

Université de Montréal

**Comparaison populationnelle des résultats péri-
opératoires entre la néphro-urétérectomie ouverte et
laparoscopique aux États-Unis**

Par
Nawar Hanna

Département de Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de
l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc)

Décembre 2015

© Hanna Nawar, 2015

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Comparaison populationnelle des résultats péri-opératoires
entre la néphro-urétérectomie ouverte et laparoscopique aux
États-Unis**

Présenté par :
Nawar Hanna

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Serge Benayoun, président rapporteur

Dr Pierre I. Karakiewicz, directeur de recherche

Dr. Julien Letendre, membre du jury

Résumé

Introduction : La néphro-urétérectomie radicale (NUR) représente le traitement primaire pour les patients atteints d'une tumeur des voies excrétrices supérieures (TVES) non métastatique. Une approche ouverte ou laparoscopique peut être considérée. Malgré la présence de plusieurs études comparant les résultats péri-opératoires et oncologiques entre ces deux approches, aucunes études se basent sur une cohorte populationnelle.

Objectif : Notre but est d'évaluer la morbidité péri-opératoire entre la NUR ouverte et laparoscopique en utilisant une cohorte populationnelle.

Méthode : Nous avons utilisé la base de donnée Nationwide Inpatient Sample (NIS) pour identifier tous les patients atteints d'une TVES non métastatique, traités par NUR ouverte ou laparoscopique, entre 1998 et 2009. Au total, 7401 (90,8%) et 754 (9,2%) patients ont subi une NUR ouverte et laparoscopique, respectivement. Dans le but de contrôler les différences inhérentes entre les deux groupes, nous avons utilisé une analyse par appariement sur les scores de propension. Ainsi, 3016 (80%) patients avec NUR ouverte étaient appariés à 754 (20%) patients avec NUR laparoscopique.

Intervention : Tous les patients ont subi une NUR.

Mesures : Les taux de complications intra-opératoires et post-opératoires, de transfusions sanguines, d'hospitalisation prolongée et de mortalité intra-hospitalière ont été mesurés. Des analyses de régression logistique ont été utilisées pour notre cohorte, après appariement sur les scores de propension.

Résultats et Limitations : Pour les patients traités par approche ouverte vs. laparoscopique, les taux suivants furent calculés : transfusions sanguines : 15 vs. 10% ($p < 0,001$); complications intra-opératoires : 4,7 vs. 2,1% ($p = 0,002$); complications post-opératoires : 17 vs. 15% ($p = 0,24$); durée d'hospitalisation prolongée (≥ 5 jours) : 47 vs. 28% ($p < 0,001$); mortalité intra-hospitalière 1,3 vs. 0,7% ($p = 0,12$). Sur les analyses par régression logistique, les patients ayant été traités par NUR laparoscopique avaient moins de chance de recevoir une transfusion sanguine (odds ratio [OR]: 0,6, $p < 0,001$), de subir une complication intra-opératoire (OR: 0,4, $p = 0,002$), et d'avoir une durée prolongée d'hospitalisation (OR: 0,4, $p < 0,001$). Globalement les taux de complications post-opératoires étaient équivalents. Toutefois, l'approche laparoscopique était associée à moins de complications pulmonaires (OR: 0,4, $p = 0,007$). Cette étude est limitée par sa nature rétrospective.

Conclusion: Après ajustement de potentiels biais de sélection, la NUR par approche laparoscopique est associée à moins de complications intra-opératoires et péri-opératoires comparée à la NUR par approche ouverte.

Mots clés : Néphro-urétérectomie, laparoscopie, complications, carcinome urothélial, tumeur des voies excrétrices supérieures

Abstract

Background: Nephroureterectomy represents the primary management for patients with non-metastatic upper tract urothelial carcinoma (UTUC). Either an open (ONU) or laparoscopic (LNU) nephroureterectomy may be considered. Despite the presence of several reports comparing perioperative and cancer control outcomes between the two approaches, no reports relied on a population-based cohort.

Objectives: To examine intraoperative and postoperative morbidity of ONU and LNU in a population-based cohort.

Design, setting, and participants: We relied on the Nationwide Inpatient Sample (NIS) to identify patients with non-metastatic UTUC treated with ONU or LNU between years 1998 and 2009. Overall, 7401 (90.8%) and 754 (9.2%) patients underwent ONU and LNU, respectively. To adjust for potential baseline differences between the two groups, propensity-based matching was performed. This resulted in 3016 (80%) ONU patients matched to 754 (20%) LNU patients.

Intervention: All patients underwent NU.

Measurements: The rates of intraoperative and postoperative complications, blood transfusions, prolonged length of stay (pLOS), and in-hospital mortality were assessed for both procedures. Multivariable logistic regression analyses were performed within the post propensity-matched cohort.

Results and limitations: For ONU vs. LNU respectively, the following rates were recorded: blood transfusions: 15 vs. 10% ($P<0.001$); intraoperative complications: 4.7 vs. 2.1% ($P=0.002$); postoperative complications: 17 vs. 15% ($P=0.24$); pLOS (≥ 5 days): 47 vs. 28% ($P<0.001$); in-hospital mortality: 1.3 vs. 0.7% ($P=0.12$). In multivariable logistic regression analyses, LNU patients were less likely to receive a blood transfusion (odds ratio [OR]: 0.6, $P<0.001$), to experience any intraoperative complications (OR: 0.4, $P=0.002$), and to have a pLOS (OR: 0.4, $P<0.001$). Overall postoperative complications were equivalent. However, LNU patients had fewer respiratory complications (OR: 0.4, $P=0.007$). This study is limited by its retrospective nature.

Conclusions: After adjustment for potential selection biases, LNU is associated with fewer adverse intraoperative and perioperative outcomes than ONU.

Keywords : Complication, Laparoscopy, Nephroureterectomy, Outcome, Upper urinary tract carcinoma, urothelial carcinoma

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
1. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	1
2. ÉTIOLOGIE.....	3
2.1. Facteurs de risque des tumeurs urothéliales.....	3
2.2. Facteurs de risque propres aux TVES	5
3. PRESENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE	7
4. PATHOLOGIE	12
4.1 Histologie.....	12
4.2 Grade	14
5. STADE TUMORAL	17
6. FACTEURS PRONOSTIQUES	18
7. TRAITEMENT	21
7.1 Traitement endoscopique	21
7.2 Traitement chirurgical conservateur	24
7.3 Traitement chirurgical définitif	27
7.4 Technique chirurgicale.....	28
7.5 Lymphadénectomie.....	29
7.6 Instillations	30
7.7 Thérapie systémique	31
8. SUIVI APRÈS TRAITEMENT	32
9. REVUE DE LA LITTÉRATURE	33
10. OBJECTIFS, HYPOTHÈSE ET MÉTHODES.....	36
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	42
DISCUSSION	66
CONCLUSION	72

Liste des figures

Figure 1. Image histologique d'urothélium normal

Figure 2. Image histologique de carcinome urothélial papillaire de bas grade

Figure 3. Image histologique de carcinome urothélial papillaire de haut grade

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification TNM et AJCC 7^e Édition 2010 des TVES

Article scientifique

Table 1. Demographic characteristics of 8155 patients diagnosed with non-metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma, within the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2009 before and after propensity score matching

Table 2. Propensity-score adjusted intraoperative and postoperative outcomes during hospitalization stratified by surgical technique for 3770 patients diagnosed with non-metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma, within the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2009.

Table 3. Propensity-score adjusted multivariable logistic regression analysis for intraoperative and postoperative outcomes during hospitalization stratified by surgical technique for 3770 patients diagnosed with non-metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma, within the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2009

Appendix A. Intraoperative, postoperative complications, and blood transfusion definitions according to the ICD-9 diagnostic and procedure codes.

Liste des abréviations

NIS : Nationwide inpatient sample

NUR : Néphro-urétérectomie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TVES : Tumeur des voies excrétrices supérieures

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

NFPM : Néoplasie à bas potentiel de malignité

URS : Urétéroscopie

MVAC : Méthotrexate, Vinblastine, Adriamycine, Cisplatine

GC : Gemcitabine, Cisplatine

CT : Tomodensitométrie scannographique

IRM : Image par résonance magnétique

*À mes parents : votre courage m'a permis d'obtenir une
éducation sans pareil; aucune dédicace ne saurait
exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour
vous. Je vous serais reconnaissant à tout jamais.*

Remerciements

Je tiens à remercier Dr. Pierre I. Karakiewicz pour son mentorat sans précédent. Votre rigueur au travail est une leçon qui me servira tout au long de ma carrière.

Dr. Serge Benayoun, Dr. Letendre, je vous remercie énormément d'avoir accepté de faire partie du jury pour examiner ce travail et de m'avoir aidé à devenir le chirurgien que je suis.

Introduction

1. Épidémiologie

Les tumeurs des voies urinaires excrétrices supérieures (TVES) sont, par définition, des tumeurs provenant des cavités collectrices rénales ainsi que de l'uretère. Ces tumeurs urothéliales sont relativement rares, et ne représentent que 5% de toutes les tumeurs urothéliales, provenant majoritairement de la vessie.[1] Selon les statistiques oncologiques publiées à chaque année aux États-Unis, et provenant de la base de données SEER, seulement 3 150 nouveaux cas de TVES vont être diagnostiqués en 2015, et 815 personnes succomberont de cette maladie.[1] Ceci se traduit par une incidence d'environ 1/100 000 personnes-années.[2] Le pic d'incidence des TVES se situe entre 70 et 80 ans. Ce cancer se présente extrêmement rarement avant l'âge de 40 ans. [3]

Il semble y avoir une augmentation de l'incidence des TVES au cours des dernières années.[4] Selon une étude d'un autre registre oncologique américain, *The National Cancer Data Base*, une migration de stade et de grade a été observée entre 1993 et 2005.[4] En effet, plus de patients se présentent avec une maladie de stade plus précoce, c'est-à-dire qu'une plus grande proportion de

patients se présentent avec une maladie non-invasive (Ta) versus ceux ayant une maladie avec envahissement du muscle (T2). Ceci peut s'expliquer par une utilisation plus accrue de tomodensitométrie avec contraste ayant une plus grande sensibilité que l'urographie intraveineuse utilisée auparavant pour la détection des TVES.[5] Une amélioration des techniques chirurgicales endoscopiques et de la qualité des instruments endoscopiques peuvent aussi expliquer ces trouvailles. Par ailleurs, il y a une augmentation de la proportion de patients se présentant avec des tumeurs de haut grade.[4] Malgré qu'il existe une corrélation entre le grade et le stade, une augmentation de la proportion de patients avec une maladie de haut grade peut s'expliquer par une stabilité relative de tumeur de stade élevé (stade 3-4). Aussi, ceci peut s'expliquer par une augmentation relative du nombre de patient candidat à un traitement de chirurgie radical et ainsi obtenir un meilleur spécimen pour évaluation pathologique, ce qui peut faire en sorte que plus de tumeurs de hauts grades sont diagnostiqués. Par contre, aucun changement en terme de survie n'a été noté dans cette base de données. Deux autres analyses de la base de données SEER de 1973 à 2005 confirment une augmentation de l'incidence des TVES (de 1,88 à 2,06 cas par 100 000 personnes), ainsi qu'une augmentation du taux de tumeurs plus agressives (CIS : 7,2% à 31,0%).[6], [7] En somme, selon les études basées sur les registres nationaux américains, les TVES sont des tumeurs rares, mais leur incidence semble en augmentation au cours des dernières années. De plus, un changement dans le stade et le grade à la

présentation a été observé. Malgré tout, la mortalité associée à cette maladie semble stable.

Les hommes ont environ deux fois plus de chance de développer une TVES que les femmes. [1] Par ailleurs, tout comme dans le cas du cancer de la vessie, il y a une incidence plus élevée de TVES chez les caucasiens que chez les personnes de race noire.[1]. Par contre, selon la base de donnée SEER, il semble y avoir une mortalité plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et chez les patients de race noirs comparés aux caucasiens. [1], [2]

2. Étiologie

Puisque l'urothélium tapisse l'ensemble des voies urinaires, les facteurs de risques des TVES sont semblables à ceux du cancer de la vessie. Par contre, il est important de noter qu'il existe aussi des facteurs de risque uniques au TVES.

2.1. Facteurs de risque des tumeurs urothéliales

Tabac : Sans aucun doute, le tabagisme représente le plus important facteur de risque du cancer urothélial en général, ainsi que des TVES spécifiquement. En effet, le tabagisme est responsable de 30 à 60% de tous les cancers urothéliaux.[8]. Ceci est dû à l'inhalation de multiples substances (dont les amines aromatiques) se métabolisant en carcinogènes. De plus, il semble y avoir une relation dose-réponse avec la durée d'exposition au tabac et le risque de développement d'un cancer urothélial. Le risque de développer une TVES chez

une personne qui fume serait de 2,4 à 7,2 fois plus élevé que celui d'une personne non exposée au tabac. [9], [10]

Exposition Professionnelle : Le travail industriel a aussi été identifié comme un des facteurs de risque des cancers urothéliaux. Ceci est dû à l'exposition aux produits chimiques, plus spécifiquement aux amines aromatiques.[11] Ces produits se retrouvent dans les industries de peinture et teintures, de caoutchouc, de textiles, de pétrochimie, d'aluminium, et dans l'industrie minière. L'exposition à ces produits chimiques peut se faire par contact cutané, par inhalation ou par absorption digestive.

Chimiothérapie : Une association définitive a été établie entre l'exposition aux chimiothérapies alkylantes ou aux oxazaphosphorines (comme le cyclophosphamide par exemple) et le développement des tumeurs urothéliales. [12]Le risque semble être relié à la formation endogène d'acroléine qui est excrété par les reins. Pour diminuer ce risque, la prise simultanée de MESNA (mercaptoethane sulfate de sodium) est souvent recommandée lors des traitements.

Inflammation chronique : Bien que l'inflammation soit établie comme un facteur de risque pour le cancer de la vessie, le rôle qu'elle joue dans la formation des TVES est moins certain. Pourtant, quelques études ont démontré un lien entre le développement de tumeurs épidermoïdes et l'inflammation secondaire à une

diathèse lithiasique chronique[13]. Aussi, un lien a été établi entre l'inflammation chronique secondaire à des infections urinaires récurrentes ou à de la radiothérapie externe et le développement de cancers urothéliaux.

Analgésiques : L'abus d'analgésiques représente un facteur de risque établi pour le développement de tumeurs urothéliales.[14] L'analgésique le plus étudié est la phénacétine, un médicament très utilisé jusqu'à la fin des années 1980. Son association avec le développement de nécrose papillaire, avec l'atteinte de la fonction rénale, et avec le développement de cancers ont mené à son retrait du marché en Amérique du Nord.

2.2. Facteurs de risque propres aux TVES

Histoire de tumeur vésicale : Jusqu'à 30 % des patients se présentant avec une TVES ont un antécédent de tumeur vésicale. En effet, le risque de développer une TVES persiste pendant plusieurs années après le traitement d'une tumeur vésicale, d'où l'importance de la surveillance régulière de l'arbre urinaire haut. Spécifiquement, le risque de développer une TVES semble particulièrement élevé pour les patients avec des carcinomes in situ (CIS) vésicaux. [15]

Néphropathie de Balkan : Il y a plusieurs décennies, une incidence élevée de TVES, associée à une néphropathie chronique, a été rapportée dans les pays des Balkans. Un haut taux de tumeurs multifocales, bilatérales et de bas grade a été rapporté dans ces régions. L'agent étiologique en cause a été découvert plus

récemment, et se nomme *Aristolochia Clematis*, une plante poussant dans les champs de blé et contaminant la farine et autres produits domestiques.[16]

Arsenic : Une exposition importante à l'arsenic, présent dans l'eau potable de certaines régions de Taiwan, serait associée à une augmentation du taux de TVES. [17] L'arsenic dans ces pays serait aussi la cause du développement d'une forme de maladie vasculaire périphérique connue sous le nom de « blackfoot disease », représentant une gangrène sèche des membres inférieurs. Les particularités des TVES associées à l'arsenic sont une incidence plus élevée chez des patients de plus jeune âge, une plus grande proportion de femmes touchées, et une plus grande proportion de tumeurs urétérales.

Antécédents Familiaux : Récemment, de plus en plus d'attention a été portée aux TVES familiales, et plus particulièrement à l'association avec le syndrome du *human non polyposis colorectal carcinoma (HNPCC)*, ou syndrome de Lynch II.[18] Ce syndrome à transmission autosomale dominante est associé à des mutations aux niveaux des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (*Mismatch repair genes* ; e.g. hMSH2, hMLH1 et hMSH6). Ceci est démontré par une instabilité au niveau des microsatellites, qui est un phénomène d'instabilité tumorale au sein de séquences nucléotidiques non-codantes.[19] Les patients atteints de ce syndrome ont une incidence élevée de tumeurs colorectales et endométriales, et de TVES. Les caractéristiques cliniques importantes de ce syndrome sont une atteinte des femmes

majoritairement, une atteinte des patients de plus jeune âge (<60 ans) et des antécédents familiaux de cancers avec des tumeurs multifocales et/ou récidivantes. Ce syndrome est subdivisé en deux sous-types : le type 1 est la forme associée aux adénocarcinomes colo-rectaux chez les membres d'une famille satisfaisant les critères d'Amersterdam révisés ; le type 2 inclut les critères du type 1 en plus d'une association avec plusieurs tumeurs extra-coliques tel que l'endomètre et les TVES. [20], [21] Un dépistage et un diagnostic génétique sont primordiaux chez ces patients pour permettre un dépistage précoce des cancers associés avec ce syndrome. [22]

3. Présentation clinique et Diagnostique

La majorité des TVES se localisent au niveau pyélo-caliciel (60-70%). Les tumeurs urétérales surviennent plus fréquemment dans l'uretère distal (75%) par rapport à l'uretère moyen (25%) et proximal (5%).[23] L'implantation distale de cellules tumorales pourrait expliquer cette distribution, justifiant la nécessité de réséquer aussi l'uretère intra-vésical lors d'une NUR. La présentation clinique classique est celle d'une hématurie macroscopique le plus souvent indolore et durant la totalité de la miction, mais pouvant être aussi douloureuse et uniquement terminale. Les TVES peuvent être associées à des symptômes de colique néphrétique secondaires à des caillots sanguins, mais le plus souvent se présentent sous forme d'une obstruction lente asymptomatique pouvant être associée à une perte de fonction rénale graduelle. [24]Comme mentionné plus

tôt, l'association significative des TVES avec les tumeurs de la vessie, et le suivi rigoureux qui suit le diagnostique de tumeur de vessie, peuvent être responsables de plusieurs trouvailles fortuites de TVES. Contrairement aux tumeurs vésicales, les TVES se présentent à un stade plus avancé, avec plus de la moitié des patients diagnostiqués à un stade musculo-invasif.[2] Ceci pourrait expliquer pourquoi les TVES ont généralement un pronostic plus sombre que les tumeurs vésicales. De plus, une autre explication serait que l'uretère possède une couche musculaire plus mince que la vessie, et ainsi permettrait une pénétration plus précoce de la tumeur et un risque de dissémination plus rapide.[25] Ceci pourrait, entre-autre, expliquer pourquoi les tumeurs des cavités rénales auraient un meilleur pronostic que les tumeurs urétérales ; une hypothèse qui demeure cependant controversée.[26]

Le diagnostic des TVES se fait à l'aide de l'imagerie, de l'endoscopie et de la pathologie. Historiquement, l'évaluation radiologique des TVES se faisait à l'aide de l'urographie intraveineuse, qui consistait en une série de rayon X pour suivre le trajet à travers les uretères d'un bolus de contraste préalablement injecté en intraveineux. De nos jours, l'examen de référence est la tomodensitométrie abdomino-pelvienne (CT) avec contraste intraveineux iodé.[27] Le passage du contraste permet une visualisation adéquate du parenchyme rénal ainsi que des cavités collectrices. Toute image de soustraction doit alors être considérée comme suspecte. Le CT permet une sensibilité et spécificité très haute pour les tumeurs de plus de 5 mm.[28] Par ailleurs, une nouvelle modalité d'imagerie, la

résonance magnétique (IRM) avec contraste endoveineux, a commencé à remplacer le CT pour le diagnostic des TVES, et ce surtout chez les patients présentant une allergie importante au contraste, ou chez les patients avec une atteinte de la fonction rénale. Par contre, peu d'études comparatives existent entre l'IRM et le CT [29] .

