

Uloga limfadenektomije u liječenju karcinoma urotela uretera i kanalnog sustava bubrega

The Role of Lymphadenectomy in the Treatment of Urothelial Cancer of the Ureter and the Renal Canal System

Iva Hajnžić¹, Kristian Krpina^{1, 2*}

Sažetak. Karcinom prijelaznog epitela mokraćovoda i kanalnog sustava bubrega rijetka je, ali agresivna maligna bolest, često povezana s limfogenim širenjem. Procjena statusa limfnih čvorova ima ključnu ulogu u dijagnostici i planiranju onkološke terapije. Iako ne postoji jasan međunarodni konsenzus o opsegu limfadenektomije, sve više dokaza upućuje na njezinu važnost kod pacijenata s visokorizičnim tumorima (visoki gradus, stadij $\geq$ pT3, uvećani limfni čvorovi). Cilj rada bio je analizirati ulogu, indikacije i koristi limfadenektomije. Prikazano je kako adekvatno i pravovremeno izvedena limfadenektomija omogućuje preciznije stupnjevanje bolesti, uklanja mikrometastaze koje nisu vidljive slikovnim metodama te olakšava donošenje odluke o primjeni adjuvantne terapije.

Ključne riječi: karcinom prijelaznog epitela mokraćovoda i kanalnog sustava bubrega; limfadenektomija; mikrometastaze

Abstract. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal canal system is a rare but aggressive malignancy, often associated with lymphatic spread. Therefore, the assessment of lymph node status plays a crucial role in diagnosis and oncological treatment planning. Although there is no clear international consensus on the extent of lymphadenectomy, increasing evidence points to its importance in patients with high-risk tumours (high grade, stage $\geq$ pT3, enlarged lymph nodes). The aim of this paper was to analyse the role, indications, and benefits of lymphadenectomy. It is shown that adequately and timely performed lymphadenectomy allows for more precise disease staging, removal of micrometastases invisible to imaging methods, and facilitates decision-making regarding adjuvant therapy.

Keywords: lymphadenectomy; micrometastases; upper tract urothelial cancer

¹ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za urologiju, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Nasl. doc. dr. sc. Kristian Krpina, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za urologiju, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: kristiank@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Karcinom prijelaznog epitela ili karcinom urotela (UC; engl. *urothelial cancer*) druga je najčešća maligna bolest mokraćnog sustava u razvijenim zemljama¹. Može biti lokaliziran u gornjem (kanalni sustav bubrega i mokraćovod) i/ili donjem dijelu mokraćnog sustava (mokraćni mjehur i mokraćna cijev). U 90-95 % bolesnika radi se o karcinomu mokraćnog mjehura (BC; engl. *bladder cancer*), dok svega 5-10 % čine karcinomi urotela gornjeg

Limfadenektomija u liječenju karcinoma prijelaznog epitela mokraćovoda i kanalnog sustava bubrega ima značajnu dijagnostičku i potencijalno terapijsku ulogu jer omogućuje preciznije određivanje stadija bolesti, uklanjanje mikrometastaza te bolju selekciju pacijenata za adjuvantnu kemoterapiju, čime se može poboljšati preživljavanje i kontrola bolesti.

dijela mokraćnog sustava². Bolest se najčešće javlja u dobi između 70. i 95. godine, a karcinom urotela gornjeg dijela mokraćnog sustava (UTUC; engl. *upper tract urothelial cancer*) dva puta je češći u muškaraca³. Većina pacijenata (53 %) dijagnosticirana je nakon nastupa simptoma, najčešće nakon pojave makrohemorije⁴. Otprilike 2/3 pacijenata koji se prezentiraju s UTUC-om pokazuju mišićnu invaziju, što je velika razlika u odnosu na incidenciju mišićne invazije kod karcinoma mokraćnog mjehura^{5,6}. Cilj rada bio je ukazati na kliničku korist izvođenja limfadenektomije u liječenju karcinoma prijelaznog epitela mokraćovoda i kanalnog sustava bubrega. Za razliku od nekih drugih tumora, kod karcinoma prijelaznog epitela limfadenektomija ne služi samo u određivanju točnog stadija bolesti (status limfnih čvorova) već djeluje i terapijski, odnosno može poboljšati ishod liječenja (preživljavanje). Analizom dostupne literature i kliničkih podataka cilj je pružiti bolje razumijevanje indikacija, prednosti i rizika ovog postupka te definirati ulogu limfadenektomije u sveobuhvatnom liječenju karcinoma urotela.

