

HOT TOPICS IN UROLOGIA



Neoplasie Uroteliali delle Alte Vie Escretrici: 20 anni di esperienza

Elisa Cicerello, Franco Merlo, Luigi Maccatrozzo

Unità Complessa di Urologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

Riassunto:

Obiettivo: La molteplicità delle soluzioni terapeutiche per il trattamento delle neoplasie uroteliali delle alte vie escretrici (chirurgia a cielo aperto o laparoscopica, demolitiva o conservativa, endourologica retrograda o anterograda, terapia topica) ha aumentato le controversie nelle scelte decisionali che non possono però sicuramente prescindere dalla conoscenza del comportamento biologico della neoplasia. In questo studio retrospettivo viene riportato il nostro orientamento terapeutico in relazione a fattori prognostici di sopravvivenza delle neoplasie uroteliali.

Metodi: Dal Gennaio 1984 al Dicembre 2004 sono stati sottoposti a trattamento urologico per neoplasia uroteliale dell'alta via escretrice 171 pazienti (pari a 187 trattamenti). In 127 casi (70%) è stata eseguita nefroureterectomia, in 7 nefrectomia "di salvataggio", mentre nei rimanenti casi è stata possibile una terapia conservativa: in 4 resezione pielocaliciale, in 28 ureterectomia terminale, in 11 resezioni endoscopica mediante ureterosopia o con accesso percutaneo ed in 5 terapia topica endocavitaria. Sono stati considerati ai fini della sopravvivenza e di recidiva della malattia i seguenti fattori prognostici: stadio, grado, presenza di neoplasia vescicale simultanea, metastasi linfonodali, malattia recidiva, tipo di trattamento effettuato, età e sesso. L'analisi statistica effettuata con le curve di sopravvivenza (metodo attuariale) ed il Wilcoxon test.

Risultati: Dall'analisi attuariale è emersa una correlazione significativa tra stadio, grado e sopravvivenza ($p < 0.0003$ e $p < 0.0007$ rispettivamente). La presenza di metastasi linfonodali, di neoplasia vescicale simultanea e di recidive uroteliali riduce significativamente la sopravvivenza (rispettivamente $p < 0.0001$, $p < 0.0007$ e $p < 0.0095$) mentre la sede della neoplasia, il tipo di trattamento, l'età ed il sesso non sono risultati significativi. All'analisi multivariata che ha considerato gli stessi fattori prognostici di sopravvivenza, stratificando i pazienti per sede di neoplasia e tipo di intervento, sono emersi come modello predittivo di sopravvivenza la presenza di linfonodi positivi (rischio relativo 20), di neoplasia vescicale simultanea (rischio relativo 8.5), il grading (rischio relativo 2) ed il sesso (rischio relativo 0.12).

Conclusioni: La terapia "ottimale" delle neoplasie uroteliali delle alte vie escretrici non è una terapia individualizzata intesa come scelta personale, ma deve essere modulata nei riguardi dello stato del paziente e della malattia. Un'adeguata stadiazione clinica (radiologica ed endoscopica) è necessaria per ottimizzare il tipo di trattamento da effettuare. Il trattamento conservativo costituisce una valida alternativa alla chirurgia radicale nei pazienti "a rischio" o con insufficienza renale per ritardare l'inizio della dialisi.

1. Introduzione

Le neoplasie uroteliali dell'alta via escretrice rappresentano circa il 5% dei tumori uroteliali(1). In 20-30% dei casi è presente una storia di neoplasia vescicale ed un tumore controlaterale

sincrono è stato riscontrato fino al 2.5% dei casi (2-6). Inoltre il carcinoma transizionale dell'alta via urinaria è più frequente in pazienti trattati per neoplasia vescicale, probabilmente come risultato di ripetute resezioni vescicali e reflusso vescico ureterale (7-9).