Une autre forme d'imagerie souvent utilisée par l'urologue est l'urétéropyélographie rétrograde. Cette technique consiste en une opacification des voies urinaires par injection rétrograde du produit de contraste suite à la cathétérisation de l'uretère lors d'une cystoscopie. Dans des conditions optimales, cette technique offre une bonne sensibilité et spécificité.[30] Cependant, l'examen endoscopique de choix demeure l'urétéroscopie (URS) qui permet une visualisation directe et quasi totale des voies urinaires.[27] Avec les avancés technologiques, l'URS est devenue un examen relativement facile à pratiquer, avec de très faibles taux de complications. La sensibilité de l'URS peut être améliorée par la vision obtenue en *Narrow Band Imaging*, ou à l'aide du photo-diagnostic dynamique utilisant l'acide 5-aminolévulinique. Ces techniques se basent sur une modification de l'image endoscopique en utilisant des longueurs d'ondes spécifiques. Bien que l'utilité de ces deux tests est bien démontrée pour la détection des tumeurs vésicales, peu d'études sont disponibles sur leur application pour le diagnostic des TVES. [31], [32]

Un des avantages de l'URS repose dans la possibilité d'obtenir un spécimen pathologique à l'aide d'une biopsie. L'utilité de la biopsie est de déterminer si la tumeur est de nature cancéreuse, et d'obtenir le grade et le stade de la tumeur le cas échéant. La corrélation entre le grade de la tumeur à la biopsie et celui à la chirurgie définitive est assez élevée, et se situe autour de 80-90%.[33] Une des techniques à privilégier lors de l'inspection de l'arbre urinaire haut à l'aide de l'URS est le "no touch technique" décrit par Grasso et al.[34] Cette technique diffère de l'URS standard, car elle ne requiert pas l'installation préalable d'un guide de sûreté dans l'uretère. L'uretère distal est directement canulé et visualisé à l'aide d'un urétéroscope semi-régide de petit diamètre. Une fois l'inspection de l'uretère distal accomplie, un guide est passé à travers l'urétéroscope jusqu'aux niveau des vaisseaux iliaques. Sur ce guide, un urétéroscope flexible est monté jusqu'à l'extrémité distale du guide sous guidage fluoroscopique. Par la suite, le reste des VES sont visualisées. Une fois que la visualisation complète des VES et potentielles tumeurs est effectuée, une biopsie et un traitement de ces lésions sont accomplis avec une technique standard à l'aide d'un guide de sûreté. Par contre, puisque les instruments utilisés sont de petite taille, la grosseur du spécimen pathologique est souvent insuffisante pour une évaluation précise du stade tumoral. Ainsi, il existe un risque significatif, de l'ordre de 40%, de sous-estimer l'invasion tumorale sur un spécimen de biopsie. [35]Par contre, le grade de la tumeur à la biopsie est considéré comme un reflet adéquat du stade de la tumeur. En effet, une biopsie révélant un cancer de bas grade est associée, dans 70-100% des cas, à une tumeur n'envahissant pas le

muscle au spécimen de pathologie chirurgicale. Le contraire est aussi vrai, un résultat de haut grade est associé à une tumeur musculo-invasive dans 60-100% des cas. [36] Bref, l'évaluation du stade clinique se fait à l'aide de l'imagerie, de l'apparence de la tumeur à l'endoscopie, et avec l'aide du grade obtenu lors de la biopsie.

La cytologie urinaire consiste en une analyse microscopique de cellules urothéliales desquamées à la recherche d'anomalies suggérant un carcinome urothélial. L'analyse se fait sur un échantillon urinaire vésical, ou après aspiration au niveau des VES. La cytologie urinaire est un examen souvent demandé, mais son utilité est limitée par sa sensibilité variable (35-65%) .[37] En effet, la sensibilité est souvent proportionnelle au grade de la tumeur, les tumeurs de haut grade étant plus souvent associées à des cytologies anormales. De plus, la sensibilité varie selon la méthode d'échantillonnage, avec les prélèvements provenant des VES ayant une exactitude plus élevée.[38] Aussi, il existe une variabilité importante dans la lecture de ces examens par différents pathologistes.[39], [40] Par contre, la spécificité de la cytologie est très bonne (>90%), et toute suspicion importante de cellules cancéreuses doit être suivie d'un examen rigoureux de tout l'arbre urinaire. Néanmoins, plusieurs conditions inflammatoires comme des traumatismes lors des prélèvements, ou une infection urinaire active lors de l'examen, ou même l'utilisation de produit de contraste lors d'une pyélographie rétrograde peuvent entraîner des changements cytologiques engendrant un taux de faux positifs non négligeable.[41] De plus, des

prélèvements sélectifs urétéraux font habituellement partie du bilan d'une TVES. Le prélèvement peut se faire par simple aspiration, par barbotage à l'aide de salin physiologique pour potentiellement créer une desquamation des cellules, ou même par brossage rétrograde.

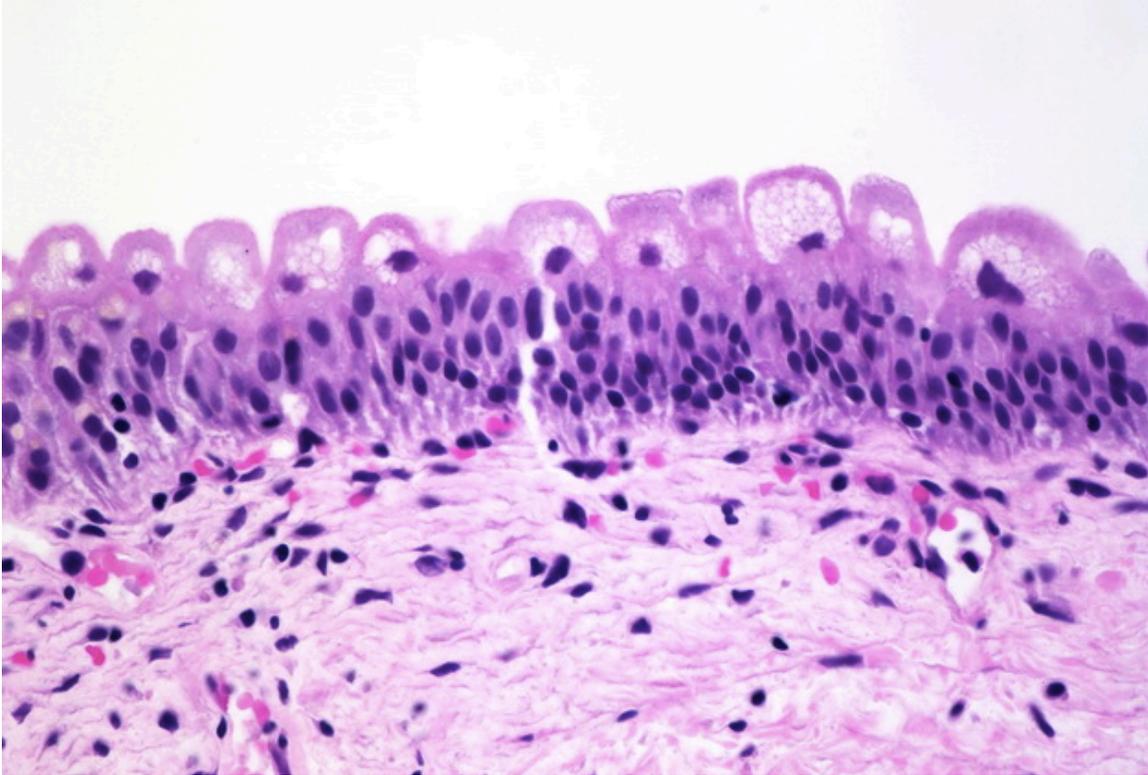
Au cours des dernières années, beaucoup d'efforts ont été mis dans la recherche de marqueurs urinaires avec une haute sensibilité pouvant possiblement éliminer la cystoscopie pour la détection des tumeurs de vessie. De ces marqueurs, le test de *Fluorescence in situ hybridization* (FISH) a été étudié pour les TVES spécifiquement. Le FISH est un test cytogénétique recherchant des anomalies sur les chromosomes 3, 7, 17 et 9. Malheureusement, peu d'études se sont prononcées sur le rôle du FISH pour la détection des TVES.[42]

4. Pathologie

4.1 Histologie

Tel que discuté plus tôt, l'urothélium est un épithélium spécialisé tapissant les voies urinaires de la papille rénale jusqu'à la partie distale de l'urètre (figure 1). La classification histologique des TVES est similaire à celle des tumeurs de la vessie.[43]

Figure 1. Image histologique d'urothélium normal



Carcinome urothélial : Le carcinome urothélial représente plus de 95% de toutes les TVES, et est souvent subdivisé en carcinome superficiel et infiltrant. Pour ce qui est des tumeurs superficielles, plusieurs entités distinctes sont décrites : les néoplasies avec faible potentiel de malignité (NFPM), les carcinomes urothéliaux papillaires de bas grade, les carcinomes urothéliaux papillaires de haut grade et le carcinome in situ. Ces entités représentent différents grades de malignité définis selon un spectre d'altérations cellulaires et architecturales. L'envahissement, quant-à lui, est défini par une invasion de la membrane basale sous épithéliale avec une tumeur qui atteint la *lamina propria* et les couches subséquentes. Une différenciation histologique au sein de la tumeur primaire envahissante est aussi décrite. Par exemple, les différenciations malpighienne, glandulaire, en nids, micro-papillaire, et autres, sont toutes décrites.[44] Ces

variantes morphologiques peuvent influencer le traitement à privilégier et son associées à des étiologies différentes.

Carcinome épidermoïde : Le carcinome épidermoïde représente moins de 10% des TVES et est souvent associé à un état inflammatoire chronique. Ces tumeurs sont souvent localisées au niveau pyélo-caliciel et se présentent souvent à un stade plus avancé que les carcinomes urothéliaux.[44]

Adénocarcinome : L'adénocarcinome des VES est une tumeur extrêmement rare (<1%). Les caractéristiques cliniques sont très similaires au carcinome épidermoïde en terme de facteurs de risque et de présentation clinique. Un primaire d'origine gastro-intestinale doit toujours être éliminé avant un traitement chirurgical.[45]

Autres : D'autres variantes histologiques comme le carcinome neuroendocrinien, les sarcomes et les lymphomes ont été décrites, mais ces cas demeurent rarissimes. [46], [47]

4.2 Grade

Tel que discuté plus tôt les TVES n'envahissant pas le muscle peuvent être classées en NFPM, carcinome de bas grade ou carcinome de haut grade. Les principaux critères histologiques sont l'architecture tumorale, le nombre de cellules, le nombre de mitoses et les atypies cyto-nucléaires.[48] Les NFPM sont des tumeurs papillaires comprenant de minimes atypies cellulaires et ayant plus

de sept cellules d'épaisseur. Leur incidence au niveau des VES est rare, et elles sont généralement considérées comme bénignes, mais elles présentent néanmoins un risque de récurrence non négligeable. Les carcinomes papillaires de bas grade (figure 2) présentent des atypies plus marquées que les NFPM, mais conservent une architecture ordonnée. [49] Par définition, ces tumeurs se limitent à la couche épithéliale et elles ne sont pas invasives. Malgré leur faible risque de progression clinique, elles présentent un risque significatif de récurrence. Finalement les carcinomes de haut grade (figure 3) font preuve d'atypie cellulaire marquée et d'une désorganisation architecturale importante. Leur risque de progression est significatif tout comme leur risque de récurrence. [50]

Figure 2. Image histologique de carcinome urothélial papillaire de bas grade

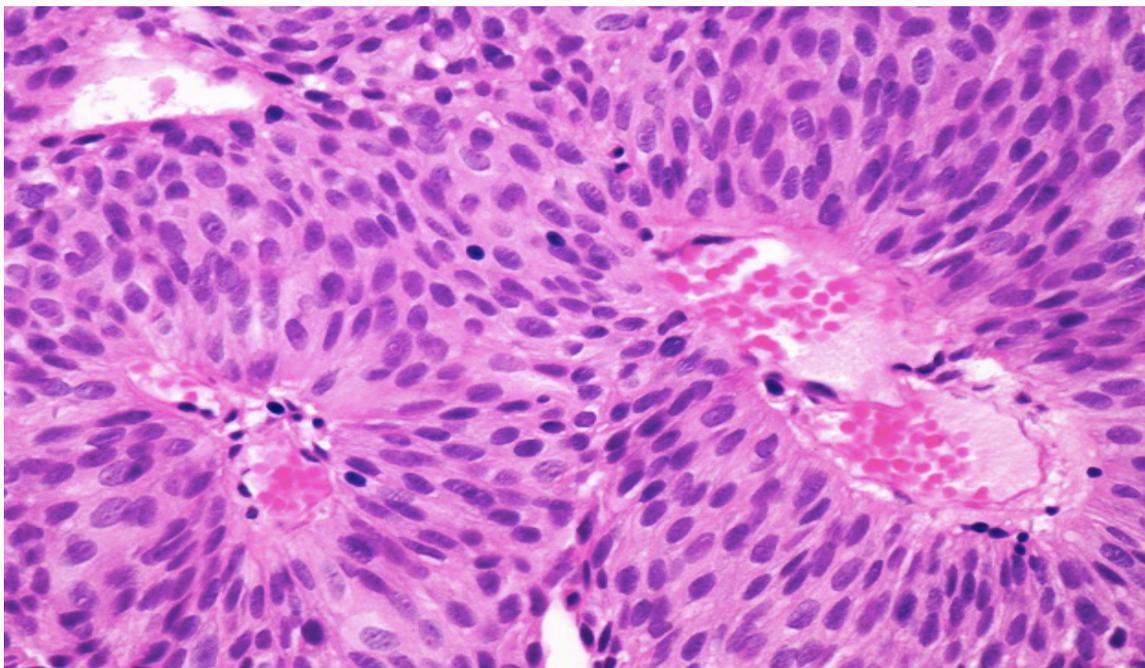
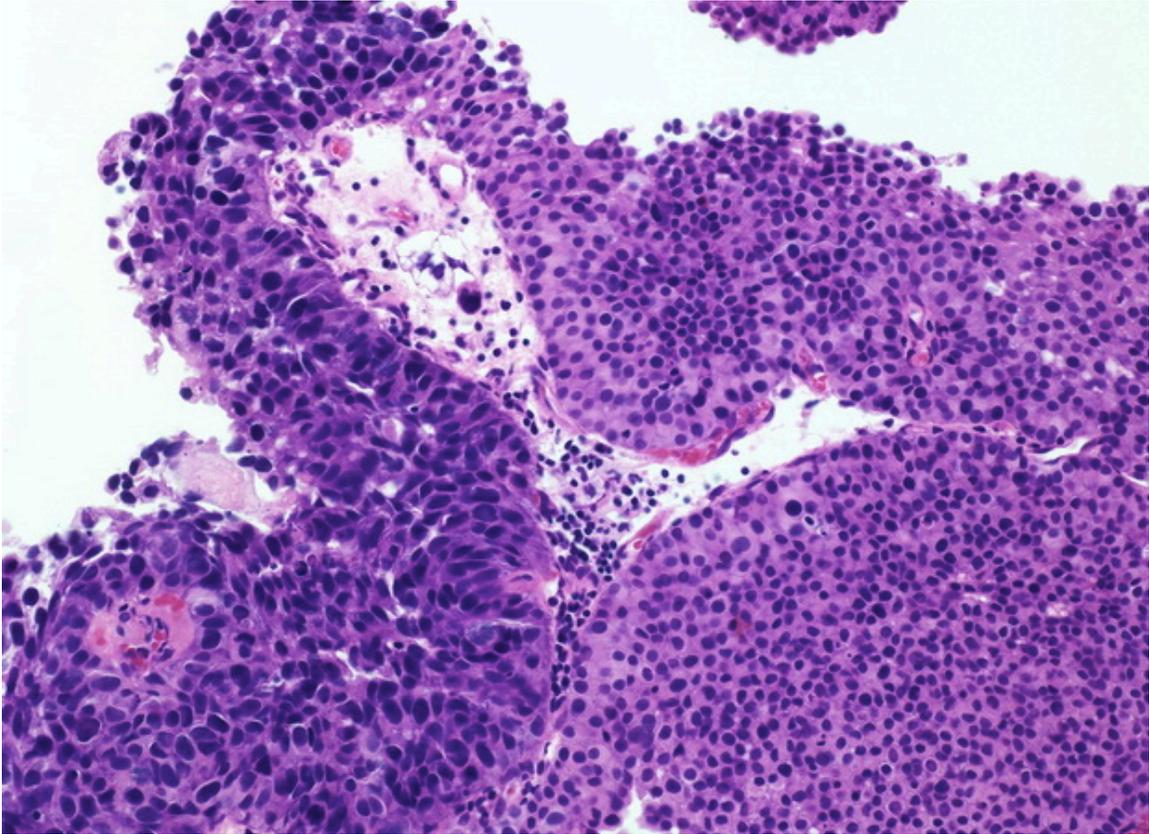


Figure 3. Image histologique de carcinome urothélial papillaire de haut grade



5. Stade Tumoral

La stadification tumorale des TVES est basée sur la 7^e édition de la classification TNM (*Tumour/Node/Metastasis*) et sur la classification de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)[51] (Tableau 1).

Tableau 1. Classification TNM et AJCC 7^e Édition 2010 des TVES

T : tumeur primitive	
Tx	La présence ou l'absence de tumeur primitive n'est pas connue
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
Ta	Carcinome papillaire non-infiltrant
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal (bassinets) ou tumeur envahissant la graisse péri-urétérale (uretère)
T4	Tumeur envahissant les organes adjacents ou tumeur traversant le rein et envahissant la graisse péri-rénale
N : ganglions lymphatique régionaux	
Nx	Le statut des ganglions régionaux n'est pas connu
N0	Absence de métastases ganglionnaires régionales
N1	Métastase ganglionnaire dans 1 seul ganglion lymphatique dont la taille ne dépasse pas 2 cm de grand axe
N2	Métastase ganglionnaire dans un seul ganglion, de plus de 2 cm sans dépasser 5cm de grand axe, ou plusieurs ganglions métastatiques ne dépassant pas 5 cm de grand axe
N3	Métastase ganglionnaire dans un ganglion lymphatique de plus de 5 cm de grand axe
M : métastases à distance	
Mx	La présence ou l'absence de métastase à distance n'est pas connue
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance
AJCC	TNM
0	T0
I	Ta, Tis, T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV	T4 ou N+ ou M+

Le bilan d'extension pour compléter la stadification des TVES se base sur des tests de laboratoires et d'imagerie.[52] L'évaluation ganglionnaire se fait habituellement à l'aide du CT ou de l'IRM abdomino-pelvien. Pour ce qui est du bilan métastatique à distance, une imagerie thoracique ainsi qu'abdominale est généralement recommandée pour la détection de lésions pulmonaires et hépatiques, respectivement. Une évaluation de potentielles lésions osseuses, par scintigraphie osseuse, est demandée si le patient éprouve des symptômes ou que le bilan sanguin montre une élévation de la phosphatase alcaline ou du calcium sérique.[52] D'autres bilans utiles sont l'évaluation de la fonction hépatique, une formule sanguine et une créatinine pour l'estimation de la fonction rénale. Aussi, comme mentionné plus tôt, une cystoscopie doit absolument faire partie du bilan, compte-tenu d'un taux élevé de tumeurs vésicales concomitantes.

