

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**Factores pronósticos de recurrencia y mortalidad en los
pacientes con tumor de urotelio superior tratados con cirugía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Aragón Chamizo

Directores

Felipe Herranz Amo
Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**FACTORES PRONÓSTICOS DE RECURRENCIA Y
MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON TUMOR DE
UROTELIO SUPERIOR TRATADOS CON CIRUGÍA**

TESIS DOCTORAL

D. Juan Aragón Chamizo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en
Investigación Médico-Quirúrgica**

Departamento de Cirugía



**FACTORES PRONÓSTICOS DE RECURRENCIA Y
MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON TUMOR DE
UROTELIO SUPERIOR TRATADOS CON CIRUGÍA**

TESIS DOCTORAL

D. Juan Aragón Chamizo

Directores: Dr. D. Felipe Herranz Amo

Dr. D. Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL

Nombre del Doctorando	Juan Aragón Chamizo
Título de la Tesis	Factores pronósticos de recurrencia y mortalidad en los pacientes con tumor de urotelio superior tratados con cirugía.
Facultad o Centro	Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL

Nombre Completo	Felipe Bernardo Herranz Amo Carlos Hernández Fernández
Centro al que pertenece y dirección	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. c/ Dr. Esquerdo 52. Madrid 28007
D.N.I./Pasaporte	04132275A 3420976W
e-mail	felipeherranz@telefonica.net carloshfdez@telefonica.net

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones		X		

INFORME:

En esta Tesis se aborda el problema de la recurrencia y mortalidad de los tumores de urotelio superior tratados con cirugía. Estos tumores son muy infrecuentes. La hipótesis de trabajo está bien especificada. El objetivo principal y los objetivos secundarios están formulados de forma clara y concisa. La selección de la muestra de pacientes es correcta, siendo la serie más grande publicada hasta la fecha en literatura española. La metodología utilizada para responder a los objetivos es totalmente correcta, utilizándose para el análisis univariante y multivariante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El trabajo es fácilmente reproducible por otros investigadores. Los resultados se presentan de forma adecuada y se justifican en base a las variables analizadas. Los resultados son fácilmente comprensibles. Los resultados están en la línea de los conocimientos ya existentes en la literatura sobre esta patología. Los resultados podrían ser utilizados por el servicio de urología para plantearse una modificación en el esquema de seguimiento postoperatorio.

En resumen, esta Tesis reúne las condiciones necesarias como trabajo científico. Las preguntas se han formulado de forma clara. El trabajo es riguroso y está bien redactado, utilizando un estilo adecuado. Los resultados están expuestos con claridad. El apartado de bibliografía está bien documentado, incluyendo referencias actualizadas y su redacción se ajusta a las normas internacionales.

Madrid, a 18 de Marzo de 2015

A mi abuela Leonor...

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor Felipe Herranz Amo, sin el cual esta tesis no sería una realidad, por haberme dedicado tanto tiempo desinteresadamente, por haber puesto tanta ilusión y confianza en mí y por haberme enseñado tanto como Urólogo y como persona.

Al Doctor Carlos Hernández Fernández, jefe de servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su dedicación y profesionalidad a la hora de dirigir el servicio donde me he formado como especialista.

A los adjuntos del servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por la ilusión y dedicación que me han demostrado durante mi residencia, por todo lo que me han enseñado y por haberse convertido en amigos que siempre tendré presentes al ejercer mi profesión de Urólogo.

A mis compañeros residentes del servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por haberme enseñado lo bonita que es esta profesión y por haber trabajado siempre como un gran equipo durante cinco inolvidables años.

A Adrián, Alejandro, Alfonso, Andrés, Gonzalo, Héctor, Ignacio, Jaime, Jesús, Jose, Manuel, Miguel, Nicolás, Pablo y Rafael, por seguir siendo el mejor grupo de amigos doce años después de que cada uno eligiera un camino diferente y por demostrarme cada día que la verdadera amistad no tiene límites ni en el tiempo ni en la distancia, a pesar de no dedicarles el tiempo que se merecen.

A Alfonso, Eduardo, José y Pablo, por haber compartido tantos momentos en nuestra época universitaria en la que se forjó una amistad que quedará para siempre y por ser el mejor apoyo que uno puede necesitar ante cualquier circunstancia.

A Marta, mi novia y futura mujer, por convertirse en la mejor compañera que uno podría imaginar para este viaje que es la vida, por apoyarme incondicionalmente en los malos momentos y por regalarme cada día tantos buenos ratos para disfrutar juntos.

A Laura y Marta, mis hermanas, por enseñarme a compartir, a querer y a ser querido, por haber sido el mejor regalo que tuve en la infancia y haberse convertido en un referencia imprescindible para el resto de mi vida.

A Leonor, mi madre, por haber luchado siempre porque sus hijos tuvieran la mejor educación posible, por intentar enseñarnos los valores de humildad, honradez y constancia en el trabajo, por tener siempre el mejor consejo para cada situación que la vida plantea y por ser el mejor ejemplo de buena persona al que aspiro parecerme algún día.

ABREVIATURAS

ASA: American Society of Anesthesiologists

CIS: Carcinoma in situ.

DE: Desviación estándar.

EAU: European Association of Urology.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

FISH: Fluorescent in situ hybridization.

GPS: Glasgow prognostic score.

HR: Hazard Ratio.

IMC: Índice de masa corporal.

NS: No significativo.

NUR: Nefroureterectomía radical.

PS: Performance status.

RM: Resonancia magnética.

SCE: Supervivencia cáncer específica.

SLR: Supervivencia libre de recurrencia.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TTUS: Tumor del tracto urinario superior.

TVMI: Tumor vesical músculo infiltrante.

TVNMI: Tumor vesical no músculo infiltrante.

UH: Unidades Hounsfield.

UICC: Union Internationale Contre le Cancer.

UIV: Urografía intravenosa.

URS: Ureteroscopia.

WHO: World Health Organisation.

INDICE:

1. INTRODUCCIÓN:	Página 1
1.1. Consideraciones generales sobre el tumor de tracto urinario superior:	Página 2
1.1.1. Epidemiología.	Página 2
1.1.2. Factores de riesgo.	Página 3
1.1.3. Tipos histológicos y grado tumoral.	Página 6
1.1.4. Clasificación TNM del año 2009.	Página 8
1.1.5. Presentación clínica.	Página 10
1.1.6. Métodos diagnósticos.	Página 10
1.1.7. Factores pronóstico de recurrencia y mortalidad.	Página 12
1.1.8. Tratamiento y algoritmo diagnóstico-terapéutico.	Página 15
1.1.9. Seguimiento.	Página 20
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO:	Página 23
2.1. Objetivo principal.	Página 24
2.2. Objetivos secundarios.	Página 24
3. MATERIAL Y MÉTODO:	Página 27
3.1. Ámbito del estudio.	Página 28
3.2. Obtención de los datos.	Página 28
3.3. Población del estudio.	Página 28
3.4. Descripción de las variables estudiadas:	Página 29
3.4.1. Variables demográficas.	Página 29
3.4.2. Variables clínicas.	Página 30
3.4.3. Pruebas diagnosticas realizadas.	Página 30
3.4.4. Características clínicas del tumor.	Página 31

3.4.5. Tratamiento quirúrgico realizado.	Página 31
3.4.6. Complicaciones postquirúrgicas.	Página 31
3.4.7. Variables anatómo-patológicas.	Página 32
3.4.8. Seguimiento y evolución.	Página 32
3.5. Confidencialidad de los datos.	Página 34
3.6. Análisis estadístico.	Página 34
4. RESULTADOS:	Página 37
4.1. Características clínicas.	Página 38
4.2. Técnica quirúrgica, vías de acceso y complicaciones.	Página 40
4.3. Características patológicas.	Página 41
4.4. Relación entre el estadio patológico y el resto de las variables patológicas.	Página 42
4.5. Relación entre el grado citológico y el resto de las variables patológicas.	Página 44
4.6. Evolución de la vía de acceso quirúrgica en el tiempo.	Página 45
4.7. Relación entre las características clínicas y patológicas y el tipo de nefroureterectomía utilizado.	Página 46
4.8. Eventos post-operatorios.	Página 51
4.9. Tiempo de seguimiento de la serie.	Página 53
4.10. Relación entre las variables clínicas y patológicas y la recidiva tumoral en la vejiga.	Página 54
4.11. Situación de los pacientes al final del estudio.	Página 57
4.12. Relación entre la recurrencia y las variables clínicas y patológicas. Kaplan-Meier.	Página 58
4.13. Análisis univariante. Regresión de Cox.	Página 73

4.14.	Análisis multivariante. Regresión de Cox.	Página 75
4.15.	Tratamiento después de la recurrencia.	Página 78
4.16.	Análisis de la supervivencia.	Página 79
5.	DISCUSIÓN:	Página 99
5.1.	Características clínicas, patológicas, técnicas quirúrgicas, vías de acceso, complicaciones.	Página 100
5.2.	Evolución de la vía de acceso quirúrgico en el tiempo.	Página 106
5.3.	Relación entre las características clínicas y patológicas y el tipo de nefroureterectomía realizado.	Página 107
5.4.	Eventos post-operatorios.	Página 107
5.5.	Relación entre las variables clínicas y patológicas y la recidiva tumoral en vejiga.	Página 109
5.6.	Relación entre la recurrencia y la mortalidad y las variables clínicas y patológicas.	Página 113
5.7.	Técnica quirúrgica - Vías de acceso.	Página 121
5.8.	Características patológicas.	Página 124
5.9.	Análisis de la supervivencia.	Página 131
5.10.	Nomogramas publicados.	Página 133
6.	CONCLUSIONES:	Página 137
7.	BIBLIOGRAFÍA:	Página 141

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla I: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA SERIE	Página 38
Tabla II: TÉCNICA QUIRÚRGICA, VÍAS DE ACCESO Y COMPLICACIONES	Página 40
Tabla III: CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS	Página 41
Tabla IV: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO (pT) Y LAS OTRAS VARIABLES PATOLÓGICAS	Página 43
Tabla V: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO (pT) Y LAS OTRAS VARIABLES PATOLÓGICAS	Página 44
Tabla VI: RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 46
Tabla VII: RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 47
Tabla VIII: RELACIÓN ENTRE LA COMORBILIDAD (CHARLSON) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 47
Tabla IX: RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 47
Tabla X: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLINICO LOCAL (pT) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 48
Tabla XI: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLÍNICO GANGLIONAR (cN) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 48
Tabla XII: RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA DE METÁSTASIS (cM) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 48
Tabla XIII: RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA HIDRONEFROSIS Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 49

Tabla XIV: RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA TUMOR VESICAL PREVIO O CONCOMITANTE Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 49
Tabla XV: RELACIÓN ENTRE LA VÍA DE ACCESO QUIRÚRGICA Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 49
Tabla XVI: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLINICO PATOLÓGICO (pT) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 50
Tabla XVII: RELACIÓN ENTRE EL AÑO DE LA CIRUGÍA Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 50
Tabla: XVIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA	Página 51
Tabla XIX: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LAS COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS	Página 52
Tabla XX: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 52
Tabla XXI: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA VÍA DE ACCESO QUIRÚRGICA UTILIZADA	Página 53
Tabla XXII: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA VÍA DE ACCESO PARA LA EXTIRPACIÓN DEL RODETE VESICAL	Página 53
Tabla XXIII: RELACIÓN ENTRE EL SEGUIMIENTO DE LA SERIE Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA - VÍA DE ACCESO	Página 54
Tabla XXIV: RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO HASTA LA RECIDIVA VESICAL Y LA INFILTRACIÓN MUSCULAR	Página 55
Tabla XXV: RELACIÓN ENTRE EL TUMOR VESICAL PREVIO Y LA RECIDIVA EN LA VEJIGA	Página 55

Tabla XXVI: ANÁLISIS UNIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX	Página 55
Tabla XXVII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX	Página 56
Tabla XXVIII: RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO HASTA LA RECURRENCIA Y LA LOCALIZACIÓN DE LA MISMA	Página 57
Tabla XXIX: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS SIN RELACIÓN CON LA RECURRENCIA	Página 58
Tabla XXX: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS QUE TIENEN RELACIÓN CON LA RECURRENCIA	Página 73
Tabla XXXI: ANÁLISIS UNIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX	Página 73
Tabla XXXII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. MÉTODO ENTER	Página 76
Tabla XXXIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. MÉTODO ATRÁS CONDICIONAL 9 PASOS	Página 77
Tabla XXXIV: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS SIN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD CÁNCER-ESPECÍFICA	Página 82
Tabla XXXV: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS QUE TIENEN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD CÁNCER-ESPECÍFICA	Página 92
Tabla XXXVI: ANÁLISIS UNIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX	Página 92
Tabla XXXVII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. METODO ENTER	Página 94
Tabla XXXVIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. MÉTODO ATRÁS CONDICIONAL	Página 95
Tabla XXXIX: FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE RECIDIVA VESICAL – RECURRENCIA – MORTALIDAD CÁNCER ESPÉCIFICA	Página 96

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Algoritmo para diagnóstico y tratamiento. Fuente: Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología.	Página 19
Gráfico 2 – Algoritmo de seguimiento. Fuente: Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología.	Página 21
Gráfico 3 – Evolución de la vía de acceso quirúrgica con el tiempo.	Página 45
Gráfico 4 – Evolución de la técnica de resección del rodete vesical con el tiempo.	Página 46
Gráfico 5 – Relación entre la variable sexo y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 59
Gráfico 6 – Relación entre la variable cN y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 60
Gráfico 7 – Relación entre la variable cM y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 61
Gráfico 8 – Relación entre la variable no antecedentes de tumor vesical y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 62
Gráfico 9 – Relación entre la variable tipo de cirugía y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 63
Gráfico 10 – Relación entre la variable vía de acceso quirúrgico y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 64

Gráfico 11 – Relación entre la variable extirpación del rodete vesical y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 65
Gráfico 12 – Relación entre la variable estadio patológico y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 66
Gráfico 13 – Relación entre la variable afectación ganglionar (pN) y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 67
Gráfico 14 – Relación entre la variable grado citológico en la pieza y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 68
Gráfico 15 – Relación entre la variable arquitectura tumoral (tipo de crecimiento) y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 69
Gráfico 16 – Relación entre la variable invasión linfovascular y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 70
Gráfico 17 – Relación entre la variable márgenes quirúrgicos y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 71
Gráfico 18 – Relación entre la variable quimioterapia adyuvante y la supervivencia libre de recurrencia.	Página 72
Gráfico 19 – Supervivencia libre de recurrencia de la serie.	Página 79
Gráfico 20 – Supervivencia global de la serie.	Página 80
Gráfico 21 – Supervivencia cáncer-específica de la serie.	Página 81

Gráfico 22 – Relación entre la variable sexo y la supervivencia cáncer-específica.	Página 83
Gráfico 23 – Relación entre la variable hidronefrosis y la supervivencia cáncer-específica.	Página 84
Gráfico 24 – Relación entre la variable tumor vesical previo o sincrónico y la supervivencia cáncer-específica.	Página 85
Gráfico 25 – Relación entre la variable tipo de nefroureterectomía y la supervivencia cáncer-específica.	Página 86
Gráfico 26 – Relación entre la variable estadio patológico (pT) y la supervivencia cáncer-específica.	Página 87
Gráfico 27 – Relación entre la variable estadio patológico (pN) y la supervivencia cáncer-específica.	Página 88
Gráfico 28 – Relación entre la variable grado citológico en la pieza y la supervivencia cáncer-específica.	Página 89
Gráfico 29 – Relación entre la variable arquitectura (tipo de crecimiento tumoral) y la supervivencia cáncer-específica.	Página 90
Gráfico 30 – Relación entre la variable invasión linfovascular y la supervivencia cáncer-específica.	Página 91

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tumor de tracto urinario superior es una neoplasia bastante infrecuente. Representa el 5-10% de la totalidad de los carcinomas uroteliales y actualmente su incidencia anual se encuentra en torno a 2 casos por cada 100000 habitantes. Los dos factores de riesgo con mayor impacto en el desarrollo de esta neoplasia son el tabaco y la exposición ocupacional. Los factores de mal pronóstico del tumor de tracto urinario superior reconocidos son el estadio tumoral, el grado y la arquitectura tumorales, la edad, la localización tumoral, el hábito tabáquico, la invasión linfovascular, los márgenes quirúrgicos positivos, la necrosis tumoral, el carcinoma in situ concomitante y el performance status.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El adecuado conocimiento de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad y de la recidiva en vejiga nos permitirá el planteamiento de una estrategia terapéutica más apropiada, así como desarrollar esquemas de seguimiento más adecuados para nuestros pacientes.

El objetivo principal de esta tesis es la identificación de los factores pronósticos de recurrencia y mortalidad cáncer específica en los pacientes diagnosticados de tumor de tracto urinario superior y tratados con nefroureterectomía total/parcial o ureterectomía parcial.

Los objetivos secundarios de esta tesis son: 1) Describir las características generales de nuestra serie de pacientes con cáncer urotelial del tracto urinario superior; 2) Describir la evolución en el tiempo en nuestra serie de la técnica

quirúrgica utilizada tanto para la extirpación renal como para la extirpación del rodete vesical; 3) Identificar las variables pronósticas clínicas y patológicas relacionadas con la recidiva tumoral en vejiga y 4) Estudiar la supervivencia libre de recurrencia, supervivencia global y supervivencia cáncer específica de la serie.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial del tracto urinario superior diagnosticados y tratados con cirugía entre los años 1999 y 2011 en el servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes introduciendo los datos obtenidos en una base de datos creada con el programa SPSS.

Se identificaron 144 pacientes: 109 tratados con nefroureterectomía total (75,7%), 18 con nefroureterectomía parcial (12,5%), 12 con ureterectomía parcial (8,3%), 4 con vaporización con láser mediante ureteroscopia (2,8%) y 1 con resección a través de nefrostomía percutánea (0,7%). Se excluyeron los pacientes tratados mediante vaporización y resección percutánea por disponer de insuficiente material para una correcta estadificación patológica quedando por tanto 139 pacientes válidos para el estudio.

De cada uno de los pacientes se recogieron variables demográficas, clínicas, diagnósticas y patológicas así como el tratamiento realizado, las complicaciones acontecidas y la evolución.

Después de la recogida de datos se procedió a la anonimización del registro de datos para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm. 298, de 14 de diciembre de 1999)

Se realizó un análisis descriptivo de las variables mediante los estadísticos habituales. La prueba de la Chi cuadrado se utilizó para evaluar la asociación entre variables categóricas y el test de ANOVA para evaluar las diferencias entre las variables con distribución continua.

Para evaluar la supervivencia en función de las variables clínicas o patológicas se utilizó el método de Kaplan-Meier y para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las distintas categorías se utilizó el test de log-rank.

Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método enter). Para la depuración del modelo obtenido en el análisis multivariante se utilizó el método “Atrás condicional”.

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$.

Todos los cálculos fueron realizados con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

RESULTADOS

La mediana de edad de la serie fue 72 años. El 76,3% fueron hombres. El 30,2% tenía antecedentes de tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico. Después de la cirugía el 62,6% fue de alto grado (G3), el 44,6% pT1, el 5% pN+, el 17,3% multifocales, el 74,8% de crecimiento papilar y existieron márgenes quirúrgicos positivos en el 12,2%.

La técnica quirúrgica de nefroureterectomía ha variado a lo largo de la serie. En el año 1999 todos los pacientes fueron intervenidos por vía abierta, mientras que en el año 2011 el 91% fue sometido a un abordaje laparoscópico. Lo mismo ocurrió con la resección del rodete vesical: en el año 1999 en todos los pacientes se realizó con técnica “abierta”, en el año 2005 en el 80% fue mediante desinserción endoscópica y en el año 2011 en el 89% de los casos se realizó por vía laparoscópica.

El 81,3% de los pacientes no presentó complicaciones o presentó complicaciones Clavien I, el 12,2 % Clavien II, el 5% desarrolló complicaciones mayores (Clavien III-IV) y 2 pacientes (1,4%) fueron exitus (Clavien V).

La mediana de seguimiento de la serie fue de 87 meses.

Al final del seguimiento, 75 pacientes estaban vivos (54%), 9 presentaban recidiva (6,5%) y 55 habían fallecido (39,6%); en el 70,9% (39) de los fallecidos la causa de la muerte fue la progresión de la enfermedad. Durante el seguimiento 48 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad (34,5%).

- Factores predictores de recidiva vesical:

En el análisis univariante la existencia de tumor vesical previo o concomitante ($p=0,004$) se identificó como factor predictor de recidiva vesical. Se observó una tendencia a la significación estadística en la no extirpación del rodete vesical ($p=0,09$). En el análisis multivariante solo se identificó como factor independiente de recidiva vesical la presencia de tumor vesical previo o concomitante ($HR=2,49$, $p=0,0007$).

- Factores predictores de recurrencia:

En el análisis univariante las siguientes variables se comportaron como variables predictoras de recurrencia tumoral: sexo femenino ($p=0,03$), cN+

($p < 0,001$), tumor vesical previo o concomitante ($p = 0,03$), cirugía parcial ($p = 0,03$), no extirpación del rodete vesical ($p = 0,02$), estadio local pT3-4 ($p < 0,001$), pN+ ($p = 0,01$), alto grado (G3) de diferenciación celular ($p = 0,003$), crecimiento tumoral sólido ($p < 0,001$), invasión linfovascular ($0,001$), márgenes de resección positivos ($p = 0,04$) y administración de quimioterapia adyuvante ($p = 0,008$). La identificación de metástasis en la TAC (cM+) ($p = 0,06$) y el acceso quirúrgico abierto ($p = 0,07$) presentaron una tendencia a la significación.

En el análisis multivariante se identificaron como factores predictores independientes de recurrencia de la enfermedad la presencia de tumor vesical previo o concomitante (HR=1,84; $p = 0,07$), el crecimiento sólido tumoral (HR=4,02; $p < 0,001$) y el alto grado citológico (G3) (HR=3,42; $p = 0,01$).

- Estimación de la supervivencia libre de recurrencia, supervivencia global y cáncer específica:

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia de la serie fue del 72,5% a los 3 años, del 68,8% a los 5 años y del 63,9% a los 10 años. La estimación de la supervivencia global de la serie fue del 74,1% a los 3 años, del 63,1% a los 5 años y del 45,8% a los 10 años. La supervivencia cáncer específica fue del 79,8% a los 3 años, del 69,6% a los 5 años y del 60,8% a los 10 años.

- Factores predictores de mortalidad cáncer específica:

En el análisis univariante las siguientes variables se comportaron como variables predictoras de mortalidad cáncer específica: sexo femenino ($p = 0,01$), nefroureterectomía parcial ($p = 0,04$), tamaño tumoral ($p = 0,04$), estadio pT ($p = 0,001$), pN+ ($p = 0,03$), alto grado de diferenciación celular (G3) ($p = 0,009$), crecimiento sólido tumoral ($p = 0,001$) e invasión linfovascular ($p = 0,002$).

En el análisis multivariante se identificaron como factores predictores independientes de mortalidad cáncer específica la presencia de tumor vesical previo o concomitante (HR=2,23; p=0,02), el crecimiento sólido tumoral (HR=2,73; p=0,008), el sexo femenino (HR=2,00; p=0,06), la presencia de hidronefrosis (HR=2,46; p=0,02) y el estadio patológico avanzado pT3-pT4 (HR=2,74; p=0,01).

CONCLUSIONES

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo permite formular las siguientes conclusiones:

1. La existencia de tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico del tumor de tracto urinario superior, el patrón de crecimiento sólido y el alto grado citológico (G3) se han identificado como factores predictores independientes de recurrencia.
2. La existencia de hidronefrosis al diagnóstico, de tumor vesical previo o concomitante, el estadio patológico pT3-4 y el patrón de crecimiento sólido se han identificado como factores predictores independientes de mortalidad cáncer específica.
3. La existencia de un tumor vesical previo o concomitante en el momento del diagnóstico se ha identificado como el único factor predictor independiente de recidiva tumoral en la vejiga.
4. De los pacientes que recidivaron, el 84% lo hizo en los 3 primeros años y el 92% en los 5 primeros años, hecho a tener en cuenta al diseñar un esquema de seguimiento.