La nefroureterectomia è il trattamento di scelta quando la neoplasia dell'alta via escrettrice non è suscettibile di trattamento endoscopico o di chirurgia conservativa (10-12). L'intervento comporta anche la completa rimozione dell'uretere con asportazione di cuffia vescicale che circonda l'orifizio ureterale. Il razionale dell'asportazione completa di tutta l'alta via escrettrice è costituita dall'elevata incidenza di recidiva tumorale sul moncone ureterale residuo (2,4,13). In pazienti con malattia bilaterale, monorene o insufficienza renale questo approccio porta a dialisi ed in quelli ad alto rischio per età e condizioni generali sono richiesti trattamenti alternativi. Fino agli anni 80 la terapia conservativa era esclusivamente chirurgica con possibilità di svariati interventi quali pielotomia con asportazione e diatermocoagulazione della neoplasia, pielectomia o calicectomia, nefrectomia parziale, ureterectomia con eventuale autotrapianto (14, 15). Dopo il 1980 si è affiancata con l'introduzione di nuove tecnologie la terapia conservativa endoscopica con la possibilità di eseguire trattamenti mediante l'ureteroscopio o il nefroscopio introdotti per via percutanea (16,17) ed infine la terapia topica endocavitaria (18).

Sebbene sia caratteristiche individuali del paziente, quali l'anomalia p53, la frazione S che sintetizza il DNA, il gruppo sanguigno ABH e la citometria a flusso con DNA che il grado e lo stadio della neoplasia siano stati identificati come fattori di prognosi, pochi studi hanno sistematicamente analizzato i fattori di recidiva e prognostici sulla sopravvivenza (19). Infatti il limitato numero di pazienti con neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice non ha permesso validi studi prospettici randomizzati e, conseguentemente, le informazioni devono basarsi sugli studi retrospettivi che possano evidenziare fattori di fallimento delle procedure urologiche ed individuare i possibili fattori prognostici di sopravvivenza.

In questo studio retrospettivo viene riportato il nostro orientamento terapeutico in relazione ai fattori prognostici di sopravvivenza delle neoplasie uroteliali, in particolare abbiamo confrontato i pazienti sottoposti a nefroureterectomia con quelli con trattamento conservativo.

2. Materiali e metodi

Dal Gennaio 1984 al Dicembre 2004 sono giunti alla nostra osservazione 171 pazienti (132 maschi e 39 femmine) con neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice di età compresa tra 42 e 86 anni (età media 65.7 anni).

In 86 pazienti (50 %) la sede era pellica o caliciale (Figura 1, Figura 2), in 65 (38%) ureterale (Figura 3) ed in 15 pielocaliciale ed ureterale (multipla simultanea) ed in 5 casi non definibile (solo citologie urinarie positive monolaterali).



Figura 1 : Difetto di riempimento della pelvi renale destra

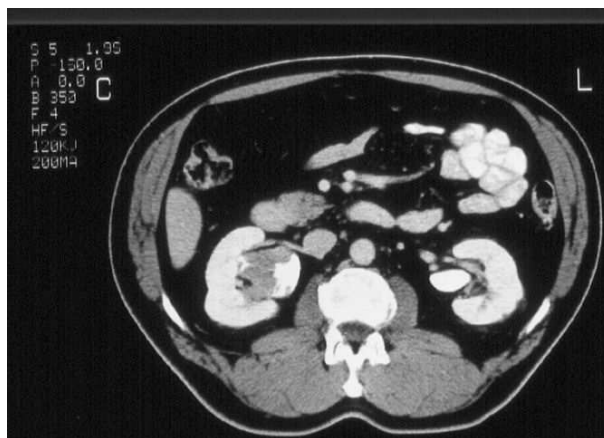


Figura 2: Neoformazione endopiellica con infiltrazione del parenchima renale destro del parenchima renale destro



Figura 3: Irregolare difetto dell'uretere destro



Figura 4: Difetto calici inferiori destro e neoplasia vescivale simultanea

In 38 pazienti (22%) dei casi vi era la contemporanea presenza di un tumore vescivale (Figura 4), in 21 casi infiltrante, in 7 di neoplasia uroteliale metacrona, in 6 di neoplasia uroteliale bilaterale simultanea ed in 3 di neoplasia uroteliale totale (pielocaliciale e/o ureterale bilaterale e vescivale). 37 pazienti (21%) avevano una storia di neoplasia vescivale, per lo più ad elevato grado e stadio e multifocale.

