis evaluation

HN was assessed using radiographic reports of the upper tract imaging including CT \pm intravenous contrast, magnetic resonance imaging (MRI) \pm intravenous contrast or intravenous urography.

HN was defined as any pelvicalyceal and/or ureteral dilation observed on preoperative imaging.

Patients were classified into 2 groups based on the presence or absence of preoperative HN.

Pathological evaluation

A histological examination was completed by dedicated uropathologists in the different centres. All specimens were histologically confirmed to be urothelial carcinomas. Pathology reports were collected from every including centres and specimens were not specifically reviewed for this study. Tumour classification was assessed according to the 2002 American Joint Committee on Cancer–Union Internationale Contre le Cancer (AJCC-UICC) Tumor-Node-Metastasis (TNM) classification [14]. Tumour grade was assessed according to the 1973 WHO consensus classification [15].

Statistical analysis

Clinicopathological features were compared using the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and an unpaired Student's *t*-test for continuous variables. Postoperative survival was estimated using the Kaplan–Meier method and compared among groups using the log-rank test. Oncological outcome analyses focused on cancer-specific survival (CSS), overall survival (OS) and metastasis-free survival (MFS). Patient data were censored at the last follow-up or death if the event of interest had not been attained. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models determined the ability of HN status to predict the cancer-specific death and metastases relapse after RNU for UUT-UC. All tests were two sided, and a $p < 0.05$ was considered significant. Statistical analyses were performed using SPSS® 17.0 Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Patient characteristics

The clinical and pathologic characteristics of the patients in our cohort are shown in Table 1.

The final cohort of 401 patients included 249 males and 152 females with a median age of 69.0 years [interquartile range (IQR): 60.0–76.0]. The median follow-up time was 26.0 months [IQR: 9.0–49.0].

Tumours were located in the renal pelvis in 65.8 % ($n = 264$) of patients, in the ureter in 27.4 % ($n = 110$) and were multifocal (renal pelvis and ureter) in 6.7 % ($n = 27$).

In total, 186 patients (46.4 %) had \geq pT2 disease, and 211 patients (52.6 %) had grade 3 disease according to the 1973 WHO consensus classification. Positive lymph nodes

were present in 31 patients (7.7 %), and positive surgical margins were present in 31 patients (7.7 %). LVI was observed in 84 patients (20.9 %).

HN was present in 74 patients (18.4 %), of whom 46 were male and 28 were female. Preoperative HN was only correlated with ureteral localisation ($p < 0.001$). No association was found with age ($p = 0.66$), gender ($p = 0.69$), pT stage ($p = 0.12$), grade ($p = 0.75$), pN stage ($p = 0.051$), surgical margin status ($p = 0.91$) or the presence of LVI ($p = 0.63$).

Overall survival

During the follow-up period, 69 patients died. The 5-year OS was 69.3 % \pm 7.5 % for the HN group and 74.1 % \pm 3.6 % for the no hydronephrosis (NHN) group ($p = 0.41$).

In a univariate analysis, HN was not a significant predictor of OS ($p = 0.41$). Age ($p = 0.003$), pT stage ($p < 0.001$), grade ($p = 0.01$), LVI ($p = 0.019$), pN stage ($p = 0.001$) and positive surgical margins ($p < 0.001$) were predictors of worse OS in univariate analyses.

In a multivariate analysis, only age ($p = 0.006$), pT3 and pT4 stages ($p = 0.03$ and $p = 0.016$, respectively) and positive surgical margins ($p = 0.01$) remained significant predictors of OS (Table 2).

Cancer-specific survival

During the follow-up period, 45 patients died of UUT-UC. The 5-year CSS was 80.5 % \pm 7.1 % for the HN group and 83.6 % \pm 3.4 % for the NHN group ($p = 0.87$).

In a univariate analysis, HN was not a significant predictor of CSS ($p > 0.05$). The pT stage ($p < 0.001$), grade ($p = 0.03$), LVI ($p = 0.01$), pN stage ($p < 0.001$) and positive surgical margins ($p < 0.001$) were predictors of worse CSS in univariate analyses.

In a multivariate analysis, only pT stage ($p = 0.006$) remained a significant predictor of CSS (Table 2).