6. Facteurs Pronostiques

En raison de la fréquence relativement faible des TVES, la grande majorité des études publiées concernant les facteurs pronostics associés au TVES sont de nature rétrospective et incluent souvent un petit nombre de patients. Par contre, depuis quelques années, des bases de données dérivées de collaborations internationales et des registres oncologiques nationaux ont permis d'établir certains éléments de bon et de mauvais pronostic, permettant ainsi une discussion plus éclairée quant aux traitements disponibles.

Stade clinique : Les stades cliniques et pathologiques représentent les facteurs pronostiques de survie les plus importants. Comme mentionné plus tôt, le stade clinique peut être difficile à déterminer avec certitude, et un risque non négligeable de sous-stadification existe. Plusieurs auteurs ont tenté de développer des modèles prédictifs pour déterminer le stade clinique se basant sur des facteurs cliniques et pathologiques à la biopsie tel que le grade, l'architecture tumorale, la présence de cytologies positives, la présence d'hydronéphrose et la localisation de la tumeur (uretère vs. bassinnet).[53]-[56] La précision de ces modèles est variable et la valeur prédictive positive se situe entre 65% et 80%. Lors de l'analyse pathologique finale du spécimen chirurgical, le stade pathologique peut être déterminé de façon précise. Ainsi, la survie sans récurrence à 5 ans est de 88%, 77%, 68%, 50% et 32% pour les tumeurs de stade Ta/Tis, T1, T2, T3 et T4 respectivement.

Grade tumoral : Depuis la fin des années 90, les tumeurs urothéliales sont séparées en trois catégories ; les TFPM, les tumeurs de bas grade et les tumeurs de haut grade. Comme décrit plus tôt, le grade peut aider à prédire le stade clinique. Ainsi les tumeurs de haut grade seront plus souvent associées avec des stades plus avancés, et donc un pronostic plus sombre.[37]

La localisation tumorale : Il existe toujours une controverse quand à la valeur pronostique de la localisation tumorale. Certains auteurs ont suggéré que les

tumeurs pyélo-calicielles avaient un meilleur pronostic, une explication possible étant que le parenchyme rénal agisse comme une sorte de barrière à la progression locale de la tumeur.[26] D'autres ont montré que les tumeurs pyélo-calicielles se présentaient à un stade plus avancé et étaient donc associées à un pronostic plus sombre.[57]. Par contre, en observant des bases de données populationnelles, certains auteurs ont démontré que, à stade équivalent, les tumeurs urétérales et pyélo-calicielles possèdent un pronostic équivalent.[58]

Carcinome in situ associé : Tout comme dans le cancer de la vessie, la présence de carcinome in situ associé à la tumeur primaire est un signe de mauvais pronostic.

Invasion lymphovasculaire : Comme mentionné plus tôt, la progression tumorale se fait par un envahissement ganglionnaire, puis se métastase à distance. L'invasion lymphovasculaire est un prérequis pour que les cellules cancéreuses puissent atteindre l'espace vasculaire et ainsi se propager. Par contre son identification n'est pas toujours facile et se fait souvent sur le spécimen chirurgical. La présence d'invasion lymphovasculaire est associée à une survie diminuée.[59]

Invasion ganglionnaire : L'atteinte ganglionnaire a un impact négatif très important sur le pronostic vital du patient, avec des taux de survie de moins de 40% à 5 ans. [60] Malgré le fait que la lymphadénectomie pelvienne joue un rôle

important dans le cancer de la vessie, son rôle demeure controversé dans les TVES et sera discuté ultérieurement.

Autres : D'autres facteurs pouvant influencer le pronostic ont été décrits. Au niveau préopératoire, le sexe, le statut de performance, un tabagisme actif ainsi que la présence d'hydronéphrose ont un impact sur le pronostic.[61] Au niveau pathologique, l'architecture tumorale, la présence de nécrose tumorale, les marges chirurgicales ainsi que les variantes histologiques influencent aussi le pronostic. Finalement, plusieurs marqueurs tumoraux pronostiques sont actuellement étudiés, mais leur utilisation clinique demeure limitée.

7. Traitement

7.1 Traitement endoscopique

L'approche endoscopique pour le traitement des TVES a été décrite au début des années 1980.[62] L'utilisation d'instruments de plus en plus petits ainsi que l'avancement technologique des machines à laser ont permis une amélioration du traitement endoscopique des TVES.[63] L'avantage principal est la morbidité minimale associée à la procédure, comparé à la chirurgie ouverte ou laparoscopique, et la préservation du rein. Ce traitement peut se faire de façon rétrograde, par les voies naturelles, ou par approche antégrade, via un accès rénal percutané. Ces deux techniques seront discutées ci-dessous.

Historiquement, le traitement conservateur (endoscopique) des TVES n'était pratiqué que pour certaines indications précises et impératives. Ainsi, tout patient avec un rein unique, une insuffisance rénale sévère ou une atteinte tumorale bilatérale avait une indication absolue de traitement endoscopique, soit la préservation de la fonction rénale. Chez ces patients, un traitement chirurgical ouvert résulterait en une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse. Toutefois, un certain nombre de patients, ayant d'importantes comorbidités, ne sont pas éligibles à un traitement chirurgical ouvert, et reçoivent donc un traitement endoscopique conservateur malgré la présence d'un rein controlatéral fonctionnel ou d'une fonction rénale globale adéquate.

Toutefois, certains auteurs ont suggéré des critères spécifiques pour lesquels un traitement conservateur, avec des résultats oncologiques comparables au traitement définitif, peut être proposé même à un patient n'ayant pas d'indication absolue. Une tumeur de bas grade est un critère généralement accepté par tous pour le traitement endoscopique. En effet, plusieurs s'entendent pour dire qu'un patient avec une TVES de bas grade selon un spécimen pathologique adéquat, et avec une imagerie n'évoquant pas de maladie invasive, pourrait choisir un traitement conservateur.[64] D'autres critères évoqués sont une petite taille tumorale, une lésion unique et une situation où le traitement endoscopique complet est possible.[65] Par contre, un élément important à considérer est le suivi nécessaire après un tel traitement. Tel que déjà mentionné, les tumeurs urothéliales ont un risque significatif de récurrence et même de progression. Ainsi,

un patient subissant un traitement endoscopique doit absolument être compliant avec un suivi rigoureux impliquant plusieurs interventions (discuté ultérieurement).[65]

Le traitement endoscopique peut se faire par approche antégrade par accès percutané, ou de façon rétrograde par URS. L'approche rétrograde est généralement privilégiée lorsque techniquement possible en raison de la morbidité moindre associée avec cette technique. De plus, cette approche permet de garder un système clos, limitant théoriquement la dissémination tumorale. [66]En ce qui a trait à l'URS, plusieurs techniques peuvent être utilisées. En général, les urétéroscopes rigides sont privilégiés pour le traitement des TVES au niveau de l'uretère distal ou moyen. Leurs avantages sont une meilleure irrigation offrant une bonne visibilité et la possibilité d'utiliser des instruments de plus grosse taille. En contrepartie, l'émergence d'urétéroscopes flexibles numériques a permis d'obtenir une excellente visibilité intra-opératoire, et cette technique est donc devenu le standard pour le traitement des TVES de l'uretère proximal et des cavités rénales qui sont plus difficiles à atteindre avec les instruments rigides.

Classiquement, un résectoscope urétéral similaire à celui utilisé pour la résection de la prostate peut être utilisé au niveau de l'uretère. Par contre, il est nécessaire de faire une dilatation importante pour permettre le passage de l'instrument. De nos jours, la résection des TVES se fait plutôt à l'aide d'une pince froide (ou

pince alligator), ou avec un panier. [66] Cela est suivi d'une coagulation du site de biopsie à l'aide de l'électrocautère ou d'un laser. Plusieurs types de laser sont maintenant disponibles dans l'arsenal thérapeutique de l'urologue. Les plus utilisés pour le traitement des TVES sont le holmium:YAG (cristal d'Ytrine-Alumine-Grenat dope par des ions holmium) et le neodymium:YAG. La longueur d'onde du laser holmium permet une pénétration tissulaire minimale (< 0.5 mm), ce qui en fait la technique de traitement de choix pour les tumeurs urétérales. Le taux de complications associé à ces traitements est de plus en plus bas avec les améliorations technologiques, par contre le taux de récurrence demeure non négligeable. [67], [68]

Une autre approche pour le traitement endoscopique est la voie percutanée antégrade. Cette méthode permet principalement l'utilisation d'équipement plus large pour le traitement des tumeurs plus larges. Aussi, elle permet le traitement de tumeurs difficilement accessibles par voie rétrograde, comme dans le cas des patients avec des tumeurs du pôle inférieur ou celui des patients avec des dérivations urinaires. Des techniques semblables à celles décrites par voie rétrograde peuvent être utilisées pour l'ablation des tumeurs. Puisqu'il y a ponction percutanée, il existe théoriquement un risque de dissémination tumorale sur le trajet de la ponction. [69] Ce risque théorique demeure controversé. Les résultats oncologiques semblent similaires à l'approche par URS.[70]

7.2 Traitement chirurgical conservateur

La chirurgie conservatrice est définie ici comme toute chirurgie permettant de préserver l'unité rénale. Comme mentionné plus tôt, les patients qui bénéficient le plus de ce type de traitement sont ceux avec un rein unique, avec une insuffisance rénale ou avec des tumeurs bilatérales. En général, tout comme pour le traitement endoscopique, ces traitements seront réservés aux patients avec des tumeurs non invasives de bas grade. Par contre, selon la localisation de la tumeur, certains de ces traitements chirurgicaux peuvent être offerts à des patients avec une maladie plus agressive.

Auparavant, la néphrectomie partielle ou la chirurgie ouverte des cavités pyélo-calicielles pouvaient être utilisées pour les TVES au niveau du bassin ou dans les calices rénaux. Depuis le développement des techniques endoscopiques, et dû au risque élevé de récurrence, ces chirurgies ne sont plus recommandées.[65]

Pour ce qui est des tumeurs urétérales, plusieurs types de chirurgies conservatrices peuvent être suggérées, dépendamment de la localisation tumorale et de l'anatomie du patient.

Tumeur de l'uretère distal : En général, les tumeurs non aménables à un traitement endoscopique, les tumeurs invasives ou les tumeurs de haut grade de l'uretère distal peuvent être traitées par urétérectomie distale avec réimplantation urétéro-vésicale. [71] Ceci implique la résection de l'extrémité distale de l'uretère, généralement accompagnée d'une résection d'une collerette vésicale pour

éliminer le risque de récurrence au niveau de l'uretère intra-mural. [72] Il est important lors de cette chirurgie d'éviter le déversement d'urine contaminée sur le champ opératoire pour ainsi limiter le risque théorique de dissémination tumorale. Pour ce, il faut s'assurer d'effectuer une ligature précoce de l'uretère en amont, et d'utiliser une sonde vésicale pour le drainage de la vessie. Si la longueur urétérale réséquée est minimale, il est alors possible de pratiquer une anastomose directe entre l'uretère et la vessie. Cette anastomose peut se faire à l'aide d'une technique anti-reflux, mais l'avantage de cette technique demeure controversé. Dans la situation où une connexion entre l'uretère et la vessie ne peut se faire sans tension, une technique de fixation vésicale au muscle psoas accompagnée d'un lambeau vésical de Boari peut être utilisée pour combler la distance manquante.

Tumeur de l'uretère moyen/proximal : Contrairement aux tumeurs de l'uretère distal, le traitement chirurgical conservateur est recommandé seulement pour les tumeurs de bas grade et non invasives pour les tumeurs de l'uretère moyen et proximal, ou s'il y a présence d'une indication absolue tel que discuté antérieurement.[73] Les mêmes principes chirurgicaux oncologiques sont utilisés. Si la résection urétérale est minimale, une urétéro-urétérostomie ou anastomose termino-terminale peut être tentée. Par contre, en général, si le déficit urétéral dépasse 4cm, une interposition digestive avec un segment d'iléon est recommandée. Rarement, une auto-transplantation pelvienne peut aussi être offerte.[73]

Les résultats oncologiques des traitements chirurgicaux conservateurs semblent très satisfaisants surtout lorsque les marges chirurgicales sont négatives.[74] Les risques de récurrence se situent autour de 30 à 60%, ce qui semble être inférieur aux risques associés avec le traitement endoscopique. Ces résultats sont en corrélation avec le stade et le grade histologique de la tumeur. La plupart des récurrences surviennent dans la partie distale de l'uretère et ceci est en accord avec la théorie d'implantation en aval de cellules tumorales. Il est à noter toutefois que les résultats oncologiques de la résection distale semblent supérieurs, et c'est pourquoi la résection distale est généralement recommandée pour les tumeurs plus agressives.[75]

7.3 Traitement chirurgical définitif

La néphro-urétérectomie radicale (NUR) implique l'exérèse de l'unité rénale et du fascia de Gerota et l'exérèse de la totalité de l'uretère incluant une collerette vésicale pour s'assurer de la résection de l'uretère intramural. Ceci est généralement fait tout en bloc pour encore une fois éviter la contamination par l'urine. Cette chirurgie peut se faire par approche ouverte, laparoscopique ou avec une combinaison des deux (voir section Techniques chirurgicales). Elle est généralement recommandée pour le traitement de tumeurs agressives des VES, en particulier au niveau pyélo-caliciel et au niveau de l'uretère proximal.

L'exérèse de la collerette vésicale est considérée comme standard dans la NUR.[76] Toutefois, certaines études ont montré que l'adoption de cette partie importante de la chirurgie n'est pas unanime, malgré la publication de plusieurs études ayant montré une mortalité plus élevée chez les patients n'ayant pas eu d'exérèse de la collerette vésicale.[77] La technique standard utilisée est la laparotomie basse par approche transvésicale, extravésicale ou combinée. Plusieurs autres modalités d'exérèse sont décrites. [78] Parmi celles-ci, il y a la technique par intussusception à l'aide d'un cathéter urétéral, la résection transurétrale, l'approche laparoscopique intravésicale et l'approche totalement laparoscopique.

7.4 Technique chirurgicale

Les techniques chirurgicales les plus utilisées sont l'approche ouverte par laparotomie, l'approche laparoscopique et, plus récemment, l'approche laparoscopique robot-assistée. Les deux dernières techniques sont considérées comme minimalement invasives en raison des incisions de longueur limitée. L'approche par laparoscopie a été décrite par Claymen et al. en 1991. [79] La NUR par laparoscopie est supportée par de multiples études institutionnelles montrant un avantage par rapport à l'approche ouverte en terme de morbidité péri-opératoire. Par contre, aucune étude de base de données populationnelle n'a évalué, à ce jour, les complications chirurgicales post opératoires. [80] En terme de résultats oncologiques, la NUR par laparoscopie peut être considérée comme équivalente à la chirurgie ouverte.[81] Par contre, certains experts

suggèrent que les chirurgies faites par laparoscopie sont plus souvent associées à une exérèse sous-optimale de l'uretère intramural, ce qui pourrait engendrer des résultats oncologiques inférieurs. [82] Finalement, de nos jours la chirurgie robot-assistée est de plus en plus répandue. Les études démontrent que le profil de complications péri-opératoires est semblable à celui de la chirurgie laparoscopique, mais les couts associés demeurent très élevés.[83]

7.5 Lymphadénectomie

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique négatif reconnu pour les tumeurs urothéliales. Pour les tumeurs de vessie, la lymphadénectomie pelvienne est clairement recommandée lors d'une chirurgie à but curatif.[52] Cette recommandation se base sur plusieurs études ayant évaluées les limites ainsi que le nombre de ganglions lymphatiques devant être analysés.

Pour ce qui en est des TVES, peu d'études existent évaluant le rôle des lymphadénectomies pelvienne et rétropéritonéale. Le désavantage pour les TVES est que le drainage lymphatique n'est pas standard et diffère selon la localisation de la tumeur au niveau des VES. De plus, certains suggèrent que la morbidité associée à une lymphadénectomie rétropéritonéale est trop élevée par rapport au bénéfice qu'elle procure. Par contre, un des bénéfices de la lymphadénectomie est qu'elle permet une stadification ganglionnaire précise et permet de savoir quel patient pourrait bénéficier le plus d'un traitement adjuvant (discuté ultérieurement).[60] D'autres ont suggéré que la lymphadénectomie

pourrait avoir un rôle thérapeutique et réduire ou même éliminer le volume tumoral. Plusieurs auteurs ont suggéré différents seuils de nombre de ganglions minimaux devant être analysés selon le stade de la tumeur pour pouvoir dire qu'une lymphadénectomie est dite complète. L'étendue de la dissection varie selon la localisation tumorale au niveau des VES.[84].

7.6 Instillations

Pour le traitement des tumeurs de vessie des instillations vésicales de chimiothérapie peuvent être utilisées comme traitement primaire ou prophylactique. L'agent le plus souvent utilisé est le Bacillus Calmette-Guérin (BCG) engendrant une réponse immunitaire locale anti-tumorale. D'autres agents de chimiothérapie sont aussi utilisés en instillation; par exemple : la mitomycine C, l'épirubicine, la valrubicine, la thiotepa et la doxurubicine. La difficulté de faire des instillations pour cibler les TVES réside dans le contact limité du produit avec l'urothélium. [85] Néanmoins, plusieurs études ont évalué les instillations vésicales pour le traitement des TVES. Pour atteindre le VES, les irrigations peuvent être effectués de façon antégrade par l'entremise d'une néphrostomie, ou de manière rétrograde à l'aide d'une sonde double J. Ces instillations semblent diminuer la fréquence de récurrences locales mais n'ont pas d'impact sur la survie.[86] L'efficacité de ces instillations est dépendante du stade de la tumeur et de l'étendue de la résection. [87] Une étude randomisée en cours évalue le rôle de la valrubicine par voie antégrade (ClinicalTrials.gov, NCT01606345) pour le traitement des TVES.

Le risque de récurrence intravésicale après une NUR peut atteindre 40%. Le rôle de l'instillation de mitomycine C en post-opératoire immédiat est bien établi et permet une réduction significative du taux de récurrence. En effet, deux études randomisées ont démontré l'efficacité d'une instillation intravésicale dans les 48 heures suivant une NUR pour diminuer le risque de récurrence tumorale.[88], [89]

7.7 Thérapie systémique

Le rôle de la chimiothérapie pour les tumeurs urothéliales de la vessie est bien établi.[52] Les traitements à base de platine sont généralement considérés comme les plus efficaces. Les deux protocoles les plus souvent utilisés sont le M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) et le GC (gemcitabine, cisplatine). [90], [91]

Chimiothérapie néoadjuvante : Actuellement, le standard de traitement pour les tumeurs de vessie est de proposer une chimiothérapie néoadjuvante au patient avec une maladie envahissant le muscle. Les arguments en faveur pour un traitement pré-opératoire sont l'éradication théorique de métastases infra-cliniques pouvant être présentes au moment de l'intervention chirurgicale, une meilleure tolérance de la chimiothérapie en pré-opératoire et une meilleure fonction rénale pré-opératoire permettant l'administration du cisplatine.[85] Ce dernier point est particulièrement important pour les TVES, vu qu'une perte significative de la fonction rénale est habituellement inévitable lors d'une chirurgie radicale.[92] Par analogie au traitement du cancer urothélial de la

vessie mentionné ci-haut, plusieurs études sont en recrutement dans le but d'évaluer le rôle de la chimiothérapie pré-opératoire pour le traitement des TVES. Toutefois, le taux d'incidence limité de ces tumeurs par rapport aux tumeurs de la vessie rend ces études plus difficiles à compléter. Pour l'instant, quelques études rétrospectives supportent le rôle de la thérapie systémique en pré-opératoire pour la réponse pathologique des TVES et pour la survie globale. [93], [94].