In 122 pazienti (71%) il primo segno clinico è stato la micro/macroematuria. 18 pazienti (10%) sono stati individuati nel corso degli accertamenti di follow-up per neoplasia vescivale (Urografia, TAC, ecografia, citologie urinarie). In 22 pazienti (13%) il primo sintomo è stato la comparsa di un dolore gravativo o di episodi di colica al fianco; infine in 11 casi (6%) la diagnosi è stata del tutto occasionale.

Sono stati eseguiti 187 trattamenti, in 16 casi infatti la malattia era bilaterale (sincrona o metacrona o totale). Nella maggior parte dei casi 127 (70%) è stata eseguita una nefroureterectomia con asportazione di cuffia vescivale, in 21 con associata cistectomia per neoplasia vescivale simultanea. Nella maggior dei casi si è preferita la via laparotomica mediana con incisione xifo-ombelico-pubica che, nella nostra esperienza, si è dimostrata di più rapida esecuzione e con minor incidenza di complicanze. In 75 casi è stata eseguita LAD loco regionale a scopo stadiante (in 13 linfonodi positivi).

In 7 pazienti per età, scadute condizioni generali e ad elevato rischio operatorio (II-III classe ASA), è stata eseguita una semplice nefrectomia "di salvataggio" (per via lombotomica) per emorragie ripetute e continue, mentre in 32 è stato possibile una terapia chirurgica conservativa a cielo aperto di elezione o di necessità: 4 resezioni pielocalicali e 28 ureterectomie segmentarie con ureterocistoneostomia, associate o meno a bladder psoas hitch per neoplasie dell'uretere distale. In 6 casi è stata eseguita una resezione endoscopica mediante ureterosopia ed in 5 con accesso percutaneo per neoplasie uniche, piccole, superficiali a basso grado e stadio rispettivamente dell'uretere pelvico e in sede pielocaliciale. Infine in 5 pazienti, per la costante presenza di citologie urinarie positive da un asse escretore con quadro radiologico ed endoscopico negativi, è stata eseguita un trattamento topico attraverso attraverso nefrostomia percutanea, in 3 con Bacillo di Calmette-Guerin ed in 2 con Chemioterapico.

Lo stadio anatomico-patologico è risultato essere in 23 casi pTa, in 101 pT1, in 22 pT2, in 29 pT3 ed in 7 pT4.

145 pazienti (pari a 151 trattamenti) sono stati considerati per la valutazione statistica. Negli altri