5. En nuestro servicio se ha ido consolidando con el tiempo la vía de acceso laparoscópica tanto para la extirpación del riñón como para la resección del rodete vesical.
6. A los 10 años, la estimación de la supervivencia libre de recurrencia fue del 65,3%, la de la supervivencia cáncer específica del 60,8% y la de la supervivencia global del 45,8%.

Palabras claves: Tumor de urotelio superior – Factor pronósticos – Recidiva vesical – Recurrencia – Mortalidad cáncer específica

SUMMARY

INTRODUCTION

The upper urinary tract carcinoma is a fairly uncommon tumor. It accounts for 5-10% of all urothelial carcinomas and nowadays its annual incidence is about 2 cases per 100,000 habitants. The two risk factors with the biggest impact on the development of this neoplasm are the tobacco and occupational exposure. The bad prognostic recognized factors of upper urinary tract carcinoma are tumor stage, tumor grade and tumor architecture, age, tumor location, tobacco smoking, lymphovascular invasion, positive surgical margins, tumor necrosis, concomitant carcinoma in situ and performance status.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

Adequate knowledge of risk factors of disease progression and bladder recurrence will allow an approach to a more appropriate strategy and to develop suitable monitoring schemes for our patients.

The main objective of this thesis is to identify predictors of recurrence and cancer-specific mortality in patients diagnosed with upper urinary tract carcinoma treated with total / partial nephroureterectomy or partial ureterectomy.

The secondary objectives of this thesis are: 1) Describe the general characteristics of our series of patients with urothelial cancer of the upper urinary tract; 2) Describe the evolution in time in our series of surgical technique used for both kidney removal and bladder cuff removal; 3) Identify the clinical and pathological prognostic variables related to bladder recurrence and 4) To

study the recurrence-free survival, overall survival and cancer-specific survival in the series.

MATERIAL AND METHODS

We performed a retrospective analysis of all the patients with a diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, diagnosed and treated surgically between 1999 and 2011 in the Department of Urology of Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. For that, we've reviewed the medical records of the patients, entering the data into a database created with SPSS program.

144 patients were identified: 109 treated with total nephroureterectomy (75.7%), 18 with partial nephroureterectomy (12.3%), 12 with partial ureterectomy (8.2%), 4 with laser vaporization by ureteroscopy (2.7 %) and 1 with resection through percutaneous nephrostomy (0.7%). Patients treated with percutaneous resection and vaporization were excluded for not having enough material for a correct pathological staging, having finally 139 valid patient for the study.

For each patient we collected demographic, clinical, pathological and diagnostic variables as well as the treatment performed, the occurred complications and the evolution.

After data collection, we proceeded to the anonymization of the data record to comply with Law 15/1999 on Protection of Personal Data (BOE no. 298 of December 14, 1999).

A descriptive analysis of the variables was performed using standard statistical. The Chi square test was used to assess the association between categorical

variables and the ANOVA test to evaluate differences between variables with continuous distribution.

To evaluate survival according to clinical and pathologic variables, we used the Kaplan-Meier method and to evaluate the existence of statistically significant differences between categories log-rank test was used.

We performed a univariate and multivariate analysis using a proportional Cox risks model (enter method). For debugging the model obtained in the multivariate analysis, "Back conditional" method was used.

Statistical significance was considered when $p < 0.05$.

All calculations were performed with the Statistical Package IBM® SPSS® statistics v-21.

RESULTS

The median age of the series was 72 years. 76.3% were men. 30.2% had a history of previous or concomitant bladder cancer with the diagnosis. After surgery 62.6% was high grade (G3), 44.6% pT1, 5% pN +, 17.3% multifocal 74.8% papillary growth and positive surgical margins exist in the 12.2%.

The surgical technique of nephroureterectomy has varied throughout the serie. In 1999 all patients underwent by open surgery, while in 2011 91% was underwent by a laparoscopic approach. The same happened with the bladder cuff resection: in 1999 in all patients an open technique was performed, in 2005 80% of the cuff resection was endoscopic detachment and in 2011 in 89% of cases a laparoscopy was performed.

81.3% of patients had no complications or complications Clavien I, 12.2% Clavien II, 5% developed major complications (Clavien III-IV) and 2 patients (1.4%) were exitus (Clavien V).

The follow-up median of the series was 87 months.

At the end of the follow-up, 75 patients were alive (54%), 9 had recurrence (6.5%) and 55 were died (39.6%); in 70.9% (39) of the dead the cause of death was the disease progression. During the follow-up, 48 patients had disease recurrence (34.5%).

- Predictors of bladder recurrence:

In the univariate analysis the existence of prior or concomitant bladder cancer ($p = 0.004$) was identified as a predictor. A trend towards statistical significance was observed in the no removal of the bladder cuff ($p = 0.09$). In multivariate analysis only the presence of previous or concomitant bladder cancer was identified as independent factor for bladder recurrence ($HR = 2.49$, $p = 0.0007$).

- Predictors of recurrence:

In the univariate analysis, the following variables behaved as predictors of tumor recurrence: female gender ($p = 0.03$), cN + ($p < 0.001$), previous or concomitant bladder cancer ($p = 0.03$), partial surgery ($p = 0.03$), no removal of the bladder cuff ($p = 0.02$), local stage pT3-4 ($p < 0.001$), pN + ($p = 0.01$), high grade (G3) cell differentiation ($p = 0.003$), solid tumor growth ($p < 0.001$), lymphovascular invasion (0.001), positive resection margins ($p = 0.04$) and adjuvant chemotherapy administration ($p = 0.008$). Identifying metastases on CT (cM +) ($p = 0.06$) and open surgical access ($p = 0.07$) had a trend towards significance.

In the multivariate analysis, the presence of previous or concomitant bladder tumor (HR = 1.84; p = 0.07), the solid tumor growth (HR = 4.02; p <0.001) and a high cytological grade (G3) (HR = 3.42; p = 0.01) were identified as independent predictors

- Estimation of recurrence, overall survival and cancer-specific:

The estimation of recurrence-free survival in the series was 72.5% at 3 years, 68.8% at 5 years and 63.9% at 10 years. The estimation of overall survival of the series was 74.1% at 3 years, 63.1% at 5 years and 45.8% at 10 years. The cancer-specific survival was 79.8% at 3 years, 69.6% at 5 years and 60.8% at 10 years.

- Predictors of cancer-specific mortality:

In the univariate analysis, the following variables behaved as predictors of cancer-specific mortality: female sex (p = 0.01), the partial nephroureterectomy (p = 0.04), the tumor size (p = 0.04), the pT stage (p = 0.001), pN + (p = 0.03), the high degree of differentiation (G3) (p = 0.009), the solid tumor growth (p = 0.001) and the lymphovascular invasion (p = 0.002).

In the multivariate analysis, the presence of previous or concomitant bladder tumor (HR = 2.23; p = 0.02), the solid tumor growth (HR = 2.73; p = 0.008), female sex (HR = 2.00; p = 0.06), the presence of hydronephrosis (HR = 2.46; p = 0.02) and the advanced pathological stage pT3-pT4 (HR = 2.74 ; p = 0.01) were identified as independent predictors of cancer-specific mortality.

CONCLUSIONS

The critical analysis of the results obtained in this study allows the following conclusions:

1. The existence of previous or concomitant bladder cancer at the diagnosis of upper urinary tract carcinoma, the pattern of strong growth and high cytological grade (G3) were identified as independent predictors of recurrence.
2. The existence of hydronephrosis at diagnosis, prior or concomitant bladder tumor, pathologic stage pT3-4 and the solid growth pattern were identified as independent predictors of cancer-specific mortality.
3. The existence of a prior or concomitant bladder tumor at diagnosis was identified as the only independent predictor of tumor recurrence in the bladder.
4. Of the patients who relapsed, 84% did it within the first 3 years and 92% within the first 5 years, a fact to consider when designing a monitoring scheme.
5. In our department the laparoscopic access for both kidney removal and bladder cuff resection has been consolidating over time.
6. After 10 years, the estimated recurrence-free survival was 65.3%, the cancer specific survival of 60.8% and overall survival of 45.8%.

Keywords: Upper urinary tract carcinoma - Predictors - Bladder recurrence - Recurrence – Cancer-specific mortality.

1 – INTRODUCCIÓN.

1 – INTRODUCCIÓN:

1.1 Consideraciones generales sobre el tumor de tracto urinario superior.

1.1.1 Epidemiología

El carcinoma urotelial o carcinoma de células transicionales es el cuarto tumor más frecuente tras el de próstata (o el de mama en la mujer), el de pulmón y el colorrectal.^{1,2} Puede aparecer en cualquier nivel de la vía urinaria: desde el tracto urinario superior (pelvis, cálices renales y uréter) hasta el tracto urinario inferior (vejiga y uretra). Entre todos ellos, el más incidente y prevalente es el tumor de vejiga que supone hasta un 95% del total de los tumores uroteliales.³ El tumor de tracto urinario superior (TTUS) corresponde por lo tanto al 5-10% de los tumores uroteliales.⁴ Además, el TTUS representa solamente el 5% de los tumores localizados en el riñón.

La incidencia del TTUS está en aumento, así la incidencia anual estimada en países occidentales está en torno a 2 casos por cada 100.000 habitantes. En la séptima década de la vida existe un pico de incidencia del TTUS que llega en algunos casos hasta 10 por cada 100.000 habitantes al año. El TTUS es 3 veces más frecuente en varones que en mujeres^{5,6} y el doble de frecuente en blancos que en afroamericanos. Sin embargo, la mortalidad anual cáncer-específica es mayor en mujeres que en hombres (6,1% vs 4,4%) y es también mayor en pacientes de raza negra que en los de raza blanca (7,4% vs 4,9%)¹. La mayor incidencia de este tumor se observa en los países balcánicos donde el TTUS representa aproximadamente el 40% de todos los tumores renales. Los tumores pielocaliciales suponen aproximadamente los dos tercios de los TTUS mientras que los tumores ureterales representan un tercio del total de los TTUS. Aproximadamente un 17% de los pacientes presenta un tumor vesical

concomitante⁷ y la recurrencia de la enfermedad en la vejiga ocurre hasta en un 47% de los pacientes que han tenido un TTUS mientras que la recurrencia en el tracto urinario superior contralateral apenas alcanza un 6%.^{8,9,10,11}

Afortunadamente el TTUS bilateral sincrónico es una entidad muy rara.

La historia natural del TTUS difiere de la del tumor vesical de manera que en el momento del diagnóstico, aproximadamente un 60% de los TTUS son infiltrantes mientras que este hecho solo ocurre en un 15-25% de los tumores vesicales.

Existen casos de TTUS hereditarios/familiares asociados a carcinoma colorrectal no polipósico hereditario (síndrome de Lynch tipo II). Debe sospecharse tal relación en pacientes con TTUS que tengan menos de 60 años de edad, con antecedentes personales o familiares de TTUS asociado a carcinoma colorrectal no polipósico y que tengan un familiar de primer grado menor de 50 años con TTUS asociado a carcinoma colorrectal no polipósico hereditario o dos familiares de primer grado con TTUS asociado a carcinoma colorrectal no polipósico hereditario.^{12,13} Estos pacientes deben ser sometidos a una secuenciación de ADN para comprobar si se trata de tumores hereditarios.¹⁴ Además, mantendrán un seguimiento estrecho y el consejo genético está aconsejado.

1.1.2 Factores de riesgo

Varios factores ambientales están relacionados con el desarrollo de TTUS, algunos de ellos son los mismos que se asocian con el tumor vesical mientras que otros son más específicos del TTUS.¹⁵ Los dos factores de riesgo con

mayor impacto en la incidencia del TTUS son el tabaco y la exposición ocupacional.

El consumo de tabaco representa el factor de riesgo más importante en el TTUS¹⁶: la incidencia de TTUS en fumadores es casi tres veces mayor que en no fumadores. Esta asociación es dosis dependiente y el riesgo de aparición de TTUS desaparece solo parcialmente tras el cese del consumo, de manera que los exfumadores tienen el doble de riesgo de desarrollo tumoral que los no fumadores de la misma edad. Se ha observado además que este riesgo es mayor para los tumores ureterales que para los tumores piélicos.

Los llamados “aminotumores” son aquellos tumores relacionados con la exposición ocupacional a determinadas aminas aromáticas utilizadas en distintas industrias (textil, química, petroquímica, caucho, carbón, colorantes). Las sustancias carcinogénicas en cuestión son la bencidina, beta-naftalina y anilina que se encuentran prohibidas desde la década de los 60 en los países industrializados. La duración media de la exposición necesaria para el desarrollo de un TTUS es de aproximadamente 7 años con un periodo de latencia de unos 20 años. El riesgo estimado de desarrollo tumoral tras exposición a aminas aromáticas es de 8,3.¹⁷

La nefropatía de los Balcanes es una nefropatía intersticial que acaece en la población expuesta al ácido aristolóquico. Este ácido se encuentra en *Aristolochia fangchi* y *Aristolochia clematis*, (plantas endémicas en la región balcánica) y se transforma en d-aristolactam, el cual genera una mutación específica del gen p53. Esta mutación es muy infrecuente en la población no expuesta y predomina en pacientes con nefropatía de los Balcanes o consumidores de hierbas chinas (productos donde también se encuentra esta

sustancia) que presentan TTUS.^{18,19,20,21} Curiosamente, la incidencia de cáncer vesical no se ve afectada por este factor de riesgo y es más frecuente la presentación múltiple y bilateral de TTUS que en casos debidos a otras causas. Otra región del mundo donde se ha observado una mayor incidencia de TTUS es el suroeste de la isla de Taiwan, donde este tumor representa hasta el 25 % de los tumores uroteliales. La teoría con más fuerza para explicar esta asociación es la exposición crónica al arsénico de esta población que ocurre al beber agua contaminada con esta sustancia.^{15,19}

El abuso de analgésicos (fenacetinas) es también un factor de riesgo conocido para tener un TTUS. Actualmente, su influencia ha disminuido notablemente desde que el producto fuera retirado en los años 70. El hallazgo histopatológico más característico relacionado con el consumo abusivo de fenacetinas es el engrosamiento de la membrana basal así como las cicatrices papilares. La proporción existente de este último se ha relacionado directamente con el grado tumoral.¹⁵

Desde el punto de vista genético, algunos polimorfismos han sido asociados con un aumento del riesgo de cáncer o con una progresión más rápida del mismo debido a una capacidad menor por parte del organismo de contrarrestar los carcinógenos. Existe por lo tanto una variabilidad en la susceptibilidad interindividual a los factores de riesgo comentados. Han sido descritas dos alteraciones genéticas relacionadas con un mayor riesgo de padecer un TTUS: un alelo variante, SULT1A1*2, reductor de la actividad sulfotransferasa y un polimorfismo localizado en el alelo T de rs9642880 en el cromosoma 8q24.^{22,23}

Respecto a la asociación de TTUS con un tumor vesical previo conocido, se ha observado el riesgo de aparición de TTUS en estos pacientes. La incidencia de

TTUS es mayor en pacientes con antecedente de CIS vesical que en pacientes con tumor papilar; es también mayor en pacientes tratados mediante cistectomía por CIS que en pacientes tratados mediante cistectomía por tumor vesical infiltrante. Se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de TTUS el antecedente de tumor vesical de alto grado y la localización trigonal o periureteral del tumor vesical.²⁴

1.1.3 Tipos histológicos y grado tumoral.

La gran mayoría de los tumores que aparecen en la vía urinaria derivan del urotelio y representan tumores vesicales o tumores de urotelio superior.²⁴ Actualmente se piensa que el TTUS se origina en zonas de hiperplasia que progresan a displasia para terminar formando un carcinoma in situ. El tumor de células transicionales o tumor de células uroteliales representa el 95% de los tumores del tracto urinario superior. Puede presentarse como una lesión papilar o sólida y puede ser uni o multifocal. La única diferencia existente entre el urotelio vesical y el urotelio superior es que éste último presenta una capa muscular menos gruesa, lo cual implica que la capa muscular se ve infiltrada y sobrepasada por el crecimiento tumoral en momentos más precoces de la enfermedad. Del mismo modo, la invasión de parénquima renal y los tejidos adyacentes tiene mayor probabilidad de ocurrir. Al igual que en vejiga, el carcinoma in situ es una lesión de difícil identificación que puede tomar diversas apariencias (desde una zona blanquecina hasta una placa aterciopelada debido a la intensa vascularización submucosa).

No obstante, existen determinadas variantes morfológicas características del TTUS. Es raro encontrar un TTUS puro no urotelial pero hasta un cuarto de los tumores contienen un componente no urotelial.²⁵

La variante micropapilar es muy poco frecuente y se asocia con una alta mortalidad cáncer-específica; suele presentarse en forma de tumores en estadios avanzados al diagnóstico que presentan altas proporciones de invasión linfovascular y de carcinoma in situ.

El carcinoma de células escamosas representa menos del 10% de los tumores pielocaliciales, siendo su incidencia menor en el uréter; suelen ser pobremente diferenciados e infiltrantes al diagnóstico. Frecuentemente se asocian a estados de inflamación o infección crónica o a abuso de analgésicos.²⁶

Los adenocarcinomas suponen menos del 1% de los TTUS y se asocian con obstrucciones de larga evolución, inflamación y litiasis renales; los sarcomas (leiomioma, angiosarcoma...) son los tumores no uroteliales menos frecuentes de la vía urinaria superior. Ambos subtipos presentan un pronóstico ominoso.

El papiloma invertido, considerado una lesión benigna, se asocia con una frecuencia no desdeñable a tumores malignos sincrónicos o metacrónicos del tracto urinario superior. Algunos estudios sugieren que existen dos tipos de papiloma invertido: el tipo 1 puramente benigno y el tipo 2 que guarda un potencial maligno. Estos dos tipos son indistinguibles, hecho que debe tenerse presente a la hora del seguimiento.

Con respecto al grado tumoral, la clasificación más utilizada hasta 2004 fue la clasificación de la World Health Organisation (WHO) de 1973 que distinguía tres grados: G1, G2 y G3; de mayor diferenciación celular y menor agresividad

a menor diferenciación y mayor agresividad. Sin embargo, una serie de datos moleculares descubiertos en 2004 y que permitían realizar otro tipo de distinciones dio lugar a la actualización de esta clasificación, vigente en la actualidad.^{27,28} Hoy en día, por lo tanto, los tres grados tumorales existentes son: neoplasia papilar urotelial de bajo potencial de malignidad, carcinoma de bajo grado y carcinoma de alto grado. El tumor de bajo potencial de malignidad es una rareza en el tracto urinario superior.²⁹

1.1.4 Clasificación TNM del año 2009

La clasificación de los TTUS es similar a la de los tumores de vejiga. De esta manera, se puede distinguir entre tumores papilares no invasivos (tumor papilar urotelial de bajo potencial de malignidad, carcinoma urotelial de bajo grado, carcinoma urotelial de alto grado), lesiones planas (Carcinoma in situ (CIS)) y carcinomas infiltrantes.

A continuación se describe la clasificación de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 2009 Tumour Node Metastasis (TNM)³⁰

T- Tumor primario.

- TX No se puede evaluar el tumor primario
- T0 Ausencia de datos de tumor primario
 - Ta Carcinoma papilar no invasor
 - Tis Carcinoma in situ
- T1 El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial
- T2 El tumor invade el músculo
- T3 (Pelvis renal) El tumor invade más allá de la muscular hasta la grasa peripiélica o el parénquima renal

(Uréter) El tumor invade más allá de la muscular hasta la grasa periureteral

T4 El tumor invade órganos adyacentes o atraviesa el riñón y llega a la grasa perirrenal

N- Nódulos linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático de 2 cm o menos en su eje mayor

N2 Metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm, en su eje mayor, o varios ganglios, ninguno de ellos mayor de 5 cm en su eje mayor

N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm en su eje mayor

M- Metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Especialmente interesante es la subclasificación del estadio pT3 publicada por Roscigno et al para diferenciar la infiltración microscópica del parénquima renal (pT3a) de la infiltración macroscópica del mismo o de la invasión del tejido adiposo peripiélico (pT3b), ya que los TTUS pT3b tienden a presentar unas características histopatológicas más agresivas y un mayor riesgo de recurrencia.^{31,32}

En función de esta clasificación, los ganglios linfáticos que deben ser tenidos en cuenta son los hiliares, para-aórticos y para-cavos, así como los pélvicos para el uréter. La lateralidad no afecta a la clasificación N.

1.1.5 Presentación clínica

El síntoma de presentación más frecuente del TTUS es la hematuria, micro o macroscópica, que se observa hasta en el 80% de los pacientes.³³ El dolor lumbar aparece en el 20-40% de los casos y suele ser debido a una obstrucción progresiva del tracto urinario superior con la consiguiente hidronefrosis y distensión capsular. El grado del dolor no está correlacionado con el estadio tumoral ni con el pronóstico. En determinadas ocasiones, el paciente puede sufrir un cólico renoureteral agudo secundario a la obstrucción por coágulos de la vía urinaria.³⁴ En un 10-20% de los enfermos, una masa lumbar puede ser palpada.³⁵

En caso de objetivar síntomas sistémicos (fatiga, fiebre, sudoración nocturna, malestar general, anorexia, caquexia, síndrome constitucional), debe sospecharse una afectación metastásica.

Hasta un 15% de los TTUS son hallazgos incidentales que no producen síntomas en el paciente.

1.1.6 Métodos diagnósticos

1.1.6.1 Diagnóstico radiológico

La tomografía computarizada (TC) con urografía es en la actualidad la prueba de imagen de elección para el diagnóstico del TTUS, habiendo sustituido a la urografía intravenosa (UIV).³³ En función de la técnica utilizada, la sensibilidad de esta prueba varía entre 67% y 100% mientras que la especificidad oscila entre 93% y 99%.^{36,37} Además de los efectos de masa en la luz del tracto urinario observados como defectos de repleción de contraste, la TC urografía es capaz de detectar el posible engrosamiento parietal de la pelvis o del uréter;

no así las lesiones planas que puede producir un carcinoma in situ.³⁸ El diagnóstico diferencial del defecto de repleción debe hacerse con el coágulo, la litiasis, la compresión extrínseca, la papila desprendida y la bola fúngica. A diferencia de la litiasis, el TTUS presenta una densidad media de 46 unidades Hounsfield (UH) con un rango de 10 a 70 UH. Los hallazgos radiológicos indirectos de TTUS como la hidronefrosis se han relacionado con enfermedad avanzada y peor pronóstico.³⁹ La evaluación del riñón contralateral es importante no solo para descartar afectación tumoral sino para valorar su funcionalidad.

La resonancia magnética (RM) con urografía es la alternativa disponible en pacientes con contraindicación para la realización de TC como en pacientes alérgicos a contrastes yodados. La sensibilidad tras la administración de contraste de esta alcanza el 75% para tumores menores de 2 cm.⁴⁰

1.1.6.2 Cistoscopia y citologías urinarias

En caso de cistoscopia normal y habiendo descartado CIS vesical o de la uretra prostática, la citología urinaria positiva es altamente sugestiva de TTUS. De igual modo que en el caso del tumor vesical, la sensibilidad de la citología urinaria aumenta a medida que aumenta el grado citológico tumoral de manera que los tumores G1 presentan una sensibilidad aproximada del 20%, los G2 del 45% y los G3 del 75%. No obstante, la citología presenta una sensibilidad menor para el TTUS, incluso para los de alto grado, que para el tumor vesical⁴¹ y debe ser tomada preferiblemente in situ mediante cateterización ureteral.⁴²

Una vez diagnosticado el TTUS mediante pruebas de imagen, la indicación de realizar una cistoscopia será para descartar un tumor vesical concomitante.

La detección de anomalías moleculares por hibridación in situ (FISH) tiene un papel en el diagnóstico del TTUS aunque este es más limitado que en el caso del tumor vesical.^{43,44}

1.1.6.3 Ureteroscopia diagnóstica

La ureteroscopia (URS) flexible es una herramienta útil para localizar y biopsiar lesiones del sistema colector, pelvis y uréter con una alta proporción de éxito: correlación en torno al 90% entre la anatomía patológica de la biopsia y la de la pieza quirúrgica. Además el grado citológico puede ser determinado mediante este método, con una cifra reducida de falsos negativos que suelen ser debidos al escaso tamaño de la muestra.⁴⁵ Aunque han sido descritas en la literatura, la migración pielovenosa y pielolinfática de células tumorales durante la URS o su extravasación por rotura de la vía urinaria son afortunadamente complicaciones anecdóticas.