Metastasis-free survival

During the follow-up period, 67 patients presented with a metastatic recurrence of UUT-UC.

No significant difference was observed for 5-year MFS between the HN group (69.8 % \pm 6.6 %) and the NHN group (80.5 % \pm 3 %) ($p = 0.052$).

In univariate analyses, multifocality ($p = 0.003$), pT stage ($p < 0.001$), LVI ($p < 0.001$), pN stage ($p < 0.001$) and positive surgical margins ($p < 0.001$) were associated with worse MFS.

In a multivariate analysis, only multifocality ($p = 0.02$), pT stage ($p < 0.001$) and positive surgical margins ($p = 0.02$) were independent predictors of MFS (Table 2).

Table 1 Clinical and pathologic characteristics of 401 patients treated with RNU for UUT-UC

Variable	Total (n = 401)	No hydronephrosis (n = 327)	Hydronephrosis (n = 74)	p value
Follow-up, median [IQR]	26.0 [9.0–49.0]	27.0 [10.0–53.5]	23.0 [9.0–44.0]	0.63
Age, median [IQR]	69.0 [60.0–76.0]	68.0 [59.0–77.0]	72.0 [64.5–76.0]	0.66
Gender (%)				0.69
Male	249 (62.1)	201 (50.1)	48 (64.9)	
Female	152 (37.9)	126 (49.9)	26 (34.4)	
Location (%)				<0.001
Pelviclyceal	264 (65.8)	239 (73.1)	25 (33.8)	
Ureteral	110 (27.4)	66 (20.2)	44 (59.4)	
Multifocal (pelviclyceal and ureteral)	27 (6.7)	22 (6.7)	5 (6.7)	
Pathologic stage (%)				0.12
pTa/Cis	121 (30.2)	100 (30.6)	21 (28.4)	
pT1	94 (23.4)	78 (23.8)	16 (21.6)	
pT2	37 (9.2)	25 (7.6)	12 (16.2)	
pT3	122 (30.4)	99 (30.3)	23 (31.1)	
pT4	27 (6.7)	25 (7.6)	2 (2.7)	
Grade (%)				0.75
G1	30 (7.5)	23 (7.1)	7 (9.4)	
G2	160 (39.9)	132 (40.3)	28 (37.8)	
G3	211 (52.6)	172 (52.6)	39 (52.7)	
pN Stage(%)				0.051
pN0	116 (28.9)	86 (26.3)	30 (40.5)	
pNx	254 (63.3)	215 (65.7)	39 (52.7)	
pN1/2	31 (7.7)	26 (8.0)	5 (6.8)	
Surgical margin (%)				0.91
Positive	31 (7.7)	26 (7.9)	5 (6.8)	
Negative	370 (92.3)	301 (92.1)	69 (93.2)	
LVI (%)				0.63
LVI–	285 (71.1)	230 (70.3)	55 (74.3)	
LVI+	84 (20.9)	69 (21.1)	15 (20.3)	
LVIx	32 (8.0)	28 (8.6)	4 (5.4)	

Subgroup analysis

In the ureteral tumours subgroup, HN had no impact on CSS, MFS or OS ($p > 0.05$) in univariate and multivariate analyses (data not shown).

In the pelviclyceal tumours subgroup, HN was associated with worse OS ($p = 0.009$) and MFS ($p = 0.001$) in a multivariate analysis, but no association was found with CSS ($p = 0.27$) (Table 3, Fig. 1).

When considering only tumours presenting with HN and without multifocality ($n = 69$), pelviclyceal tumours had poorer 5-year OS ($p = 0.03$) compared with ureteral localisations. A trend of association was noted for 5-year MFS ($p = 0.054$).

Discussion

In the literature, preoperative HN is considered to be an indicator of infiltrative and/or non-organ-confined (NOC) disease.

Messer et al. [10] reported that preoperative HN was an independent predictor of muscle-invasive and NOC disease on 408 patients. Brien et al. reached the same conclusion using a cohort of 172 patients. Interestingly, when associated with urinary cytology and biopsy grade, the prediction of invasive or NOC disease was even more accurate [16].

Ng et al. and Zhang et al. reported cohorts of 106 and 217 patients, respectively, noting that preoperative HN was associated with advanced pathologic stage [9, 17].