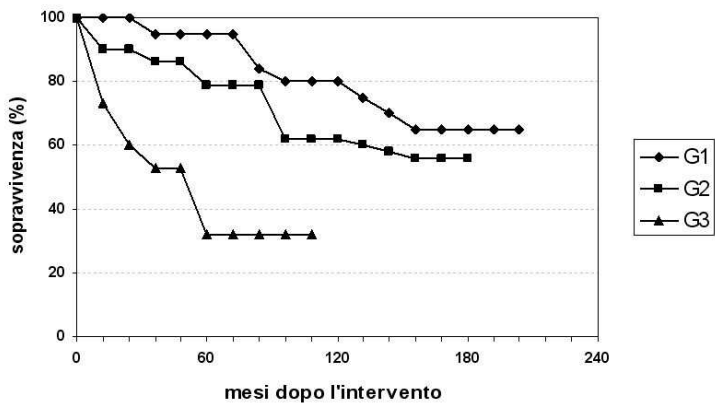


Figura 5: Correlazione grado-sopravvivenza

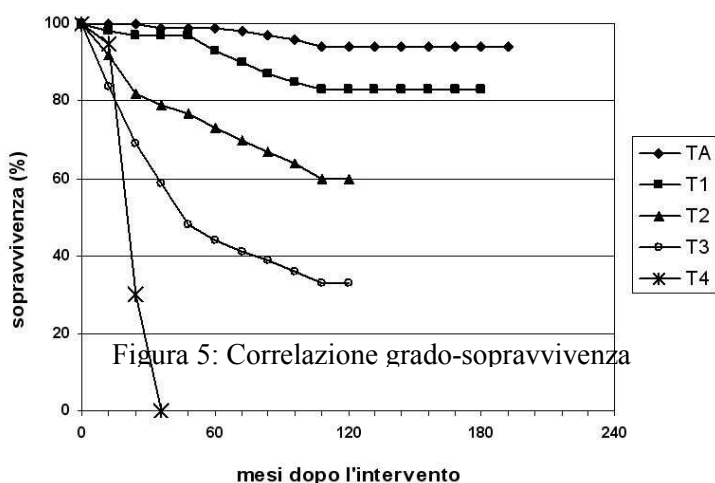


Figura 6: Correlazione stadio-sopravvivenza

26 pazienti il drop-out è stato dovuto a rifiuto di controllo o per il decesso precoce per cause neoplastiche e non. La mediana di follow-up è stata 62 mesi (minimo 12 e massimo 228 mesi). Sono stati considerati, per la valutazione statistica ai fini della sopravvivenza, i seguenti fattori prognostici: stadio, grado, presenza di neoplasia vescicale simultanea, metastasi linfonodali, malattia recidiva, tipo di trattamento effettuato, età e sesso. L'analisi statistica è stata condotta mediante la costruzione delle curve di sopravvivenza (metodo attuariale) e con il Wilcoxon test.

3. Risultati

Dai nostri dati è emersa una correlazione tra staging e grading della neoplasia (soprattutto negli stadi estremi pTa e pT3-pT4, mentre la correlazione è più sfumata per gli stadi intermedi (Tabella 1).

La sopravvivenza "over all" (globale per età, stadio, grado, sede della neoplasia e tipo di trattamento) a 12 mesi dall'intervento è stata del 85%, del 69% a 36 mesi e 43% a follow-up superiore a 60 mesi con una correlazione statisticamente significativa tra grado ($p < 0.0003$) (Figura 5) e stadio ($p < 0.0007$) (Figura 6). La presenza di metastasi linfonodali, di neoplasia vescicale simultanea e di recidive uroteliali riduce significativamente la sopravvivenza (rispettivamente $p < 0.0001$, $p < 0.0007$ e $p < 0.0095$), mentre il tipo di trattamento effettuato non determina un effetto significativo, neanche dopo aver stratificato i pazienti per sede di neoplasia.

Dall'analisi multivariata, che ha considerato gli stessi fattori prognostici di sopravvivenza (l'età, il sesso, la presenza di malattia linfonodale simultanea, il grado e lo stadio), stratificando i pazienti per la sede della neoplasia e per il tipo di intervento, sono emersi come dati significativi per modello predittivo di sopravvivenza: la presenza di linfonodi positivi (rischio relativo 20), la neoplasia vescicale simultanea (rischio relativo 8.5), il grado della neoplasia (rischio relativo 2) ed sesso (rischio relativo per le femmine 0.12).

Nei 119 pazienti sottoposti a nefroureterectomia in 15 era presente recidiva vescicale e in 5 dell'asse controlaterale al follow-up medio di 36 mesi: in 4 lo stadio era pT1G3, in 9 pT2G2 e in 7 pT3G2.

Dei 7 pazienti sottoposti a nefrectomia di salvataggio, 5 sono stati inclusi nella valutazione statistica: al follow-up medio di 36 mesi erano deceduti liberi da malattia.