MATERIJALI I METODE

Relevantne publikacije odabrane su pretraživanjem smjernica Europskog urološkog društva

(EAU) objavljenih tijekom proteklog desetogodišnjeg razdoblja.

ETIOLOGIJA

Rizični čimbenici za nastanak UTUC-a jesu pušenje, izloženost aristolohičnoj kiselini i Lynchov sindrom. Izloženost duhanskim proizvodima povećava relativni rizik od nastanka UTUC-a za 2,5 do 7 puta⁷⁻⁹. Aristolohična kiselina, derivat nitrofenantrena, nalazi se u stabljici i sjemenkama biljke *Aristolochia* koja je karakteristična za područje uz sliv rijeke Dunav, ali se može naći svugdje u svijetu. Smatra se da izloženost aristolohičnoj kiselini dolazi od kontaminacije poljoprivrednih proizvoda i korištenjem biljnih preparata koji je sadrže¹⁰. Aristolohična kiselina ima dokazano negativne utjecaje na mokraćni sustav, djeluje nefrotoksično jer uzrokuje ireverzibilno oštećenje proksimalnih tubula s posljedičnom kroničnom tubulointersticijskom bolesti, a i kancerogeno jer uzrokuje mutacije u tumor-supresorskom genu p53¹⁰⁻¹². Lynchov sindrom obilježen je mutacijama različitih gena za popravak (MLH1, MSH2, MSH6 ili PMS2), a povećava rizik od nastanka karcinoma urotela. Karakterizira ga predispozicija za ranu pojavu kolorektalnog karcinoma i nekoliko karcinoma izvan probavnog sustava. Nakon karcinoma debelog crijeva i endometrija, UTUC je treći po učestalosti u spektru Lynchova sindroma¹³.

KLINIČKA SLIKA

U kliničkoj slici dominira bezbolna makrohemorija, a mogu se javiti i renalne kolike zbog opstrukcije mokraćovoda (tumorskim tkivom ili ugruškom). Opći simptomi kao što su umor, vrućica, noćno znojenje, anoreksija, gubitak težine i malaksalost u bolesnika s UTUC-om obično su povezani s metastatskom bolesti¹⁴.

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Kompjutorizirana tomografija (CT), odnosno CT urografija ima najveću dijagnostičku točnost od dostupnih slikovnih tehnika i metoda je izbora za procjenu gornjeg mokraćnog sustava¹⁵. Najčešće utvrđene promjene uključuju defekt intraluminalnog punjenja i hidronefrozu¹⁶. U nekim slučajevima CT urografija može biti neodređena, što zahtijeva retrogradnu ureteropijelografiju za toč-

niju vizualizaciju promjena sabirnog sustava. Tijekom retrogradne ureteropijelografije kontrastno sredstvo ubrizgava se u ušće mokraćovoda pomoću ureteralnog katetera¹⁶. Tumori uretera često su karakterizirani dilatacijom uretera proksimalno od lezije, stvarajući izgled „pehara“¹⁷. Urografija magnetskom rezonancijom (MR) indicirana je u bolesnika koji se ne mogu podvrgnuti CT urografiji, obično kada su zračenje ili jodirana kontrastna sredstva kontraindicirani¹⁷. Osjetljivost MR urografije iznosi 75 % nakon injekcije kontrasta za tumore < 2 cm¹⁷. CT urografija je osjetljivija i specifičnija za dijagnozu i stadij UTUC-a u usporedbi s MR urografijom¹⁸. Ultrazvuk je važna radiološka orijentacijska metoda koja se koristi u svakodnevnoj praksi i kojom možemo postaviti sumnju na tumore gornjeg ili donjeg mokraćnog sustava. Imperativno je korištenje drugih radioloških metoda nakon obavljenog ultrazvuka. Citološka analiza urina ili ispirka dobivenog iz gornjeg urinarnog trakta pokazala je kako je ispirkom urina moguće detektirati oko 91 % UTUC-a. Citološki kriteriji urina određeni su Pariškom klasifikacijom koja uključuje specifične dijagnostičke kategorije i citomorfološke kriterije za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela. Cilj je Pariške klasifikacije utvrditi karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja, odnosno onaj koji ima sposobnost invazije mišićnog sloja i metastatskog širenja. Cistoskopija je minimalno invazivna endoskopska pretraga koja nam omogućuje eksploraciju sluznice mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Svaka makrohemiturija zahtijeva cistoskopiju. Ovom metodom možemo postaviti sumnju na karcinom mokraćnog mjehura ili mokraćne cijevi koji se također mogu prezentirati makrohemiturijom. Ureterorenoskopija (URS) je endoskopski zahvat kojim se može utvrditi dijagnoza UTUC-a vizualizacijom promjena mokraćovoda, bubrežne zdjelice i sabirnog sustava te u istom aktu napraviti biopsiju sumnjivih lezija. Prisutnost, izgled, multifokalnost i veličina tumora može se odrediti pomoću URS-a.