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression models predicting CSS, OS and MPS in 401 patients treated with RNU for UUT-UC

Covariables	Cancer-specific survival		Overall survival		Metastasis-free survival	
	Hazard ratio (95 % CI); <i>p</i> value	Multivariate analysis	Hazard ratio (95 % CI); <i>p</i> value	Univariate analysis	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age (continuously coded)	1.02 (0.99–1.03); 0.055	-	1.03 (1.01–1.06); 0.003	1.03 (1.01–1.06); 0.006	1.01 (0.98–1.03); 0.36	-
Gender						
Female vs. male	0.97 (0.53–1.80); 0.94	-	0.68 (0.40–1.158); 0.15	-	1.15 (0.70–1.87); 0.57	-
Hydronephrosis						
Yes vs. no	1.06 (0.49–2.28); 0.87	1.19 (0.53–2.64); 0.66	1.28 (0.71–2.30); 0.41	1.27 (0.69–2.35); 0.44	1.49 (0.85–2.62); 0.16	1.34 (0.70–2.55); 0.36
Location						
Ureteral vs. pelvic/lysoal	2.11 (0.85–2.98); 0.16	-	1.03 (0.69–1.54); 0.86	-	1.45 (0.86–2.46); 0.16	1.22 (0.67–2.21); 0.50
Multifocal (pelvic/lysoal and ureteral) vs. pelvic/lysoal	1.59 (0.85–2.98); 0.14	-	1.78 (0.94–3.37); 0.07	-	3.10 (1.48–6.49); 0.003	2.46 (1.13–5.33); 0.02
Pathological stage						
pT1 vs. pT4Tis	<0.001	0.006	<0.001	0.12	<0.001	<0.001
pT2 vs. pT4Tis	2.60 (0.76–8.91); 0.12	2.44 (0.72–8.55); 0.14	1.67 (0.76–3.66); 0.20	1.28 (0.56–2.90); 0.56	0.95 (0.26–3.38); 0.94	0.95 (0.25–3.58); 0.94
pT3 vs. pT4Tis	5.74 (1.61–20.38); 0.007	6.05 (1.66–22.0); 0.006	2.70 (1.10–6.62); 0.03	1.98 (0.71–5.51); 0.19	4.85 (1.62–14.53); 0.005	4.35 (1.30–15.85); 0.01
pT4 vs. pT4Tis	8.53 (2.92–24.86); <0.001	7.12 (2.31–21.98); 0.001	3.58 (1.79–7.13); <0.001	2.59 (1.10–6.11); 0.03	9.96 (4.17–23.79); <0.001	7.84 (2.78–22.30); <0.001
pT4 vs. pT4Tis	11.63 (3.25–41.53); <0.001	7.41 (1.17–31.33); 0.006	6.69 (2.87–15.59); <0.001	3.82 (1.28–11.45); 0.016	15.79 (5.86–42.57); <0.001	10.9 (3.22–37.39); <0.001
Grade						
G2 vs. G1	0.003	0.74	0.01	0.41	0.09	0.23
G3 vs. G1	2.31 (0.29–17.92); 0.42	2.07 (0.25–16.79); 0.49	2.54 (0.60–10.79); 0.21	2.68 (0.68–3.85); 0.19	0.37 (0.12–1.11); 0.07	0.38 (0.12–1.24); 0.11
Lymphovascular invasion						
LVI+ vs. LVI-	6.67 (1.01–48.85); <0.001	2.25 (0.28–18.02); 0.44	4.74 (1.15–19.58); 0.032	2.27 (0.51–10.20); 0.28	2.14 (0.85–5.36); 0.10	0.65 (0.22–1.88); 0.40
N stage						
pN1 vs. pN0	2.08 (1.14–3.78); 0.01	0.81 (0.29–1.65); 0.56	1.80 (1.63–2.95); 0.019	0.87 (0.47–1.61); 0.66	2.31 (1.42–3.75); <0.001	0.77 (0.43–1.37); 0.38
pN+ vs. pN0	<0.001	0.19	0.001	0.38	<0.001	0.42
pN+ vs. pN0	0.86 (0.42–1.75); 0.69	1.13 (0.55–2.32); 0.72	0.80 (0.46–1.37); 0.41	0.87 (0.50–1.52); 0.63	0.72 (0.41–1.28); 0.26	1.07 (0.59–1.93); 0.82
Surgical margin						
R+ vs. R-	4.37 (1.92–9.93); <0.001	2.28 (0.89–5.85); 0.08	2.74 (1.35–5.58); 0.005	1.56 (0.68–3.55); 0.29	4.44 (2.31–8.52); <0.001	1.99 (0.76–3.32); 0.21
R+ vs. R-	4.39 (2.10–9.17); <0.001	2.22 (0.95–5.22); 0.05	3.88 (2.07–7.27); <0.001	2.56 (1.25–5.26); 0.01	4.72 (2.60–8.55); <0.001	2.31 (1.14–4.71); 0.02