I 4 pazienti sottoposti a terapia conservativa per neoplasia pellica o calicale (in 3 casi bilaterale ed 1 monorene) erano affetti da insufficienza renale

Tabella 1: Distribuzione stadio – grado

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
pTa	23 (100%)			
pT1	48 (48%)	43 (43%)	11(11%)	
pT2	2 (9%)	15(68%)	5 (23%)	
pT3		11(38%)	18(62%)	
pT4				7(100%)

cronica: 1 con stadio pTaG1, 2 pT1G1 ed 1 pT1G2 erano vivi in trattamento dialitico al follow-up medio di 60 mesi, mentre 1 era deceduto a 14 mesi per ripresa di malattia (in quest'ultimo lo stadio era pT3G2).

Dei 28 pazienti sottoposti a uretrectomia segmentaria, 14 sono stati inclusi per la valutazione statistica. Di questi ad un follow-up medio di 36 mesi 1 ha presentato recidiva vescicale e 2 ureterale omolaterale con successiva nefrouretrectomia (in 1 pazienti l'esame istologico era pT1G3 e in 2 pT3G2, 1 era monorene e 2 avevano neoplasia uroteliale controlaterale).

Tutti i 9 pazienti sottoposti a bonifica endoscopica e considerati ai fini della statistica sono risultati pTaG1 e nessuno presentava recidiva al follow-up a 60 mesi.

I 5 pazienti sottoposti a trattamento intracavitario anterogrado non sono stati considerati per la valutazione statistica. Al follow up a 36 mesi, 1 presentava neoplasia uroteliale dell'asse ed è stato sottoposto a nefrouretrectomia ed 1 a recidiva uroteliale vescicale.

4. Discussione

L'affinamento della stadiazione, realizzabile con il miglioramento dello strumentario endoscopico che permette una diagnostica pre operatoria più accurata nello stabilire staging e grading, la migliore conoscenza della storia naturale delle neoplasie uroteliali, grazie ad una migliore sensibilità clinica e di ricerca, l'individuazione e lo studio di fattori prognostici di sopravvivenza, ed infine l'avvento di nuove forme di trattamento topico, offrono oggi maggior chances risolutive e maggiori varianti terapeutiche, aumentando, nel contempo, le controversie decisionali (20, 21).

Riportiamo la nostra esperienza di una serie di 171 pazienti affetti da neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice sottoposti a trattamento urologico nell'arco di 20 anni, per definire l'influenza di possibili fattori prognostici sulla sopravvivenza. In particolare, abbiamo voluto rivedere retrospettivamente la nostra casistica relativa ai pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto (demolitiva o conservativa), a quelli selezionati per trattamento endourologico retrogrado o anterogrado e infine, più recentemente, a quello topico endocavitario. Le caratteristiche del paziente e la presentazione clinica della malattia hanno ulteriormente avvalorato il concetto di "unitarietà anatomico-funzionale" dell'intero asse escretorio, così da parlare di organo uroteliale; infatti, come riportato da altri Autori (19, 22), in 38 pazienti c'era la presenza di neoplasia vescicale,

in 21 casi infiltrante, in 16 di neoplasia uroteliale metacrona, sincrona o totale e nel 21% dei casi una storia di neoplasia vescicale per lo più ad elevato stadio e grado e multifocale.

In Letteratura ci sono poche segnalazioni sui fattori prognostici di sopravvivenza nei pazienti con tumori uroteliali delle alte vie escrettrici. Hall et al. (23) con un'analisi multivariata, hanno riportato che solo lo stato patologico ed il tipo di terapia (radicale vs conservativa) sono predittivi per recidiva di malattia, mentre ai fini della sopravvivenza, sono risultati significativi, analogamente a quanto già riportato da Badalament e al. (24) l'età del paziente e lo stadio del tumore.