LIJEČENJE

Liječenje UTUC-a temelji se na patohistološkom nalazu, kliničkom stadiju i lokalizaciji tumora. Za niskorizični UTUC najčešći je kirurški pristup po-

štedna operacija bubrega (*kidney-sparing*) jer smanjuje morbiditet povezan s radikalnom nefroureterektomijom (RNU), bez ugrožavanja onkoloških ishoda¹⁹. Nakon inicijalnog endoskopskog liječenja UTUC-a, unutar osam tjedana od zahvata, preporučuje se tzv. „*second look*“ ureterorenoskopija kako bi se procijenila rezidualna bolest ili recidiv²⁰. Lokalizirani visokorizični UTUC liječi se kirurški radikalnom nefroureterektomijom s ekscizijom „manšete“ mokraćnog mjehura. Ovakav zahvat može se izvoditi otvorenim ili laparoskopskim pristupom (konvencionalna laparoskopija ili robotom asistirana laparoskopija). U bolesnika s karcinomom urotela visokog gradusa treba razmotriti perioperacijsku, neoadjuvantnu kemoterapiju. Ona je indicirana u pacijenata s lokalno invazivnim UTUC-om zbog visoke stope recidiva²¹. Neoadjuvantna kemoterapija (NAC) temelji se na cisplatinu koja je nefrotoksična i koristi se kada pacijenti imaju očuvanu funkciju bubrega²². S druge strane, stopa pojavnosti tumora mokraćnog mjehura nakon nefroureterektomije za UTUC iznosi 22 – 47 %²⁴. Upravo stoga adjuvantna kemoterapija, odnosno poslijeoperacijska, načelno se odnosi na intravezikalnu instilaciju mitomicina C 2 do 10 dana nakon nefroureterektomije²³. Tim se postupkom smanjuje rizik od pojave tumora u mokraćnom mjehuru unutar prvih godinu dana nakon nefroureterektomije u pacijenata bez anamneze BC-a²³.

ULOGA LIMFADENEKTOMIJE U LIJEČENJU UTUC-a

Limfadenektomija (LND; engl. *lymph node dissection*) je kirurški postupak kojim se odstranjuju limfni čvorovi u određenoj regiji. Najčešće se postupak izvodi u svrhu dijagnostike, određivanja stadija ili terapije malignih bolesti. Temeljna klinička korist limfadenektomije u liječenju UTUC-a jest točno određivanje statusa limfnih čvorova, dok je terapijski učinak same limfadenektomije i dalje predmet rasprave. Status regionalnih limfnih čvorova značajan je prediktor ishoda bolesti, posebno za pacijente s invazivnim UTUC-om. Čak 60 % UTUC-a jesu mišićno-invazivni, a veliku prediktivnu vrijednost ima klinički stadij sukladno TNM klasifikaciji²⁶. 20-30 % pacijenata s UTUC-om ima visok rizik od razvoja metastaza u limfne čvo-