Bold italic values are for statistically significant odd ratios and italic values are for non statistically significant odd ratios

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression models predicting CSS, OS and MFS in 264 patients treated with RNU for renal pelvis UUT-UC

Covariates	Cancer-specific survival		Overall survival		Metastasis-free survival	
	Hazard ratio (95 % CI); <i>p</i> value	Multivariate analysis	Hazard ratio (95 % CI); <i>p</i> value	Multivariate analysis	Hazard ratio (95 % CI); <i>p</i> value	Multivariate analysis
	Univariate analysis	Univariate analysis	Univariate analysis	Univariate analysis	Univariate analysis	Univariate analysis
Age (continuously coded)	0.78 (0.32–1.88); 0.58	-	1.03 (1.01–1.06); 0.03	1.02 (0.99–1.05); 0.17	1.01 (0.97–1.03); 0.57	-
Gender						
Female vs. male	1.03 (0.99–1.07); 0.10	-	0.55 (0.26–1.17); 0.12	-	1.14 (0.57–2.27); 0.70	-
Hydrocephalus						
Yes vs. no	2.00 (0.59–6.82); 0.26	2.03 (0.56–7.29); 0.27	3.38 (1.47–7.76); 0.004	3.27 (1.34–8.01); 0.009	3.51 (1.51–8.15); 0.003	4.29 (1.75–10.51); 0.001
Pathological stage						
pT1 vs. pTa/T1s	1.87 (0.50–6.99); 0.34	1.71 (0.45–6.41); 0.42	1.10 (0.44–2.74); 0.83	0.87 (0.34–2.21); 0.78	0.54 (0.09–3.18); 0.50	0.52 (0.08–3.09); 0.47
pT2 vs. pTa/T1s	1.23 (0.13–11.07); 0.84	1.17 (0.12–11.03); 0.89	1.39 (0.38–4.99); 0.61	0.99 (0.25–3.93); 0.99	2.87 (0.51–15.97); 0.22	2.77 (0.48–15.83); 0.21
pT3 vs. pTa/T1s	2.93 (0.89–9.56); 0.07	2.22 (0.59–8.25); 0.23	1.56 (0.68–3.57); 0.28	0.90 (0.33–2.42); 0.84	8.42 (2.68–26.44); <0.001	7.25 (2.71–24.19); 0.001
pT4 vs. pTa/T1s	8.31 (2.20–31.37); 0.002	6.77 (1.31–34.85); 0.02	4.24 (1.63–11.01); 0.003	2.67 (0.75–9.49); 0.12	14.52 (3.99–52.7); <0.001	12.1 (2.71–54.06); 0.001
Grade						
G2 vs. G1	1.13 (0.58–4.89); 0.93	-	3.46 (0.46–25.97); 0.22	-	0.32 (0.08–1.27); 0.10	-
G3 vs. G1	2.21 (0.36–8.78); 0.92	-	4.24 (0.56–31.72); 0.15	-	1.33 (0.40–4.45); 0.63	-
Lymphovascular invasion						
LVI + vs. LVI-	2.35 (1.04–5.32); 0.03	0.05 (0.36–3.05); 0.92	2.15 (1.15–4.05); 0.01	1.28 (0.54–3.07); 0.56	2.67 (1.34–5.31); 0.005	0.62 (0.28–1.37); 0.23
N stage						
pNx vs. pN0	0.81 (0.32–2.03); 0.65	-	0.65 (0.33–1.29); 0.22	-	<0.001	0.02
pN + vs. pN0	2.67 (0.78–9.16); 0.11	-	1.60 (0.57–4.45); 0.36	-	0.82 (0.36–1.86); 0.63	1.01 (0.43–2.35); 0.96
Surgical margin						
R + vs. R-	4.91 (1.83–13.18); 0.002	3.23 (1.14–9.15); 0.02	4.05 (1.79–9.17); 0.001	3.57 (1.47–8.68); 0.005	3.45 (1.33–8.97); 0.01	1.61 (0.59–4.39); 0.34