La URS no debe hacerse en todos los casos de TTUS. Esta técnica es especialmente interesante en casos de diagnóstico incierto, pacientes monorrenos o a la hora de plantear un manejo conservador. La información obtenida del resultado histológico tras URS, de los datos radiológicos y de la citología urinaria es necesaria a la hora de decidir entre un tratamiento radical (nefroureterectomía radical) y un manejo endoscópico.⁴⁶

1.1.7 Factores pronósticos de recurrencia y mortalidad

El TTUS que infiltra la pared muscular presenta un mal pronóstico: la supervivencia cáncer-específica a los 5 años de los tumores pT2/T3 es inferior al 50% y la de los pT4 inferior al 10%.⁴⁷

A continuación se describen los factores pronósticos relacionados con la recurrencia y la mortalidad que se describen en la literatura:

-Estadio tumoral: El estadio tumoral es el factor predictor de mortalidad más importante en pacientes con TTUS. El pronóstico empeora a medida que el estadio aumenta; el empeoramiento más significativo se objetiva en tumores T3 que han invadido la grasa perirrenal o periureteral.^{48,49,50} En pacientes con afectación linfática y metastásica, la afectación extranodal es un factor de mal pronóstico.⁵¹

-Grado tumoral: Los tumores de alto grado tienen tendencia a invadir el tejido conectivo subepitelial, la capa muscular y los tejidos vecinos además de asociarse en mayor medida con carcinoma in situ concomitante por lo que presentan peor pronóstico.

-Sexo: El sexo no es considerado un factor pronóstico independiente de mortalidad en el TTUS.⁵²

-Edad: La edad es un factor pronóstico independiente de mortalidad ya que existe evidencia de que mientras mayor es la edad del paciente en el momento de la nefroureterectomía radical, menor es la supervivencia cáncer-específica.⁵³ Sin embargo, una proporción considerable de pacientes añosos es potencialmente curable con la cirugía por lo que se considera un indicador inadecuado a la hora de tomar decisiones terapéuticas.⁵⁴

-Raza: A pesar de que existen diferencias clínicas y patológicas entre los TTUS de pacientes caucásicos y los de pacientes japoneses, la raza no es considerada un factor pronóstico independiente de mortalidad.⁵⁵

-Localización tumoral: Los tumores ureterales tienen un pronóstico peor que los tumores pélvicos; este impacto en el pronóstico se ha demostrado al ajustar por

estadio tumoral.⁵⁶ La multifocalidad se comporta también como un factor de mal pronóstico.^{57,58}

-Tabaquismo: La duración y la cantidad del consumo de tabaco así como ser fumador en el momento del diagnóstico son factores que empeoran el pronóstico.⁵⁹

-Invasión linfovascular: La invasión linfovascular es un factor predictor independiente de mortalidad en los pacientes con TTUS.⁶⁰ No se comporta como tal en pacientes con afectación ganglionar.⁶¹

-Márgenes quirúrgicos: El margen quirúrgico positivo se comporta como un factor predictor de recurrencia y de metástasis. Tanta importancia tiene el margen ureteral si la nefroureterectomía no es total como el rodete vesical en la cirugía total como los límites del tumor en caso de que sea T2.⁶²

-Necrosis tumoral: La necrosis tumoral extensa, considerada como tal aquella que ocupa más del 10% del área del tumor, es un factor pronóstico independiente tras nefroureterectomía radical.^{63,64}

-Arquitectura tumoral: El crecimiento sólido tumoral se asocia con peor pronóstico tras la cirugía.^{65,66}

-Carcinoma in situ (CIS) concomitante: La presencia de carcinoma in situ concomitante en pacientes con TTUS confinado confiere un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad así como un aumento en la mortalidad por TTUS.^{67,68} Además el antecedente de CIS vesical se asocia también con un riesgo aumentado de recurrencia y de mortalidad cáncer-específica.⁶⁹

-ASA/ECOG: Mientras que la puntuación ASA (American Society of Anesthesiologists) del paciente está asociada con la supervivencia cáncer-

específica tras nefroureterectomía radical,⁷⁰ la puntuación ECOG se correlaciona con la supervivencia global.⁷¹

-Marcadores moleculares: A día de hoy, ninguno de los marcadores moleculares investigados tiene la potencia clínica ni estadística suficiente como para ser utilizado en la práctica clínica diaria. Muchos son los estudios llevados a cabo en este sentido que han analizado distintos aspectos: adhesión celular, diferenciación celular, proliferación celular, angiogénesis, mitosis, apoptosis... La mayoría de estos estudios presentan el hándicap de ser retrospectivos y de analizar muestras reducidas debido a la baja frecuencia de la enfermedad, lo cual limita su valía.

1.1.8 Tratamiento

1.1.8.1 Enfermedad localizada

a) Cirugía radical.

Independientemente de la localización del tumor en el tracto urinario superior, la nefroureterectomía radical (NUR) con extirpación del rodete perimeático vesical ipsilateral es el patrón oro en el tratamiento del TTUS. Una demora mayor de 45 días entre el diagnóstico y la cirugía puede relacionarse con la progresión de la enfermedad.⁷²

Durante el acto quirúrgico debe evitarse la apertura de la vía urinaria con tal de respetar el principio oncológico consistente en la prevención de la siembra tumoral.⁷³ La extirpación del tramo distal del uréter es beneficiosa por dos motivos: por un lado por el considerable riesgo de recurrencia en esta localización; por otro lado por la dificultad que supondría en el seguimiento el

estudio del uréter distal, bien radiológicamente bien endoscópicamente, tras la extirpación del uréter proximal.⁷⁴

Con respecto al abordaje quirúrgico del uréter distal, varias son las técnicas descritas en la literatura: abordaje abierto transvesical, abierto extravesical, endoscópico, laparoscópico... El manejo endoscópico del uréter distal se ha relacionado con un riesgo aumentado de recidiva vesical.⁷⁵

Existe evidencia de que la instilación única precoz de Mitomicina C intravesical tras NUR por TTUS reduce el riesgo de recurrencia vesical.⁷⁶

A pesar de que no se conoce con claridad el patrón de diseminación ganglionar del TTUS, la linfadenectomía asociada a la NUR presenta un interés terapéutico así como en la estadificación.^{77,78}

Parece claro que la probabilidad de afectación ganglionar aumenta a medida que aumenta el estadio tumoral. En este sentido, la linfadenectomía no sería necesaria en tumores Ta y T1 donde solamente un 2,2% de los pacientes presentarían afectación ganglionar frente al 16% de enfermos con ganglios positivos en pT2-4.⁷⁷

En cualquiera de los casos, la linfadenectomía no se encuentra estandarizada en el TTUS por lo que lo recomendado es la linfadenectomía de la zona medial al uréter en los tumores ureterales bajos y la linfadenectomía retroperitoneal en los tumores ureterales altos y en los tumores piélicos.⁷⁹

Aunque es un aspecto que debe interpretarse con cautela, la laparoscopia no ha demostrado ser un abordaje seguro en la NUR: se han descrito diseminaciones retroperitoneales así como implantes tumorales en el trayecto de los trócares en tumores grandes manipulados bajo neumoperitoneo.⁸⁰ En

cambio, existen estudios recientes que defienden una equivalencia en el pronóstico oncológico al comparar NUR abiertas y laparoscópicas.^{81,82}

Se han creado diversas recomendaciones para evitar esta diseminación: no abrir la vía urinaria; no tocar el tumor directamente con el instrumental; evitar el morcelaje del tumor; extraer el riñón, el uréter y el rodete vesical en bloque.

En cualquier caso, parece claro que el pronóstico oncológico del TTUS tras NUR no ha variado de manera significativa en las últimas tres décadas a pesar de los cambios y avances quirúrgicos.⁸³

b) Cirugía conservadora

La cirugía conservadora del TTUS presenta una ventaja clara con respecto de la NUR: la preservación de la unidad renal correspondiente. La cirugía conservadora puede suponer una indicación absoluta en casos de insuficiencia renal o de riñón único funcionante, o una indicación relativa en pacientes con riñones normalmente funcionantes. Para poder plantearse una cirugía conservadora debe tratarse de tumores únicos, menores de 1 cm, de bajo grado citológico y sin evidencia de infiltración muscular en las pruebas radiológicas.^{84,85}

Las técnicas quirúrgicas para la realización de cirugía conservadora se describen a continuación:

-Ureterectomía parcial: Se puede llevar a cabo en tumores que no sean manejables endoscópicamente bien por el tamaño de la lesión, bien por su multifocalidad. Si el tumor se localiza en uréter proximal, se realizará una ureteroureterostomía mientras que si se encuentra en la porción distal ureteral,

se llevará a cabo una neocistostomía. En cualquiera de los casos, es obligatorio resecar unos márgenes de seguridad.^{86,87}

-Ureteroscopia: El abordaje endoscópico puede llevarse a cabo siempre que el paciente asuma un mayor riesgo de infragradación e infraestadificación tumoral y que acepte un seguimiento más estrecho. Debe asegurarse la extirpación total del tumor y es preferible el uso de ureteroscopia flexible.^{88,89}

-Abordaje percutáneo: Representa un abordaje cuyo uso ha ido en descenso con el paso del tiempo debido a las mejoras técnicas de los ureteroscopios hasta el punto de no ser utilizado apenas en la actualidad. Conlleva el riesgo además de diseminación tumoral en el trayecto utilizado.⁹⁰

El uso de las diferentes herramientas diagnósticas y terapéuticas para el manejo del TTUS no metastásico puede sintetizarse, según las guías europeas de Urología, según el algoritmo siguiente (gráfico 1):

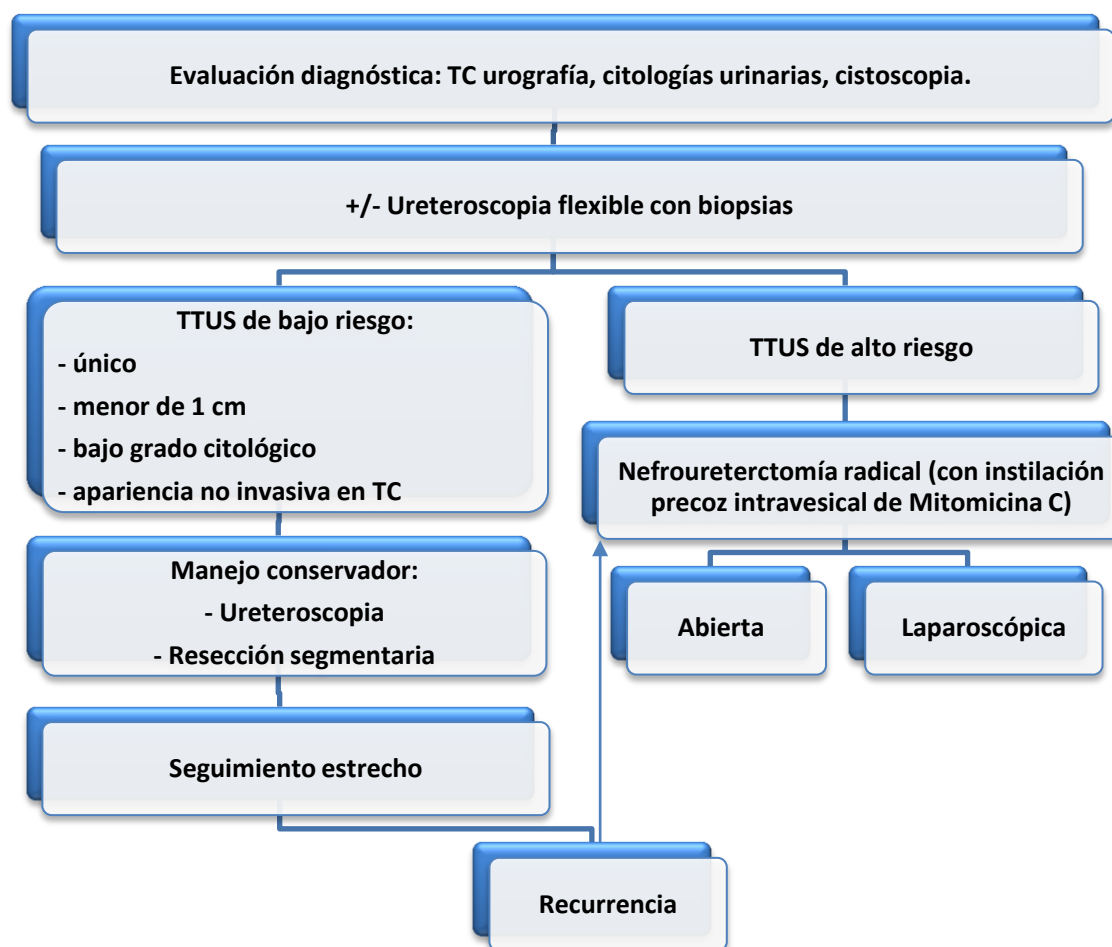


Gráfico 1 – Algoritmo para diagnóstico y tratamiento. Fuente: Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología.

1.1.8.2 Enfermedad metastásica

La nefroureterectomía radical no aporta beneficios en pacientes con TTUS con metástasis (M+).

Con respecto a la quimioterapia, al tratarse el TTUS de un tumor urotelial, se han propuesto diversos esquemas basados en platino con el fin de obtener los mismos resultados que los observados en tumores vesicales.⁹¹ Sin embargo los pacientes con TTUS M+ tratados con quimioterapia adyuvante no presentan un aumento de la supervivencia global aunque sí que se consigue una mejoría en cuanto a supervivencia libre de recidiva en algunos casos.^{92,93}

La quimioterapia neoadyuvante tampoco ha demostrado un aumento de la supervivencia en estos pacientes.⁹⁴

La radioterapia adyuvante puede mejorar el control local de la enfermedad.

1.1.9 Seguimiento

El seguimiento del paciente intervenido de TTUS se justifica por la detección de tumores vesicales metacrónicos, recurrencias locales y metástasis. El riesgo de recidiva y de metástasis está directamente relacionado con los factores de riesgo comentados anteriormente. La recurrencia vesical tras el tratamiento del TTUS varía según las series entre un 22% y un 47%,⁹ aspecto a tener en cuenta a la hora del seguimiento.

De esta manera, el seguimiento de pacientes con antecedente de NUR debe realizarse con una cistoscopia y citologías de orina a los 3 meses y posteriormente cada año; debe llevarse a cabo también una TC urografía anualmente en caso de tumores no infiltrantes y cada 6 meses durante los dos primeros años en caso de tumores infiltrantes.

Si se optó por un manejo conservador, el seguimiento debe llevarse a cabo de manera más estrecha que en los pacientes con cirugía radical.

A continuación se describe un algoritmo de seguimiento siguiendo las recomendaciones de las Guías Clínicas de la EAU (gráfico 2):

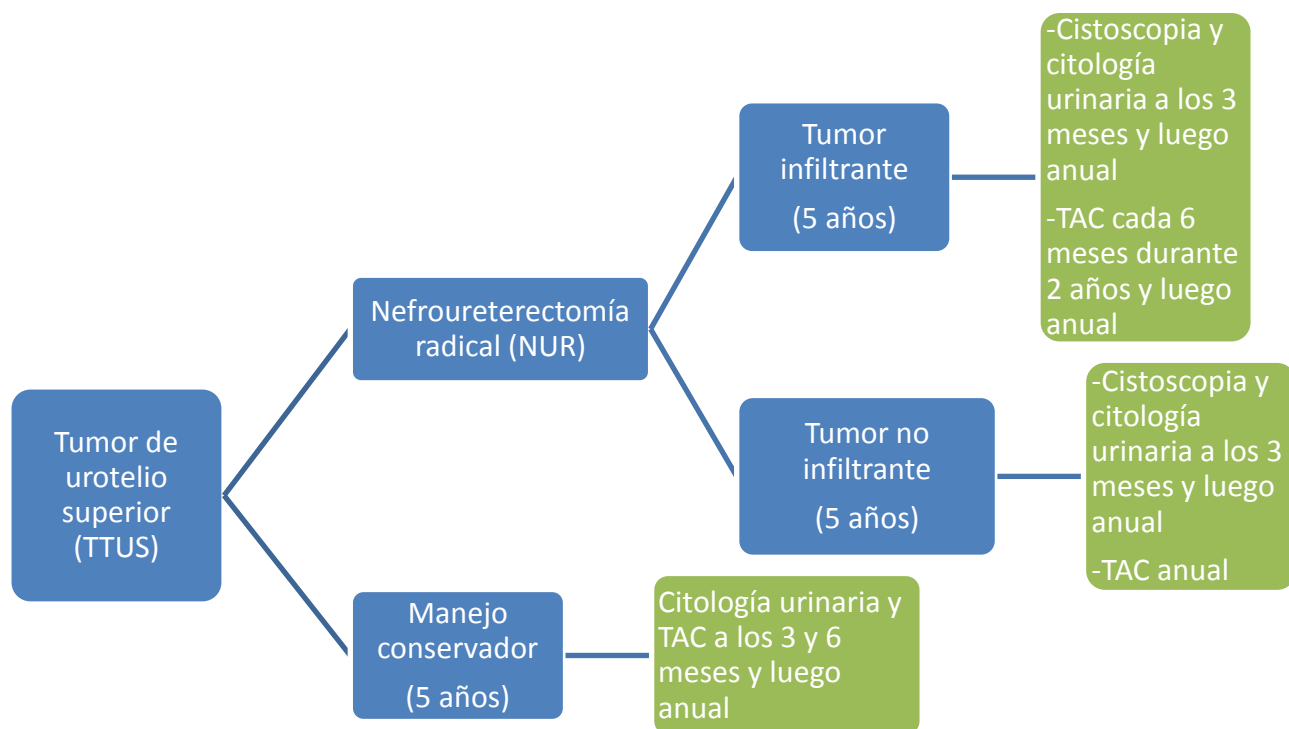


Gráfico 2 – Algoritmo de seguimiento. Fuente: Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología.

2 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

El carcinoma urotelial del urotelio superior es una neoformación muy infrecuente. Representa el 5-10% de los carcinomas uroteliales y su incidencia se estima en 2 nuevos casos por 100.000 habitantes. Aproximadamente el 20% tiene antecedentes de un tumor urotelial en vejiga y entre el 22-47% de los pacientes presentará una recidiva en la vejiga después del tratamiento del TUS. Aproximadamente el 60% de los TTUS presenta infiltración muscular en el momento del diagnóstico frente al 15-25% en los tumores vesicales.

El adecuado conocimiento de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad y de la recidiva en la vejiga nos permitirá el planteamiento de una estrategia terapéutica más apropiada, así como desarrollar esquemas de seguimiento más adecuados para nuestros pacientes.

2.1 Objetivo principal:

Identificación de los factores pronósticos de recurrencia y mortalidad cáncer-específica en los pacientes diagnosticados de tumor de urotelio superior y tratados con nefroureterectomía total-parcial o ureterectomía parcial.

2.2 Objetivos secundarios:

1. Describir las características generales de nuestra serie de pacientes con cáncer urotelial del urotelio superior.
2. Describir la evolución en el tiempo en nuestra serie de la técnica quirúrgica utilizada tanto para la extirpación renal como para la extirpación del rodete vesical.

3. Identificación de las variables pronósticas clínicas y patológicas relacionadas con la recidiva tumoral en la vejiga.
4. Supervivencia libre de recurrencia, global y cáncer-específica de la serie.

3 – MATERIAL Y MÉTODO.

3 - MATERIAL Y MÉTODO:

3.1 Ámbito del estudio:

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial del urotelio superior diagnosticados y tratados con cirugía en el periodo de tiempo comprendido entre los años 1999 y 2011 (12 años), en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

3.2 Obtención de los datos:

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes para efectuar la recogida de datos. Se han introducido los datos obtenidos en una base de datos creada para ello con el programa SPSS. La última actualización de los pacientes se ha realizado en julio del año 2013.

3.3 Población del estudio:

Se identificaron 144 pacientes: 109 (75,7%) tratados con nefroureterectomía total, 18 (12,5%) con nefroureterectomía parcial, 12 (8,3%) con ureterectomía parcial, 4 (2,8%) con vaporización con láser a través de ureteroscopia y 1 (0,7%) con resección a través de nefrostomía percutánea .

Se excluyeron los pacientes con vaporización con láser y el paciente con resección por nefrostomía debido a que el material obtenido era insuficiente para una correcta estadificación patológica. Por lo tanto quedaron 139 pacientes válidos para el estudio.

3.4 Descripción de las variables estudiadas:

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables para su estudio.

3.4.1 Variables demográficas:

- Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento)
- Sexo (hombre/mujer).
- Peso en kg.
- Talla en metros.
- Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura}^2(\text{metros})$.
- Los pacientes con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ fueron clasificados como obesos
- Hábito tabáquico (Si/No).
- Enfermedades asociadas. Para facilitar su manejo estadístico se clasificaron según la clasificación pronóstica de Charlson⁹⁵ y posteriormente se calculó el índice de comorbilidad mediante la suma de la puntuación⁹⁶:
 - Infarto de miocardio – 1 punto.
 - Insuficiencia cardíaca – 1 punto.
 - Enfermedad arterial periférica – 1 punto.
 - Enfermedad cerebrovascular sin o con mínimas secuelas – 1 punto.
 - Deterioro cognitivo – 1 punto.
 - Enfermedad respiratoria crónica – 1 punto.
 - Enfermedad del tejido conectivo – 1 punto.
 - Úlcera gastroduodenal – 1 punto.
 - Hepatopatía crónica leve – 1 punto.
 - Diabetes sin complicaciones – 1 punto.
 - Hemiplejia – 2 puntos.
 - Insuficiencia renal crónica moderada-severa (incluyen pacientes en hemodiálisis o creatinina > 3 mgr/dl) – 2 puntos.

- Diabetes con lesión de órganos diana – 2 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida sin metástasis – 2 puntos.
- Leucemias – 2 puntos.
- Linfoma – 2 puntos.
- Hepatopatía crónica moderada/severa con hipertensión portal – 3 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis – 6 puntos.
- HIV definido, no incluye portadores asintomáticos – 6 puntos.

Según el índice de comorbilidad podemos clasificar a los pacientes en:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
- Comorbilidad baja: 2 puntos.
- Comorbilidad alta: ≥ 3 puntos.

3.4.2 Variables clínicas:

- Hematuria (Si/No).
- Dolor lumbar (Si/No).
- Síndrome constitucional (Si/No).
- Existencia de tumor vesical previo o diagnosticado en el mismo acto del diagnóstico del TTUS, su grado histológico y su extensión (TVNMI o TVMI).
- Fecha del diagnóstico.

3.4.3 Pruebas diagnósticas realizadas:

- Pruebas diagnósticas de imagen (no todas se realizaron en todos los pacientes):
 - Urografía intravenosa.
 - Ecografía.
 - Tomografía axial computarizada (TAC).
 - Resonancia Magnética.
 - Ureterorrenoscopia diagnóstica.
- Función renal medida con creatinina sérica.
- Citología urinaria por vaciado vesical o por cateterismo ureteral.

3.4.4 Características clínicas del tumor:

- Localización: pelvis-cáliz o uréter.
- Citología: positiva-sospechosa o negativa.
- Existencia o no de ganglios patológicos en la TAC (cN).
- Existencia o no de metástasis a distancia en la TAC (cM).
- Existencia o no de hidronefrosis.
- Estadificación clínica según la clasificación de la TNM de la UICC del año 2009⁹⁷.

3.4.5 Tratamiento quirúrgico realizado:

- Fecha de cirugía.
- Tipo de cirugía (nefroureterectomía total – parcial - ureterectomía parcial).
- Vía de acceso (abierta o laparoscópica).
- Extirpación del rodete vesical (Si/No).
- Técnica de extirpación del rodete vesical (abierto – endoscópico – laparoscópico).
- Realización de linfadenectomía (Si/No).