rove²⁵. Onkološka učinkovitost limfadenektomije u pacijenata s UTUC-om još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, stoga brojni autori dijele različita mišljenja što je objašnjivo relativno malim brojem oboljelih, kao i malim brojem studija vezanih za limfadenektomiju kod UTUC-a. Kod pacijenata koji su visokorizični za postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, imperativno je prilikom nefroureterektomije učiniti limfadenektomiju koja omogućuje određivanje točnog stadija bolesti i stvara bolju podlogu za adjuvantnu onkološku terapiju. Visokorizičnim pacijentima smatraju se oni koji zadovoljavaju sljedeće kriterije: 1) UTUC visokog gradusa (slabije diferenciran tumor), 2) lokalno uznapredovana bolest ($\geq$ pT3), 3) dijagnostičkom obradom utvrđeno patološko uvećanje limfnih čvorova, 4) različiti histološki podtipovi. UTUC visokog gradusa odnosi se na tumore visokog biološkog profila koji invadiraju okolna tkiva i skloni su metastaziranju. Kada je u pitanju limfadenektomija, Lughezzani i sur. pokazali su kako za tumore $\geq$ pT3 nema značajnije razlike u preživljavanju specifičnom za rak (CSS; engl. *cancer specific survival*) između potpune limfadenektomije (CLND; engl. *complete lymph node dissection*) i nepotpune limfadenektomije (ICLND; engl. *incomplete lymph node dissection*), ali preživljavanje je bolje u usporedbi s onim pacijentima u kojih nije učinjena limfadenektomija (NoLND)²⁷. Kada govorimo o udaljenim metastazama, njihova pojavnost veća je u onih pacijenata u kojih nije učinjena limfadenektomija nego u onih u kojih je učinjena potpuna ili nepotpuna limfadenektomija²⁷. Smatra se kako bi se limfadenektomija trebala izvoditi u pacijenata s karcinomom urotela visokog gradusa koji zahvaća bubrežni parenhim²⁸. Potencijalna korist limfadenektomije ovisi o proširenosti bolesti, odnosno o TNM klasifikaciji i važnija je kod uznapredovanog stadija, što ima utjecaj i na opsežnost limfadenektomije. Kao što smo naveli, terapijska korist limfadenektomije u UTUC-u i dalje je kontroverzna. Roscigno i suradnici pokazali su kako nema značajne razlike u ishodima između pacijenata koji su podvrgnuti limfadenektomiji i onih koji nisu, sugerirajući da sama limfadenektomija možda ne poboljšava preživljavanje²⁹. Ista studija ističe kako pacijenti sa statusom pN+

moгу imati koristi od sistemske adjuvantne kemoterapije²⁹. Nužno je istaknuti kako limfadenektomijom omogućujemo odstranjenje mikrometastaza koje potencijalno nije moguće detektirati standardnim radiološkim ili patološkim metodama. LND omogućuje odgovarajuće poslijeoperacijsko savjetovanje pacijenata i stratifikaciju rizika, čime se pristup pacijentu, kao što je pažljivo praćenje ili adjuvantna kemoterapija, prilagođava samom riziku³⁰. Stratifikacija rizika temelji se na kliničkim i patološkim parametrima, pri čemu visokorizični pacijenti trebaju agresivniji terapijski pristup.

Kondo i suradnici analizirali su bolesnike s karcinomom pijelona te je njihovo istraživanje pokazalo kako „template-based“ (standardizirana) limfadenektomija značajno poboljšava ukupno preživljavanje (OS; engl. *overall survival*)³¹. Konkretno, bolesnici koji su podvrgnuti LND-u imali su 68 % manji rizik od smrtnog ishoda u usporedbi s onima koji nisu bili podvrgnuti limfadenektomiji. Također, CSS bio je značajno bolji u skupini s LND-om, a trogodišnje specifično preživljavanje pokazalo je jasnu korist u smjeru LND-a.³¹ Osim toga, primjena LND-a smanjila je incidenciju limfnih metastaza s 20 % na 5 %, iako nije imala utjecaja na rizik od udaljenih metastaza³¹. Ovi podatci podupiru kliničku vrijednost standardizirane limfadenektomije u liječenju lokaliziranog UTUC-a, osobito u kontekstu karcinoma bubrežne zdjelice klasifikacije $\geq$ pT2N0M0. Također, treba naglasiti da u ovoj studiji disekcija limfnih čvorova („template-based“ limfadenektomija) nije poboljšala preživljavanje pacijenata s karcinomom uretera. Razlog tome mogao bi biti taj što se metastaze šire kroz regionalne limfne čvorove do udaljenih organa mnogo brže kod karcinoma uretera nego kod karcinoma bubrežne zdjelice jer je adventicija koja okružuje ureter tanja od one koja okružuje bubrežnu zdjelicu³¹.

OPSEG LIMFADENEKTOMIJE

Opseg limfadenektomije u karcinomu urotela gornjeg mokraćnog sustava ovisi o lokalizaciji tumora, dakle nalazi li se tumor u kanalnom sustavu bubrega ili mokraćovodu. Kanalni sustav bubrega drenira se u paraaortalne/parakavalne limfne čvorove, gornja trećina mokraćovoda u hi-