Chimiothérapie adjuvante : Le rôle de la thérapie systémique en post-opératoire a été démontré dans plusieurs études rétrospectives. [92], [95] Toutefois, une large étude rétrospective multicentrique européenne n'a montré aucun bénéfice en terme de survie globale [96] La principale limitation d'un tel traitement, tel que déjà mentionné, est la perte de fonction rénale en post opératoire empêchant l'utilisation de chimiothérapie à base de platine. Il est estimé que jusqu'à 80% des patients ne sont pas éligibles à une chimiothérapie adjuvante en post-opératoire.[97]

8. Suivi après traitement

Le taux de récurrence élevé des TVES oblige le clinicien et le patient à se commettre à un suivi rigoureux. Une récurrence peut être vésicale, locale (au niveau des VES contralatérales et/ou homolatérales) et, finalement, à distance. Donc, tous ces sites doivent être surveillés régulièrement. En général, l'intensité

du suivi est liée à l'agressivité de la tumeur. Différentes associations urologiques ont suggéré différents protocoles de suivi, mais il est important de mentionner que toutes ces recommandations sont basées sur des études rétrospectives de petites tailles, en raison de la rareté des TVES. [52], [72] En général, une cystoscopie est pratiquée à tous les 3 mois la première année, puis à intervalles plus espacés. Si le patient a subi une chirurgie conservatrice ou endoscopique, il est recommandé d'effectuer une URS à des intervalles semblables à ceux recommandés pour la cystoscopie. Des cytologies urinaires sont obtenues à chaque examen endoscopique, ceci est généralement plus sensible pour les tumeurs de haut grade. Après un traitement radical par NUR, le suivi consiste en un CT abdominal et une radiographie pulmonaire annuels pour les tumeurs de bas grade non invasives. Ce même suivi à intervalles plus rapprochés est recommandé pour les tumeurs de haut grade et/ou invasives. Une surveillance de la fonction rénale doit aussi être effectuée, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale. Selon le guide de pratique canadien sur le suivi des TVES, la surveillance peut être discontinuée après dix années.[98]

9. Revue de la littérature

Le traitement standard des TVES non métastatiques est la NUR par approche ouverte.[72] Depuis que la technique laparoscopique est devenue populaire, la NUR par approche laparoscopique est de plus en plus pratiquée. Pour des pathologies autres que les TVES, la chirurgie par laparoscopie a démontré des

résultats péri-opératoires plus favorables que la chirurgie ouverte.[99], [100] Des études similaires ont été faites pour les TVES.[101] Il est important de différencier les résultats péri-opératoires, dans les jours et semaines qui suivent l'intervention, des résultats oncologiques, plus tardifs.

Shaobin et al. ont effectué une revue systématique de la littérature concernant les résultats péri-opératoires de la NUR.[102] Leur conclusion était que la NUR laparoscopique était associée à des temps opératoires significativement plus longs que la chirurgie ouverte (241 vs. 203 minutes). Toutefois, le traitement par laparoscopie était associé à une durée d'hospitalisation plus courte (5,9 vs. 8,7 jours). De plus, la chirurgie laparoscopique engendrait moins de pertes sanguines (273,5 ml vs. 476,2 ml), et était donc associée à un risque moindre de transfusions sanguines. En terme de complications péri-opératoires, les résultats semblaient plus partagés. En effet, alors que la NUR laparoscopique était associée à moins de complications intra-opératoires (4,4% vs. 5,1%) et post-opératoires (5,7% vs. 7,8%) ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. De plus, aucune différence en terme de mortalité péri-opératoire n'a été trouvée.

Les différentes études évaluées lors de cette revue systématique originent toutes de centres tertiaires à haut volume.[103]-[107] Un lien direct entre un volume annuel chirurgical élevé et un taux de complications moindre a été démontré pour plusieurs interventions chirurgicales, particulièrement pour la cystectomie

radical en urologie.[108]-[113] Ainsi, ces études ont une applicabilité limitée à la pratique chirurgicale générale, où le volume opératoire et le support paramédical sont souvent plus limités que dans les centres tertiaires.

En terme de coûts hospitaliers, Meraney et al. ont démontré que la NUR laparoscopique était significativement moins dispendieuse que l'approche ouverte.[114] Ceci est probablement expliqué par le besoin moins élevé d'analgésiques en post-opératoire, le besoin de moins de transfusions sanguines en péri-opératoire, et une durée d'hospitalisation significativement plus courte.

En termes de résultats oncologiques, multiples études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'approche chirurgicale et la survie globale ou la survie sans récurrence tumorale[115], [116]. Fairey et al. présentent les résultats de 1029 patients ayant subi une NUR provenant d'une collaboration multi-institutionnelle canadienne.[82] La survie globale à 5 ans était similaire entre la NUR laparoscopique et la NUR ouverte (67% vs. 68%).

Une autre étude rétrospective multi-institutionnelle internationale, menée par Capitanio et al., a démontré des résultats similaires.[117] Alors que les résultats de l'analyse univariée montraient que la laparoscopie semblait offrir un avantage en terme de récurrence tumorale ($p < 0,001$) et de mortalité-spécifique au cancer ($p = 0,008$), aucun effet n'a été observé après ajustement pour les facteurs

confondants ($p=0,1$ pour les deux). Ceci peut être expliqué par le fait que les patients traités par approche ouverte étaient atteints de maladies plus invasives.

10. Objectifs, Hypothèse et Méthodes

De nombreuses études ont confirmé l'équivalence de la NUR laparoscopique et de l'approche ouverte. Cependant, aucune étude n'a évalué les résultats péri-opératoires dans une cohorte populationnelle de patients. Vu l'adoption généralisée et rapide de la laparoscopie pour de multiples interventions, il est important de définir le profil de complications de cette technique dans un milieu autre que les centres hospitaliers tertiaires.

Nous proposons une évaluation populationnelle utilisant la base de donnée gouvernemental Nationwide Inpatient Sample (NIS). NIS fait partie de l'initiative *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP)*, qui est supportée par une agence gouvernementale nommée *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, dont le but est d'étudier et d'améliorer les services de santé aux États-Unis.[118] NIS est la plus importante base de donnée rapportant les séjours hospitaliers des patients. Elle couvre environ 20% des hospitalisations au sein des hôpitaux publiques et académiques, soit environ 7 millions d'hospitalisations. Elle est la seule base de donnée en Amérique à fournir des données sur les couts hospitaliers sans tenir compte de l'assureur du patient. NIS utilise un échantillonnage ciblé de patients, sélectionnés selon plusieurs critères

spécifiques, pour fournir un échantillon final de patients et d'hôpitaux qui est représentatif de la population américaine entière. En utilisant un coefficient de pondération unique à chaque patient, cette approche permet alors de généraliser les résultats qui sont donc applicables sur le plan national. De plus, NIS représente une base de données administrative se basant principalement sur les codes diagnostiques et procéduraux utilisés par les hôpitaux et médecins comme mesure de facturation. Plusieurs études ont utilisé NIS pour publier des résultats par rapport aux coûts hospitalier, aux complications post-opératoires, aux tendances d'utilisation de traitements, et autres. [119]-[121]

Nous évaluerons principalement la différence entre les résultats péri-opératoires (transfusions sanguines, durée d'hospitalisation, complications intra-opératoires, complications post-opératoires, mortalité intra-hospitalière) entre la NUR par approche ouverte et laparoscopique.

Tel que mentionné dans la dernière section, les patients inclus dans les études rétrospectives, traités par laparoscopie ou par approche ouverte, peuvent différer énormément. Par exemple, les patients ayant subi plusieurs chirurgies abdominales seront traités par approche ouverte plus fréquemment, et pourront avoir un taux de complications plus élevé. Aussi, les patients traités par approche ouverte peuvent avoir des tumeurs de stade plus élevé, et ainsi nécessiter une chirurgie d'une plus grande complexité. Finalement, les techniques chirurgicales et anesthésiques, ainsi que le suivi post-opératoire, se

sont probablement graduellement améliorés avec le temps. Ainsi, puisque l'adoption de la laparoscopie s'est fait plus récemment, nous pouvons soupçonner que les patients traités par cette approche seront avantagés en terme de complications post-opératoires. En résumé, un biais important de sélection peut survenir, pouvant influencer donc les résultats.

Au sein de la communauté scientifique, il est reconnu que l'étude expérimentale randomisée représente le niveau d'évidence le plus élevé pour la recherche clinique. Dans de telles études, les patients sont randomisés de façon aléatoire aux différents bras de traitements. Cette randomisation aléatoire permet un balancement optimal de toutes les caractéristiques cliniques de base des patients, mesurées ou pas, avant que tout traitement soit administré. Cette méthode permet de s'assurer qu'une différence d'efficacité trouvée entre les bras de traitements ne s'explique que par le traitement expérimental en question, et non par une différence dans les caractéristiques cliniques de bases des patients. Par contre, les études randomisées ne permettent pas de déterminer l'efficience d'un traitement, soit l'efficacité du traitement dans les conditions de pratiques médicales usuelles. [122] La limite principale des études randomisées est le fait qu'elles ne sont pas généralisables à tous. En effet, les patients inclus dans de telles études sont souvent en meilleur santé, plus jeunes, et satisfont à des critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques.[123], [124] Ces études sont d'autant plus difficiles à réaliser dans le contexte chirurgical vu que les habiletés techniques du chirurgien sont une mesure plus difficile à évaluer de façon

objective. De plus, il est évident que la randomisation ne peut être faite à double insu. [125]

Par contre, les études observationnelles non randomisées permettent d'étudier les effets d'un traitement lorsqu'une étude randomisée est impossible à faire, et permettent d'étudier l'effet d'un traitement dans la population générale. Toutefois, tel que mentionné ci-dessus, ces études peuvent être associées à un biais de sélection. Pour minimiser ce biais, plusieurs méthodes statistiques ont été décrites, dont l'analyse par régression multivariée, l'analyse par variable instrumentale et l'ajustement par score de propension.[126] [127] L'analyse par régression multivariée représente probablement la technique la plus utilisée. Elle consiste à choisir un modèle statistique approprié à la forme de données utilisées, et à procéder à une régression multiple en incluant tous les variables ou caractéristiques potentiellement confondantes ou ayant un impact sur les résultats mesurés. Par contre, cette technique peut être limitée lorsqu'il existe un déséquilibre majeur en terme de caractéristiques cliniques de base entre les patients des différents bras de traitements.

L'analyse par variable instrumentale a été décrite et utilisée surtout dans le domaine de l'économie. Son utilisation dans le domaine médical a débuté dans les années 90.[128] L'idée est de trouver une variable, soit la variable instrumentale (VI), qui permettrait de mimer une pseudo-randomisation au sein d'une étude observationnelle.[129] Cette VI doit satisfaire plusieurs conditions.

Premièrement, elle doit, le mieux possible, prédire le traitement reçu par chaque patient. Deuxièmement, la VI ne doit pas être en relation cause-à-effet avec le résultat mesuré, outre que par l'intermédiaire du traitement étudié. Finalement, la VI ne doit pas être associée aux résultats par l'intermédiaire de caractéristiques mesurées ou non mesurées. La difficulté principale de ce genre d'analyse statistique est de trouver une VI satisfaisant toutes ces conditions. Une fois cette VI trouvée et testée, elle peut être utilisée pour recréer une pseudo-randomisation et ainsi évaluer l'effet du traitement étudié en minimisant les biais de sélection. L'analyse par VI est souvent utilisée pour étudier l'impact de différentes politiques de santé gouvernementales. [130]

Finalement, une troisième technique statistique utilisée pour réduire les biais de sélection consiste à utiliser les scores de propension. Le score de propension pour chaque individu est équivalent à la probabilité de ce dernier de recevoir le traitement étudié, basée sur toutes les caractéristiques cliniques mesurées. [131] Ce score est entre 0 et 1. Une fois ce score calculé, il peut être utilisé de plusieurs manières afin de balancer les caractéristiques entre les patients de différents bras de traitements.[132] Premièrement, l'appariement (*matching*) consiste à jumeler les patients ayant des scores de propension identiques ou similaires. Deuxièmement, la pondération inverse de la probabilité de traitement (*inverse probability of treatment weighting*) consiste à créer une pondération unique à chaque patient selon la probabilité inverse de recevoir le traitement. Troisièmement, la stratification permet de comparer les patients inclus dans des

catégories de scores de propension préétablies. Finalement, le score de propension peut être ajouté comme variable additionnelle à l'analyse par régression traditionnelle. À noter qu'il est toujours important de vérifier que la balance a bel et bien été accomplie, peut importe l'utilisation planifiée du score de propension.[133] L'avantage principal de l'utilisation du score de propension par rapport à l'analyse par régression multivariée est qu'il permet potentiellement un meilleur ajustement des facteurs confondants, et qu'ultimement il permettrait aussi d'ajuster pour les caractéristiques non mesurées. Par contre, il est impossible de déterminer avec certitude que ceci est vrai. Finalement, la limite ultime des scores de propension repose sur la disponibilité des détails des données cliniques pour chaque patient. [134]

Au cours de notre étude, pour palier aux différences inhérentes existant entre les patients traités par laparoscopie ou par approche ouverte, nous avons utilisé une analyse par appariement sur les scores de propension. Les facteurs confondants utilisés pour le calcul des scores de propension sont choisis selon les variables cliniques disponibles dans notre base de données, pouvant influencer le choix du traitement reçu. Notre hypothèse est que l'approche laparoscopique est associée à des résultats péri-opératoires avantageux lorsque comparée à l'approche ouverte.

Article Scientifique

PROPENSITY-SCORE MATCHED COMPARISON OF PERIOPERATIVE
OUTCOMES BETWEEN OPEN AND LAPAROSCOPIC
NEPHROURETERECTOMY: A NATIONAL SERIES

Nawar Hanna

Maxine Sun

Quoc-Dien Trinh

Jens Hansen

Marco Bianchi

Francesco Montorsi

Shahrokh F. Shariat

Markus Graefen

Paul Perrotte

Pierre I. Karakiewicz

**Article publié par le journal “ European Urology” Janvier 2012, Volume 61
(4), p. 715-721**

**PROPENSITY-SCORE MATCHED COMPARISON OF PERIOPERATIVE
OUTCOMES BETWEEN OPEN AND LAPAROSCOPIC
NEPHROURETERECTOMY:
A NATIONAL SERIES**

*Nawar Hanna^a, *Maxine Sun^a, Quoc-Dien Trinh^{a,b}, Jens Hansen^{a,e}, Marco Bianchi^{a,c}, Francesco Montorsi^c, Shahrokh F. Shariat^d, Markus Graefen^e, Paul Perrotte^a, Pierre I Karakiewicz^a

^aCancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

^bVattikuti Urology Institute, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, USA

^cDepartment of Urology, Vita Salute San Raffaele University, Milan, Italy

^dDepartment of Urology, Weill Medical College, Cornell University, New York, United States

^eMartini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

*Both authors contributed equally to the work.

Keywords: complication, laparoscopy, nephroureterectomy, outcome, upper urinary tract carcinoma, urothelial carcinoma

Number of words: abstract (295), text (2499)

Running head: Intraoperative and postoperative outcome in LNU vs. ONU.

Abstract (295 words)

Background: Nephroureterectomy represents the primary management for patients with non-metastatic upper tract urothelial carcinoma (UTUC). Either an open (ONU) or laparoscopic (LNU) nephroureterectomy may be considered. Despite the presence of several reports comparing perioperative and cancer control outcomes between the two approaches, no reports relied on a population-based cohort.

Objectives: To examine intraoperative and postoperative morbidity of ONU and LNU in a population-based cohort.

Design, setting, and participants: We relied on the Nationwide Inpatient Sample (NIS) to identify patients with non-metastatic UTUC treated with ONU or LNU between years 1998 and 2009. Overall, 7401 (90.8%) and 754 (9.2%) patients underwent ONU and LNU, respectively. To adjust for potential baseline differences between the two groups, propensity-based matching was performed. This resulted in 3016 (80%) ONU patients matched to 754 (20%) LNU patients.

Intervention: All patients underwent NU.

Measurements: The rates of intraoperative and postoperative complications, blood transfusions, prolonged length of stay (pLOS), and in-hospital mortality were assessed for both procedures. Multivariable logistic regression analyses were performed within the post propensity-matched cohort.

Results and limitations: For ONU vs. LNU respectively, the following rates were recorded: blood transfusions: 15 vs. 10% ($P<0.001$); intraoperative complications: 4.7 vs. 2.1% ($P=0.002$); postoperative complications: 17 vs. 15% ($P=0.24$); pLOS (≥ 5 days): 47 vs. 28% ($P<0.001$); in-hospital mortality: 1.3 vs.

0.7% ($P=0.12$). In multivariable logistic regression analyses, LNU patients were less likely to receive a blood transfusion (odds ratio [OR]: 0.6, $P<0.001$), to experience any intraoperative complications (OR: 0.4, $P=0.002$), and to have a pLOS (OR: 0.4, $P<0.001$). Overall postoperative complications were equivalent. However, LNU patients had fewer respiratory complications (OR: 0.4, $P=0.007$). This study is limited by its retrospective nature.

Conclusions: After adjustment for potential selection biases, LNU is associated with fewer adverse intraoperative and perioperative outcomes than ONU.

Introduction

Upper tract urothelial carcinoma (UTUC) accounts for 5% of all urothelial carcinomas.[135], [136] UTUC is a biologically aggressive malignancy with a high rate of recurrence and invasive disease.[65] Nephroureterectomy performed via the open approach was the primary management for muscle-invasive, non-metastatic UTUC. Since the diffusion of laparoscopy in the last two decades, laparoscopic nephroureterectomy (LNU) has gained increasing popularity. In areas other than UTUC, laparoscopic surgical treatments showed more favourable intraoperative and/or perioperative complication profiles relative to open surgeries.[99], [100] Similar data were reported for laparoscopic nephroureterectomy (LNU) relative to open nephroureterectomy (OPN).[107], [116], [137]-[140] For example, LNU was associated with less estimated blood loss (EBL) and shorter length of stay (LOS). These benefits are not offset by worse cancer control outcomes, as reported by several investigators. [81], [141]-[143]

Despite the presence of several reports addressing intraoperative, postoperative, and cancer control outcomes after ONU vs. LNU, no reports relied on population-based series. Indeed, all existing data relied on either single or multi-institutional records from various centers of excellence, which may result in an underestimation of the rates of adverse outcomes on a population level.

To address this issue, we tested the effect of LNU relative to ONU. We focused on five short-term in-hospital outcomes: blood transfusions, intraoperative and postoperative complications, prolonged LOS, and in-hospital

mortality that were available within a population-based cohort originating from the United States. We hypothesized that LNU may be associated with better outcomes than ONU, even after adjustment for baseline population differences.