Italic values are for non statistically significant odd ratios

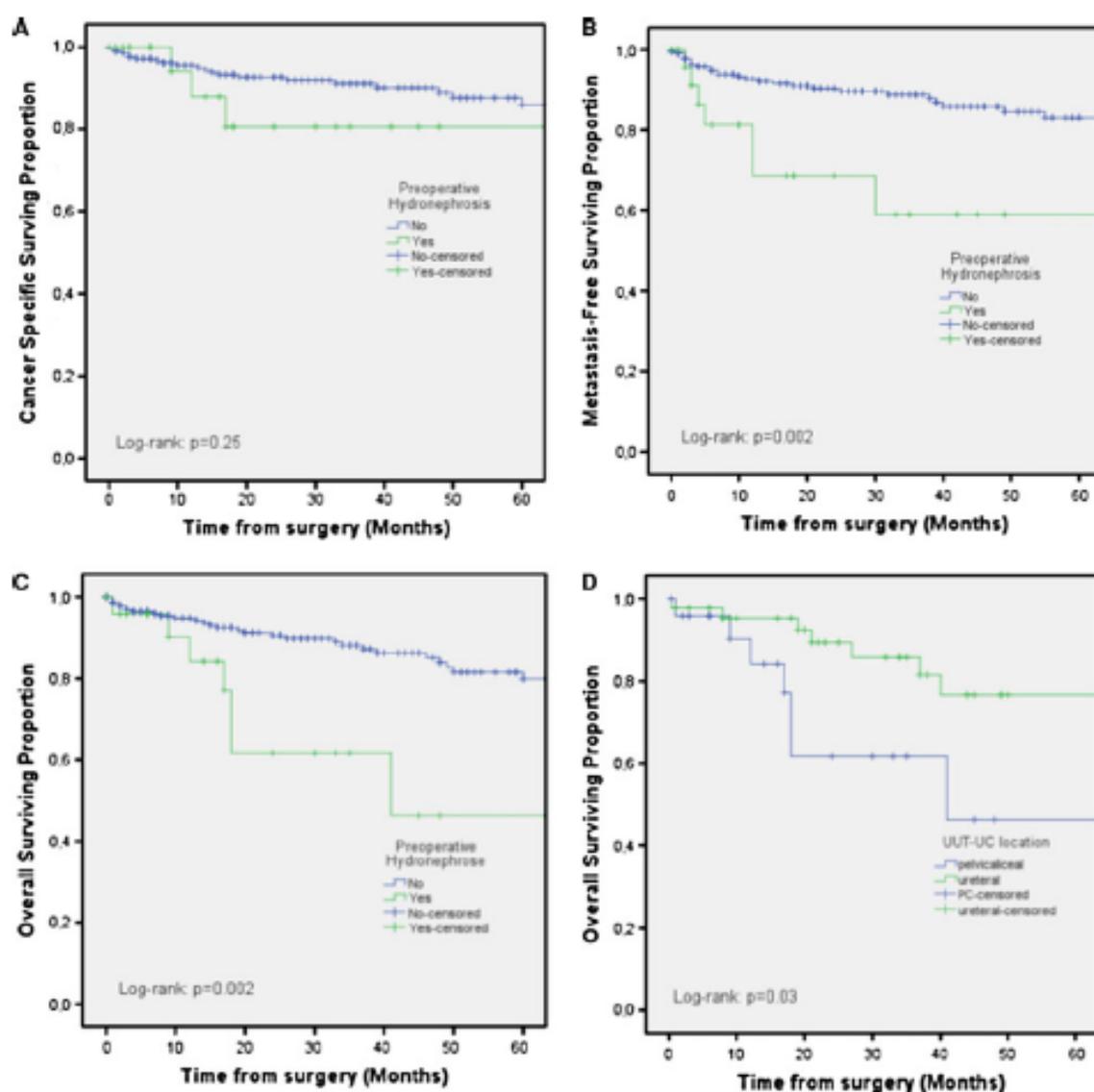


Fig. 1 a Kaplan-Meier estimates for cancer-specific survival of pelvic/ureteral tumours stratified by the presence of preoperative hydronephrosis. b Kaplan-Meier estimates for metastasis-free survival of pelvic/ureteral tumours stratified by the presence of preoperative hydronephrosis. c Kaplan-Meier estimates for overall survival