larne i paraaortalne/parakavalne limfne čvorove, srednja trećina mokraćovoda u presakralne i ilijačne limfne čvorove, a donja trećina mokraćovoda u opturatorne i ilijačne limfne čvorove. Precizno poznavanje limfne drenaže i razlika između lijeve i desne strane tijela od iznimne je važnosti za kirurško planiranje, onkološku strategiju i procjenu prognoze. Kada se tumor nalazi u srednjem ili distalnom dijelu uretera, limfna drenaža može uključivati i zajedničke, vanjske i unutarnje ilijačne limfne čvorove, neovisno o strani^{31, 32}. Ipak, zbog anatomske blizine aorte lijevo i donje šuplje vene desno, pristupi kirurškoj limfadenektomiji, kao i obrazac metastaziranja, pokazuju određene razlike^{31, 32}. Podatci iz retrospektivnih kohortnih studija potvrđuju specifične obrasce limfogenog širenja. Na desnoj strani karcinomi bubrežne čašice najčešće metastaziraju u parakavalne (44,1 %) i interaortokavalne (20,6 %) limfne čvorove, dok su retrokavalni i hilarni čvorovi nešto rjeđe zahvaćeni (10,3 % i 22,1 %) ³². Karcinomi proksimalnog uretera desno slijede sličan obrazac, s naglaskom na hilarne i parakavalne čvorove³². S druge strane, karcinomi bubrežne čašice i uretera s lijeve strane pokazuju izraženiju sklonost širenju prema paraaortalnim limfnim čvorovima (do 63,6 % u proksimalnom ureteru), ali i nešto veću raznolikost u obrascu, osobito kod distalnih tumora koji metastaziraju i u ilijačne čvorove³². Ova razlika u obrascima limfne diseminacije ima kliničke posljedice. Kirurški pristup lijevoj strani zahtijeva veću pažnju zbog blizine abdominalne aorte, dok je pristup parakavalnim i retrokavalnim čvorovima tehnički zahtjevniji na desnoj strani³¹. Time se otvara pitanje standardizacije obrazaca limfadenektomije koji bi trebali uzeti u obzir anatomske stranu i specifičnu lokalizaciju tumora³³. Limfogeno širenje UTUC-a pokazuje jasno definirane, ali asimetrične obrasce između lijeve i desne strane tijela. Ti obrasci proizlaze iz kompleksne limfne anatomije u retroperitonealnom prostoru i imaju ključan utjecaj na kirurški pristup, planiranje terapije te prognozu bolesnika. Trenutno nema dovoljno dokaza koji bi ukazivali na značajnu razliku u preživljavanju pacijenata koji imaju urotelni karcinom gornjeg urinarnog trakta na lijevoj ili desnoj strani. Većina dostupnih podataka fokusira se na lokalizaciju tu-

mora unutar urotakta, pri čemu ureteralni tumori pokazuju lošiju prognozu u usporedbi s tumorima bubrežne čašice. Bitan faktor u liječenju, prema nekim studijama, jest i broj odstranjenih limfnih čvorova iako taj broj nije jasno definiran. Roscigno i suradnici smatraju kako bi za bolji onkološki ishod trebalo odstraniti minimalno osam limfnih čvorova kako bi se postiglo barem 75 % šanse pronalaska jednog ili više pozitivnih čvorova³⁴. Veći broj uklonjenih limfnih čvorova može biti povezan s poboljšanim preživ-

Najveću korist od limfadenektomije imaju pacijenti s visokorizičnim tumorima (visoki gradus, stadij $\geq$ pT3, suspektni limfni čvorovi), a sve veći broj studija podupire njezinu primjenu unatoč nedostatku jasnog međunarodnog konsenzusa o optimalnom opsegu zahvata.

ljavanjem specifičnim za rak i ukupnim preživljavanjem kod pacijenata sa statusom pN0. Međutim, kod pacijenata sa statusom pN+ povećan broj uklonjenih limfnih čvorova nije pokazao značajnu korist.³⁵ Također, jedan je od bitnih parametara i gustoća limfnih čvorova koja je definirana kao omjer broja pozitivnih limfnih čvorova i ukupnog broja uklonjenih čvorova tijekom LND-a i koristi se u stratifikaciji rizika³⁵.