Methods

Data source

Data from the most contemporary years (1998–2009) of the Nationwide Inpatient Sample (NIS) were abstracted. The NIS, approximating 20% of public hospitals and academic centers within the United States, includes inpatient discharge data collected via federal-state partnerships, as part of the Agency for Healthcare Research and Quality's Healthcare Cost and Utilization Project. The NIS is the sole hospital database in the United States with charge information on all patients regardless of payer.

Sample population and surgical procedures

Patients with a primary diagnosis of renal pelvis neoplasm and ureter neoplasm were identified using the *International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) diagnostic code: 189.1 and 189.2. Those younger than 18 years of age, as well as those with missing age were removed from the analyses (n=56). Unknown race was observed in 24% of the entire population. Given the large proportion of missing race information, they remained in the analysis as a sublevel. Secondary diagnostic codes (ICD-9-CM 197.0, 197.7, 198.x) were used to identify patients with metastases, and were also excluded (n=1303). Relying on the ICD-9 procedure codes, patients who underwent nephroureterectomy (NU) (55.51) were abstracted. LNU were distinguished from ONU via concurrent procedure code for laparoscopic exploration (54.21). All identified patients were subsequently categorized into two groups: ONU vs. LNU.

Baseline patient and hospital characteristics

Patient characteristics include age at surgery (in years), coded as a continuous variable, and categorized into the following subgroups: ≤ 59 , 60–69, 70–79 and ≥ 80 years. Gender and race (White, Black, other races including Hispanic, Asian, Pacific Islander, Native American, or other unspecified, and unknown), as well as year of surgery tertiles (1998–2001, 2002–2005, 2006–2009) were also examined. Baseline Charlson comorbidity Index was calculated in a prospective fashion, according to Charlson et al.[144] and adapted according to Deyo and colleagues.[145] Hospital characteristics included hospital teaching status, location and region, which was obtained from the American Hospital Association Annual Survey of Hospitals, and defined by the United States Census Bureau. Hospital caseload was defined according to the number of nephroureterectomies performed annually, and categorized into three equal groups (tertiles): low (≤ 5 NU/year), intermediate (6–12 NU/ year), and high (≥ 13 NU/year).

Intraoperative, postoperative complications, and blood transfusions during hospitalization

The NIS records up to 15 diagnoses and procedures per in-hospital stay. The presence of any complication was defined using ICD-9 diagnoses 2 through 15. Intraoperative complication was defined as accidental puncture or laceration during a procedure (ICD-9: 998.2). Additionally, ten groups of postoperative complications were identified ,namely: complications occurring in the urinary system, digestive complications, respiratory complications, hemorrhage or

hematoma, cardiac-related complications, postoperative infections, vascular complications, seroma complicating a procedure, operative wound, and other miscellaneous complications. Blood transfusion recipients were also identified (ICD-9 99.02, 99.04).

Length of stay, and in-hospital mortality

LOS, provided by the NIS, is calculated by subtracting the admission date from the discharge date. We calculated median LOS and defined prolonged hospital stay as LOS > median. Same-day stays, coded as 0, were excluded from current analysis. In-hospital mortality information is coded from disposition of patient. Patients with missing or invalid LOS or in-hospital mortality status were not considered within the current study (n=11).

Statistical analysis

Medians and interquartile ranges (IQR) were generated for continuously coded variables, and frequencies and proportions were generated for categorical variables. The Mann-Whitney test and chi-square test were used to assess the statistical significance of medians and proportions, respectively. Due to inherent differences between patients undergoing ONU and LNU in terms of baseline patient and hospital characteristics, we relied on propensity-score matched analyses to adjust for those differences. Matching is a common technique used in observational studies to select control subjects who are matched with treated subjects on background covariates that are needed to be controlled, which when uncontrolled for, can lead to biased estimates of treatment effects. When matching is performed, it balances the covariates of the two groups and reduces

the biases to a minimum.[126] In our propensity analyses, 4:1 matching was used to maintain large sample, which maximizes the power, all the while maintaining a balance between covariates amongst the two groups. Propensity scores were computed by modeling a logistic regression with the dependent variable as the odds of undergoing a nephroureterectomy laparoscopically, and the independent variables as age, sex, race, baseline Charlson comorbidity index, year of surgery, insurance status, hospital location, hospital region, hospital academic status and hospital caseload. Subsequently, covariate balance between the matched groups was examined.

Logistic regression analyses were computed for prediction of several outcomes, namely: the odds of receiving a blood transfusion, of experiencing any intraoperative complication or postoperative complication during hospitalization, of experiencing a prolonged LOS, and of succumbing to in-hospital mortality. Finally, sensitivity analyses were used to measure the potential effect of an unmeasured confounder on the relationship between treatment type and the five endpoints. All tests were two-sided with a statistical significance set a $P < 0.05$. Analyses were conducted using the statistical package for *R* (the R foundation for Statistical Computing, version 2.13.2).

Results

Description of sample population

Overall, 8155 patients were included (Table 1). Of those, 7401 (90.8%) and 754 (9.2%) patients were treated by ONU or LNU, respectively. Median age was similar between ONU and LNU groups. No differences according to race, gender, CCI and health insurance status were detected. The use of LNU doubled from 7%, between 1998-2001, to 15%, between 2006-2009 ($P<0.001$). Regional differences between ONU and LNU rates were also recorded. LNUs were more often performed at urban hospitals and at academic institutions. A higher proportion of LNU was recorded in the Northeast and Midwest compared to the South and West. Moreover, most LNUs were performed at high hospital caseload institutions.

Propensity-score matching was subsequently performed to compare LNU cases with ONU cases. Four ONU patients were matched to one LNU patient, which resulted in a cohort of 3016 (80%) ONU and 754 (20%) LNU patients. The mean standardized differences between the two groups in patient and hospital characteristics were less than 10%, indicating a high degree of similarity in the distribution of both populations.

Intraoperative and postoperative outcomes during hospitalization

Within the propensity-score matched cohort, LNU patients had fewer blood transfusions, lower intraoperative complications, fewer respiratory complications and shorter length of stay (Table 2). Conversely, LNU patients had higher seroma complications. Finally, no difference was recorded for the rate of

overall complication and for all other specific postoperative outcomes, and in-hospital mortality.

Multivariable adjustment

The propensity-score adjusted multivariable analyses revealed that relative to ONU patients, LNU patients were less likely to receive a blood transfusion (odds ratio [OR]: 0.6, $P<0.001$), to experience any intraoperative complications (OR: 0.43, $P=0.002$), to experience respiratory complications (OR: 0.44, $P=0.007$) and to have a prolonged LOS following surgery (OR: 0.43, $P<0.001$, Table 3). Finally, no differences were detected regarding the rates of overall postoperative complication (OR: 0.89, $P=0.3$) and in-hospital mortality (OR: 0.7, $P=0.4$).

Sensitivity analyses revealed that for virtually all examined ORs, the statistical significance for the protective effect of LNU vs. ONU with respect to blood transfusion, intraoperative complication, and prolonged LOS was maintained (data not shown).

Discussion

Based on several nonrandomized retrospective single and multi-institutional reports, cancer control outcomes can be considered equivalent between LNU and ONU, at least in the context of organ confined tumours.[117], [141]-[143] Given the equipoise between LNU and ONU, it is paramount to carefully examine other outcomes that may favour one approach over another.

In that regard, perioperative outcomes were also examined. The vast majority of such comparison originated from single institutional series[146]-[149] .Only one multi-institutional tertiary center series was reported.[115] Within those reports, LNU invariably emerged as a better alternative relative to ONU, with respect to EBL and LOS.

Our study revealed important findings. Intraoperative and perioperative outcomes were more favourable after LNU than ONU. Specifically, patients were 40% less likely to require a blood transfusion, 60% less likely to have a prolonged LOS, and 60% less likely to experience an intraoperative complication. These rates are important and confirm the significant advantages of LNU relative to ONU in terms of blood loss postoperative pain, and faster recovery time. These considerations are important from a patient's perspective. Moreover, the combined effect of shorter hospitalization period, as well as lower transfusion and complication rates could possibly translate into lower hospital costs.

It is equally interesting to note that LNU failed to distinguish itself from ONU when postoperative complications were compared. Specifically, when 10 postoperative complications were tabulated, only respiratory complications

achieved statistical significance favouring LNU vs. ONU. Specifically, the rates of iatrogenic pneumothorax (0.1 vs. 0.8%, $P=0.045$) and postoperative pneumothorax (1.5 vs. 2.9%, $P=0.03$) were both lower for LNU relative to ONU. Despite the statistical significance, these differences may not be clinically relevant. The equivalence in postoperative complications may limit the importance of previously reported differences in intraoperative complications. If higher intraoperative complications, transfusions and LOS do not translate into higher postoperative complications, then their impact may not be relevant. Unfortunately, the amount of detail available within the NIS regarding intraoperative complication is not sufficient to perform in-depth analyses and to thoroughly validate this hypothesis.

Five other important series examined intraoperative and postoperative outcomes after LNU vs. ONU[115], [116], [137], [150], [151]. In those series, EBL and LOS were invariably more favourable in individuals treated with LNU. These data are in perfect agreement with our findings, at least when transfusions and LOS are examined. In consequence, LNU may be defined as better than ONU when these two endpoints are compared at either tertiary care or population-based level.

The current data regarding postoperative complications were also in agreement with the finding from the largest tertiary care center series, comparing LNU and ONU[115]. In that series, 150 LNUs and 459 ONUs were examined and no statistically significant difference was recorded regarding postoperative complications (14.8 vs. 15.3%, $P=0.9$). This finding implies that postoperative

complication rates are not different in either tertiary care centers or population-based cohorts.

All above figures quoted for single institutions and multi-institutional series relied on relatively small cohorts of LNU (n=9–150). In contrast, the current series relied on 754 LNUs. Single institutional series along with affiliation types (tertiary care, academic, high volume, etc) may be limited by the lack of generalizability of their findings. Consequently, the confirmation of institutional data on the population level is equally important. To the best of our knowledge, our analyses represent the first population-based, large scale comparison of LNU vs. ONU. Nonetheless, propensity-based adjustment was required to reduce to a maximum inherent selection biases according to treatment type. While the conclusions remain to be confirmed by a much needed well-designed randomized trial, it is worthy of consideration since no other population-based series exist.

In summary, the current report highlights the advantages associated with LNU in patients diagnosed with UTUC. These benefits of LNU do not suggest abandoning ONU in all cases of UTUC. For instance, in patients with more advanced stages of UTUC ($\geq pT3$ or N1), an ONU should be considered as a standard. Finally, diffusion of laparoscopy as seen in other urological malignancies is highly dependent on surgical and hospital volume. As such, the decision between an open or laparoscopic approach should also take into account the expertise that is available.

Despite its strengths, certain limitations of our study deserve mention, including those inherent to any large national database. First, our database failed

to include important tumour characteristics, such as stage and grade, as well as important surgical details such as bladder cuff management and lymphadenectomy, which may have contributed to residual differences between ONU and LNU patients. The lack thereof prevented us to account for those variables, and its consideration within propensity-based analyses. This represents an important limitation since these variables are likely to influence outcomes postoperatively. Second, it is unknown as to which LNU cases were converted to open procedures. In consequence, it may be possible that utilization rates of LNU were overestimated, and complication rates contaminated. It may be possible that underreporting of complication rates can occur in some centers. Nonetheless, this limitation is applicable to all previous studies that used the ICD–9 diagnostic codes for the assessment of complications. In that regard, we were unable to classify complications according to ideal, prospective methodologies, such as the Clavien classification, nor were we able to grade them using the Common toxicity Criteria for Adverse Events.. Third, readmission and mortality information after discharge are not included in the NIS. This means that if a great majority of deaths occur following discharge, such information would not be captured within the current database. In consequence, postoperative complication and mortality rates following discharge could have been underestimated. Fourth, our analysis did not adjust for individual surgical volume as over 75% of patients had missing surgical volume information. Moreover, amongst those with available surgeon identifiers, some may have a different code for the same surgeon. Fifth, although propensity-based matching

was performed, there may have been some unobserved differences or embedded systematic biases amongst the groups for which we were unable to account for. Finally, inherent to all retrospective observational studies, coding misattribution represents an integral limitation. Nonetheless, population-based studies remain important since it allows researchers and physicians to examine whether results from institutional data and/or randomized trials apply to the large community.

Conclusions

Taken together, the perioperative outcomes suggest that at population-based and tertiary care levels, LNU hold an advantage over ONU. Because of its lower morbidity, LNU represents an established alternative to ONU for selected patients with UTUC.

Acknowledgements:

Pierre I Karakiewicz is partially supported by the University of Montreal Health Centre Urology Specialists, Fonds de la Recherche en Santé du Québec, the University Of Montreal Department Of Surgery and the University of Montreal Health Centre (CHUM) Foundation.

Table 1. Demographic characteristics of 8155 patients diagnosed with non-metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma, within the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2009 before and after propensity score matching.

	Pre-propensity score matching				Post-propensity score matching			
	Total	ONU	LNU	p value	Total	ONU	LNU	p value
No. Of Patients	8155	7401	754	—	3768	3014	754	—
Age, yr				0.73				0.93
Mean	70.2	70.2	70.1		70.1	70	70.1	
Median	72	72	71.5		72	72	71.5	
Range	18-101	18-101	29-95		21-101	21-101	29-95	
Age, yr				0.10				0.20
≤59	1450 (17.8)	1311 (17.7)	139 (18.4)		700 (18.6)	561 (18.6)	139 (18.4)	
60-69	2006 (24.6)	1813 (24.5)	193 (25.6)		938 (24.9)	745 (24.7)	193 (25.6)	
70-79	2874 (35.2)	2638 (35.6)	236 (31.3)		1287 (34.1)	1051 (34.9)	236 (31.3)	
≥80	1825 (22.4)	1639 (22.1)	186 (24.7)		843 (22.4)	657 (21.8)	186 (24.7)	
Race				0.46				0.90
White	5421 (66.5)	4909 (66.3)	512 (67.9)		2543 (67.5)	2031 (67.4)	512 (67.9)	
Black	220 (2.7)	202 (2.7)	18 (2.4)		97 (2.6)	79 (2.6)	18 (2.4)	
Other*	541 (6.6)	485 (6.6)	56 (7.4)		264 (7.0)	208 (6.9)	56 (7.4)	
Unknown	1973 (24.2)	1805 (24.4)	168 (22.3)		864 (22.9)	696 (23.1)	168 (22.3)	
Gender				0.88				0.85
Male	4851 (59.5)	4405 (59.5)	446 (59.2)		2243 (59.5)	1797 (59.6)	446 (59.2)	
Female	3304 (40.5)	2996 (40.5)	308 (40.8)		1525 (40.5)	1217 (40.4)	308 (40.8)	
CCI[†]				0.45				0.95
0	4765 (58.4)	4315 (58.3)	450 (59.7)		2230 (59.2)	1780 (59.1)	450 (59.7)	
1	2341 (28.7)	2123 (28.7)	218 (28.9)		1105 (29.3)	887 (29.4)	218 (28.9)	
≥2	1049 (12.9)	963 (13.0)	86 (11.4)		433 (11.5)	347 (11.5)	86 (11.4)	
Year of Surgery				<0.001				0.71
1998-2001	5624 (69.0)	5217 (70.5)	407 (54.0)		2084 (55.3)	1677 (55.6)	407 (54.0)	
2002-2005	1927 (23.6)	1672 (22.6)	255 (33.8)		1242 (33.0)	987 (32.7)	255 (33.8)	
2006-2009	604 (7.4)	512 (6.9)	92 (12.2)		442 (11.7)	350 (11.6)	92 (12.2)	
Insurance Type				0.22				0.99
Medicare	5437 (66.7)	4955 (67.0)	482 (63.9)		2420 (64.2)	1938 (64.3)	482 (63.9)	
Medicaid	211 (2.6)	185 (2.5)	26 (3.4)		136 (3.6)	110 (3.6)	26 (3.4)	
Private	2258 (27.7)	2038 (27.5)	220 (29.2)		1085 (28.8)	865 (28.7)	220 (29.2)	
Other	249 (3.1)	223 (3.0)	26 (3.4)		127 (3.4)	101 (3.4)	26 (3.4)	
Hospital Location				<0.001				0.35
Rural	889 (10.9)	851 (11.5)	38 (5.0)		219 (5.8)	181 (6.0)	38 (5.0)	
Urban	7266 (89.1)	6550 (88.5)	716 (95.0)		3549 (94.2)	2833 (94.0)	716 (95.0)	
Hospital Region[‡]				<0.001				0.99
Northeast	1626 (19.9)	1438 (19.4)	188 (24.9)		940 (24.9)	752 (25.0)	188 (24.9)	
Midwest	1855 (22.7)	1644 (22.2)	211 (28.0)		1065 (28.3)	854 (28.3)	211 (28.0)	
South	3097 (38.0)	2869 (38.8)	228 (30.2)		1122 (29.8)	894 (29.7)	228 (30.2)	
West	1577 (19.3)	1450 (19.6)	127 (16.8)		641 (17.0)	514 (17.1)	127 (16.8)	

Hospital Teaching status				<0.001				0.84
Non-academic	4069 (49.9)	3838 (51.9)	231 (30.6)		1168 (31.0)	937 (31.1)	231 (30.6)	
Academic	4086 (50.1)	3563 (48.1)	523 (69.4)		2600 (69.0)	2077 (68.9)	523 (69.4)	
Annual Hospital Caseload				<0.001				0.08
1 st Tertile (≤ 5)	2829 (34.7)	2662 (36.0)	167 (22.1)		954 (25.3)	787 (26.1)	167 (22.1)	
2 nd Tertile (6-12)	2677 (32.8)	2435 (32.9)	242 (32.1)		1167 (31.0)	925 (30.7)	242 (32.1)	
3 rd Tertile (≥ 13)	2649 (32.5)	2304 (31.1)	345 (45.8)		1647 (43.7)	1302 (43.2)	345 (45.8)	

Abbreviation: ONU: open nephroureterectomy, LNU: laparoscopic nephroureterectomy, CCI: Charlson Comorbidity Status

*Includes Asian, Pacific Islander, Native American, other unspecified

†Based on Comorbidity developed by Charlson et al. and adapted by Deyo et al.

‡Hospital region is defined by the US Census Bureau.

Table 2. Propensity-score adjusted intraoperative and postoperative outcomes during hospitalization stratified by surgical technique for 3770 patients diagnosed with non-metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma, within the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2009.

Outcomes	Post-propensity score matching		
	ONU (n=3016)	LNU (n=754)	P
Blood transfusion (%)	464 (15.4)	78 (10.3)	<0.001
Intra-operative complication (%)	141 (4.7)	16 (2.1)	0.002
Post-operative complication (%)			
Overall	510 (16.9)	114 (15.1)	0.24
Urinary	56 (1.9)	10 (1.3)	0.32
Respiratory	109 (3.6)	12 (1.6)	0.005
Digestive	230 (7.6)	64 (8.5)	0.43
Hemorrhage or hematoma	80 (2.7)	15 (2.0)	0.30
Cardiac	72 (2.4)	17 (2.3)	0.83
Vascular	13 (0.4)	2 (0.3)	0.52
Seroma	0(0)	2 (0.3)	0.005
Operative wound	16 (0.5)	5 (0.7)	0.66
Postoperative infections	23 (0.8)	3 (0.4)	0.28
Other	2 (0.1)	0(0)	0.48
Length of stay, days			
Median (interquartile range)	5 (4-7)	4 (3-6)	<0.001*
Length of stay ≥5 days (%)	1421 (47.1)	214 (28.4)	<0.001
In-hospital mortality (%)	34 (1.1)	5(0.7)	0.26

Abbreviations: ONU: open nephroureterectomy, LNU: laparoscopic nephroureterectomy

*based on the Mann-Whitney test.