3.4.6 Complicaciones postquirúrgicas:

Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo⁹⁸:

- Grado 0 – No complicaciones.
- Grado I – Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico o endoscópico o radiología intervencionista.
- Grado II – Complicación que requiere tratamiento con fármacos, transfusión hemática o nutrición parenteral.

- Grado III – Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico.
 - IIIa – Sin anestesia general.
 - IIIb – Con anestesia general.
- Grado IV – Complicación que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
 - IVa - Disfunción de un único órgano.
 - IVb – Disfunción multiorgánica.
- Grado V – Exitus

3.4.7 Variables anatomo-patológicas:

- Grado citológico (G1 – G2 – G3).
- Estadío patológico (TNM-UICC 2009):
 - Posteriormente la pT se agrupó en pTa-1, pT2 y pT3-4.
 - Posteriormente la pN se agrupó en N0-x – N+.
- Tamaño tumoral en mm.
- Existencia de carcinoma “in situ”
- Existencia de multifocalidad (Si/No).
- Tipo de crecimiento celular (arquitectura): papilar – sólido – mixto:
 - Posteriormente se agrupó en papilar y sólido-mixto.
- Existencia de necrosis tumoral (Si/No).
- Infiltración linfovascular (Si/No).
- Afectación de los márgenes quirúrgicos de resección (Si/No).

3.4.8 Seguimiento y evolución:

- Administración o no de quimioterapia adyuvante
- Existencia de recurrencia (Si/No) y localización de la misma (local-ganglionar o a distancia. Se define la recurrencia como la aparición de

recidiva ganglionar, local o metástasis a distancia, la recidiva en la vejiga no se considera recurrencia.

- Fecha de la recurrencia.
- Tratamiento de la recurrencia.
- Recidiva en la vejiga: grado y estadio local (TVNMI – TVMI).
- Fecha de la recidiva en la vejiga.
- Tratamiento de la recidiva.
- Tiempo hasta la recidiva en vejiga (fecha recidiva vejiga – fecha cirugía)
- Situación en el momento de la última revisión.
 - Vivo sin enfermedad.
 - Vivo con recurrencia.
 - Muerto por TTUS.
 - Muerto por 2º tumor.
 - Muerto por otras causas.
- Fecha de la muerte.
- Supervivencia libre de recurrencia (fecha de recurrencia – fecha de cirugía).
- Supervivencia global (fecha de última revisión o fecha de exitus por cualquier causa – fecha cirugía).
- Supervivencia cáncer-específica (fecha de última revisión o fecha de exitus por TTUS – fecha cirugía).
- Seguimiento de la serie (fecha última revisión-fecha de cirugía).
- Tiempo hasta la recidiva en vejiga (fecha de recidiva en vejiga – fecha de cirugía).
- Supervivencia post-recidiva (fecha de revisión-fecha de recidiva).

3.5 Confidencialidad de los datos:

Después de la recogida de los datos se procedió a la anonimización del registro de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm. 298, de 14 de diciembre de 1999).

3.6 Análisis estadístico:

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas, etc.). La prueba de la Chi cuadrado se utilizó para evaluar la asociación entre variables categóricas. Para evaluar las diferencias entre las variables con una distribución continua, se utilizó el test de ANOVA.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia en función de las variables clínicas o patológicas. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de log-rank.

Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método enter). Para la depuración del modelo obtenido en el análisis multivariante se utilizó el método “Atrás condicional” del programa SPSS, en el cual después de introducir todas las variables identificadas con significación estadística ($p < 0,05$) o con tendencia a la significación ($p < 0,1$) en el análisis univariante, el programa en cada paso retira la variable con menor efecto sobre dicho modelo.

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

4 – RESULTADOS.

4 – RESULTADOS:

4.1 Características clínicas

La mediana de edad de los 139 pacientes incluidos en el estudio fue de 72 años. El 76,3% eran hombres. El 77% tenía hábito tabáquico. El 14,4% tenía un IMC mayor de 30. La hematuria fue el síntoma de presentación más frecuente (57,6%). En el 55,4% de los casos la tumoración se localizaba en cavidades intrarrenales (pelvis-cáliz). En el 30,2% de los pacientes existía un antecedente de tumor de vejiga previo o sincrónico al diagnóstico del TTUS. El 64% tenía un alto grado citológico (G3). El 63,3% fue clasificado como cTa-1. En el 87,8% no había afectación linfática (cN0) y en el 97,1% no existían metástasis a distancia (cM0) en la TAC. Una descripción detallada de las características clínicas se puede observar en la tabla I.

Tabla I: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA SERIE	
Variable	Valor
Edad	71 ± 11,2 (37-96)
Sexo:	
• Varón	106(76,3%)
• Mujer	33(23,7%)
Fumador:	
• Si	107(77%)
• No	32(23%)
Obesidad:	
• Si	20(14,4%)
• No	119(85,6%)
Índice de Charlson:	
• 0	37(26,6%)
• 1	31(22,3%)

• 2	30(21,6%)
• ≥ 3	41(29,5%)
Sintomatología:	
• Hematuria	80(57,6%)
• Dolor lumbar	18(12,9%)
• S. Constitucional	6(4,3%)
Localización:	
• Pelvis-cáliz	77(55,4%)
• Uréter	51(36,7%)
• Ambos	11(7,9%)
Hidronefrosis:	78(56,1%)
Tumor Vesical (antecedentes):	42(30,2%)
• Previo	32(76,2%)
• Sincrónico	4(9,5%)
• Ambos	6(14,3%)
• Grado Tumoral:	
○ G1	6(14,3%)
○ G2	17(40,5%)
○ G3	19(45,2%)
• Infiltración:	
○ TVNMI	37(88,1%)
○ TVMI	5(11,9%)
Citología urinaria:	
• Negativa	82(59%)
• Sospechosa-positiva	57(41%)
Grado Tumoral:	
• G1	1(0,7%)
• G2	49(35,3%)
• G3	89(64%)
Estadio Local (cT):	
• cTa	17(12,2%)
• cT1	71(51,1%)

• cT2	16(11,5%)
• cT3	29(20,9%)
• cT4	6(4,3%)
Estadio Ganglionar (cN):	
• cN0	122(87,8%)
• cN1	9(6,5%)
• cN2	8(5,8%)
Estadio a Distancia (cM):	
• cM0	135(97,1%)
• cM1	4(2,9%)

4.2 Técnica quirúrgica, vías de acceso y complicaciones

La demora media de tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía fue de $43,1 \pm 2,9$ días con una mediana de 38 días.

En el 78,4% de los pacientes se realizó una nefroureterectomía total. La vía de abordaje más frecuentemente utilizada fue la laparoscópica (56,8%). Solo se realizó linfadenectomía al 10,8% de los pacientes. El 81,3% no tuvo ninguna complicación en el postoperatorio y el 5% de los pacientes tuvo complicaciones graves con una mortalidad del 1,4%. El resto de los datos se reflejan en la tabla II.

Tabla II: TÉCNICA QUIRÚRGICA, VÍAS DE ACCESO Y COMPLICACIONES

Variable	Valor
Técnica Quirúrgica:	
• Nefroureterectomía total.	109(78,4%)
• Nefroureterectomía parcial	18(12,9%)
• Ureterectomía parcial	12(8,6%)
Vía de abordaje quirúrgico:	
• Abierta	55(39,6%)
• Laparoscópica	79(56,8%)

• Laparoscópica reconvertida	5(3,6%)
Resección Rodete Vesical:	
• Abierta	35(25,2%)
• Endoscópica	48(34,5%)
• Laparoscópica	41(29,5%)
• No extirpación	15(10,8%)
Linfadenectomía:	
• Si	15(10,8%)
• No	124(89,2%)
Complicaciones (Clavien-Dindo):	
• 0-I	113(81,3%)
• II	17(12,2%)
• IIIa	2(1,4%)
• IIIb	3(2,2%)
• IVa	2(1,4%)
• V	2(1,4%)

4.3 Características patológicas

El 62,6% de los tumores fue de alto grado (G3). En el 57,5% de los casos el tumor no infiltraba la muscular del órgano. El 74,8% de los tumores tenía un crecimiento papilar. En el 11,5% de los casos se objetivó carcinoma “in situ” asociado. En el 12,2% de las piezas quirúrgicas existía afectación del margen quirúrgico de resección. El resto de las características patológicas se detalla en la tabla III.

Tabla III: CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS	
Variable	Valor
Grado Patológico:	
• G2	52(37,4%)
• G3	87(62,6%)

Estadio Patológico (pT):	
• pTa	18(12,9%)
• pT1	62(44,6%)
• pT2	21(15,1%)
• pT3	32(23%)
• pT4	6(4,3%)
Afectación Linfática (pN):	
• pNx	118(84,9%)
• pN0	14(10,1%)
• pN1	4(2,9%)
• pN2	2(1,4%)
• pN3	1(0,7%)
Tamaño tumoral (mm)	3,8 ± 2,5
Ca “in situ” en la pieza	16(11,5%)
Multifocalidad	24(17,3%)
Tipo de Crecimiento:	
• Papilar	104(74,8%)
• Sólido	29(20,9%)
• Ambos	6(4,3%)
Invasión linfovascular	24(17,3%)
Necrosis tumoral	11(7,9%)
Margen de resección afecto	17(12,2%)

4.4 Relación entre el estadio patológico y el resto de las variables patológicas

Como se puede observar en la tabla IV existe una relación estadísticamente significativa entre el estadio patológico local (pT) y las siguientes variables: pN+, grado citológico, tipo de crecimiento (arquitectura) e invasión linfovascular. Existe una tendencia a la significación con la necrosis tumoral y el margen de resección.

Tabla IV: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO (pT) Y LAS OTRAS VARIABLES PATOLÓGICAS				
Variable	pTa-1	pT2	pT3-4	P
pN:				0,02
• pN0-X	79(98,8%)	20(95,2%)	33(86,8%)	
• pN+	1(1,3%)	1(4,8%)	5(13,2%)	
Grado citológico:				0,001
• G2	40(50%)	6(28,6%)	6(15,8%)	
• G3	40(50%)	15(71%)	32(84,2%)	
Ca. "in situ":				0,90
• Si	9(11,3%)	3(14,3%)	4(10,5%)	
• No	71(88,8%)	18(85,7%)	34(89,5%)	
Multifocalidad:				0,59
• Si	15(18,8%)	2(9,5%)	7(18,4%)	
• No	65(81,3%)	19(90,5%)	31(81,6%)	
Tipo crecimiento:				<0,001
• Papilar	72(90%)	12(57,1%)	20(52,6%)	
• Sólido	8(10%)	9(42,9%)	18(47,4%)	
Inv. linfo-vascular:				<0,001
• Si	3(3,8%)	4(19%)	17(44,7%)	
• No	77(96,3%)	17(81%)	21(55,3%)	
Necrosis tumoral:				0,07
• Si	5(6,3%)	0	6(15,8%)	
• No	75(93,8%)	21(100%)	32(84,2%)	
Margen de resección:				0,10
• Negativo	74(92,5%)	18(85,7%)	30(78,9%)	
• Positivo	6(7,5%)	3(14,3%)	8(21,1%)	

4.5 Relación entre el grado citológico y el resto de las variables patológicas

Como se puede observar en la tabla V existe una relación estadísticamente significativa entre el grado citológico y las siguientes variables: estadio patológico local (pT), el tipo de crecimiento (arquitectura), la invasión linfovascular y la necrosis tumoral. Existe una tendencia a la significación con el margen de resección.

Tabla V: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO PATOLÓGICO (pT) Y LAS OTRAS VARIABLES PATOLÓGICAS			
Variable	G2	G3	p
Estadio Patológico:			0,001
• pTa-1	40(76,9%)	40(46%)	
• pT2	6(11,5%)	15(17,2%)	
• pT3-4	6(11,5%)	32(36,8%)	
pN:			0,19
• pN0-X	51(98,1%)	81(93,1%)	
• pN+	1(1,9%)	6(6,9%)	
Ca. "in situ":			0,58
• Si	7(13,5%)	9(10,3%)	
• No	45(86,5%)	78(89,7%)	
Multifocalidad:			0,36
• Si	7(13,5%)	17(19,5%)	
• No	45(86,5%)	70(80,5%)	
Tipo crecimiento:			0,004
• Papilar	46(88,5%)	58(66,7%)	
• Sólido	6(11,5%)	29(33,3%)	
Inv. linfovascular:			0,001
• Si	2(3,8%)	22(25,3%)	
• No	50(96,2%)	65(74,7%)	

Necrosis tumoral:			0,04
• Si	1(1,9%)	10(11,5%)	
• No	51(98,1%)	77(88,5%)	
Margen de resección:			0,07
• Negativo	49(94,2%)	73(83,9%)	
• Positivo	3(5,8%)	14(16,1%)	

4.6 Evolución de la vía de acceso quirúrgica en el tiempo

En el año 1999 en todas las cirugías la vía de acceso fue “a cielo abierto”, mientras que en el año 2011 la vía laparoscópica se utilizó en el 91% de los casos. En el gráfico 1 se observa la evolución de la vía de acceso, cruzándose las líneas de tendencia de ambas vías de acceso en el año 2004.

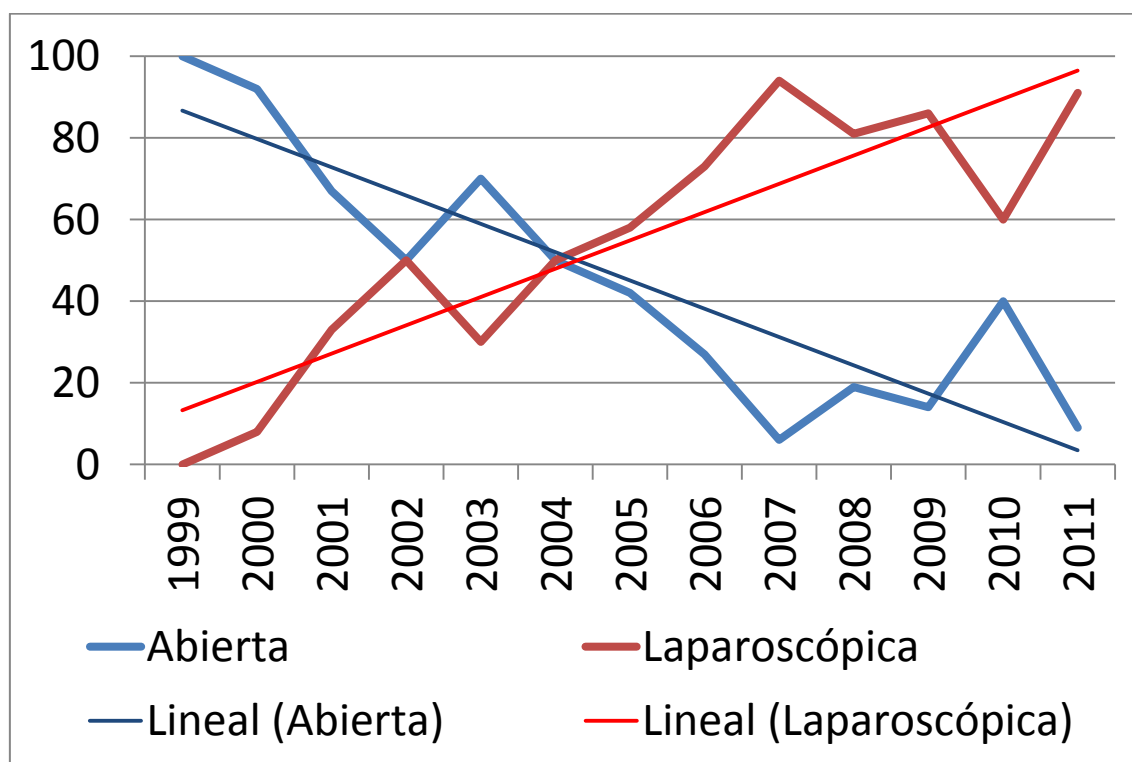


Gráfico 3 – Evolución de la vía de acceso quirúrgica con el tiempo.

La técnica de resección del rodete vesical también ha ido variando con el tiempo. En 1999 en todos los casos se realizó por vía abierta, en el año 2005 en el 80% de los casos se realizó una desinserción endoscópica y en el año

2011 en el 89% de las cirugías se realizó la resección del rodete vesical por vía laparoscópica. En el gráfico siguiente se puede observar el cruce de las 3 líneas de tendencia en el año 2005.

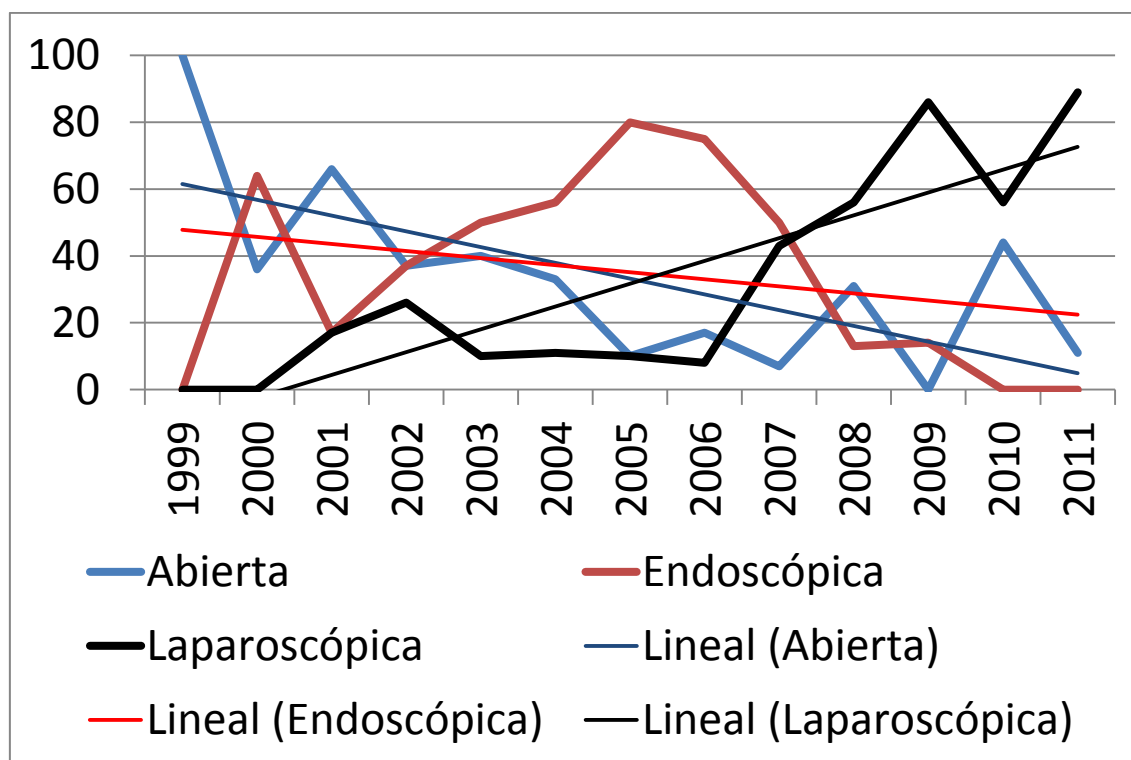


Gráfico 4 – Evolución de la técnica de resección del rodete vesical con el tiempo.

4.7 Relación entre las características clínicas y patológicas y el tipo de nefroureterectomía utilizado

No se encontraron diferencias significativas ($p=0,50$) en la edad en función de la técnica quirúrgica empleada, como se puede observar en la tabla VI:

Tabla VI: RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA				
Técnica	N	Media	D.S.	Mediana
NU. Total	109	70,4	10,6	72
NU. Parcial	18	73,7	13,1	77

La nefroureterectomía parcial se utilizó más frecuentemente en las mujeres que en los hombres ($p=0,04$), como se puede observar en la tabla VII:

Tabla VII: RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA			
Sexo	NU. Total	NU. Parcial	Total
Varón	85(80,2%)	10(9,4%)	106
Mujer	24(72,7%)	8(24,2%)	33
Total	109	18	139

No se encontró relación estadística ($p=0,31$) entre la comorbilidad (índice de Charlson) y la técnica quirúrgica, como se puede observar en la tabla VIII:

Tabla VIII: RELACIÓN ENTRE LA COMORBILIDAD (CHARLSON) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA			
I.Charlson	NU. total	NU. Parcial	Total
0-1	57(90,5%)	6(9,5%)	63
2	24(82,8%)	5(17,2%)	29
≥ 3	28(80%)	7(20%)	35

Tampoco se observaron diferencias significativas ($p=0,26$) en función de la existencia de obesidad, como se puede observar en la tabla IX:

Tabla IX: RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA			
Obesidad	NU. Total	NU. Parcial	Total
No	92(84,4%)	17(15,6%)	109
Si	17(94,4%)	1(5,6%)	18

En los estadios clínicos más avanzados se realizó con más frecuencia la nefroureterectomía parcial ($p=0,001$), como se puede observar en la tabla X.

Tabla X: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLINICO LOCAL (pT) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA			
cT	NU. Total	NU. Parcial	Total
cTa-1	74(93,7%)	5(6,3%)	79
cT2	12(85,7%)	2(14,3%)	14
cT3-4	23(67,6%)	11(32,4%)	34

No se observaron diferencias significativas ($p=0,66$) entre la afectación ganglionar en la TAC y el tipo de nefroureterectomía (tabla XI).

Tabla XI: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLÍNICO GANGLIONAR (cN) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA			
cN	NU. Total	NU. Parcial	Total
cN0	95(86,4%)	15(13,6%)	110
cN+	14(82,4%)	3(17,6%)	17

No se observaron diferencias significativas ($p=0,34$) entre la afectación metastásica en la TAC y el tipo de nefroureterectomía (tabla XII).

Tabla XII: RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA DE METÁSTASIS (cM) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA			
cM	NU. Total	NU. Parcial	Total
cM0	107(86,3%)	17(13,7%)	124
cM+	2(66,7%)	1(33,3%)	3

En los pacientes con hidronefrosis se realizó de forma más frecuente ($p=0,04$) la nefroureterectomía total que en los pacientes sin hidronefrosis, como se puede observar en la tabla XIII.

Tabla XIII: RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA HIDRONEFROSIS Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA

Hidronefrosis	NU. Total	NU. Parcial	Total
Si	65(91,5%)	6(8,5%)	71
No	44(78,6%)	12(21,4%)	56

La existencia de tumor vesical previo o sincrónico con el diagnóstico del TTUS no influyó en la elección del tipo de nefroureterectomía ($p=0,26$) (tabla XIV).

Tabla XIV: RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA TUMOR VESICAL PREVIO O CONCOMITANTE Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA

Tumor vesical	NU. Total	NU. Parcial	Total
Si	32(91,4%)	3(8,6%)	35
No	77(83,7%)	15(16,3)	92

Cuando la vía de acceso fue abierta el porcentaje de nefroureterectomía parcial fue superior de forma significativa ($p=0,001$) que cuando el abordaje se hizo por vía laparoscópica, como se puede observar en la tabla XV.

Tabla XV: RELACIÓN ENTRE LA VÍA DE ACCESO QUIRÚRGICA Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA

Vía de acceso	NU. Total	NU. Parcial	Total
Abierta	35(72,9%)	13(27,1%)	48
Laparoscópica	74(93,7%)	5(6,3%)	79

En los estadios patológicos más avanzados se realizó con más frecuencia la nefroureterectomía parcial ($p=0,005$), como se puede observar en la tabla XVI.

Tabla XVI: RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLINICO PATOLÓGICO (pT) Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA

pT	NU. Total	NU. Parcial	Total
pTa-1	69(93,2%)	5(6,8%)	74
pT2	14(87,5%)	2(12,5%)	16
pT3-4	26(70,3%)	11(29,7%)	37

No se han observado diferencias significativas ($p=0,60$) entre el año de la cirugía y el tipo de nefroureterectomía, ni tampoco al agrupar los años por cuatrienios ($p=0,42$) (tabla XVII).