Più recentemente è stato infine osservato che non solo lo stadio, ma anche il sesso femminile, analogamente alla nostra esperienza, rappresenta un fattore di rischio per cui la necessità di una maggiore sorveglianza oncologica in questo subset di pazienti (28).

E' stata anche riportata una correlazione significativa tra stadio e grado (21, 24, 25). Anche nella nostra esperienza è stata riscontrata una buona correlazione tra stadio e grado, soprattutto per gli stadi estremi pTa e pT3-pT4, mentre la correlazione è risultata più sfumata per gli stadi intermedi.

La conferma, invece, così come emerge anche dai nostri risultati, del valore prognostico del grading, della presenza di una neoplasia vescicale simultanea o di metastasi linfonodali, ribadiscono la necessità di una accurata stadiazione clinica preoperatoria (radiologica ed endoscopica) anche per le neoplasie delle alte vie così come avviene per le neoplasie vescicali. Dalla nostra esperienza, infatti, non è risultato significativo ai fini della sopravvivenza, come anche riportato da Leitenberg et al (25), la sede della neoplasia né il tipo di trattamento.

Questo dato avvalorava e giustifica l'approccio terapeutico modulato ed inteso a procrastinare nel tempo una chirurgia demolitiva che, di necessità, potrebbe accelerare, l'inizio di un trattamento dialitico. L'alta percentuale di interventi demolitivi (78%) fino al 1991, dovuta soprattutto all'elevata incidenza di neoplasie ad elevato grading/staging o multifocali, è giustificata, anche dall'impossibilità, in quegli anni, di una accurata diagnostica endoscopica pre e post trattamento chirurgico.

Infatti, in quest'ultimo ventennio, il perfezionamento dello strumentario endoscopico ha permesso una diagnosi cito-istologica preoperatoria più accurata, che da sola può consentire di impostare sempre meglio la terapia, specie se conservativa, data anche l'assenza di correlazione tra sede della neoplasia, tipo di intervento e sopravvivenza. L'approccio endourologico, pur costituendo certamente

un'alternativa di trattamento "accattivante", ha indicazioni però ben precise, limitate per l'ureterosopia ed ancor di più per l'accesso percutaneo. Considerato "... the therapeutic frontier..." nel 1982 (20), oggi, con strumenti ulteriormente perfezionati e con l'avvento di nuove tecniche di bonifica, ha sicuramente ampliato la sua applicazione. La nostra esperienza a tal proposito, con una modesta casistica ed un follow-up inferiore al trattamento chirurgico, è stata indubbiamente positiva, probabilmente perché riservata a neoplasie piccole, unifocali e di basso grado come suggerito da Tasca e Zattoni (26).

Per quanto concerne il trattamento topico endocavitario la nostra esperienza è limitata e non ci consente di trarre delle conclusioni per l'eseguità della casistica, la scelta di casi selezionati (esclusivamente citologie dell'asse positive) e il breve follow-up. Uno studio (27) eseguito su una casistica più numerosa e con follow-up di 42 mesi suggerisce che la terapia transnefrostomica con BCG, pur con i suoi effetti collaterali, è un valido trattamento di opzione per piccole neoplasie papillari o carcinoma "in situ" in pazienti non elegibili a terapia chirurgica convenzionale in quanto ritarda l'inizio del trattamento dialitico, anche se non previene la recidiva e la progressione della malattia.

4. Conclusioni

L'affinamento della stadiazione, le conoscenze della storia naturale di questi tumori, l'avvento di nuove tecnologie e la ricerca di un collegamento logico, lineare tra stadiazione e forme di trattamento, ha certamente in questi anni moltiplicato le proposte terapeutiche aumentando, d'altro canto, le controversie decisionali.

Volendo pertanto, nell'ambito delle neoplasie uroteliali delle alte vie escrettrici, fare un rapporto tra ieri ed oggi, la terapia "ottimale" non è una terapia individualizzata intesa come scelta personale, ma deve essere modulata nei riguardi dello stato dei pazienti e dello stato della malattia.