Table 3. Propensity-score adjusted multivariable logistic regression analysis for intraoperative and postoperative outcomes during hospitalization stratified by surgical technique for 3770 patients diagnosed with non-metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma, within the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2009

Outcomes	Post-propensity score matching	
	LNU vs. ONU odds ratio (95% CI)*	P-value
Blood transfusion	0.61 (0.47-0.79)	<.001
Intra-operative complication	0.43 (0.26-0.73)	0.002
Post-operative complication		
Overall	0.89 (0.71-1.11)	0.31
Urinary	0.70 (0.35-1.39)	0.31
Respiratory	0.44 (0.24-0.80)	0.007
Digestive	1.13 (0.85-1.52)	0.40
Hemorrhage or hematoma	0.78 (0.44-1.36)	0.38
Cardiac	0.96 (0.56-1.65)	0.88
Vascular	0.65 (0.14-2.95)	0.58
Seroma	—	—
Operative wound	1.35 (0.49-3.75)	0.56
Postoperative infections	0.52 (0.15-1.76)	0.29
Other	—	—
Length of stay ≥5 days	0.43 (0.36-0.51)	<.001
In-hospital mortality	0.65 (0.25-1.68)	0.37

Abbreviation: LPN: laparoscopic nephroureterectomy, OPN: open nephroureterectomy, 95% CI: 95% confidence interval

*Model adjusted for age, race, sex, baseline Charlson comorbidity index, hospital teaching status, hospital region, hospital localization, annual hospital caseload, insurance type and year of surgery

— Model could not converge due to insufficient number of events

Appendix. Intraoperative, postoperative complications, and blood transfusion definitions according to the ICD-9 diagnostic and procedure codes.

	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Accidental puncture or laceration during procedure/accidental performance by catheter or other instrument during procedure
	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusion of previously collected autologous blood • Transfusion of packed cells
	<i>Digestive system complications</i>
	<i>Urinary complications</i>
	<i>Respiratory complications:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Iatrogenic pneumothorax • Postoperative pneumothorax
	<i>Hemorrhage or hematoma:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemorrhage complicating procedure • Hematoma complicating procedure
	<i>Cardiac complications:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Arrest during or resulting from procedure • Insufficiency during or resulting from procedure • Cardio-respiratory failure during or resulting from procedure • Heart failure during or resulting from procedure
	<i>Postoperative infections</i>
	<i>Vascular complications:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Phlebitis or thrombophlebitis during or resulting from procedure/phlebitis following infusion, perfusion or transfusion • Thromboembolism following infusion, perfusion or transfusion/thrombophlebitis following infusion, perfusion or transfusion
	<i>Seroma:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Complication procedure • Infected postoperative seroma
	<i>Operative wound:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Disruption/dehiscence/rupture • Non-healing surgical wound
	<i>Others:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Foreign body accidentally left during procedure • Adhesions due to foreign body accidentally left in operative wound or body cavity during procedure • Obstruction due to foreign body accidentally left in operative wound or body cavity during procedure • Perforation due to foreign body accidentally left in operative wound or body cavity during procedure • Septic shock due to transfusion/transfusion reaction NOS

Discussion

Les TVES sont relativement rares, mais elles sont associées à des taux de mortalité et morbidités non négligeables.[135], [152] Le traitement standard de ces tumeurs est la NUR par approche ouverte. Depuis l'avènement de la laparoscopie, cette technique chirurgicale minimalement invasive s'est répandue rapidement, et ce dans divers domaines et pour de multiples pathologies.[99], [100] Souvent, l'adoption rapide de cette technique se fait sans études randomisées à l'appui, ces études étant extrêmement difficiles à compléter dans le domaine des techniques chirurgicales vu qu'il est difficile de convaincre un patient de participer à une étude où le choix de la technique utilisée n'est pas le sien.[153]

Le rôle de la laparoscopie a joui d'une adoption plus rapide dans le traitement du cancer du rein, et avec moindre controverse que dans le cas du traitement des TVES.[154] Plusieurs raisons peuvent expliquer ceci. Premièrement, la NUR requiert une dissection plus importante avec exérèse de la totalité de l'uretère incluant son trajet intravésical.[72] Malgré le fait que cette dissection étendue peut être totalement accomplie de façon laparoscopique, plusieurs suggèrent que l'approche ouverte pour la dissection de la collerette vésicale est le standard pour un meilleur contrôle oncologique. Ainsi, le plus souvent, une approche combinée laparoscopie-ouvert est nécessaire pour procéder à une NUR. De plus, le cancer urothélial de haut grade est considéré comme une néoplasie agressive où le risque de contamination abdominale n'est pas négligeable.[155]

C'est pourquoi la majorité des experts recommande de garder un "système fermé" lors de la NUR, c'est-à-dire d'éviter tout contact entre l'urine contaminée et le reste des organes. Ceci peut être plus difficile à accomplir de façon laparoscopique. Finalement, certains supportent le rôle définitif de la lymphadénectomie rétropéritonéale ou pelvienne comme adjuvant à la NUR, et certaines études ont démontré que le nombre de ganglions examinés était sous-optimal par technique laparoscopique.[156] Ces raisons pourraient donc expliquer l'adoption légèrement plus lente de la laparoscopie pour le traitement des TVES.

Plusieurs études non-randomisées, rétrospectives, uni ou multi-institutionnelles supportent le rôle de la laparoscopie pour le traitement des TVES.[116], [137], [138] Ces études ont montré ou suggéré que les résultats oncologiques de cette technique sont équivalents à ceux de l'approche ouverte, en particulier pour les tumeurs confinées à l'organe. Les résultats péri-opératoires ont aussi été examinés par plusieurs chercheurs, la plupart des études se penchant sur cette question étant de petites séries institutionnelles, dont les résultats confirment un avantage en terme de pertes sanguines et de durée d'hospitalisation pour la technique laparoscopique.[115], [150], [151]

Plusieurs trouvailles importantes sont à souligner dans notre étude. Pour commencer, les complications intra et post-opératoire sont moindre chez les patients ayant subi une NUR laparoscopique. Spécifiquement, ces patients ont

40% moins de chance de recevoir une transfusion sanguine, 60% moins de chance d'avoir une durée d'hospitalisation prolongée, et 60% moins de chance de subir une complication intra-opératoire. Ces chiffres sont importants et confirment l'avantage reconnu de la laparoscopie en terme de pertes sanguines, de douleur post-opératoire et de retour aux activités hâtivement; ces avantages étant extrêmement importants pour le patient. De plus, une courte durée d'hospitalisation, combinée à un risque de transfusion et de complications diminué, pourrait se traduire par une réduction des coûts hospitaliers.

Il est également intéressant de voir que le profil de complications post-opératoires est similaire entre la laparoscopie et l'approche ouverte. En effet, après l'évaluation de 10 différentes complications post-opératoires, seules les complications pulmonaires semblent être significativement associées à la technique chirurgicale utilisée. Ces résultats peuvent cependant remettre en question l'avantage décrit ci-dessus en terme de complications intra-opératoires : si moins de complications intra-opératoires n'ont pas d'impact significatif sur le déroulement de l'hospitalisation, et le risque de complications post-opératoires, peut-être que la différence n'est pas cliniquement significative?

D'autres études, menées en centres tertiaires, ont examiné les résultats péri-opératoires de la NUR ouverte comparée à la NUR laparoscopique.[115], [150], [151] Tout comme notre études, ces études ont unanimement montré un profil de transfusion sanguine et une durée d'hospitalisation en faveur de la laparoscopie.

En conséquence, il semble établi que, pour ces deux mesures, la laparoscopie est avantageuse, qu'elle soit pratiquée en centre tertiaire ou en pratique générale.

Nos résultats sur les complications post-opératoires semblent aussi refléter ceux découlant de la plus importante étude provenant d'une institution tertiaire.[115] Dans cette série, aucune différence en terme de complications post-opératoires n'a été trouvée entre les deux techniques chirurgicales (14,8% vs. 15,3%, $p=0,9$). Ceci suggère que la différence de complications post-opératoires est semblable peu importe le contexte de la pratique clinique.

Toutes les études rétrospectives mentionnées ont évalué un nombre relativement faible de patients traités par laparoscopie (9 à 150 cas). Par contre, notre article fourni la plus grande étude en terme de nombre de patients à ce jour, avec un total de 754 patients ayant subi une NUR laparoscopique. Les institutions tertiaires, de haut volume et académiques permettent un recrutement plus rapide et coordonné de patients inclus aux protocoles de recherches. Cependant, les publications issues de ces institutions peuvent être limitées en terme d'applicabilité ou de généralisabilité à la population générale. Ainsi, il est tout aussi important d'évaluer l'applicabilité des résultats obtenus dans ces rapports à la pratique chirurgicale générale de plus petits centres. Notre article, représente la première étude qui évalue les complications péri-opératoires en utilisant une cohorte populationnelle. De plus, nous avons utilisé une méthode

statistique avancée pour réduire au maximum le biais de sélection inhérent à toute étude rétrospective.

En résumé, notre étude souligne les avantages péri-opératoires associés avec la NUR laparoscopique chez les patients atteint de TVES. Ces avantages ne justifient pas cependant l'abandon total de la NUR par approche ouverte. Une approche plus invasive peut-être indiquée chez certains patients avec des maladies plus avancées. De plus, toute nouvelle technique chirurgicale doit être pratiquée de façon régulière pour atteindre un standard de performance acceptable, ainsi l'expertise chirurgicale, qu'elle soit ouverte ou laparoscopique, doit être prise en compte.

Notre étude comporte certaines limitations. Premièrement, notre base de données n'inclut pas d'information sur le stade ou le grade des TVES. Aussi, aucune information n'est fournie sur l'exérèse de la collerette vésicale ou sur le curage ganglionnaire. Ces variables peuvent introduire un biais de sélection important, non corrigeable avec l'utilisation des scores de propension.

Deuxièmement, nous ne pouvons déterminer le taux de conversion de NUR laparoscopique en approche ouverte. Il est donc théoriquement possible que le taux de NUR par laparoscopie soit surestimé et que les complications soient mal classifiées. Il est aussi possible que les complications soient sous-reportées. Néanmoins, cette limitation est partagée par toute étude se basant sur le codage

par facturation. Ainsi, il est impossible d'utiliser une classification de complications post-opératoires reconnue telle que le "Clavien Classification".

Troisièmement, aucune information sur les taux de réadmissions ou de mortalité extra-hospitalière n'est fournie. Ainsi, il est possible que les taux de mortalité et de complications post-opératoires soient sous-estimés. Quatrièmement, le volume chirurgical n'a pu être pris en compte. Tel que mentionné, le volume annuel peut influencer les résultats péri-opératoires. Finalement, il est important de mentionner que malgré que nous ayons eu recours aux scores de propension, cette méthode statistique ne peut pas prendre en compte les variables non disponibles dans la base de donnée.

Conclusion

En conclusion, nous avons montré que les résultats péri-opératoires de la NUR par laparoscopie sont avantageux par rapport à la NUR par approche ouverte et ceux dans les centres tertiaires, ainsi que dans la pratique générale.

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2015.," *CA Cancer J Clin*, vol. 65, no. 1, pp. 5–29, Jan. 2015.
- [2] J. J. Munoz and L. M. Ellison, "Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades.," *J. Urol.*, vol. 164, no. 5, pp. 1523–1525, Nov. 2000.
- [3] M. C. Hall, S. Womack, A. I. Sagalowsky, T. Carmody, M. D. Erickstad, and C. G. Roehrborn, "Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients.," *Urology*, vol. 52, no. 4, pp. 594–601, Oct. 1998.
- [4] K. A. David, K. Mallin, M. I. Milowsky, J. Ritchey, P. R. Carroll, and D. M. Nanus, "Surveillance of urothelial carcinoma: stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000.," *Cancer*, vol. 115, no. 7, pp. 1435–1447, Apr. 2009.
- [5] J. R. Dillman, E. M. Caoili, R. H. Cohan, J. H. Ellis, I. R. Francis, and M. J. Schipper, "Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography.," *Abdom Imaging*, vol. 33, no. 6, pp. 707–716, Nov. 2008.
- [6] G. Lughezzani, C. Jeldres, H. Isbarn, M. Sun, S. F. Shariat, H. Widmer, P. Arjane, M. Graefen, P. Perrotte, F. Montorsi, and P. I. Karakiewicz, "Temporal stage and grade migration in surgically treated patients with upper tract urothelial carcinoma.," *BJU Int.*, vol. 105, no. 6, pp. 799–804, Mar. 2010.
- [7] J. D. Raman, J. Messer, J. A. Sielatycki, and C. S. Hollenbeak, "Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005.," *BJU Int.*, vol. 107, no. 7, pp. 1059–1064, Apr. 2011.
- [8] P. Boffetta, "Tobacco smoking and risk of bladder cancer.," *Scand J Urol Nephrol Suppl*, no. 218, pp. 45–54, Sep. 2008.
- [9] J. K. McLaughlin, D. T. Silverman, A. W. Hsing, R. K. Ross, J. B. Schoenberg, M. C. Yu, A. Stemhagen, C. F. Lynch, W. J. Blot, and J. F. Fraumeni, "Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter.," *Cancer Res*, vol. 52, no. 2, pp. 254–257, Jan. 1992.
- [10] W. Pommer, E. Bronder, A. Klimpel, U. Helmert, E. Greiser, and M. Molzahn, "Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study.," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 14, no. 12, pp. 2892–2897, Dec. 1999.
- [11] R. T. Wilson, M. Donahue, G. Gridley, J. Adami, L. El Ghormli, and M. Dosemeci, "Shared occupational risks for transitional cell cancer of the bladder and renal pelvis among men and women in Sweden.," *Am J Ind Med*, vol. 51, no. 2, pp. 83–99, Feb. 2008.
- [12] W. S. McDougal, S. F. Cramer, and R. Miller, "Invasive carcinoma of the

- renal pelvis following cyclophosphamide therapy for nonmalignant disease.,” *Cancer*, vol. 48, no. 3, pp. 691–695, Aug. 1981.
- [13] P. Colin, P. Koenig, C. Ballereau, V. Phe, N. Berthon, A. Villers, J. Biserte, and M. Roupret, “[Sporadic upper urinary tract urothelial cell carcinomas: identification of interaction between toxic carcinogens and individuals genetic susceptibility].,” *Prog Urol*, vol. 20, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2010.
- [14] M. McCredie and J. H. Stewart, “Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors.,” *Cancer Causes Control*, vol. 3, no. 4, pp. 323–331, Jul. 1992.
- [15] M. Mullerad, P. Russo, D. Golijanin, H. N. Chen, H. H. Tsai, S. M. Donat, B. H. Bochner, H. W. Herr, J. Sheinfeld, P. C. Sogani, M. W. Kattan, and G. Dalbagni, “Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma.,” *J. Urol.*, vol. 172, no. 6, pp. 2177–2181, Dec. 2004.
- [16] D. M. Marcus and A. P. Grollman, “Toxicity of Botanical Medicines: An Overlooked Global Health Problem.,” *Am J Public Health*, pp. e1–e2, Nov. 2015.
- [17] L.-B. Tan, L.-L. Chang, K.-I. Cheng, C.-H. Huang, and A.-L. Kwan, “Transitional cell carcinomas of the renal pelvis and the ureter: comparative demographic characteristics, pathological grade and stage and 5-year survival in a Taiwanese population.,” *BJU Int.*, vol. 103, no. 3, pp. 312–316, Feb. 2009.
- [18] H. T. Lynch, J. A. Ens, and J. F. Lynch, “The Lynch syndrome II and urological malignancies.,” *J. Urol.*, vol. 143, no. 1, pp. 24–28, Jan. 1990.
- [19] M. Roupret, D. R. Yates, E. Comperat, and O. Cussenot, “Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum.,” *Eur. Urol.*, vol. 54, no. 6, pp. 1226–1236, Dec. 2008.
- [20] H. F. Vasen, P. Watson, J. P. Mecklin, and H. T. Lynch, “New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC.,” *Gastroenterology*, vol. 116, no. 6, pp. 1453–1456, Jun. 1999.
- [21] A. Umar, C. R. Boland, J. P. Terdiman, S. Syngal, A. de la Chapelle, J. Ruschoff, R. Fishel, N. M. Lindor, L. J. Burgart, R. Hamelin, S. R. Hamilton, R. A. Hiatt, J. Jass, A. Lindblom, H. T. Lynch, P. Peltomaki, S. D. Ramsey, M. A. Rodriguez-Bigas, H. F. A. Vasen, E. T. Hawk, J. C. Barrett, A. N. Freedman, and S. Srivastava, “Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 96, no. 4, pp. 261–268, Feb. 2004.
- [22] S. G. Hubosky, B. M. Boman, S. Charles, M. Bibbo, and D. H. Bagley, “Ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in patients with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal

- cancer syndrome).,” *BJU Int.*, vol. 112, no. 6, pp. 813–819, Oct. 2013.
- [23] C. Anderstrom, S. L. Johansson, S. Pettersson, and L. Wahlqvist, “Carcinoma of the ureter: a clinicopathologic study of 49 cases.,” *J. Urol.*, vol. 142, no. 2, pp. 280–283, Aug. 1989.
- [24] N. K. Raabe, S. D. Fossa, and B. Bjerkehagen, “Carcinoma of the renal pelvis. Experience of 80 cases.,” *Scand J Urol Nephrol*, vol. 26, no. 4, pp. 357–361, 1992.
- [25] J. W. F. Catto, D. R. Yates, I. Rehman, A. R. Azzouzi, J. Patterson, M. Sibony, O. Cussenot, and F. C. Hamdy, “Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location.,” *J. Urol.*, vol. 177, no. 5, pp. 1715–1720, May 2007.
- [26] P. Guinan, N. J. Volgelzang, R. Randazzo, A. Fremgen, J. Chmiel, J. Sylvester, and S. Sener, “Renal pelvic transitional cell carcinoma. The role of the kidney in tumor-node-metastasis staging.,” *Cancer*, vol. 69, no. 7, pp. 1773–1775, Apr. 1992.
- [27] M. Roupret, R. Zigeuner, J. Palou, A. Boehle, E. Kaasinen, R. Sylvester, M. Babjuk, and W. Oosterlinck, “European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update.,” *Eur. Urol.*, vol. 59, no. 4, pp. 584–594, Apr. 2011.
- [28] C. L. Gray Sears, J. F. Ward, S. T. Sears, M. F. Puckett, C. J. Kane, and C. L. Amling, “Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria.,” *J. Urol.*, vol. 168, no. 6, pp. 2457–2460, Dec. 2002.
- [29] N. Takahashi, J. F. Glockner, R. P. Hartman, B. F. King, B. C. Leibovich, D. W. Stanley, P. D. Fitz-Gibbon, and A. Kawashima, “Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy.,” *J. Urol.*, vol. 183, no. 4, pp. 1330–1365, Apr. 2010.
- [30] N. C. Cowan, B. W. Turney, N. J. Taylor, C. L. McCarthy, and J. P. Crew, “Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour.,” *BJU Int.*, vol. 99, no. 6, pp. 1363–1370, Jun. 2007.
- [31] O. Traxer, B. Geavlete, S. G. D. de Medina, M. Sibony, and S. M. Al-Qahtani, “Narrow-band imaging digital flexible ureteroscopy in detection of upper urinary tract transitional-cell carcinoma: initial experience.,” *J Endourol*, vol. 25, no. 1, pp. 19–23, Jan. 2011.
- [32] F. Audenet, O. Traxer, D. R. Yates, O. Cussenot, and M. Roupret, “Potential role of photodynamic techniques combined with new generation flexible ureterorenoscopes and molecular markers for the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract.,” *BJU Int.*, vol. 109, no. 4, pp. 608–13– discussion 613–4, Feb. 2012.
- [33] F. X. Keeley, D. A. Kulp, M. Bibbo, P. A. McCue, and D. H. Bagley, “Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma.,” *J. Urol.*, vol. 157, no. 1, pp. 33–37, Jan. 1997.
- [34] M. Grasso, M. Fraiman, and M. Levine, “Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies.,” *Urology*, vol. 54, no. 2, pp. 240–246, Aug. 1999.