Tabla XVII: RELACIÓN ENTRE EL AÑO DE LA CIRUGÍA Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA

Cuatrienios	NU. Total	NU. Parcial	Total
1999-2002	22(80%)	3(12%)	25
2003-2006	37(80,4%)	9(19,6%)	46
2007-2011	50(89,3%)	6(10,7%)	56

Realizamos un análisis multivariante mediante una regresión logística binaria en la que se incluyeron todas las variables con significación estadística: sexo ($p=0,04$), hidronefrosis ($p=0,04$), vía de acceso quirúrgica ($p=0,001$) y estadio patológico local (pT) ($p=0,005$).

Solamente se identificó el estadio patológico pT3-4 como una variable predictora independiente de nefroureterectomía parcial, como se observa en la tabla XVIII.

Tabla: XVIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA			
Variable	HR	IC95%	P
Sexo:			0,26
• Varón	Referencia		
• Mujer	2,02	0,59-6,95	
Hidronefrosis:			0,35
• No	Referencia		
• Si	1,75	0,53-5,72	
Vía acceso cirugía:			0,18
• Laparoscópica	Referencia		
• Abierta	2,32	0,68-7,87	
Estadio patológico (pT):			0,03
• pTa-1	Referencia		
• pT2	1,93	0,31-11,78	
• pT3-4	4,32	1,15-16,24	

4.8 Eventos post-operatorios

El 81,3% (113 casos) de los pacientes no presentó ninguna complicación o una complicación tipo I. El 12,2% (17 casos) presentó complicaciones menores (Clavien-Dindo II). El 3,6% (5 casos) de los pacientes presentó complicaciones que requirieron radiología intervencionista o cirugía (abierta o endoscópica) (Clavien-Dindo III). El 1,4% (2 casos) precisó ingreso en UCI (Clavien-Dindo IV). El 1,4% (2 casos) fue exitus en el postoperatorio (Clavien-Dindo V).

Los pacientes con complicaciones menores (tipo II) presentaron una estancia más prolongada de forma significativa ($p < 0,001$) con respecto a los pacientes sin complicaciones o con complicaciones tipo I. No se observaron diferencias entre los pacientes con complicaciones tipo II y III-V ($p = 0,74$), como se puede observar en la tabla XIX:

Tabla XIX: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LAS COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS						
Clavien-Dindo	N	Media	D.S.	Mediana	Min.	Máx.
0-I	113	6	2,2	6	2	14
II	17	16,6	15,8	10	3	58
IIIa	2	22,5	5	22,5	19	26
IIIb	3	22,3	9,1	26	12	29
IVa	2	22	14,1	22	12	32
V	2	25,5	27,6	25,5	6	45

El 75% de los pacientes con una vía de acceso abierta (abierta + laparoscópica reconvertida) no presentó complicaciones, frente al 86,1% en los que la vía de acceso fue laparoscópica ($p=0,09$).

La estancia hospitalaria media de la serie fue de $8,4 \pm 8,3$ (2-58) con una mediana de 6 días. En los pacientes tratados con ureterectomía parcial la estancia postoperatoria fue más larga de forma significativa ($p=0,003$), como se puede observar en la tabla XX:

Tabla XX: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA UTILIZADA						
Técnica	N	Media	D.S.	Mediana	Min.	Máx.
NU. total	109	7,5	6,7	6	2	58
NU. parcial	18	8,6	9,5	6	3	45
Ure. parcial	12	15,9	14,1	8,5	6	46
Total	139	8,4	8,3	6	2	58

Los pacientes intervenidos por una vía de acceso laparoscópica tuvieron una estancia media significativamente menor ($p=0,02$) que los que fueron intervenidos por vía abierta, como se puede observar en la tabla XXI.

Tabla XXI: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA VÍA DE ACCESO QUIRÚGICA UTILIZADA

Técnica	N	Media	D.S.	Mediana	Min.	Máx.
Abierta	55	10,7	11,1	7	2	58
Laparoscópica	79	6,7	5,3	5	3	32
Lap. reconvertida	5	9,4	2,4	10	6	12

Los pacientes con extirpación del rodete vesical mediante una vía de acceso abierta presentaron una estancia media superior de forma significativa ($p=0,01$). No se observaron diferencias en la estancia hospitalaria entre los pacientes con extirpación del rodete vesical mediante una vía endoscópica, laparoscópica o sin extirpación del mismo, como se puede observar en la tabla XXII:

Tabla XXII: RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LA VÍA DE ACCESO PARA LA EXTIRPACIÓN DEL RODETE VESICAL

Técnica	N	Media	D.S.	Mediana	Min.	Máx.
No	15	6,9	3,5	6	3	13
Abierta	35	12,4	13,5	7	4	58
Endoscópica	48	7,4	3,5	6,6	2	19
Laparoscópica	41	6,7	6,5	5	3	32

En 20 (14,4%) pacientes se indicó quimioterapia adyuvante a la cirugía. El 90% (18 casos) de estos tratamientos se administró en pacientes pT3-4, pNx-0-1.

4.9 Tiempo de seguimiento de la serie

La media de tiempo de seguimiento de la serie fue de $92,7 \pm 44,7$ con una mediana de 87 meses.

No se observaron diferencias en el tiempo de seguimiento según la técnica quirúrgica realizada ($p=0,50$). El tiempo de seguimiento en los pacientes operados con una vía de acceso laparoscópica fue menor ($p<0,001$) que los operados con una vía de acceso abierta, como se puede observar en la tabla XXIII:

Tabla XXIII: RELACIÓN ENTRE EL SEGUIMIENTO DE LA SERIE Y LA TÉCNICA QUIRÚRGICA - VÍA DE ACCESO				
	N	Media	D.S.	Mediana
Técnica:				
• NU total	109	90,5	44,4	86
• NU parcial	18	98,8	46,1	99,5
• Ure. Parcial	12	104,1	46,4	99,5
Vía Acceso:				
• Abierta	60	117,4	45,9	119,5
• Laparoscópica	79	74,1	33,4	73

4.10 Relación entre las variables clínicas y patológicas y la recidiva tumoral en la vejiga

El 27,3% (38 casos) tenía antecedentes de tumor vesical. En 10 pacientes (7,2%) el tumor de vejiga se diagnosticó en el mismo momento que el tumor de urotelio superior. El 45,2% fue de alto grado citológico y el 87,7% no presentaba infiltración muscular

Durante el seguimiento 37 pacientes (26,6%) presentaron recidiva en la vejiga, el 75,7% sin afectación de la muscular y el 24,3% afectando a la misma.

El tiempo medio hasta la recidiva en la vejiga fue de $31 \pm 37,3$ meses con una mediana de 23,5 meses. No se observaron diferencias significativas en el tiempo de recidiva en vejiga según el tumor fuera o no músculo-infiltrante ($p=0,36$), como se puede observar en la tabla XXIV:

Tabla XXIV: RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO HASTA LA RECIDIVA VESICAL Y LA INFILTRACIÓN MUSCULAR

T. vesical	Media	D.S.	Mediana
No músculo-infiltrante	34,9	40,5	25
Músculo-infiltrante	19,2	16	17,5

El 19,6% de los pacientes sin historia de tumor vesical presentó una recidiva en vejiga frente al 48,6% de los pacientes con antecedentes de tumor vesical ($p < 0,001$), como se puede observar en la tabla XXV:

Tabla XXV: RELACIÓN ENTRE EL TUMOR VESICAL PREVIO Y LA RECIDIVA EN LA VEJIGA

Tumor vesical previo	Recidiva vesical			
	No	TVNMI	TVMI	Total
No	78(80,4%)	17(17,5%)	2(2,1%)	97
Superficial	19(51,4%)	11(29,7%)	7(18,9%)	37
Total	97(72,4%)	28(20,9%)	9(6,7%)	134(*)

(*) – se excluyen los 5 pacientes con historia de tumor vesical infiltrante que fueron tratados con cistectomía

En el análisis univariante (regresión de Cox) solamente la existencia de tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico del TTUS ($p = 0,004$) se identificó como factor predictor de recidiva en la vejiga. Se observó una tendencia a la significación estadística en la no extirpación del rodete vesical ($p = 0,09$) como se puede observar en la tabla XXVI.

Tabla XXVI: ANÁLISIS UNIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX

Variable	H.R.	IC95%	P
Edad	1,02	0,98-1,05	0,23
Sexo	1,27	0,59-2,73	0,52
Tabaquismo	1,61	0,67-3,90	0,28

Localización TUS	1,26	0,78-2,02	0,33
Tumor vesical(*)	2,60	1,35-5,02	0,004
T.V. previo o sincrónico	1,31	0,73-2,36	0,35
Grado del tumor vesical	0,62	0,32-1,18	0,20
Resección total o parcial	0,53	0,16-1,77	0,30
Tipo de acceso quirúrgico	0,94	0,48-1,86	0,88
Extirpación rodete vesical (S/N):	0,18	0,02-1,35	0,09
Tipo de extirpación rodete vesical	1,35	0,85-2,13	0,20
Estadio local (pT):	0,82	0,55-1,22	0,33
Grado de diferenciación TUS (G):	0,61	0,31-1,19	0,15
Tamaño tumoral (mm.)	1,00	0,87-1,15	0,98
Ca. "in situ"	2,09	0,63-6,92	0,22
Multifocalidad tumoral	0,95	0,39-2,28	0,90
Tipo de crecimiento tumoral:	0,64	0,28-1,47	0,30
Invasión linfovascular:	1,89	0,66-5,38	0,23

(*) – tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico del TUS

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con significación estadística (tumor vesical previo o concomitante) y las que presentaron una tendencia a la significación (extirpación del rodete vesical). Solo se identificó como factor predictor independiente de recidiva en la vejiga la existencia de tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico del TTUS ($p=0,007$), como se puede observar en la tabla XXVII.

Tabla XXVII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX			
Variable	H.R.	IC95%	P
Tumor vesical:			0,007
• No	Referencia		
• Si	2,49	1,28-4,82	
Resección rodete vesical	0,68	0,35-1,32	0,25

(*) – tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico del TUS

4.11 Situación de los pacientes al final del estudio

En el momento de la revisión (julio de 2013) 75 (54%) pacientes estaban vivos, 9 (6,5%) presentaban recidiva y 55 (39,6%) habían fallecido. De los pacientes fallecidos, en 39 de ellos (70,9%) el motivo fue la progresión del TTUS, 12 (21,8%) pacientes murieron debido a patología benigna y 4 (7,3%) por un segundo tumor.

Durante el seguimiento 48 (34,5%) pacientes presentaron recurrencia de su enfermedad: el 23,8% a nivel local-ganglionar, el 35,7% debutó con metástasis a distancia y el 40,5% presentó simultáneamente ambos tipos de recurrencia. El 26,6% de los pacientes desarrolló un tumor de vejiga.

La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de $22,8 \pm 26,3$ meses con una mediana de 11,5 meses. No se observaron diferencias significativas ($p=0,18$) en función del tipo de recurrencia entre los pacientes con recurrencia local-ganglionar y los pacientes con recurrencia a distancia, como se puede observar en la tabla XXVIII.

Tabla XXVIII: RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO HASTA LA RECURRENCIA Y LA LOCALIZACIÓN DE LA MISMA

Recurrencia	N	Media	D.S.	Mediana
Local-Ganglionar	10	28	40,7	12
A distancia	15	11,6	8,7	10
Ambas	17	22,9	23,5	16

El 84% de los pacientes presentó la recurrencia en los 3 primeros años y el 93% en los 5 años después de la cirugía.

4.12 Relación entre la recurrencia y las variables clínicas y patológicas.

Kaplan-Meier

4.12.1 Variables sin relación con la recurrencia

En las siguientes variables no se han observado diferencias significativas en cuanto a la recurrencia (tabla XXIX):

Tabla XXIX: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS SIN RELACIÓN CON LA RECURRENCIA

Variable	Log-rank (p)
Edad	0,12
Obesidad	0,47
Índice de Charlson	0,69
Hematuria	0,59
Dolor lumbar	0,52
Síndrome Constitucional	0,20
Localización	0,38
Hidronefrosis	0,38
Dolor lumbar	0,52
Hematuria	0,23
Síndrome Constitucional	0,20
Grado tumoral vejiga	0,76
Estadio tumor vesical previo	0,41
Demora en la cirugía	0,94
Realización de Linfadenectomía	0,13
Tamaño tumoral (mm.)	0,13
Ca. "in situ"	0,42
Multifocalidad	0,21
Necrosis tumoral	0,27

4.12.2 Variables relacionadas con la recurrencia

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 75,3% para los pacientes varones y del 52,3% para las mujeres ($p=0,03$), como se puede observar en el gráfico 5.

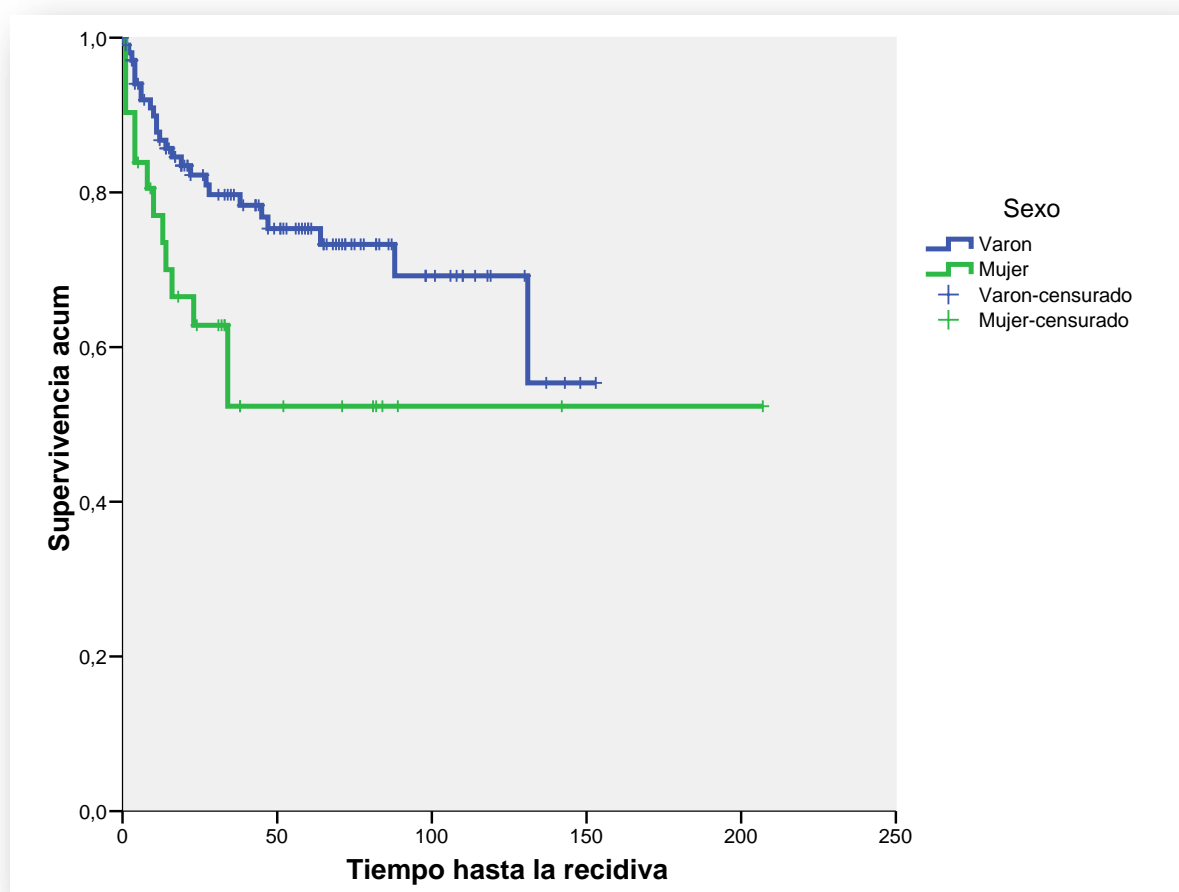


Gráfico 5 – Relación entre la variable sexo y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 76,1% para los pacientes sin afectación ganglionar en la TAC (cN0), frente al 23,3% para los cN1 y del 25% para los cN2 ($p<0,001$), como se puede observar en el gráfico 6.

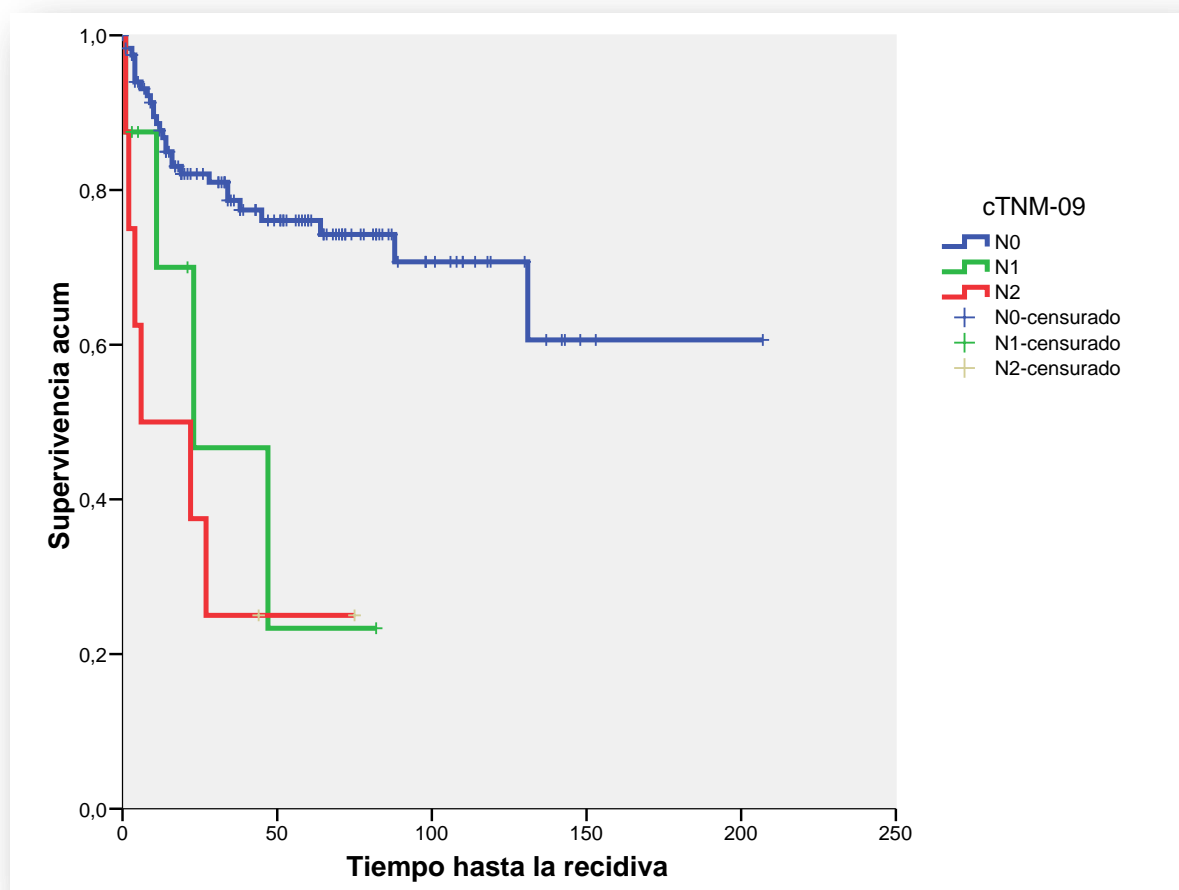


Gráfico 6 – Relación entre la variable cN y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 71% para los pacientes sin metástasis a distancia en la TAC (cM0), frente al 33,3% para los cM1 ($p=0,04$), como se puede observar en el gráfico 7.

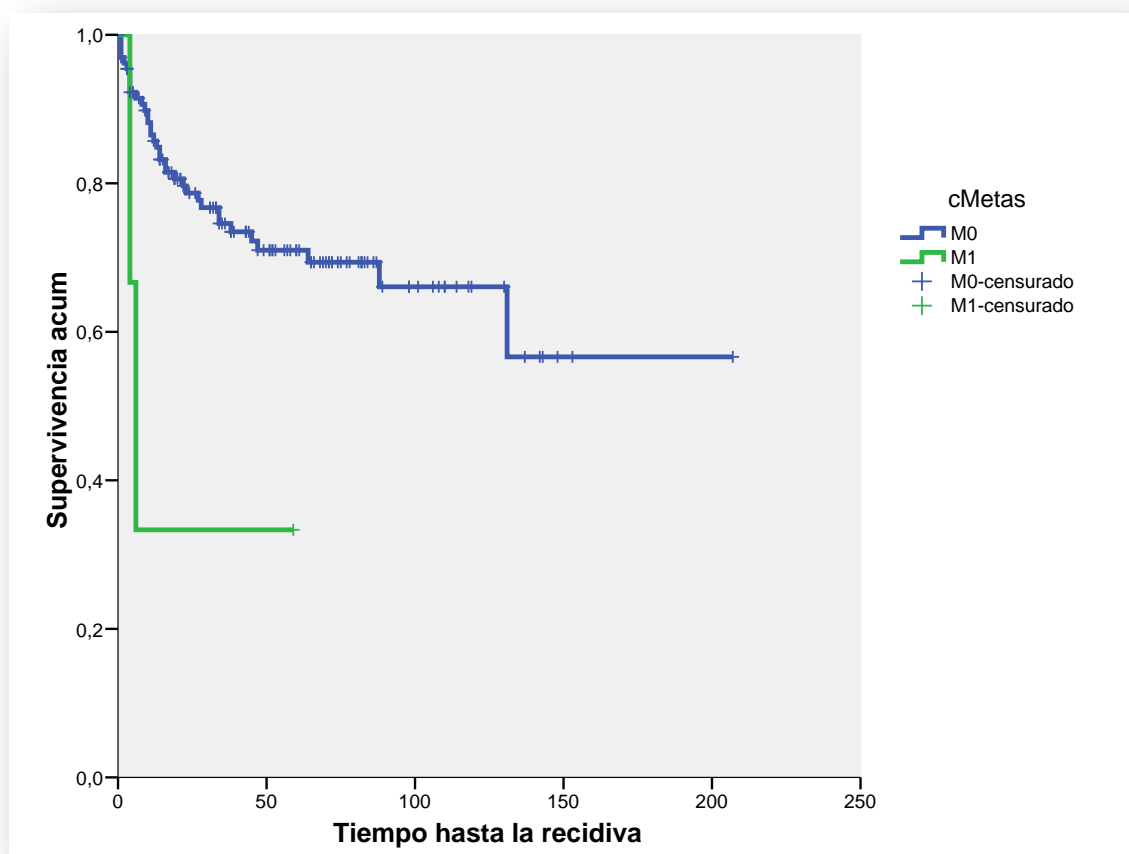


Gráfico 7 – Relación entre la variable cM y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 76,3% para los pacientes sin antecedentes de tumor vesical, frente al 56,3% para los que si tenían antecedentes o el tumor se diagnosticó en el mismo momento que el TTUS ($p=0,03$), como se puede observar en el gráfico 8.