ZAKLJUČAK

Karcinom prijelaznog epitela mokraćovoda i kanalnog sustava bubrega predstavlja ozbiljan onkološki izazov zbog svoje agresivne prirode i sklonosti limfogenom širenju. U tom kontekstu, limfadenektomija se ističe kao važan dijagnostički i potencijalno terapijski postupak. Tijekom posljednjih desetljeća brojna su istraživanja pokazala kako je status limfnih čvorova jedan od najsnažnijih prediktora preživljavanja u bolesnika s UTUC-om. Iako uloga limfadenektomije nije u potpunosti standardizirana, sve više dokaza sugerira kako njezino izvođenje, osobito u pacijenata s visokim rizikom (visoki gradus, stadij T3/T4, suspektni limfni čvorovi), pridonosi preciznijem određivanju stadija bolesti te boljoj selekciji pacijenata za adjuvantnu kemoterapiju. Takav pristup može rezultirati unaprjeđenjem onkoloških isho-

da i boljom kontrolom bolesti. Time se poboljšava ukupna strategija liječenja i dugoročna prognoza oboljelih. Unatoč tome, potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se jasnije definirale indikacije, optimalan opseg i onkološki učinci limfadenektomije u kontekstu UTUC-a. S obzirom na sve navedeno, limfadenektomija predstavlja vrijedan kirurški postupak u multidisciplinarnom pristupu liječenju UTUC-a, a njezina pravilna primjena može značajno utjecati na ishod liječenja, preživljavanja i kvalitetu života pacijenata.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoje sukob interesa.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17-48.
2. Gontero P, Birtle A, Capoun O, Compérat E, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F et al. European Association of Urology Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-a summary of the 2024 Guidelines update. *Eur Urol* 2024;86(6):531-49.
3. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011;29(4):481-6.
4. Baard J, Cormio L, Cavadas V, Alcaraz A, Shariat SF, de la Rosette J et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the clinical research office of the endourological society global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr Opin Urol* 2021;31(4):354-62.
5. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E et al. The upper tract urothelial carcinoma collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224-33.
6. Faltas B. Identical, Fraternal, or Disparate Twins? The Case of Bladder Urothelial Carcinoma and Upper Tract Urothelial Carcinoma. *UroToday* [Internet]. 2020 Aug 28
7. Dickman KG, Fritsche HM, Grollman AP, Thalmann GN, Catto J. (2015). Epidemiology and risk factors for upper urinary urothelial cancers. In: Shariat, S., Xylinas, E. (eds) *Upper Tract Urothelial Carcinoma*. Springer, New York, NY.
8. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992; 52(2):254-7.
9. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014;65(4):742-54.
10. Grollman AP. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen* 2013;54:1.
11. National Toxicology Program. Aristolochic acids. *Rep Carcinog* 2011;12:45-9.
12. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2003;26:33.
13. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10(4):400-8.
14. Baard J, Cormio L, Cavadas V, Alcaraz A, Shariat SF, de la Rosette J et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the clinical research office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr Opin Urol* 2021;31(4):354-62.
15. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007;99(6):1363-70.
16. Tanagho EA, McAninch, JW. Smith's General urology, 16. izdanje. San Francisco: Lange medical book, 2003. 338. str.
17. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;183(4):1330-65.
18. Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Acad Radiol* 2012;19(9):1134-40.
19. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review by the EAU non-muscle invasive bladder cancer guidelines panel. *Eur Urol* 2016;70(6):1052-18.
20. Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu JN et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol* 2016;34(9):1201-6.
21. Kim DK, Cho KS. Neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Transl Cancer Res* 2020;9(10): 6576-82
22. Uroweb.org/guidelines EAU [Internet].
23. Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2013;91(3):291-6.
24. Seisen T, Colin P, Rouprêt M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol* 2015;12(3):155-66.
25. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720-31.
26. Li Z, Li X, Li Y, Liu Y, Du P, Liu Z et al. A novel nomogram for predicting the survival of patients with invasive upper tract urothelial carcinoma. *J Cancer* 2021;12(3):790-8.
27. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75(1):118-24.
28. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on

- the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2007;4(4 Pt 1):1212–7.
29. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009;181(6):2482-9.
 30. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011;60(4):776-83.
 31. Kondo T, Hara I, Takagi T, Kodama Y, Hashimoto Y, Kobayashi H et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. *Int J Urol* 2014;21(5):453-9.
 32. Kondo T, Hashimoto Y, Iizuka J, Kobayashi H, Tanabe K. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Impact on patient outcomes. *Int J Urol* 2016;23(3):249–56.
 33. Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewicz P, Suardi N et al. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology* 2009;74(5):1070-4.
 34. Choo MS, Yoo S, Yuk HD, Jeong CW, Cho MC, Kwak C et al. Survival benefits based on the number of lymph nodes removed during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9(6):193.
 35. Bolenz C, Shariat SF, Fernández MI, Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P et al. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density. *BJU Int* 2009;103(3):302-6.