- [35] A. K. Smith, A. J. Stephenson, B. R. Lane, B. T. Larson, A. A. Thomas, M. C. Gong, J. S. Jones, S. C. Campbell, and D. E. Hansel, "Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management.," *Urology*, vol. 78, no. 1, pp. 82–86, Jul. 2011.
- [36] M. L. Cutress, G. D. Stewart, P. Zakikhani, S. Phipps, B. G. Thomas, and D. A. Tolley, "Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review.," *BJU Int.*, vol. 110, no. 5, pp. 614–628, Sep. 2012.
- [37] J. Messer, S. F. Shariat, J. C. Brien, M. P. Herman, C. K. Ng, D. S. Scherr, B. Scoll, R. G. Uzzo, M. Wille, S. E. Eggener, G. Steinberg, J. D. Terrell, S. M. Lucas, Y. Lotan, S. A. Boorjian, and J. D. Raman, "Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma.," *BJU Int.*, vol. 108, no. 5, pp. 701–705, Sep. 2011.
- [38] A. M. Potretzke, B. A. Knight, J. M. Vetter, B. G. Anderson, A. C. Hardi, S. B. Bhayani, and R. S. Figenshau, "Diagnostic Utility of Selective Upper Tract Urinary Cytology: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature.," *Urology*, May 2016.
- [39] Z. McCroskey, S. E. Pambuccian, S. Kleitherms, T. Antic, M. B. Cohen, G. A. Barkan, and E. M. Wojcik, "Accuracy and interobserver variability of the cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytology specimens.," *Am J Clin Pathol*, vol. 144, no. 6, pp. 902–908, Dec. 2015.
- [40] G. A. Barkan, R. Laucirica, M. Auger, W. Khalbuss, V. Padmanabhan, R. Souers, and A. T. Moriarty, "Performance Characteristics of Urinary Tract Cytology: Observations From the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytopathology.," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 139, no. 8, pp. 1009–1013, Aug. 2015.
- [41] F. Tavora, D. A. Fajardo, T. K. Lee, T. Lotan, J. S. Miller, H. Miyamoto, and J. I. Epstein, "Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls.," *Am J Surg Pathol*, vol. 33, no. 10, pp. 1540–1546, Oct. 2009.
- [42] B. Luo, W. Li, C.-H. Deng, F.-F. Zheng, X.-Z. Sun, D.-H. Wang, and Y.-P. Dai, "Utility of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma.," *Cancer Genet Cytogenet*, vol. 189, no. 2, pp. 93–97, Mar. 2009.
- [43] S. Bircan, O. Candir, and T. A. Serel, "Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma.," *Urol Int*, vol. 73, no. 3, pp. 201–208, 2004.
- [44] M. Rink, B. D. Robinson, D. A. Green, E. K. Cha, J. Hansen, E. Comploj, V. Margulis, J. D. Raman, C. K. Ng, M. Remzi, K. Bensalah, W. Kabbani, A. Haitel, N. Rioux-Leclercq, C. C. Guo, F. K. Chun, E. Kikuchi, W. Kassouf, K. Sircar, M. Sun, G. Sonpavde, Y. Lotan, A.

- Pycha, P. I. Karakiewicz, D. S. Scherr, and S. F. Shariat, "Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma.," *J. Urol.*, vol. 188, no. 2, pp. 398–404, Aug. 2012.
- [45] J. E. Busby, G. A. Brown, P. Tamboli, A. M. Kamat, C. P. N. Dinney, H. B. Grossman, and S. F. Matin, "Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience.," *Urology*, vol. 67, no. 3, pp. 518–523, Mar. 2006.
- [46] A. Ouzzane, T. P. Ghoneim, K. Udo, M. Verhasselt-Crinquette, P. Puech, N. Betrouni, M. Roupret, A. Villers, X. Leroy, and P. Colin, "Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature.," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 37, no. 5, pp. 366–372, Aug. 2011.
- [47] D. Perez-Montiel, O. Hes, M. Michal, and S. Suster, "Micropapillary urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Clinicopathologic study of five cases.," *Am J Clin Pathol*, vol. 126, no. 1, pp. 86–92, Jul. 2006.
- [48] A. Lopez-Beltran and R. Montironi, "Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification.," *Eur. Urol.*, vol. 46, no. 2, pp. 170–176, Aug. 2004.
- [49] J. I. Epstein, M. B. Amin, V. R. Reuter, and F. K. Mostofi, "The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee.," *Am J Surg Pathol*, vol. 22, no. 12, pp. 1435–1448, Dec. 1998.
- [50] G. T. MacLennan, Z. Kirkali, and L. Cheng, "Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms.," *Eur. Urol.*, vol. 51, no. 4, pp. 889–97– discussion 897–8, Apr. 2007.
- [51] Edge SB, "AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed.," *Springer*, , p .
- [52] P. E. Clark, N. Agarwal, M. C. Biagioli, M. A. Eisenberger, R. E. Greenberg, H. W. Herr, B. A. Inman, D. A. Kuban, T. M. Kuzel, S. M. Lele, J. Michalski, L. C. Pagliaro, S. K. Pal, A. Patterson, E. R. Plimack, K. S. Pohar, M. P. Porter, J. P. Richie, W. J. Sexton, W. U. Shipley, E. J. Small, P. E. Spiess, D. L. Trump, G. Wile, T. G. Wilson, M. Dwyer, and M. Ho, "Bladder cancer.," *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 11, no. 4, pp. 446–475, Apr. 2013.
- [53] R. L. Favaretto, S. F. Shariat, C. Savage, G. Godoy, D. C. Chade, M. Kaag, B. H. Bochner, J. Coleman, and G. Dalbagni, "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.*, vol. 109, no. 1, pp. 77–82, Jan. 2012.
- [54] V. Margulis, R. F. Youssef, P. I. Karakiewicz, Y. Lotan, C. G. Wood, R. Zigeuner, E. Kikuchi, A. Weizer, J. D. Raman, M. Remzi, M. Roscigno, F. Montorsi, C. Bolenz, W. Kassouf, and S. F. Shariat, "Preoperative Multivariable Prognostic Model for Prediction of Nonorgan Confined Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract," *J. Urol.*, vol. 184, no.

- 2, pp. 453–458, Aug. 2010.
- [55] J. C. Brien, S. F. Shariat, M. P. Herman, C. K. Ng, D. S. Scherr, B. Scoll, R. G. Uzzo, M. Wille, S. E. Eggener, J. D. Terrell, S. M. Lucas, Y. Lotan, S. A. Boorjian, and J. D. Raman, “Preoperative Hydronephrosis, Ureteroscopic Biopsy Grade and Urinary Cytology Can Improve Prediction of Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma,” *J. Urol.*, vol. 184, no. 1, pp. 69–73, Jul. 2010.
- [56] S. Hurel, M. Roupret, T. Seisen, E. Comperat, V. Phe, S. Droupy, F. Audenet, G. Pignot, X. Cathelineau, L. Guy, O. Cussenot, A. Ouzzane, G. Bozzini, L. Nison, A. Ruffion, and P. Colin, “Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy.,” *World J Urol*, vol. 33, no. 3, pp. 335–341, Mar. 2015.
- [57] M. Rink, B. Ehdaie, E. K. Cha, D. A. Green, P. I. Karakiewicz, M. Babjuk, V. Margulis, J. D. Raman, R. S. Svatek, H. Fajkovic, R. K. Lee, G. Novara, J. Hansen, S. Daneshmand, Y. Lotan, W. Kassouf, H.-M. Fritsche, A. Pycha, M. Fisch, D. S. Scherr, and S. F. Shariat, “Stage-Specific Impact of Tumor Location on Oncologic Outcomes in Patients With Upper and Lower Tract Urothelial Carcinoma Following Radical Surgery,” *Eur. Urol.*, vol. 62, no. 4, pp. 677–684.
- [58] H. Isbarn, C. Jeldres, S. F. Shariat, D. Liberman, M. Sun, G. Lughezzani, H. Widmer, P. Arjane, D. Pharand, M. Fisch, M. Graefen, F. Montorsi, P. Perrotte, and P. I. Karakiewicz, “Location of the Primary Tumor is Not an Independent Predictor of Cancer Specific Mortality in Patients With Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma,” *J. Urol.*, vol. 182, no. 5, pp. 2177–2181, Nov. 2009.
- [59] E. Kikuchi, V. Margulis, P. I. Karakiewicz, M. Roscigno, S. Mikami, Y. Lotan, M. Remzi, C. Bolenz, C. Langner, A. Weizer, F. Montorsi, K. Bensalah, T. M. Koppie, M. I. Fernandez, J. D. Raman, W. Kassouf, C. G. Wood, N. Suardi, M. Oya, and S. F. Shariat, “Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma.,” *J Clin Oncol*, vol. 27, no. 4, pp. 612–618, Feb. 2009.
- [60] M. Roscigno, M. Brausi, A. Heidenreich, Y. Lotan, V. Margulis, S. F. Shariat, H. Van Poppel, and R. Zigeuner, “Lymphadenectomy at the Time of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer,” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 4, pp. 776–783.
- [61] P. Colin, J. Irani, S. J. Drouin, S. F. Shariat, and M. Roupret, “[Prognostic factors of upper tract urothelial carcinomas and impact on survival: a systematic review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology].,” *Prog Urol*, vol. 24, no. 15, pp. 1000–1010, Nov. 2014.
- [62] T. M. Goodman, “Ureteroscopy with rigid instruments in the management of distal ureteral disease.,” *J. Urol.*, vol. 132, no. 2, pp. 250–253, Aug. 1984.
- [63] O. M. Abdel-Razzak, H. Ehya, A. Cubler-Goodman, and D. H. Bagley,

- “Ureteroscopic biopsy in the upper urinary tract.,” *Urology*, vol. 44, no. 3, pp. 451–457, Sep. 1994.
- [64] P. E. Clark, N. Agarwal, M. C. Biagioli, M. A. Eisenberger, R. E. Greenberg, H. W. Herr, B. A. Inman, D. A. Kuban, T. M. Kuzel, S. M. Lele, J. Michalski, L. C. Pagliaro, S. K. Pal, A. Patterson, E. R. Plimack, K. S. Pohar, M. P. Porter, J. P. Richie, W. J. Sexton, W. U. Shipley, E. J. Small, P. E. Spiess, D. L. Trump, G. Wile, T. G. Wilson, M. Dwyer, and M. Ho, “Bladder cancer.,” *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 11, no. 4, pp. 446–475, Apr. 2013.
- [65] M. Roupret, R. Zigeuner, J. Palou, A. Boehle, E. Kaasinen, R. Sylvester, M. Babjuk, and W. Oosterlinck, “European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update.,” *Eur. Urol.*, vol. 59, no. 4, pp. 584–594, Apr. 2011.
- [66] G. Pignot, P. Colin, M. Roupret, and O. Traxer, “[Conservative management of urothelial carcinomas of the upper tract: systematic review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology].,” *Prog Urol*, vol. 24, no. 15, pp. 1011–1020, Nov. 2014.
- [67] M. L. Cutress, G. D. Stewart, P. Zakikhani, S. Phipps, B. G. Thomas, and D. A. Tolley, “Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review,” *BJU Int.*, vol. 110, no. 5, pp. 614–628, Sep. 2012.
- [68] R. H. Thompson, A. E. Krambeck, C. M. Lohse, D. S. Elliott, D. E. Patterson, and M. L. Blute, “Endoscopic Management of Upper Tract Transitional Cell Carcinoma in Patients with Normal Contralateral Kidneys,” *Urology*, vol. 71, no. 4, pp. 713–717, Apr. 2008.
- [69] M. C. GOEL, V. MAHENDRA, and J. G. ROBERTS, “Percutaneous Management Of Renal Pelvic Urothelial Tumors: Long-Term Followup,” *J. Urol.*, vol. 169, no. 3, pp. 925–930, Mar. 2003.
- [70] M. Roupret, O. Traxer, M. Tligui, P. Conort, E. Chartier-Kastler, F. Richard, and O. Cussenot, “Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma: Recurrence Rate after Percutaneous Endoscopic Resection,” *Eur. Urol.*, vol. 51, no. 3, pp. 709–714.
- [71] I. Lucca, T. Klatte, M. Roupret, and S. F. Shariat, “Kidney-sparing surgery for upper tract urothelial cancer.,” *Curr Opin Urol*, vol. 25, no. 2, pp. 100–104, Mar. 2015.
- [72] M. Roupret, M. Babjuk, E. Comperat, R. Zigeuner, R. J. Sylvester, M. Burger, N. C. Cowan, A. Bohle, B. W. G. van Rhijn, E. Kaasinen, J. Palou, and S. F. Shariat, “European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update.,” *Eur. Urol.*, vol. 68, no. 5, pp. 868–879, Nov. 2015.
- [73] A. Sagalowsky and J. T. “Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter in Campbell-Walsh UROLOGY. Ninth Edition ,” Saunders Elsevier; 2007. p. 1653–85.
- [74] C. Jeldres, G. Lughezzani, M. Sun, H. Isbarn, S. F. Shariat, L. Budaus, J.-B. Lattouf, H. Widmer, M. Graefen, F. Montorsi, P. Perrotte, and P. I. Karakiewicz, “Segmental Ureterectomy Can Safely be Performed in

- Patients With Transitional Cell Carcinoma of the Ureter,” *J. Urol.*, vol. 183, no. 4, pp. 1324–1329, Apr. 2010.
- [75] P. Colin, A. Ouzzane, G. Pignot, E. Ravier, S. Crouzet, M. M. Ariane, M. Audouin, Y. Neuzillet, B. Albouy, S. Hurel, F. Saint, J. Guillotreau, L. Guy, P. Bigot, A. De La Taille, F. Arroua, C. Marchand, A. Matte, P. O. Fais, M. Roupret, and F. T. F. C. N. D. O. U. U. T. U. C, “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.*, vol. 110, no. 8, pp. 1134–1141, Oct. 2012.
- [76] E. G. Gkoukousis, J. K. Mellon, and T. R. L. Griffiths, “Management of the distal ureter during nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a review.,” *Urol Int*, vol. 85, no. 3, pp. 249–256, 2010.
- [77] G. Lughezzani, M. Sun, P. Perrotte, S. F. Shariat, C. Jeldres, L. Budaus, A. Alasker, A. Duclos, H. Widmer, M. Latour, G. Guazzoni, F. Montorsi, and P. I. Karakiewicz, “Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study.,” *Eur. Urol.*, vol. 57, no. 6, pp. 956–962, Jun. 2010.
- [78] Y. Neuzillet, P. Colin, V. Phe, S. F. Shariat, and M. Roupret, “[Surgical treatment of upper tract urothelial carcinomas by nephroureterectomy: state of the art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology].,” *Prog Urol*, vol. 24, no. 15, pp. 1021–1029, Nov. 2014.
- [79] R. V. Clayman, L. R. Kavoussi, R. S. Figenshau, P. S. Chandhoke, and D. M. Albala, “Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report.,” *J Laparoendosc Surg*, vol. 1, no. 6, pp. 343–349, Dec. 1991.
- [80] N. hanna, M. Sun, Q.-D. Trinh, J. Hansen, M. Bianchi, F. Montorsi, S. F. Shariat, M. Graefen, P. Perrotte, and P. I. Karakiewicz, “Propensity-score-matched comparison of perioperative outcomes between open and laparoscopic nephroureterectomy: a national series.,” *Eur. Urol.*, vol. 61, no. 4, pp. 715–721, Apr. 2012.
- [81] U. Capitanio, S. F. Shariat, H. Isbarn, A. Weizer, M. Remzi, M. Roscigno, E. Kikuchi, J. D. Raman, C. Bolenz, K. Bensalah, T. M. Koppie, W. Kassouf, M. I. Fernandez, P. Strobel, J. Wheat, R. Zigeuner, C. Langner, M. Waldert, M. Oya, C. C. Guo, C. Ng, F. Montorsi, C. G. Wood, V. Margulis, and P. I. Karakiewicz, “Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases.,” *Eur. Urol.*, vol. 56, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2009.
- [82] A. S. Fairey, W. Kassouf, E. Estey, S. Tanguay, R. Rendon, D. Bell, J. Izawa, J. Chin, A. Kapoor, E. Matsumoto, P. Black, A. So, J.-B. Lattouf, F. Saad, D. Drachenberg, I. Cagiannos, L. Lacombe, Y. Fradet, and N.-E. B. Jacobsen, “Comparison of oncological outcomes for open and laparoscopic radical nephroureterectomy: results from the Canadian

- Upper Tract Collaboration,” *BJU Int.*, vol. 112, no. 6, pp. 791–797, Oct. 2013.
- [83] I. Tinay, F. Gelpi-Hammerschmidt, J. J. Leow, C. B. Allard, D. Rodriguez, Y. Wang, B. I. Chung, and S. L. Chang, “Trends in utilization, perioperative outcomes and costs for nephroureterectomies in the management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a 10-year population-based analysis.,” *BJU Int.*, Nov. 2015.
- [84] T. Kondo, Y. Hashimoto, H. Kobayashi, J. Iizuka, H. Nakazawa, F. Ito, and K. Tanabe, “Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Impact on patient survival,” *International Journal of Urology*, vol. 17, no. 10, pp. 848–854, Oct. 2010.
- [85] F. Audenet, M. Roupret, N. Houede, and P. Colin, “[Non-surgical treatment modalities available for the treatment of upper tract urothelial carcinomas: state-of-the-art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology].,” *Prog Urol*, vol. 24, no. 15, pp. 1030–1040, Nov. 2014.
- [86] O. M. Aboumarzouk, B. Somani, S. Ahmad, G. Nabi, N. Townell, and S. G. Kata, “Mitomycin C instillation following ureterorenoscopic laser ablation of upper urinary tract carcinoma.,” *Urol Ann*, vol. 5, no. 3, pp. 184–189, Jul. 2013.
- [87] G. Giannarini, T. M. Kessler, F. D. Birkhäuser, G. N. Thalmann, and U. E. Studer, “Antegrade Perfusion With Bacillus Calmette-Guérin in Patients With Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: Who May Benefit?,” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 5, pp. 955–960.
- [88] T. O'Brien, E. Ray, R. Singh, B. Coker, and R. Beard, “Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial).,” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 4, pp. 703–710, Oct. 2011.
- [89] A. Ito, I. Shintaku, M. Satoh, N. Ioritani, M. Aizawa, T. Tochigi, S. Kawamura, H. Aoki, I. Numata, A. Takeda, S. Namiki, T. Namima, Y. Ikeda, K. Kambe, A. Kyan, S. Ueno, K. Oriasa, S. Katoh, H. Adachi, S. Tokuyama, S. Ishidoya, T. Yamaguchi, and Y. Arai, “Prospective Randomized Phase II Trial of a Single Early Intravesical Instillation of Pirarubicin (THP) in the Prevention of Bladder Recurrence After Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: The THP Monotherapy Study Group Trial,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, no. 11, pp. 1422–1427, Apr. 2013.
- [90] G. Griffiths, R. Hall, R. Sylvester, D. Raghavan, and M. K. B. Parmar, “International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial.,” *J Clin Oncol*, vol. 29, no. 16, pp. 2171–2177, Jun. 2011.
- [91] H. von der Maase, S. W. Hansen, J. T. Roberts, L. Dogliotti, T. Oliver,