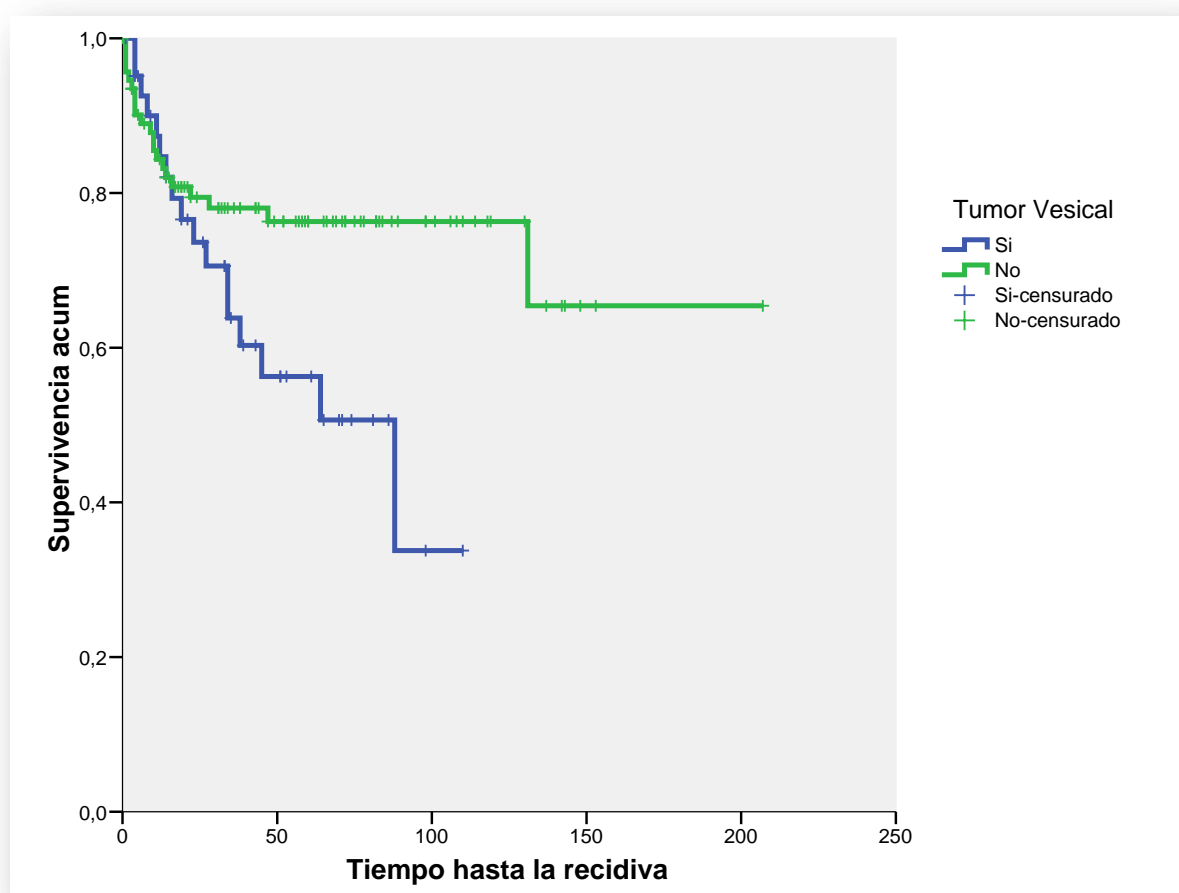


Gráfico 8 – Relación entre la variable no antecedentes de tumor vesical y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 71,9% para los pacientes tratados con nefroureterectomía total, frente al 56,3% de los tratados con nefroureterectomía parcial y del 72,7% para los tratados con ureterectomía parcial ($p=0,08$). Al comparar exclusivamente ambos tipos de nefroureterectomía sí se observó una diferencia significativa a favor de la total ($p=0,02$), como se puede observar en el gráfico 9.

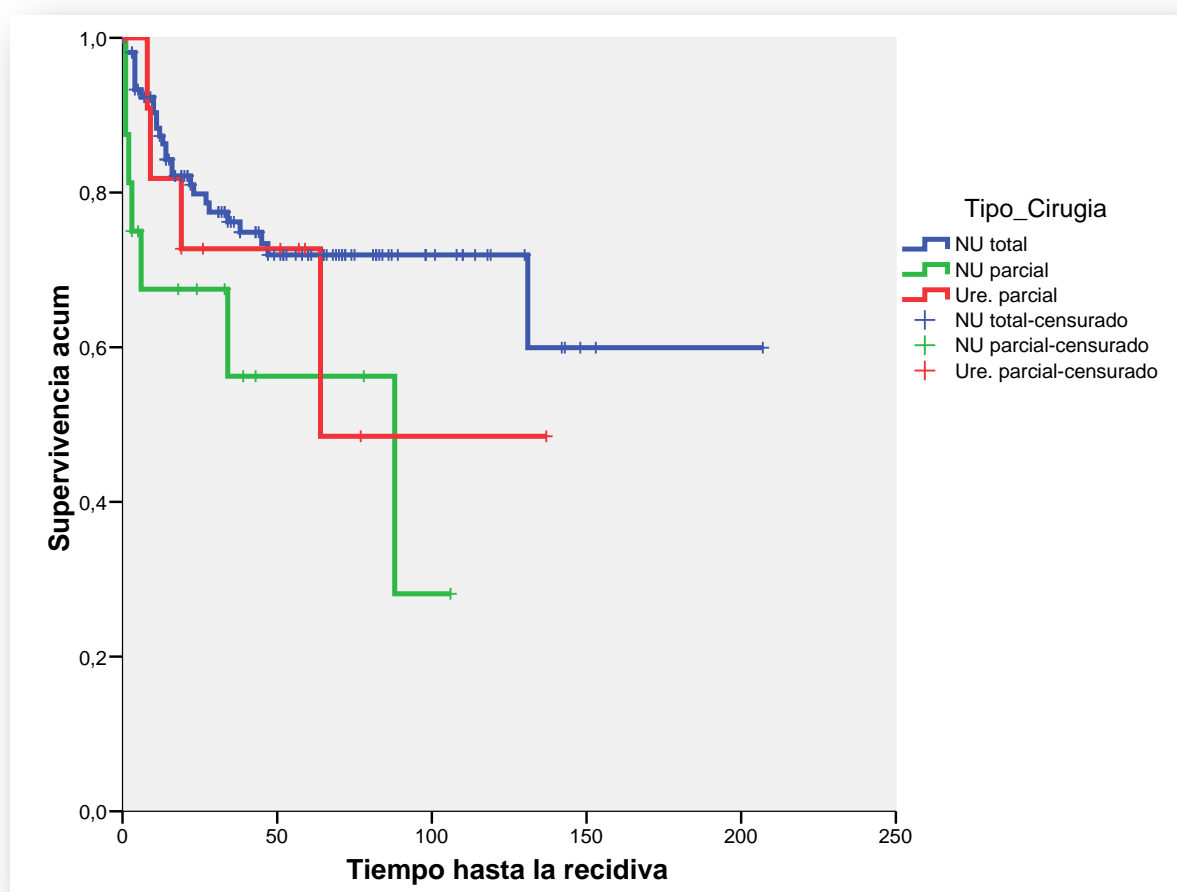


Gráfico 9 – Relación entre la variable tipo de cirugía y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 76,9% para los pacientes en los que se utilizó la vía de acceso laparoscópica frente al 62,2% en los que la vía fue abierta, observándose una tendencia hacia la significación estadística ($p=0,06$), como se puede observar en el gráfico 10.

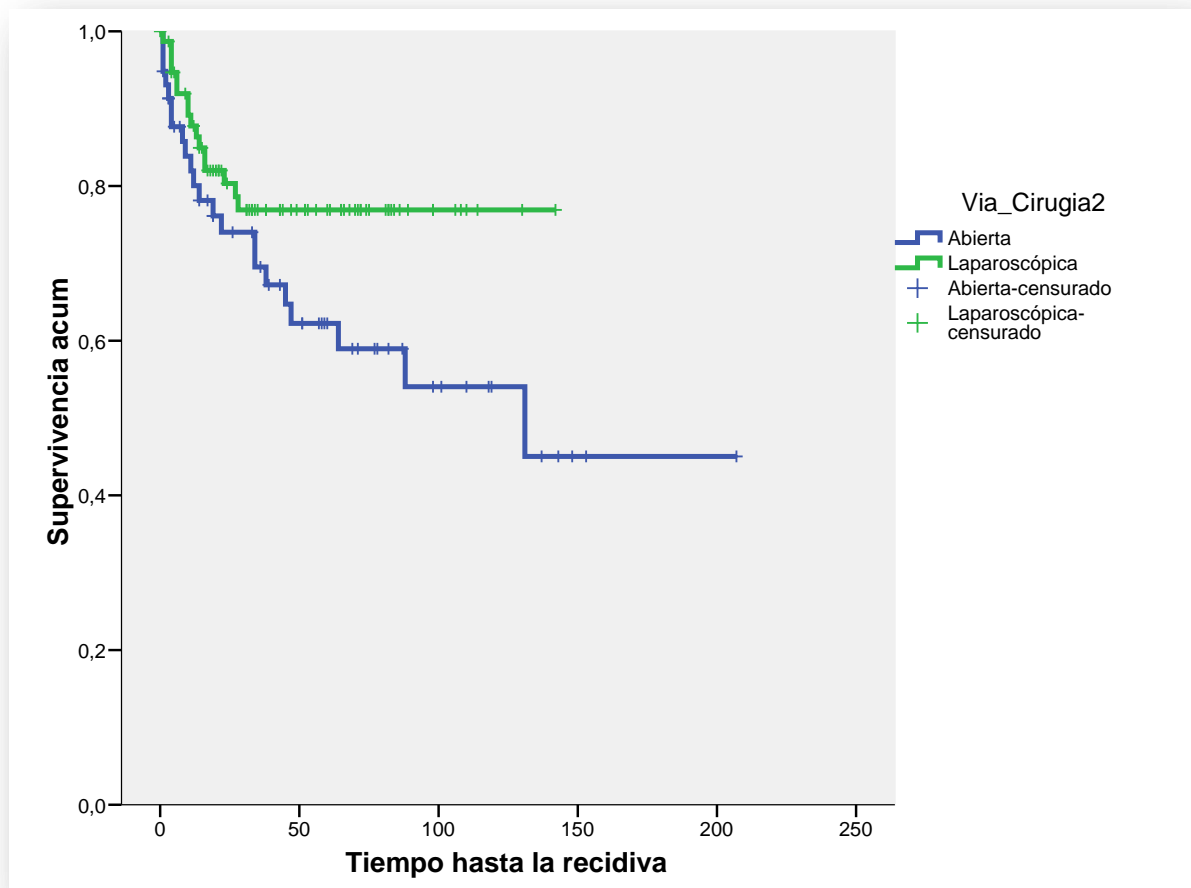


Gráfico 10 – Relación entre la variable vía de acceso quirúrgico y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 51,2% para los pacientes en los que no se resecó el rodete vesical frente al 72,2% en los que sí se extirpó el rodete vesical ($p=0,01$), no existiendo diferencias significativas según la técnica de extirpación del rodete ($p=0,98$), como se puede observar en el gráfico 11.

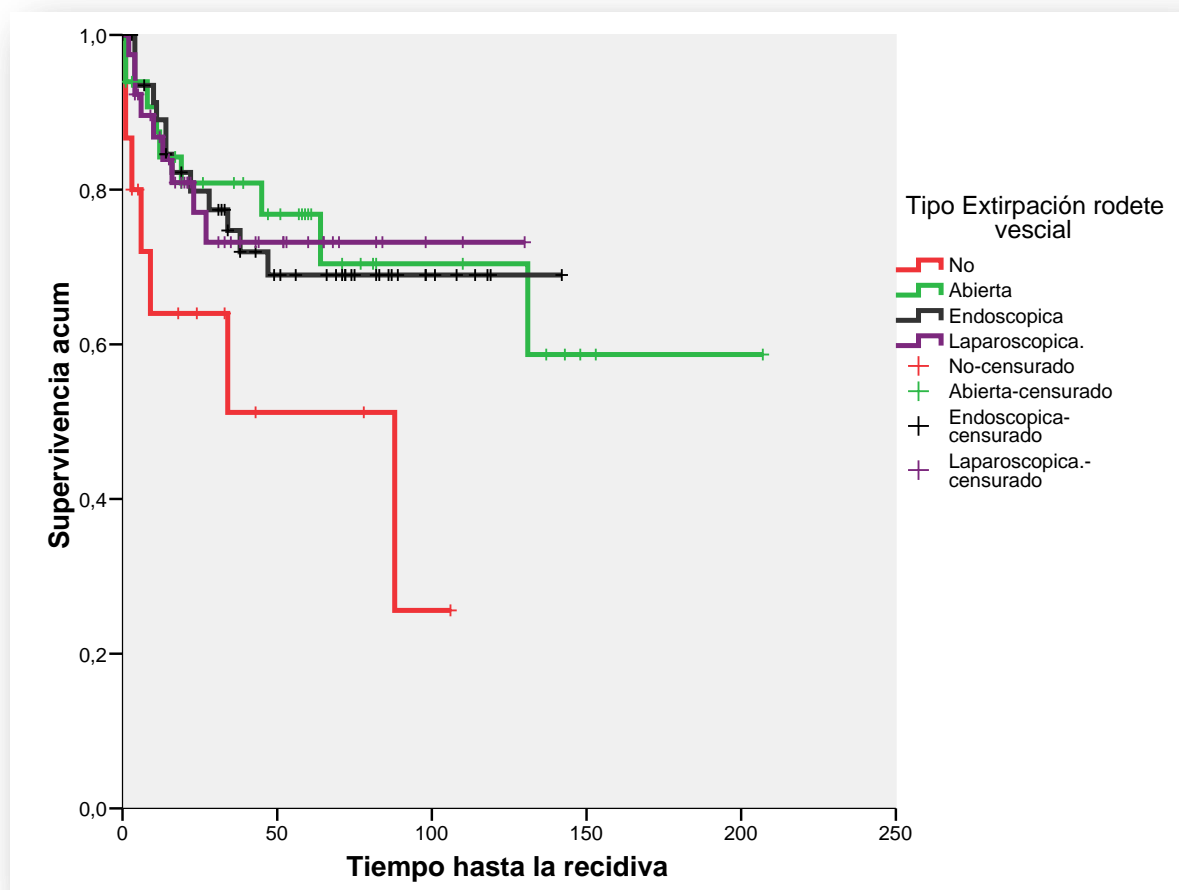


Gráfico 11 – Relación entre la variable extirpación del rodete vesical y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 79,5% para los pacientes con estadio patológico pTa-1, del 76,2% para los pT2 y del 44,4% para los pT3-4 ($p<0,001$), como se puede observar en el gráfico 12.

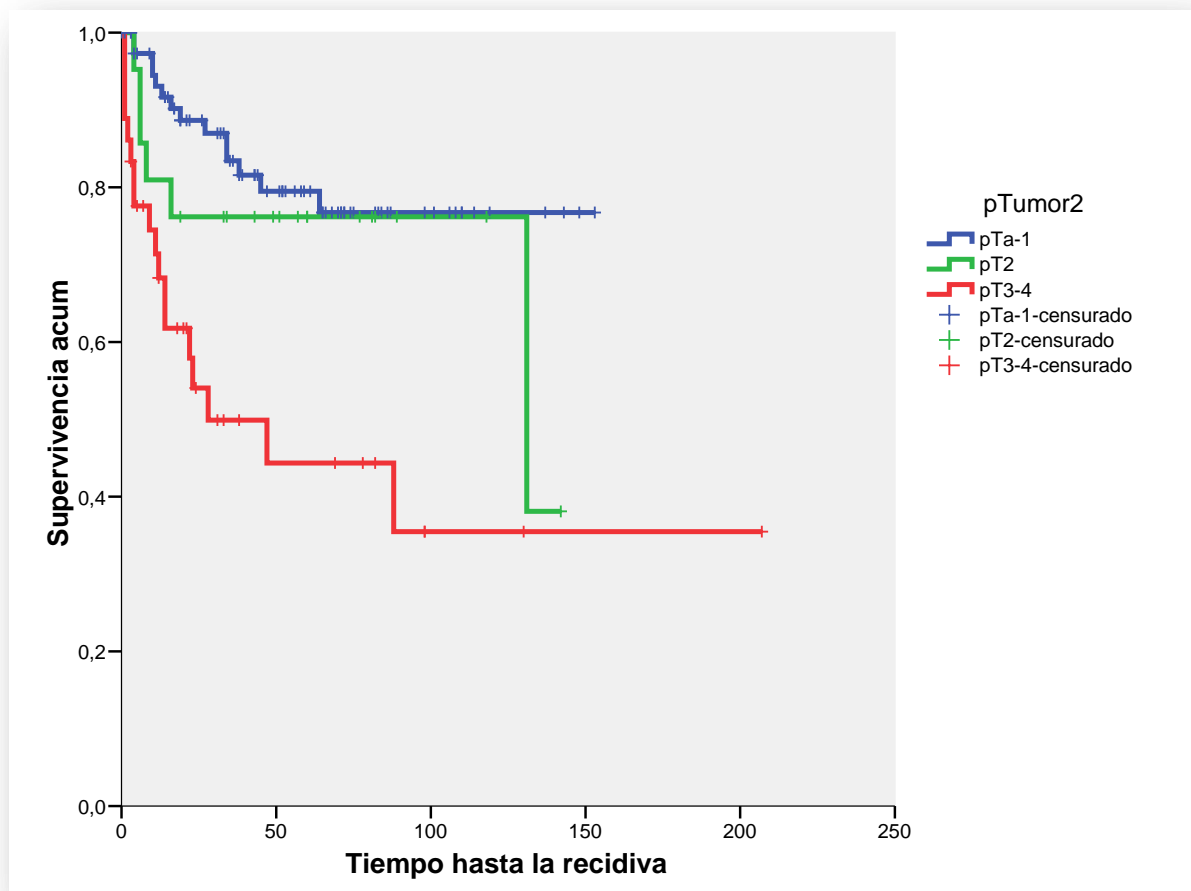


Gráfico 12 – Relación entre la variable estadio patológico y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 61,5% para los pacientes sin afectación ganglionar (pN0), del 28,6% para los que sí tenían afectación ganglionar (pN+) y del 72,3% para los que no se conocía la afectación ganglionar (pNx) ($p=0,02$). No se observaron diferencias ($p=0,44$) entre los pN0 y los pNx, como se puede observar en el gráfico 13.

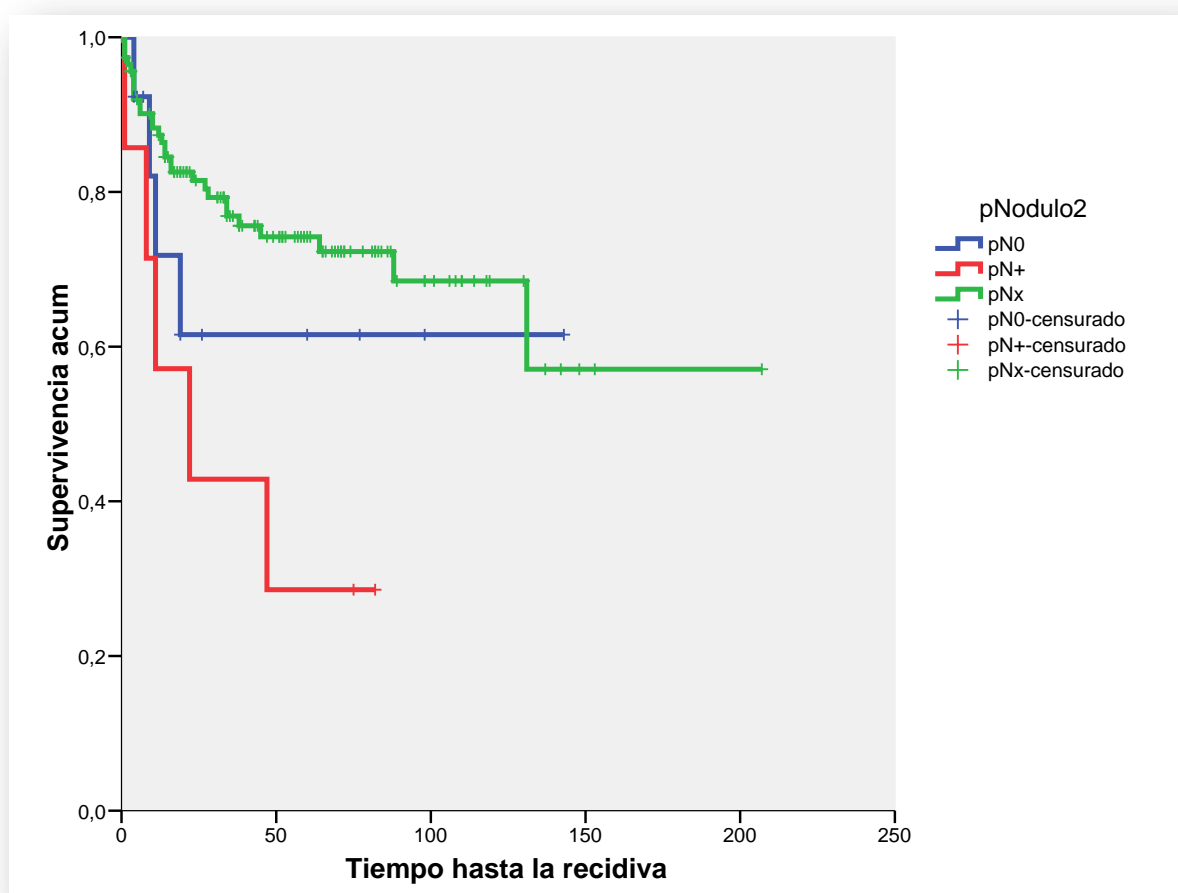


Gráfico 13 – Relación entre la variable afectación ganglionar (pN) y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 85,9% para los pacientes con un grado citológico en la pieza G2 y del 60,5% para los G3 ($p=0,001$), como se puede observar en el gráfico 14.

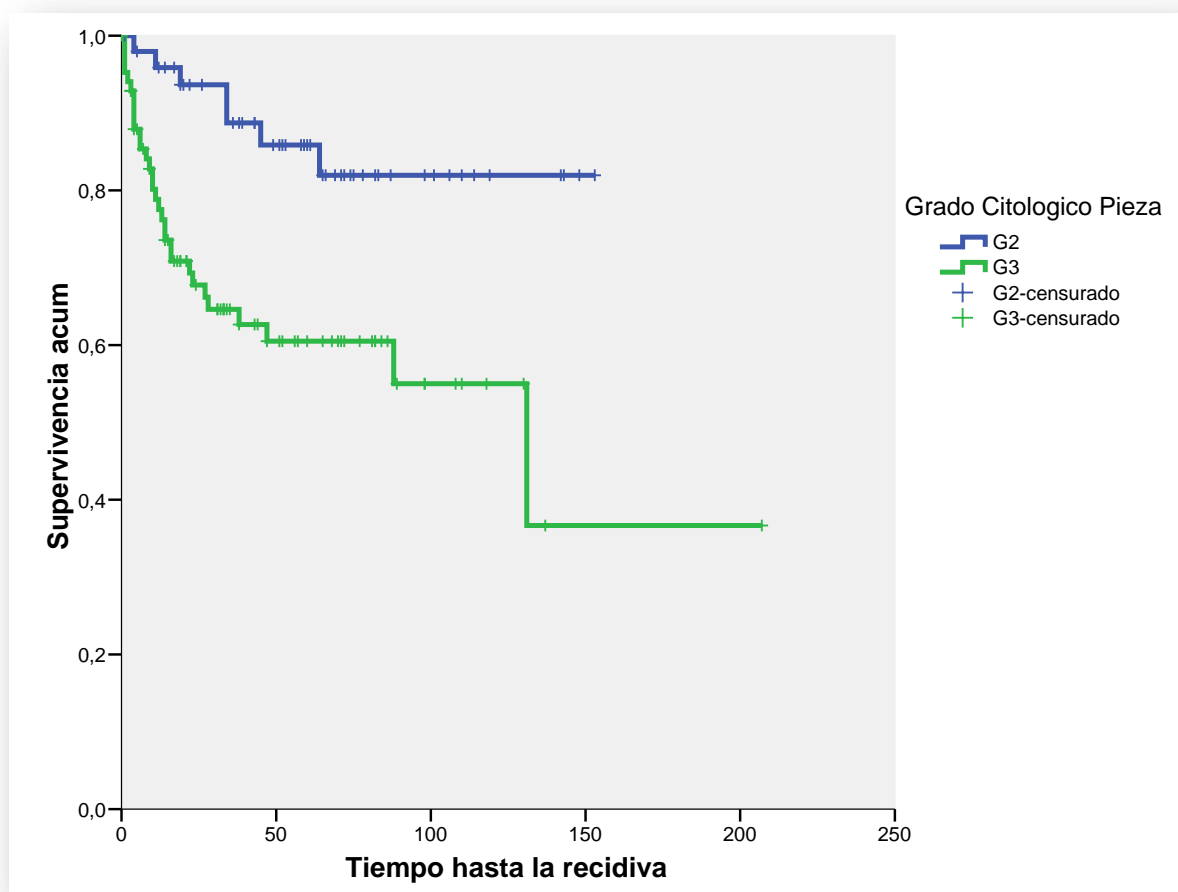


Gráfico 14 – Relación entre la variable grado citológico en la pieza y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 79,5% para los pacientes con una arquitectura tipo papilar y del 43,9% para los que tenían un crecimiento tipo sólido ($p<0,001$), como se puede observar en el gráfico 15.