of pelvic/ureteral tumours stratified by the presence of preoperative hydronephrosis. d Kaplan-Meier estimates for overall survival of UUT-UCs presenting with preoperative hydronephrosis stratified by tumour location

Cho et al. [7] reported 104 ureteral tumours and found an association between preoperative HN and advanced pT stage.

In our study, which included 401 patients, we did not find this association between HN and pT stage. However, a trend of association was noted for pN stage ($p = 0.051$).

We found a strong association between preoperative HN and ureteral localisation, which is consistent with other

studies [9, 10, 17]. For Cho et al., preoperative HN was present in 89 % of ureteral tumours [7]. Overall, HN was noted in 37-55 % of UUT-UCs. Remarkably, in our multi-institutional cohort, HN was only noted in 18.4 % of patients overall (40 % for ureteral tumours and 9 % for renal pelvis tumours).

The present knowledge regarding the preoperative impact of HN on UUT-UC survival is limited. In a study by

Cho et al. [7], high-grade HN (defined as mild calyx dilation to calyx dilation with renal parenchyma atrophy) predicted worse CSS than low-grade HN (defined as no HN or pelvic dilation only). Similarly, Zhang et al. [17] demonstrated that HN was associated with worse CSS and progression-free survival. For Ng et al., HN was associated with worse CSS and MFS in preoperative models that controlled for the effects of tumour location, ureteroscopic biopsy grade, urinary cytology, age and sex. However, using a postoperative model, HN lost its prognostic impact on CSS and MFS [9].

In our study, preoperative HN had no impact on CSS ($p = 0.66$), MFS ($p = 0.36$) or OS ($p = 0.43$) using a multivariate model adjusted for age, pT stage, pN stage, LVI, pathologic grade, tumour location and surgical margin status, but a trend of association was noted for MFS when comparing HN and NHN group ($p = 0.052$).

Our results are not in accordance with previously published data. HN is an indirect sign of upper urinary tract obstruction. However, HN does not necessarily mean upper urinary tract obstruction. To confirm the obstructive character of the tumour, contrast-enhanced imaging revealing delayed excretion of contrast is needed. We believe that upper urinary tract obstruction is the actual prognostic factor, but this data were inconsistently collected in our database. To the best of our knowledge, this parameter has never been taken into account in any study. A possible explanation for our findings is that HN might be a confounding factor and that upper urinary tract obstruction could be the real prognostic factor.

However, ureteral and renal pelvis tumours have distinct patterns of invasion, and ureteral localisation is believed to result in a poorer prognosis [17–19]. Therefore, we performed subgroup analyses and demonstrated that preoperative HN had prognostic significance for pelvicalyceal tumours. Indeed, preoperative HN was associated with worse MFS ($p = 0.01$) and OS ($p = 0.009$), but no association was found with CSS ($p = 0.86$). For ureteral tumours, preoperative HN had no prognostic impact on survival.

Moreover, among tumours presenting with HN, pelvicalyceal tumours had worse 5-year OS ($p = 0.03$) than ureteral tumours.

Unlike Zhang et al., we do not believe that the propensity of ureteral tumours to present with preoperative HN explains their poorer prognosis [17]. We hypothesise that the mechanisms of HN vary according to tumour location in the upper urinary tract. Ureteral obstruction may occur with intra-luminal non-invasive papillary tumours and with large-diameter infiltrative tumours or may be related to an extrinsic compression due to lymph node invasion. Renal pelvis obstruction is rarely caused by a small non-invasive papillary lesion, meaning that a pelvicalyceal tumour

presenting with HN will often be a large obstructive tumour eventually presenting with regional lymph node metastasis responsible for ureteral extrinsic compression.