- M. J. Moore, I. Bodrogi, P. Albers, A. Knuth, C. M. Lippert, P. Kerbrat, P. Sanchez Rovira, P. Wersall, S. P. Cleall, D. F. Roychowdhury, I. Tomlin, C. M. Visseren-Grul, and P. F. Conte, "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*, vol. 18, no. 17, pp. 3068–3077, Sep. 2000.
- [92] F. A. Yafi, S. Tanguay, R. Rendon, N. Jacobsen, A. Fairey, J. Izawa, A. Kapoor, P. Black, L. Lacombe, J. Chin, A. So, J.-B. Lattouf, D. Bell, Y. Fradet, F. Saad, E. Matsumoto, D. Drachenberg, I. Cagiannos, and W. Kassouf, "Adjuvant chemotherapy for upper-tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: assessment of adequate renal function and influence on outcome.," *Urol. Oncol.*, vol. 32, no. 1, pp. 31.e17–24, Jan. 2014.
- [93] S. F. Matin, V. Margulis, A. Kamat, C. G. Wood, H. B. Grossman, G. A. Brown, C. P. N. Dinney, R. Millikan, and A. O. Siefker-Radtke, "Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma.," *Cancer*, vol. 116, no. 13, pp. 3127–3134, Jul. 2010.
- [94] R. F. Youssef, S. F. Shariat, Y. Lotan, C. G. Wood, A. I. Sagalowsky, R. Zigeuner, E. Kikuchi, A. Weizer, J. D. Raman, M. Remzi, W. Kabbani, C. Langner, C. C. Guo, M. Roscigno, F. Montorsi, C. Bolenz, W. Kassouf, and V. Margulis, "Upper urinary tract urothelial carcinoma with loco-regional nodal metastases: insights from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration," *BJU Int.*, vol. 108, no. 8, pp. 1286–1291, Oct. 2011.
- [95] J. J. Leow, W. Martin-Doyle, A. P. Fay, T. K. Choueiri, S. L. Chang, and J. Bellmunt, "A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma.," *Eur. Urol.*, vol. 66, no. 3, pp. 529–541, Sep. 2014.
- [96] M. Vassilakopoulou, T. de la Motte Rouge, P. Colin, A. Ouzzane, D. Khayat, M.-A. Dimopoulos, C. A. Papadimitriou, A. Bamias, G. Pignot, F.-X. Nouhaud, S. Hurel, L. Guy, P. Bigot, M. Roumiguie, and M. Roupret, "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*, vol. 117, no. 24, pp. 5500–5508, Dec. 2011.
- [97] M. G. Kaag, R. L. O'Malley, P. O'Malley, G. Godoy, M. Chen, M. C. Smaldone, R. L. Hrebinko, J. D. Raman, B. Bochner, G. Dalbagni, M. D. Stifelman, S. S. Taneja, and W. C. Huang, "Changes in Renal Function Following Nephroureterectomy May Affect the Use of Perioperative Chemotherapy," *Eur. Urol.*, vol. 58, no. 4, pp. 581–587.
- [98] A. Kapoor, C. B. Allard, P. Black, W. Kassouf, C. Morash, and R. Rendon, "Canadian guidelines for postoperative surveillance of upper urinary tract urothelial carcinoma.," *Can Urol Assoc J*, vol. 7, no. 9, pp. 306–311, Sep. 2013.

- [99] J. C. Hu, X. Gu, S. R. Lipsitz, M. J. Barry, A. V. D'Amico, A. C. Weinberg, and N. L. Keating, "Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy," *JAMA*, vol. 302, no. 14, pp. 1557–1564, Oct. 2009.
- [100] R. Kandaswamy, "Laparoscopic vs open nephrectomy in 210 consecutive patients: outcomes, cost, and changes in practice patterns," *Surg Endosc*, vol. 18, no. 11, p. 1684, Nov. 2004.
- [101] T. Taweemonkongsap, C. Nualyong, T. Amornvesukit, S. Leewansangtong, S. Srinualnad, B. Chaiyaprasithi, P. Sujjantararat, A. Tantiwong, and S. Soontrapa, "Outcomes of surgical treatment for upper urinary tract transitional cell carcinoma: comparison of retroperitoneoscopic and open nephroureterectomy," *World J Surg Oncol*, vol. 6, p. 3, 2008.
- [102] S. Ni, W. Tao, Q. Chen, L. Liu, H. Jiang, H. Hu, R. Han, and C. Wang, "Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies.," *Eur. Urol.*, vol. 61, no. 6, pp. 1142–1153, Jun. 2012.
- [103] A. L. Shalhav, M. D. Dunn, A. J. Portis, A. M. Elbahnasy, E. M. McDougall, and R. V. Clayman, "Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: the Washington University experience," *J. Urol.*, vol. 163, no. 4, pp. 1100–1104, Apr. 2000.
- [104] S. A. McNeill and D. A. Tolley, "Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma," *Arch Esp Urol*, vol. 55, no. 6, pp. 595–601, Jul-Aug 2002.
- [105] A. Goel, A. K. Hemal, and N. P. Gupta, "Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy and nephroureterectomy and comparison with open surgery," *World J Urol*, vol. 20, no. 4, pp. 219–223, Sep. 2002.
- [106] S. V. Bariol, G. D. Stewart, S. A. McNeill, and D. A. Tolley, "Oncological control following laparoscopic nephroureterectomy: 7-year outcome," *J. Urol.*, vol. 172, no. 5, pp. 1805–1808, Nov. 2004.
- [107] J. J. Rassweiler, M. Schulze, R. Marrero, T. Frede, J. Palou Redorta, and P. Bassi, "Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery?," *Eur. Urol.*, vol. 46, no. 6, pp. 690–697, Dec. 2004.
- [108] S. J. Marshall, M. H. Hayn, A. P. Stegemann, P. K. Agarwal, K. K. Badani, M. D. Balbay, P. Dasgupta, A. K. Hemal, B. K. Hollenbeck, A. S. Kibel, M. Menon, A. Mottrie, K. Nepple, J. G. Pattaras, J. O. Peabody, V. Poulakis, R. S. Pruthi, J. Palou Redorta, K.-H. Rha, L. Richstone, F. Schanne, D. S. Scherr, S. Siemer, M. Stockle, E. M. Wallen, A. Z. Weizer, P. Wiklund, T. Wilson, M. Woods, and K. A. Guru, "Impact of surgeon and volume on extended lymphadenectomy at the time of robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium (IRCC).," *BJU Int.*, vol. 111, no. 7, pp. 1075–1080, Jun. 2013.
- [109] A. O. Kadlec, C. Ellimoottil, R. Guo, Q.-D. Trinh, M. Sun, and T. M.

- Turk, "Contemporary volume-outcome relationships for percutaneous nephrolithotomy: results from the Nationwide Inpatient Sample.," *J Endourol*, vol. 27, no. 9, pp. 1107–1113, Sep. 2013.
- [110] D. A. Taub, D. C. Miller, J. A. Cowan, J. B. Dimick, J. E. Montie, and J. T. Wei, "Impact of surgical volume on mortality and length of stay after nephrectomy.," *Urology*, vol. 63, no. 5, pp. 862–867, May 2004.
- [111] B. I. Chung, J. J. Leow, F. Gelpi-Hammerschmidt, Y. Wang, F. Del Giudice, S. De, E. P. Chou, K. H. Song, L. Almario, and S. L. Chang, "Racial Disparities in Postoperative Complications After Radical Nephrectomy: A Population-based Analysis.," *Urology*, vol. 85, no. 6, pp. 1411–1416, Jun. 2015.
- [112] V. S. Hanchanale and P. Javle, "Impact of hospital provider volume on outcome for radical urological cancer surgery in England.," *Urol Int*, vol. 85, no. 1, pp. 11–15, 2010.
- [113] S. V. Kandasami, C. Mamoulakis, A. R. El-Nahas, T. Averch, O. L. Tuncay, A. Rawandale-Patil, L. Cormio, and J. J. de la Rosette, "Impact of case volume on outcomes of ureteroscopy for ureteral stones: the clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study.," *Eur. Urol.*, vol. 66, no. 6, pp. 1046–1051, Dec. 2014.
- [114] A. M. Meraney and I. S. Gill, "Financial analysis of open versus laparoscopic radical nephrectomy and nephroureterectomy.," *J. Urol.*, vol. 167, no. 4, pp. 1757–1762, Apr. 2002.
- [115] M. M. Ariane, P. Colin, A. Ouzzane, G. Pignot, M. Audouin, J. N. Cornu, B. Albouy, J. Guillotreau, Y. Neuzillet, S. Crouzet, S. Hurel, F. Arroua, P. Bigot, C. Marchand, P. O. Fais, A. de la Taille, F. Saint, E. Ravier, A. Matte, L. Guy, F. Bruyere, and M. Roupret, "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*, Jun. 2011.
- [116] R. L. Favaretto, S. F. Shariat, D. C. Chade, G. Godoy, M. Kaag, A. M. Cronin, B. H. Bochner, J. Coleman, and G. Dalbagni, "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.*, vol. 58, no. 5, pp. 645–651, Nov. 2010.
- [117] U. Capitano, S. F. Shariat, H. Isbarn, A. Weizer, M. Remzi, M. Roscigno, E. Kikuchi, J. D. Raman, C. Bolenz, K. Bensalah, T. M. Koppie, W. Kassouf, M. I. Fernandez, P. Strobel, J. Wheat, R. Zigeuner, C. Langner, M. Waldert, M. Oya, C. C. Guo, C. Ng, F. Montorsi, C. G. Wood, V. Margulis, and P. I. Karakiewicz, "Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases," *Eur. Urol.*, vol. 56, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2009.
- [118] Agency for Healthcare Research Quality, "Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. HCUP Databases. Healthcare

- Cost and Utilization Project (HCUP).” [Online]. Available: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>. [Accessed: 13-May-2016].
- [119] C. R. Harris, E. C. Osterberg, T. Sanford, A. Alwaal, T. W. Gaither, J. W. McAninch, C. E. McCulloch, and B. N. Breyer, “National Variation in Urethroplasty Cost and Predictors of Extreme Cost: a Cost Analysis with Policy Implications.,” *Urology*, Apr. 2016.
- [120] M. Schmid, N. Krishna, P. Ravi, C. P. Meyer, A. Becker, D. Dalela, A. Sood, F. K.-H. Chun, A. S. Kibel, M. Menon, M. Fisch, Q.-D. Trinh, and M. Sun, “Trends of acute kidney injury after radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma.,” *Urol. Oncol.*, Mar. 2016.
- [121] K. L. Stern, M. D. Tyson, H. M. Abdul-Muhsin, and M. R. Humphreys, “Contemporary Trends in Percutaneous Nephrolithotomy in the United States: 1998-2011.,” *Urology*, vol. 91, pp. 41–45, May 2016.
- [122] R. B. J. D’Agostino and R. B. S. D’Agostino, “Estimating treatment effects using observational data.,” *JAMA*, vol. 297, no. 3, pp. 314–316, Jan. 2007.
- [123] V. H. Murthy, H. M. Krumholz, and C. P. Gross, “Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities.,” *JAMA*, vol. 291, no. 22, pp. 2720–2726, Jun. 2004.
- [124] J. M. Peppercorn, J. C. Weeks, E. F. Cook, and S. Joffe, “Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review.,” *Lancet*, vol. 363, no. 9405, pp. 263–270, Jan. 2004.
- [125] R. C. Cook, K. T. Alscher, and Y. N. Hsiang, “A debate on the value and necessity of clinical trials in surgery.,” *Am J Surg*, vol. 185, no. 4, pp. 305–310, Apr. 2003.
- [126] R. B. J. D’Agostino, “Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group,” *Stat Med*, vol. 17, no. 19, pp. 2265–2281, Oct. 1998.
- [127] R. H. H. Groenwold, E. Hak, and A. W. Hoes, “Quantitative assessment of unobserved confounding is mandatory in nonrandomized intervention studies.,” *J Clin Epidemiol*, vol. 62, no. 1, pp. 22–28, Jan. 2009.
- [128] M. McClellan, B. J. McNeil, and J. P. Newhouse, “Does more intensive treatment of acute myocardial infarction in the elderly reduce mortality? Analysis using instrumental variables.,” *JAMA*, vol. 272, no. 11, pp. 859–866, Sep. 1994.
- [129] J. A. Rassen, M. A. Brookhart, R. J. Glynn, M. A. Mittleman, and S. Schneeweiss, “Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships.,” *J Clin Epidemiol*, vol. 62, no. 12, pp. 1226–1232, Dec. 2009.
- [130] T. A. Stukel, E. S. Fisher, D. E. Wennberg, D. A. Alter, D. J. Gottlieb, and M. J. Vermeulen, “Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods,”

- JAMA*, vol. 297, no. 3, pp. 278–285, Jan. 2007.
- [131] R. B. J. D'Agostino, "Propensity scores in cardiovascular research.," *Circulation*, vol. 115, no. 17, pp. 2340–2343, May 2007.
- [132] P. C. Austin, "The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies.," *Med Decis Making*, vol. 29, no. 6, pp. 661–677, Nov. 2009.
- [133] M. M. Garrido, A. S. Kelley, J. Paris, K. Roza, D. E. Meier, R. S. Morrison, and M. D. Aldridge, "Methods for constructing and assessing propensity scores.," *Health Serv Res*, vol. 49, no. 5, pp. 1701–1720, Oct. 2014.
- [134] J. M. Brooks and R. L. Ohsfeldt, "Squeezing the balloon: propensity scores and unmeasured covariate balance.," *Health Serv Res*, vol. 48, no. 4, pp. 1487–1507, Aug. 2013.
- [135] J. D. Raman, J. Messer, J. A. Sielatycki, and C. S. Hollenbeak, "Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005," *BJU Int.*, vol. 107, no. 7, pp. 1059–1064, Apr. 2011.
- [136] A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, and E. Ward, "Cancer statistics, 2010," *CA Cancer J Clin*, vol. 60, no. 5, pp. 277–300, Sep-Oct 2010.
- [137] M. Waldert, M. Remzi, H. C. Klingler, L. Mueller, and M. Marberger, "The oncological results of laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell cancer are equal to those of open nephroureterectomy," *BJU Int.*, vol. 103, no. 1, pp. 66–70, Jan. 2009.
- [138] M. Roupert, V. Hupertan, K. M. Sanderson, J. D. Harmon, X. Cathelineau, E. Barret, G. Vallancien, and F. Rozet, "Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience," *Urology*, vol. 69, no. 4, pp. 656–661, Apr. 2007.
- [139] M. Tsujihata, N. Nonomura, A. Tsujimura, K. Yoshimura, Y. Miyagawa, and A. Okuyama, "Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: comparison of laparoscopic and open surgery," *Eur. Urol.*, vol. 49, no. 2, pp. 332–336, Feb. 2006.
- [140] J. D. Raman, M. A. Palese, C. K. Ng, S. A. Boorjian, D. S. Scherr, J. J. Del Pizzo, and R. E. Sosa, "Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma," *JSLs*, vol. 10, no. 4, pp. 432–438, Oct-Dec 2006.
- [141] T. J. Walton, G. Novara, K. Matsumoto, W. Kassouf, H. M. Fritsche, W. Artibani, P. J. Bastian, J. I. Martinez-Salamanca, C. Seitz, S. A. Thomas, V. Ficarra, M. Burger, S. Tritschler, P. I. Karakiewicz, and S. F. Shariat, "Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort," *BJU Int.*, vol. 108, no. 3, pp. 406–412, Aug. 2011.
- [142] G. D. Stewart, K. J. Humphries, M. L. Cutress, A. C. Riddick, S. A. McNeill, and D. A. Tolley, "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*, vol. 25, no. 8, pp. 1329–1335, Aug. 2011.
- [143] F. Greco, S. Wagner, R. M. Hoda, A. Hamza, and P. Fornara, "Laparoscopic vs open radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial cancer: oncological outcomes and 5-year follow-up," *BJU Int.*, vol. 104, no. 9, pp. 1274–1278, Nov. 2009.
- [144] M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, and C. R. MacKenzie, "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation," *J Chronic Dis*, vol. 40, no. 5, pp. 373–383, 1987.
- [145] R. A. Deyo, D. C. Cherkin, and M. A. Ciol, "Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases," *J Clin Epidemiol*, vol. 45, no. 6, pp. 613–619, Jun. 1992.
- [146] A. K. Hemal, A. Kumar, N. P. Gupta, and A. Seth, "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*, vol. 26, no. 4, pp. 381–386, Aug. 2008.
- [147] I. S. Gill, G. T. Sung, M. G. Hobart, S. J. Savage, A. M. Meraney, D. K. Schweizer, E. A. Klein, and A. C. Novick, "Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience," *J. Urol.*, vol. 164, no. 5, pp. 1513–1522, Nov. 2000.
- [148] T. H. Hsu, I. S. Gill, S. Fazeli-Matin, J. J. Soble, G. T. Sung, D. Schweizer, and A. C. Novick, "Radical nephrectomy and nephroureterectomy in the octogenarian and nonagenarian: comparison of laparoscopic and open approaches," *Urology*, vol. 53, no. 6, pp. 1121–1125, Jun. 1999.
- [149] G. Simone, R. Papalia, S. Guaglianone, M. Ferriero, C. Leonardo, E. Forastiere, and M. Gallucci, "Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study," *Eur. Urol.*, vol. 56, no. 3, pp. 520–526, Sep. 2009.
- [150] R. Hattori, Y. Yoshino, M. Gotoh, M. Katoh, O. Kamihira, and Y. Ono, "Laparoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter: Nagoya experience," *Urology*, vol. 67, no. 4, pp. 701–705, Apr. 2006.
- [151] T. Y. Hsueh, Y. H. Huang, A. W. Chiu, K. H. Shen, and Y. H. Lee, "A comparison of the clinical outcome between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma," *BJU Int.*, vol. 94, no. 6, pp. 798–801, Oct. 2004.
- [152] M. Roupret, R. Zigeuner, J. Palou, A. Boehle, E. Kaasinen, R. Sylvester, M. Babjuk, and W. Oosterlinck, "European Guidelines for the Diagnosis and Management of Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas: 2011 Update," *Eur. Urol.*, vol. 59, no. 4, pp. 584–594, 2011.
- [153] J. A. Cook, "The challenges faced in the design, conduct and analysis of

- surgical randomised controlled trials.,” *Trials*, vol. 10, p. 9, 2009.
- [154] M. D. Dunn, A. L. Shalhav, E. M. McDougall, and R. V. Clayman, “Laparoscopic nephrectomy and nephroureterectomy for renal and upper tract transitional cell cancer,” *Semin Laparosc Surg*, vol. 7, no. 3, pp. 200–210, Sep. 2000.
- [155] S. Albisinni, L. Fossion, M. Oderda, O. M. Aboumarzouk, F. Aoun, T. Tokas, V. Varca, R. Sanchez-Salas, X. Cathelineau, P. Chlosta, F. Gaboardi, U. Nagele, T. Piechaud, J. Rassweiler, P. Rimington, L. Salomon, and R. van Velthoven, “Critical analysis of early recurrences after laparoscopic radical cystectomy in a large cohort by the ESUT: we must remain vigilant.,” *J. Urol.*, Jan. 2016.
- [156] M. Roscigno, M. Brausi, A. Heidenreich, Y. Lotan, V. Margulis, S. F. Shariat, H. Van Poppel, and R. Zigeuner, “Lymphadenectomy at the Time of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer,” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 4, pp. 776–783.