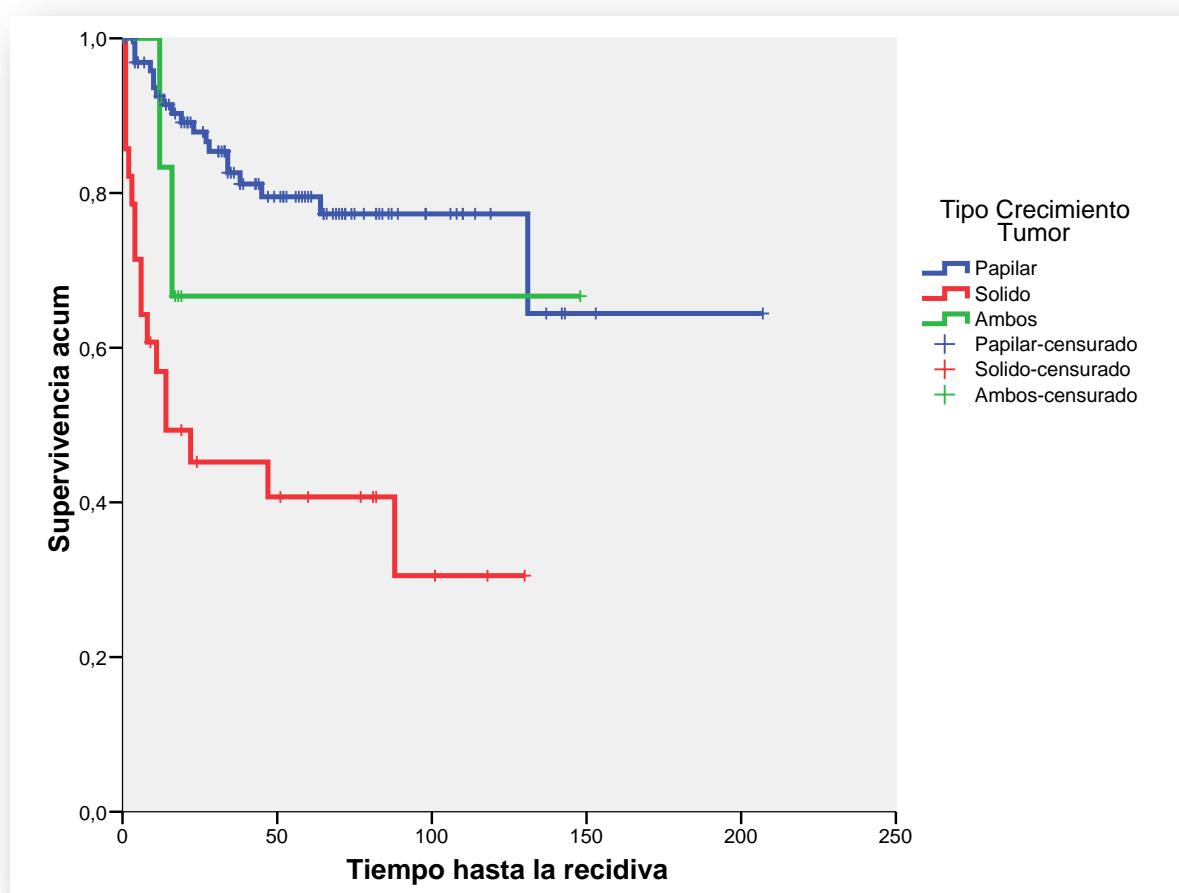


Gráfico 15 – Relación entre la variable arquitectura tumoral (tipo de crecimiento) y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 76,3% para los pacientes sin invasión linfocascular y del 39,1% para los que sí la presentaron ($p=0,001$), como se puede observar en el gráfico 16.

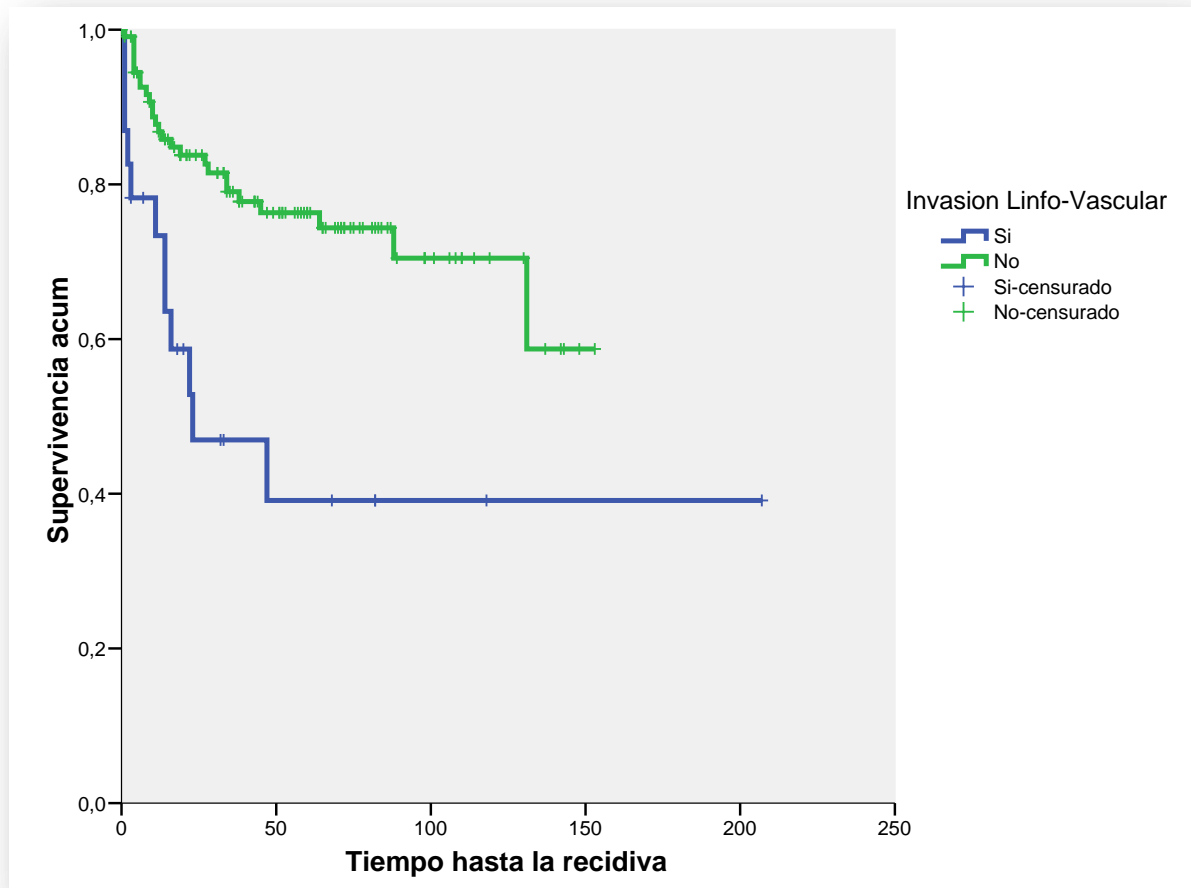


Gráfico 16 – Relación entre la variable invasión linfocascular y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 72,8% para los pacientes sin afectación de los márgenes quirúrgicos de resección y del 48,6% para los que sí lo presentaron ($p=0,04$), como se puede observar en el gráfico 17.

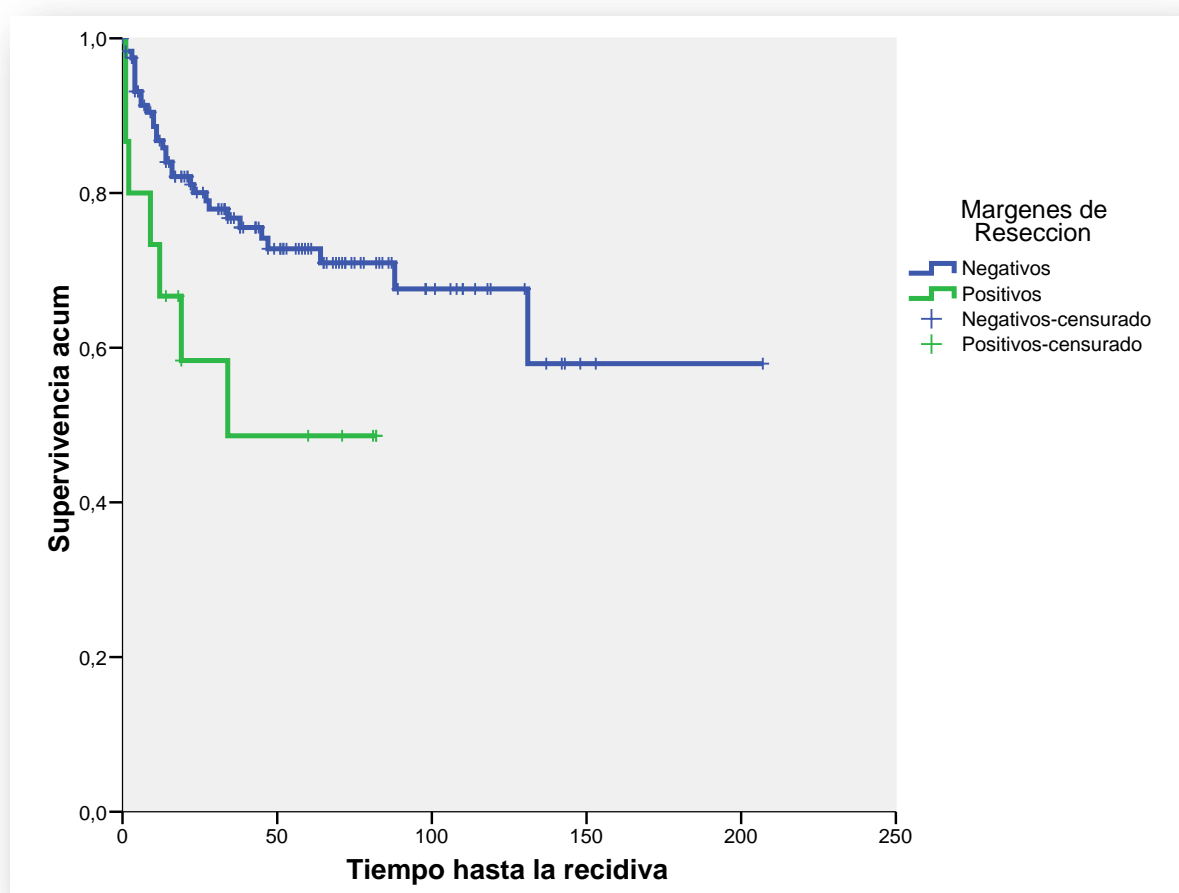


Gráfico 17 – Relación entre la variable márgenes quirúrgicos y la supervivencia libre de recurrencia.

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 73,6% para los pacientes en los que no se administró quimioterapia adyuvante y del 36,7% en los que sí se administró ($p=0,006$), como se puede observar en el gráfico 18.

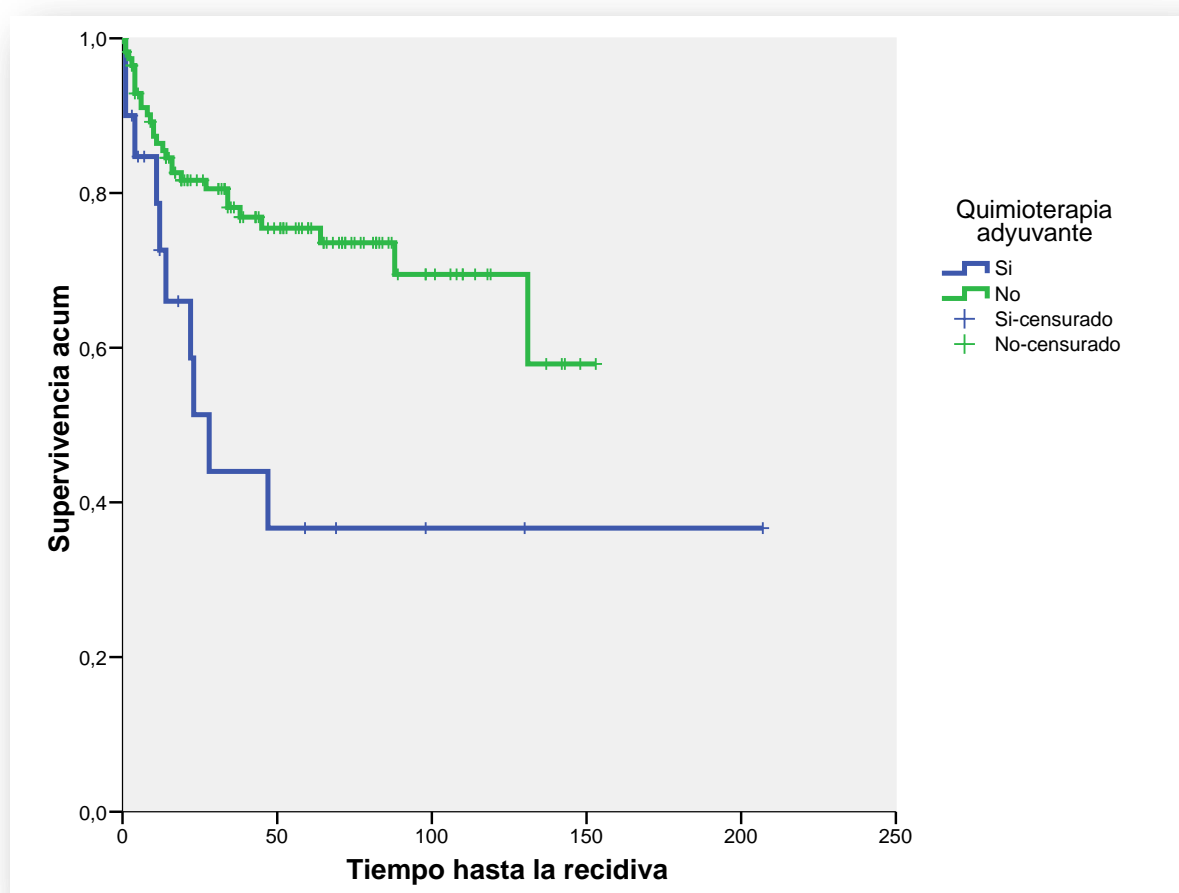


Gráfico 18 – Relación entre la variable quimioterapia adyuvante y la supervivencia libre de recurrencia.

En la tabla XXX se resumen las variables que sí tienen relación con la recurrencia.

Tabla XXX: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS QUE TIENEN RELACIÓN CON LA RECURRENCIA	
Variable	Log-rank (p)
Sexo	0,03
Tumor vesical(*)	0,03
Tipo de nefroureterectomía	0,02
Tipo resección rodete vesical	0,01
Estadio local (pT)	<0,001
Estadio ganglionar (pN)	0,02
Grado diferenciación	0,001
Tipo de crecimiento celular	<0,001
Invasión linfovascular	0,001
Afectación márgenes de resección	0,04

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

4.13 Análisis univariante. Regresión de Cox

En el análisis univariante se incluyeron todas las variables que tenían una relación significativa con la recurrencia ($p < 0,05$) y las que tuvieron una tendencia a la significación con una $p < 0,1$ (tabla XXXI).

Tabla XXXI: ANÁLISIS UNIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX			
Variable	H.R.	IC95%	P
Sexo:			0,03
• Varón	Referencia		
• Mujer	2,03	1,03-3,98	
Tabaquismo:			0,009
• No	Referencia		
• Si	0,40	0,20-0,80	

Afectación ganglionar (cN):		<0,001	
• cN0	Referencia		
• cN1	4,33	2,08-9,04	
Afectación metastásica (cM):		0,06	
• cM0	Referencia		
• cM1	3,89	0,02-16,31	
Tumor vesical(*):		0,03	
• No	Referencia		
• Si	1,98	1,03-3,80	
Tipo de cirugía:		0,03	
• Total	Referencia		
• Parcial	2,48	1,07-5,74	
Tipo de acceso quirúrgico:		0,07	
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,82	0,95-3,48	
Extirpación rodete vesical:		0,02	
• Si	Referencia		
• No	2,61	1,14-5,97	
Estadio local (pT):		0,001	
• pTa-1	Referencia		
• pT2	1,52	0,58-3,97	0,38
• pT3-4	3,88	1,92-7,84	<0,001
Estadio ganglionar (pN):		0,01	
• pN0-x	Referencia		
• pN+	3,39	1,31-8,72	
Grado de diferenciación (G):		0,003	
• G2	Referencia		
• G3	3,51	1,54-7,99	
Tipo de crecimiento tumoral:		<0,001	
• Papilar	Referencia		
• Sólido	4,09	2,16-7,76	
Invasión linfovascular:		0,001	

• No	Referencia	
• Si	3,05	1,53-6,07
Márgenes quirúrgicos:		0,04
• Negativos	Referencia	
• Positivos	2,31	1,01-5,29
Quimioterapia adyuvante:		0,008
• No	Referencia	
• Si	2,65	1,28-5,48

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

Las siguientes variables se comportaron como variables predictivas de recurrencia tumoral: sexo femenino ($p=0,03$), cN+ ($p<0,001$), tumor vesical previo o concomitante ($p=0,03$), cirugía parcial ($p=0,03$), no extirpación del rodete vesical ($p=0,02$), estadio local pT3-4 ($p<0,001$), pN+ ($p=0,01$), alto grado (G3) de diferenciación celular ($p=0,003$), crecimiento tumoral sólido ($p<0,001$), invasión linfoscavular ($0,001$), márgenes de resección positivos ($p=0,04$) y la administración de quimioterapia adyuvante ($p=0,008$). La identificación de metástasis en la TAC (cM+) ($p=0,06$) y el acceso quirúrgico abierto ($p=0,07$) presentaron una tendencia a la significación.

El hábito tabáquico en nuestros pacientes se comportó como un factor protector para la recurrencia del TTUS ($HR=0,40$). Este dato contradice toda la experiencia acumulada sobre el tabaquismo en la literatura, lo cual nos indujo a pensar que esta variable estaba mal recogida en las historias clínicas y, por lo tanto, decidimos no incluirla en el análisis multivariante.

4.14 Análisis multivariante. Regresión de cox

En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables que tenían significación estadística y las que presentaban una tendencia a la significación

con una $p < 0,1$ en el análisis univariante. En la tabla XXXII se detalla el resultado del análisis multivariante obtenido

Tabla XXXII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. MÉTODO ENTER			
Variable	H.R.	IC95%	P
Sexo:			0,30
• Varón	Referencia		
• Mujer	1,58	0,65-3,83	
Tumor vesical(*):			0,037
• No	Referencia		
• Si	2,48	1,05-5,81	
Tipo de NUR:			0,068
• Total	Referencia		
• Parcial	8,39	0,85-82,37	
Tipo extirpación rodete:			0,68
• Abierto	Referencia		
• Endoscópico	1,11	0,25-3,36	0,90
• Laparoscópico	1,60	0,71-6,17	0,17
Estadio local (pT):			0,30
• pTa-1	Referencia		
• pT2	0,92	0,18-2,64	0,58
• pT3-4	2,10	0,23-3,12	0,80
Estadio ganglionar (pN):			0,73
• pN0-x	Referencia		
• pN+	1,29	0,28-5,89	
Grado de diferenciación (G):			0,06
• G2	Referencia		
• G3	3,37	0,92-12,28	
Tipo de crecimiento tumoral:			0,005
• Papilar	Referencia		
• Sólido	3,86	1,49-10,01	

Invasión linfo-vascular:		0,68	
• No	Referencia		
• Si	0,76	0,34-3,94	
Márgenes quirúrgicos:		0,78	
• Negativos	Referencia		
• Positivos	0,81	0,18-3,66	

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

Para depurar el modelo pronóstico se ha utilizado el método atrás condicional, en donde el programa suprime progresivamente la variable con menor influencia en el modelo, al llegar al 8º paso el modelo resultante se puede observar en la tabla XXXIII:

Tabla XXXIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. MÉTODO ATRÁS CONDICIONAL 8 PASOS			
Variable	H.R.	IC95%	P
Tumor vesical(*):		0,076	
• No	Referencia		
• Si	1,87	0,93-3,75	
Tipo de crecimiento tumoral:		<0,001	
• Papilar	Referencia		
• Sólido	3,42	1,28-9,14	
Grado:		0,014	
• G2	Referencia		
• G3	2,83	1,24-6,67	

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

El crecimiento tumoral sólido ($p < 0,001$) y el grado citológico G3 ($p = 0,014$) se comportaron como factores predictores independientes de recurrencia. La

existencia de tumor vesical previo o concomitante presentó una importante tendencia a la significación estadística ($p=0,076$).

4.15 Tratamiento después de la recurrencia

De los 48 pacientes con recurrencia en 30 (62,5%) casos solo se realizó tratamiento paliativo, se llevó a cabo tratamiento con quimioterapia en 15 (31,2%) pacientes, resección local en 2 (4,2%), nefroureterectomía total en 3 (6,25%) y ureterectomía en 1 (2,1%).

La supervivencia media post-recurrencia fue de $9,6 \pm 10,5$ meses (1-36) con una mediana de 5 meses. La supervivencia después de recidiva local-ganglionar ($11 \pm 7,4$, mediana de 10 meses) fue mayor ($p=0,08$) que en las otras presentaciones existiendo tendencia a la significación estadística: a distancia ($9 \pm 10,2$ con una mediana de 5,5 meses) o ambas ($9,7 \pm 12$ con una mediana de 4 meses).

4.16 Análisis de la supervivencia

4.16.1 Supervivencia hasta la recidiva

La estimación de la supervivencia libre de recurrencia de la serie fue del 72,5% a los 3 años, del 68,8% a los 5 años y del 63,9% a los 10 años, como se puede observar en el gráfico 19.

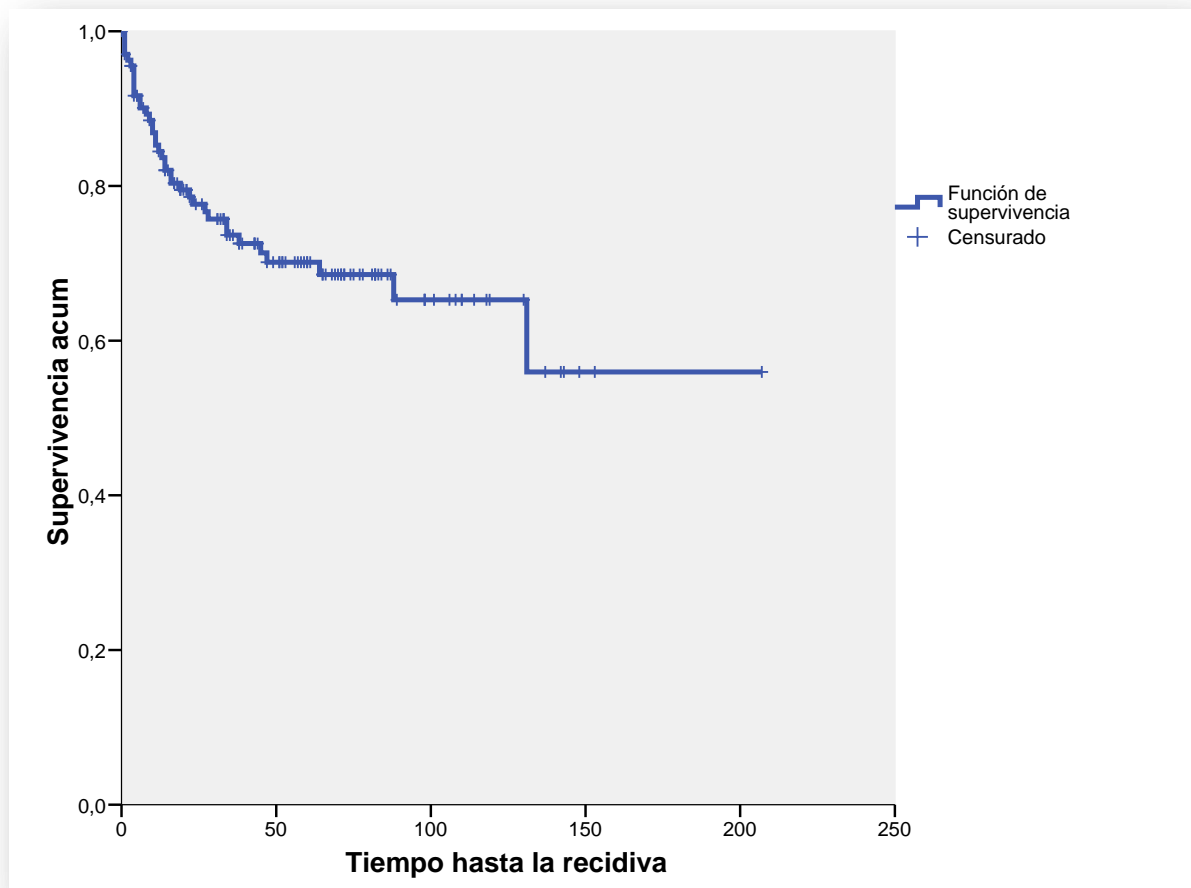


Gráfico 19 – Supervivencia libre de recurrencia de la serie.