We acknowledge several limitations of this study. First, the retrospective nature of data collection is a well-known bias and degree of HN was not part of the database. Moreover, pathological examinations were performed by the physicians of each centre, leading to potential inter-observer variability. However, every included centre was in accordance with the French and European urological guidelines [20, 21], limiting the discrepancy between centres. Conversely, the strength of our study is based on the large sample of patients, which is among the largest on the subject.

Conclusion

We found that preoperative hydronephrosis was not associated with infiltrating or locally advanced UUT-UC. Moreover, no association was found between hydronephrosis and survival. However, pelvicalyceal tumours presenting with hydronephrosis appear to have a worse prognosis than ureteral tumours with hydronephrosis. We hypothesise that mechanisms responsible for hydronephrosis vary with tumour location.

Acknowledgments The authors would like to kindly thank other collaborators from the French collaborative national database on UUT-UC: Emilie Adam, Baptiste Albouy, Alexandre Amate, Medhi-Mokhtar Ariane, Frédéric Aroua, Marie Audouin, Marie Dominique Azemar, Loic Baissa, Henri Bensadoun, Pierre Bigot, Thomas Bodin, Nicolas Bûchart, Franck Bruyère, Luc Commier, Jean-Nicolas Cornu, Sébastien Couzet, Olivier Cussenot, Francky Delage, Alexandre De la Taille, Aurélien Descazeaud, Stéphane Droupy, Emmanuel Ravier, Julien Guillotreau, Nicolas Hoareau, Alain Houlgatte, Sophie Hurel, Gilles Kamsenty, Jean Alexandre Long, Charles Marchand, Charlotte Maurin, François Xavier Nouhaud, Véronique Phé, Thomas Polguer, Mathieu Roumigué, Frédéric Staerman, Michel Soulié, Evangelos Xylinas.

Conflict of interest The authors have no conflict of interest related to this manuscript to declare.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008) Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58(2):71–96
2. Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI (2000) Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 56(6):930–934
3. Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CP, Grossman HB, Pettaway CA, Munsell MF, Kamat AM (2007) Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy. *Urology* 70(2):252–256

4. Verhoest G, Shariat SP, Chromecki TP, Raman JD, Margulis V, Novara G, Seitz C, Remzi M, Roupret M, Scherr DS et al (2011) Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol* 29(4):495-501
5. Margulis V, Youssef RP, Kamkiewicz PI, Lotan Y, Wood CG, Zigeuner R, Kikuchi E, Weizer A, Raman JD, Remzi M et al (2010) Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 184(2):453-458
6. Favaretto RL, Shariat SP, Savage C, Godoy G, Chade DC, Kaag M, Bochner BH, Coleman J, Dalbagni G (2012) 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* 109(1):77-82
7. Cho KS, Hong SJ, Cho NH, Choi YD (2007) Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma. *Urology* 70(4):662-666
8. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, Oya M (2011) Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 185(5):1621-1626
9. Ng CK, Shariat SP, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, Raman JD (2011) Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol* 29(1):27-32
10. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, Boorjian SA, Uzzo RG, Wille M, Eggner SE, et al (2011) Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* [Epub ahead of print]
11. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, Bahnson RR (2009) Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol* 27(5):491-495
12. Kim DS, Cho KS, Lee YH, Cho NH, Oh YT, Hong SJ (2010) High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *J Korean Med Sci* 25(3):369-373
13. Lin HY, Wang SZ, Chen JX, Chen LW, Xiao J (2011) The prognostic value of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. *Urologia* 78(1):17-21
14. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2009) Renal pelvis and ureter. In: TNM classification of malignant tumours urological tumours international union against cancer. Wiley-Blackwell, New York pp 258-261
15. Mostofi FK, Sobin L, Torloni H (1973) International histological classification of tumours: histological typing of urinary bladder tumours. World Health Organization
16. Brien JC, Shariat SP, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, Uzzo RG, Wille M, Eggner SE, Terrell JD et al (2010) Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 184(1):69-73
17. Zhang X, Zhu Z, Zhong S, Xu T, Shen Z (2012) Ureteral tumours showing a worse prognosis than renal pelvis tumours may be attributed to ureteral tumours more likely to have hydronephrosis and less likely to have haematuria. *World J Urol* [Epub ahead of print]
18. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, Hoarau N, Adam E, Azemar MD, Bensadoun H et al. (2011) Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 60(6):1258-1265
19. Yafi FA, Novara G, Shariat SP, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, Pritsche HM, El-Hakim A, Tischer S, Martinez-Salamanca JI, et al. (2011) 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* 110(2 Pt 2): E7-E13. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10792.x
20. Roupret M, Wallemund H, Tinxer O, Roy C, Mazerolles C, Saint F, Quintens H, Amsellem-Ouazana D, Bernardini S, Guy L et al (2010) 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* 20(4):260-271
21. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, Babjak M, Oosterlinck W (2011) European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 59(4):584-594