Bibliografia

- [1] Munoz JJ and Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 164: 1523-1525, 2000
- [2] Krogh J, Kvist E and Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract:

variables and post operative recurrences. *Br J Urol* 67: 32-36, 1991

- [3] Charbit L, Gendreau M C, Mee S et al. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience *J Urol* 146: 1243-1247, 1991
- [4] Murphy DM., Zinke H and Furlow W L. Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 125: 25-28, 1981
- [5] Murphy D, M, Zinke H and Furolow WL. Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renale pelvis and ureter. *J Urol* 123: 629-632, 1980
- [6] Azzibalanga M, Navarro J, Mora M et al. I Transitional carcinomas of the urinary tract: synchronous and metachronous lesions. *Actas Urol Esp* 18: 782-786 1984.
- [7] De Torres Mateos JA , Banus Gassol JM, Polou Redorta J et al. Vesico-renal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* 138: 49-52 , 1987
- [8] Amar AD and Das S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. *J Urol* 133: 468-471, 1985
- [10] Ferriere JM, Pariente JL, Mettetal PJ et al. Tumors of the upper urinary tract in patients following bladder tumors: multicentric locations or seeding? Apropos of 14 cases . *Prog Urol* 4: 563-565, 1994
- [11] Seaman EK, Slawin KM and Benson MC. Treatment options for upper tract transitional-cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 20: 349-351, 1993
- [12] Gerber GS and Lyon ES. Endourological management of the upper tracturothelial tumors. *J Urol*. 150: 2-7, 1993
- [13] Zungri E, Chechile G, Algaba F et al. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol*. 17: 276-279, 1990
- [14] Strong DW and Pearse HD. Recurrent urothelial tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 28: 2713- 2183,1976
- [15] Pettersson S, Brynger H, Henriksson C., Johansson SL et al. Treatment of urothelial tumors of the upper urinary

- tract by nephroureterectomy, renale autotransplantation, and pyelocistostomy. *Cancer* 54: 379-381, 1984
- [16] Perez Castro, Ellendt E, Martinez-Pineiro, JA. Ureteral and renal endoscopy. *Eur Urol* 8: 1176-1180, 1982
- [17] Smith AD, Orihuela E, Crowley AR. Percutaneous management of upper transitional tumors.: a treatment of option in selected cases. *J Urol*, 137: 852-856 1987
- [18] Studer U E, Casanova G, Kraft R and Zingg EJ. Percutaneous bacillus Calmette- Guerin perfusion for upper urinary tract carcinoma in situ *J Urol*. 142: 975-976 1989.
- [19] Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumour grade and stage as prognostic variables in upper urothelial tumors. *Cancer* 162: 2016-2018, 1988
- [20] Segura JW. Ureterscopy treatment of urothelial carcinoma of the ureter and renal pelvis. *J Urol* 148: 277-280, 1982
- [21] Cozad SC, Smalley SR, Austenfeld M et al: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: pattern of failure. *Urology* 46: 796-780, 1985
- [22] Guinan F, Vogelzang NJ, Randazzo R et al. Renal pelvic cancer: a review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. *Urology* 40: 393-399, 1992
- [23] Hall MC, Womak S, Saglowsky AI et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year of experience in 252 patients. *Urology*, 52: 594-601, 1998
- [24] Badalament R, O'Toole R, Kenworthy P et al. Prognostic factors in patients with primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*. 144: 859-863, 1990
- [25] Leitenberg A, Beyer A, Altwein JE et. Organ sparing treatment for ureteral carcinoma? *Eur Urol* 29: 272-278, 1996
- [26] Tasca A, Zattoni F. The case for a percutaneous approach to transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 143: 902-904, 1990
- [27] Thalmann G N, Markwalder R, Walter B et al. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 168: 1381-1385, 2002
- [28] Li CH, Chang TH, Wu Jwet al. Significance predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol* 54: 1127-1135, 2008
-