AUTEUR : Nom : BOZZINI

Prénom : Grégory

Date de Soutenance : 27 juin 2013

Titre de la Thèse : Impact pronostique de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie des carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire après néphro-urétérectomie totale : résultats d'une étude multicentrique française

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *DES de chirurgie générale- DESC urologie*

Mots-clés : Haut appareil urinaire ; carcinome urothélial ; hydronéphrose ; survie ; uretère ; cavités pyélocalicielles

Résumé :

Introduction : Les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) représentent une entité rare correspondant à 5% des carcinomes urothéliaux. Une étude récente internationale a démontré le rôle pronostique de l'hydronéphrose dans les TVEUS.

Le but de cette étude était de déterminer l'impact pronostique de l'hydronéphrose préopératoire sur la survie des TVEUS et son association éventuelle aux critères clinico-pathologiques d'agressivité tumorale.

Matériels et méthodes : Une étude rétrospective multicentrique a été menée sur 401 patients issus de 23 centres français ayant eu une néphrourétérectomie entre 1995 et 2010 pour une TVEUS non métastatique. Le statut hydronéphrotique était déterminé à l'aide des compte-rendus d'examen radiologiques pré-opératoire (UIV, scanner et/ou IRM). Une analyse uni et multivariée a été réalisée pour déterminer les facteurs associés à la survie.

Résultats : Au total, 69 patients présentaient une hydronéphrose pré-opératoire. Le suivi médian était de 68 mois (26-100). Celle-ci était uniquement corrélée à la localisation urétérale ($p < 0.0001$). Il n'existait pas de lien avec d'autres variables clinico-pathologiques. Il n'existait pas de différence significative en terme de survie spécifique (SSP) à 5 ans entre le groupe hydronéphrose ($80.5\% \pm 7.1\%$) et le groupe sans hydronéphrose ($83.6\% \pm 3.4\%$) ($p > 0.05$). Seuls l'âge ($p = 0.02$), le stade pT ($p = 0.01$) et le stade pN ($p = 0.04$) étaient des facteurs pronostiques indépendants de SSP. L'hydronéphrose ne constituait pas un facteur pronostique en analyse uni- comme multivariée ($p = 0,38$ et $0,58$). Concernant la survie sans métastase (SSM) à 5 ans, il existait une différence tendant vers la significativité ($p = 0.052$) entre le groupe hydronéphrose ($69.8\% \pm 6.6\%$) et le groupe sans hydronéphrose ($80.5\% \pm 3\%$). Le rôle pronostique de l'hydronéphrose n'était pas confirmé après analyses uni et multivariées ($p = 0,056$ et $0,26$). La multifocalité ($p = 0.02$), le stade pT ($p < 0.0001$) et la présence d'une marge chirurgicale envahie ($p = 0.04$) étaient des facteurs pronostiques indépendants de SSM.

En revanche, dans le sous-groupe des tumeurs pyélocalicielles, l'hydronéphrose était un facteur indépendant de SSM ($p = 0.01$) mais pas de SSP ($p = 0,86$).

Conclusion : Dans une cohorte homogène de patients français, l'hydronéphrose pré-opératoire n'était pas corrélée à la survie des patients contrairement aux données récentes de la littérature.

L'hydronéphrose était un facteur pronostique indépendant de SSM uniquement dans le sous-groupe des tumeurs pyélocalicielles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur ROUPRET

Monsieur le Professeur LEROY

Monsieur le Docteur PUECH

Directeur : Monsieur le Docteur COLIN