4.16.2 Supervivencia global

La estimación de la supervivencia global de la serie fue del 74,1% a los 3 años, del 63,1% a los 5 años y del 45,8% a los 10 años, como se puede observar en el gráfico 20.

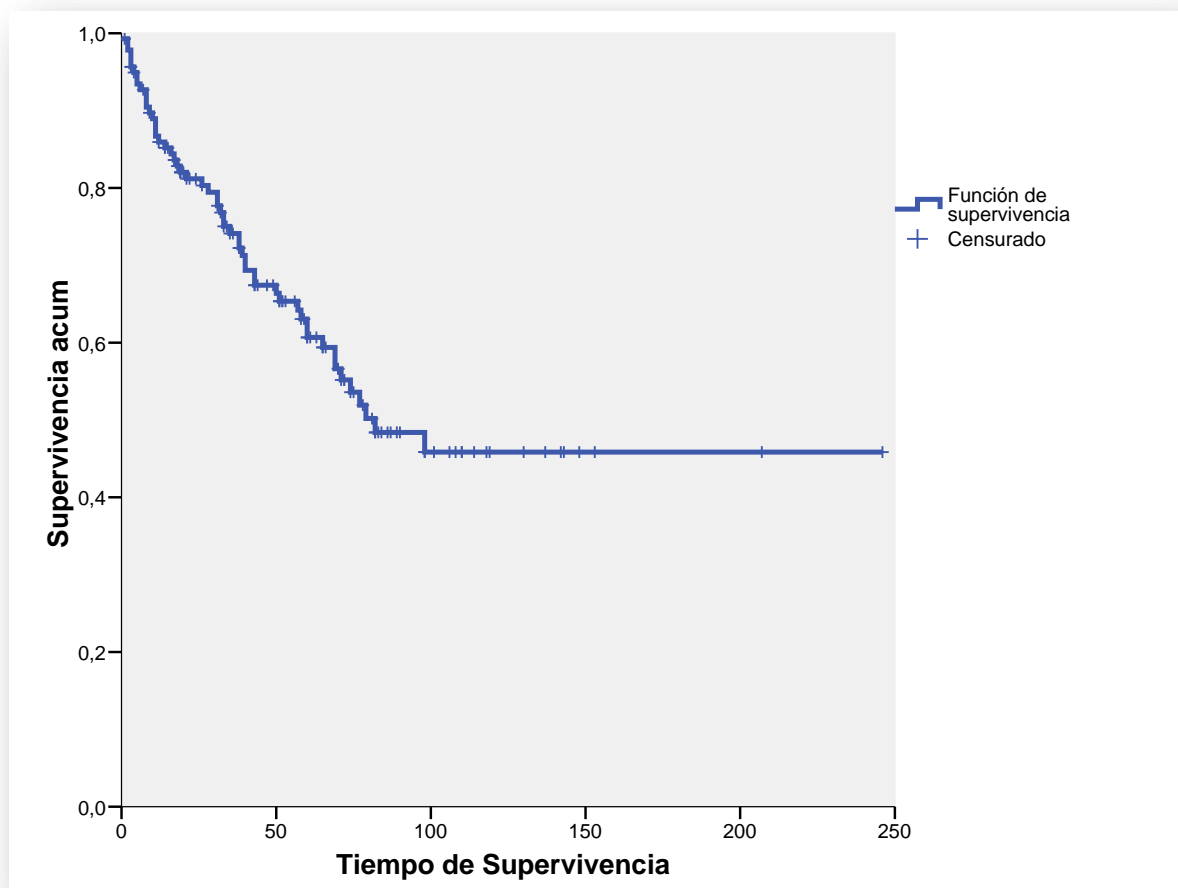


Gráfico 20 – Supervivencia global de la serie.

4.16.3 Supervivencia cáncer-específica

La supervivencia cáncer-específica fue del 79,8% a los 3 años, del 69,6% a los 5 años y del 60,8% a los 10 años, como se puede observar en el gráfico 21.

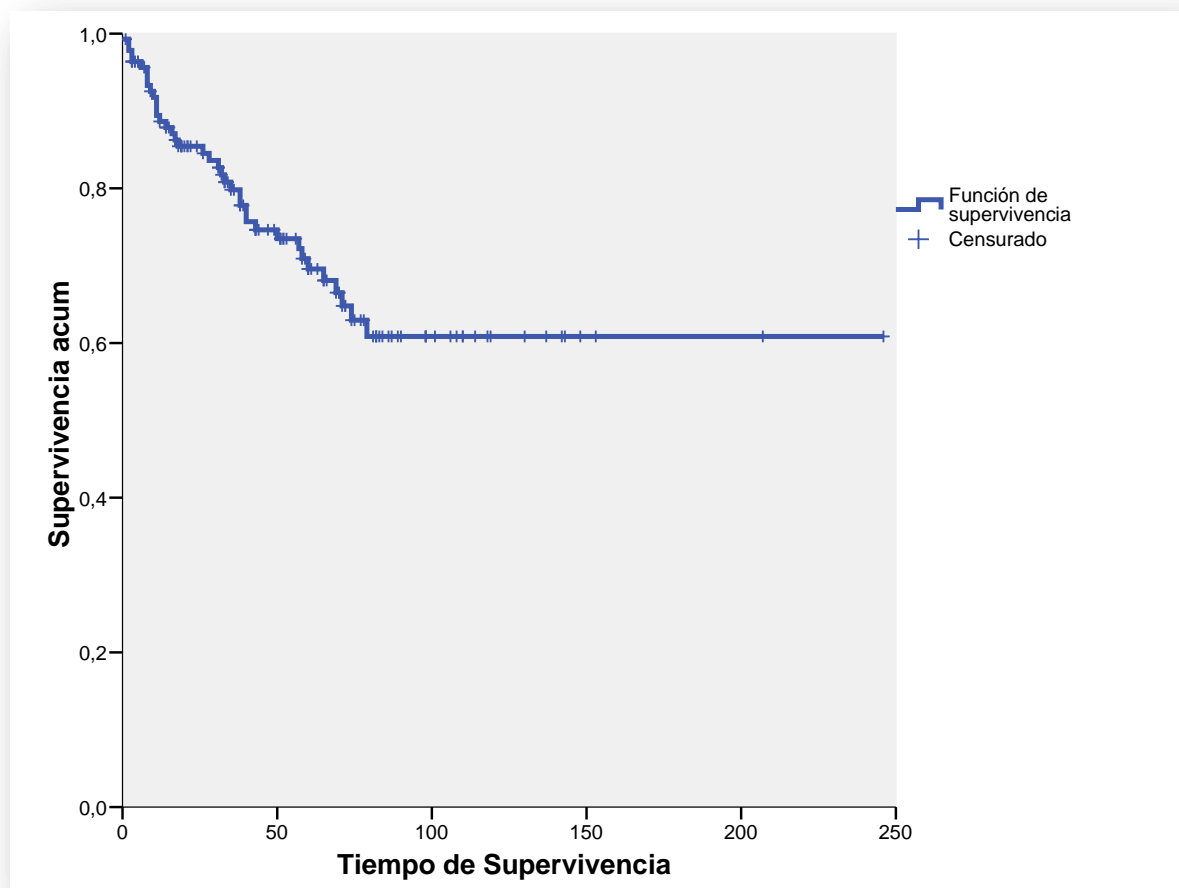


Gráfico 21 – Supervivencia cáncer-específica de la serie.

4.16.4 Relación entre la mortalidad cáncer-específica y las variables clínicas y patológicas

4.16.4.1 Variables sin relación con la mortalidad cáncer-específica

En la tabla XXXIV se relacionan las variables que no tienen relación en el análisis univariante (regresión de Cox) con la mortalidad cáncer-específica:

Tabla XXXIV: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS SIN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD CÁNCER-ESPECÍFICA	
Variable	Log-rank (p)
Obesidad	0,84
Índice de Charlson	0,28
Hematuria	0,59
Dolor lumbar	0,52
Síndrome Constitucional	0,20
Localización	0,44
Dolor lumbar	0,92
Hematuria	0,68
Síndrome Constitucional	0,95
Grado tumoral vejiga	0,91
Estadio tumor vesical previo	0,98
Demora en la cirugía	0,76
Tipo resección rodete vesical	0,74
Realización de Linfadenectomía	0,55
Afectación márgenes de resección	0,38
Ca. “in situ”	0,82
Multifocalidad	0,12
Necrosis tumoral	0,31

4.16.4.2 Variables relacionadas con la mortalidad cáncer-específica

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 76,7% para los pacientes varones y del 46,3% para las mujeres ($p=0,01$), como se puede observar en el gráfico 22.

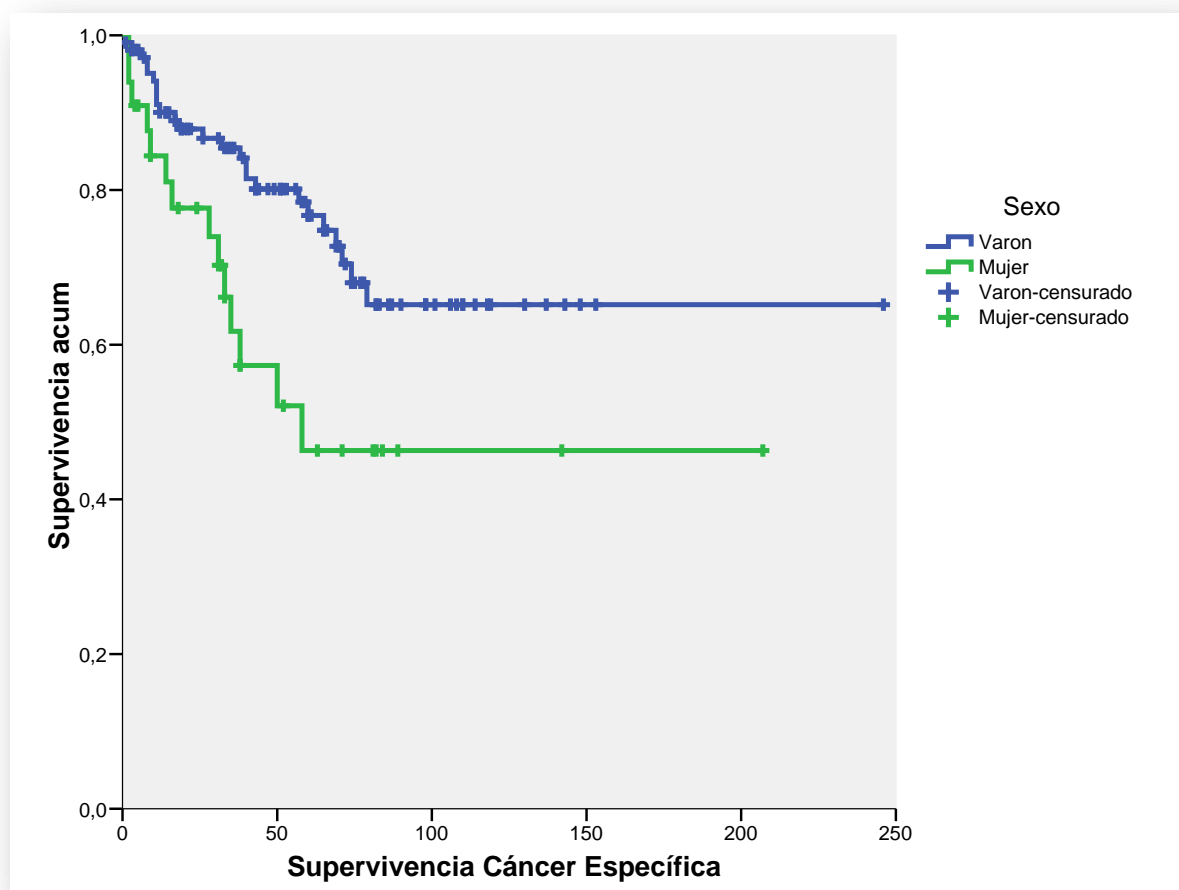


Gráfico 22 – Relación entre la variable sexo y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 79,2% para los pacientes sin hidronefrosis y del 46,3% cuando existía hidronefrosis ($p=0,06$), como se puede observar en el gráfico 23.

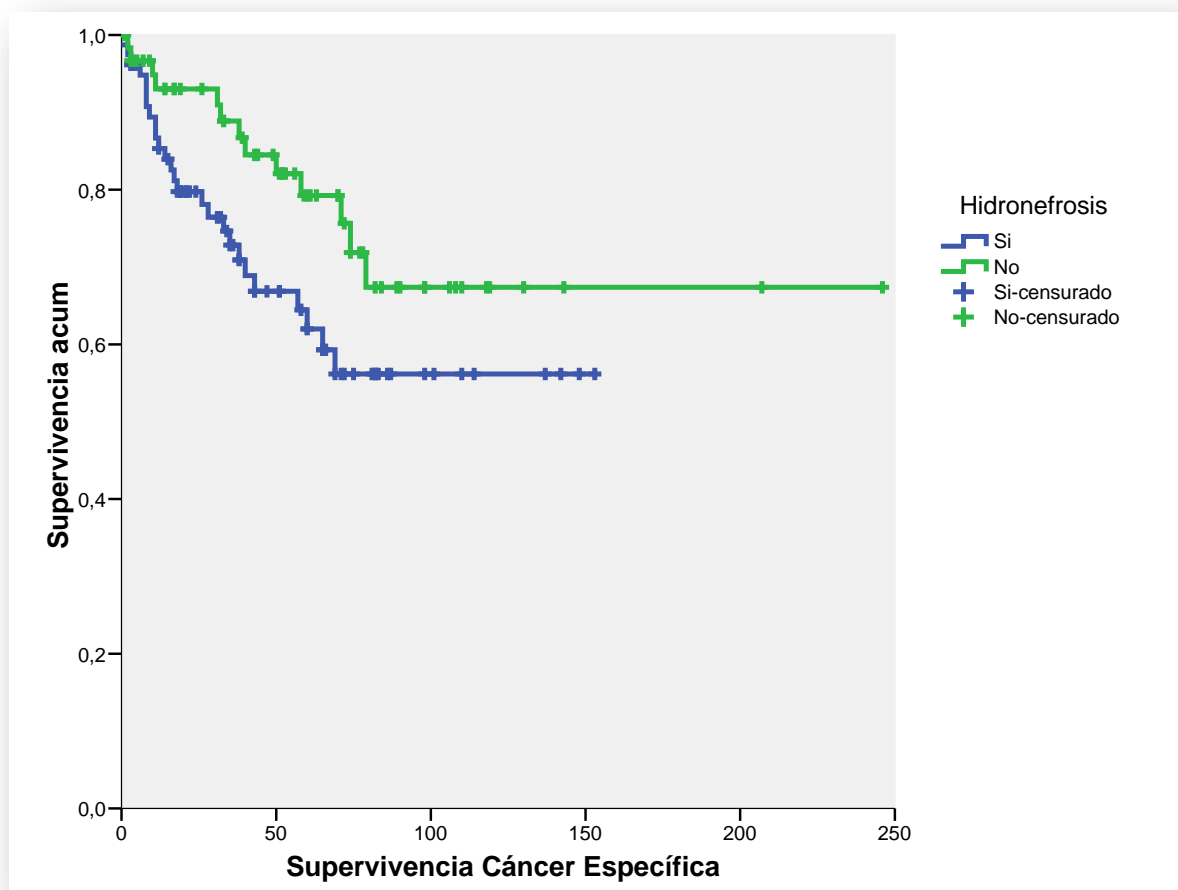


Gráfico 23 – Relación entre la variable hidronefrosis y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 55,6% para los pacientes con tumor vesical previo o sincrónico y del 75,4% cuando no existía tumor vesical previo o sincrónico ($p=0,06$), como se puede observar en el gráfico 24.

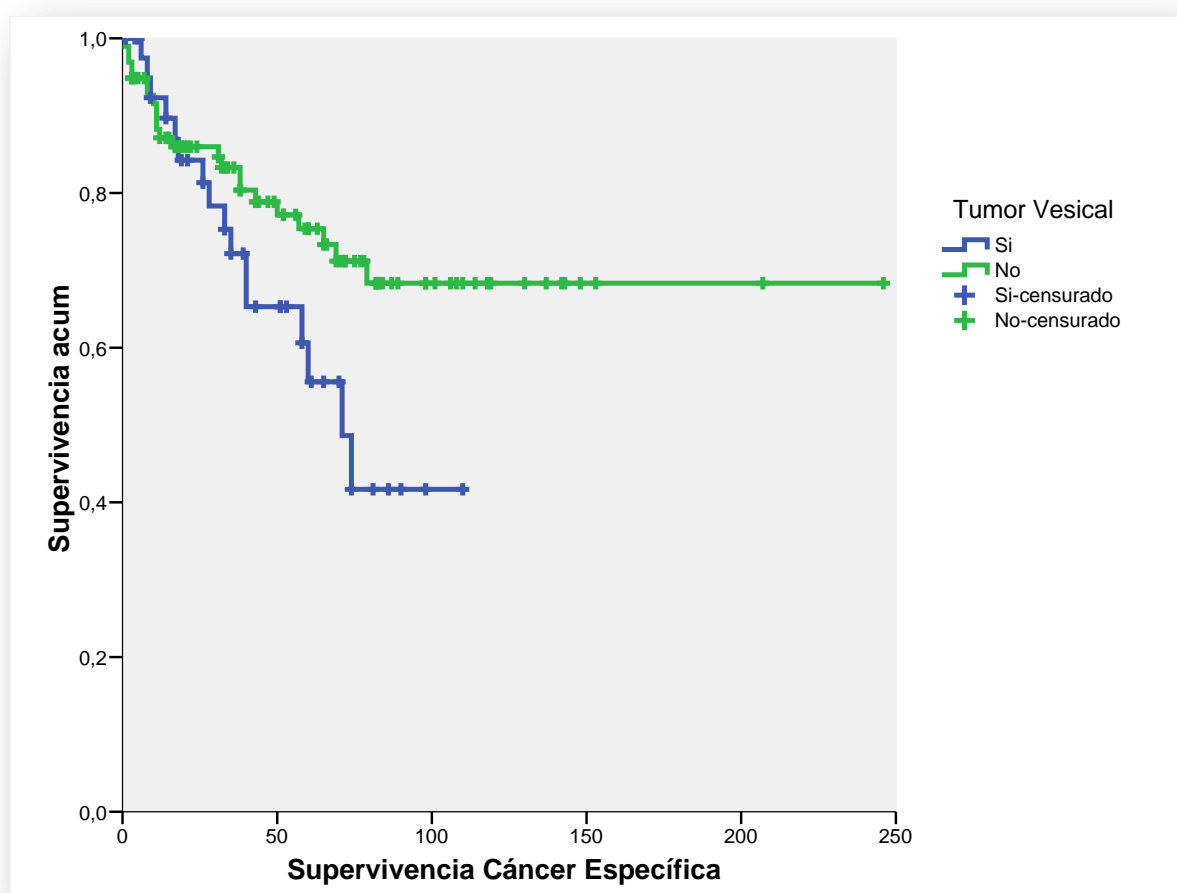


Gráfico 24 – Relación entre la variable tumor vesical previo o sincrónico y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 73,1% para los pacientes en los que se realizó nefroureterectomía total y del 45,6% cuando la nefroureterectomía fue parcial ($p=0,03$), como se puede observar en el gráfico 25.

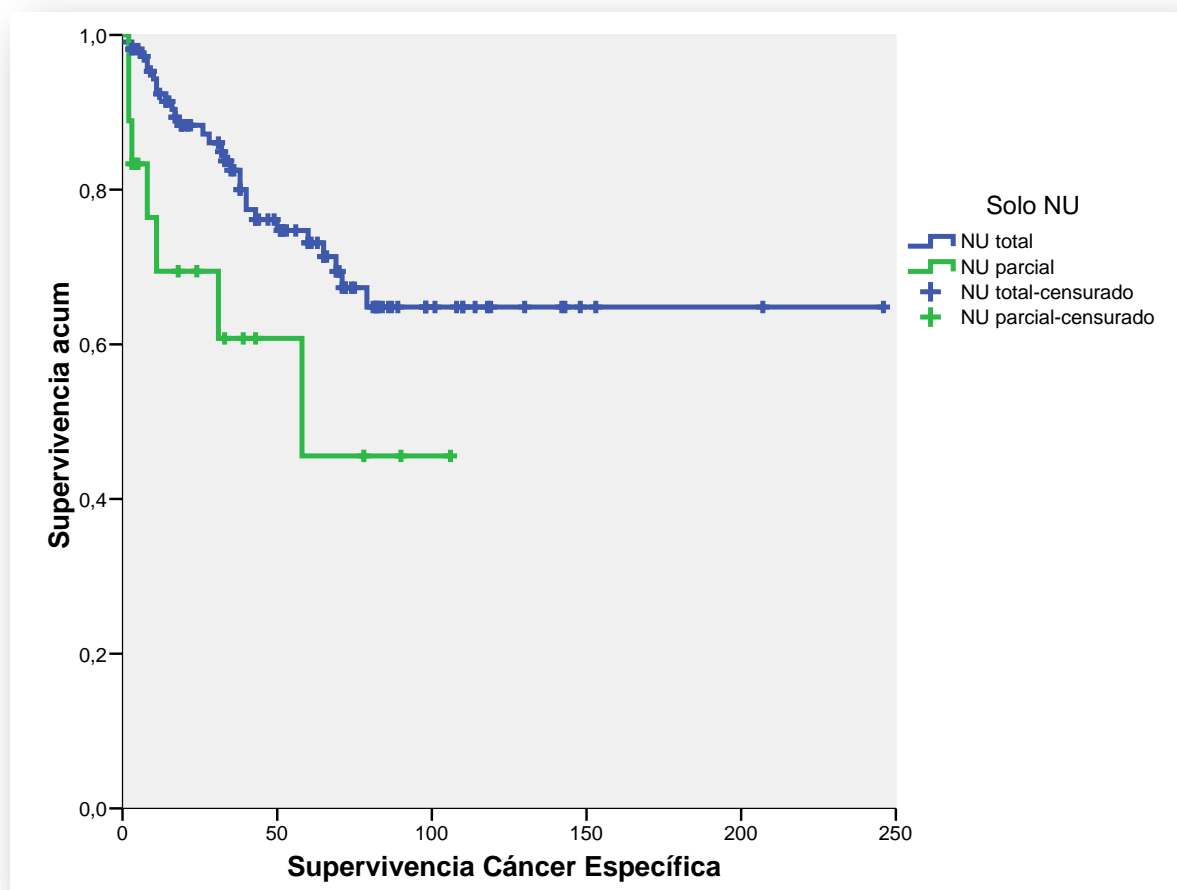


Gráfico 25 – Relación entre la variable tipo de nefroureterectomía y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 82,6% para los pacientes con estadio pTa-1, del 68,6% para los estadios pT2 y del 44,2% cuando el estadio fue pT3-4 ($p < 0,001$), como se puede observar en el gráfico 26.

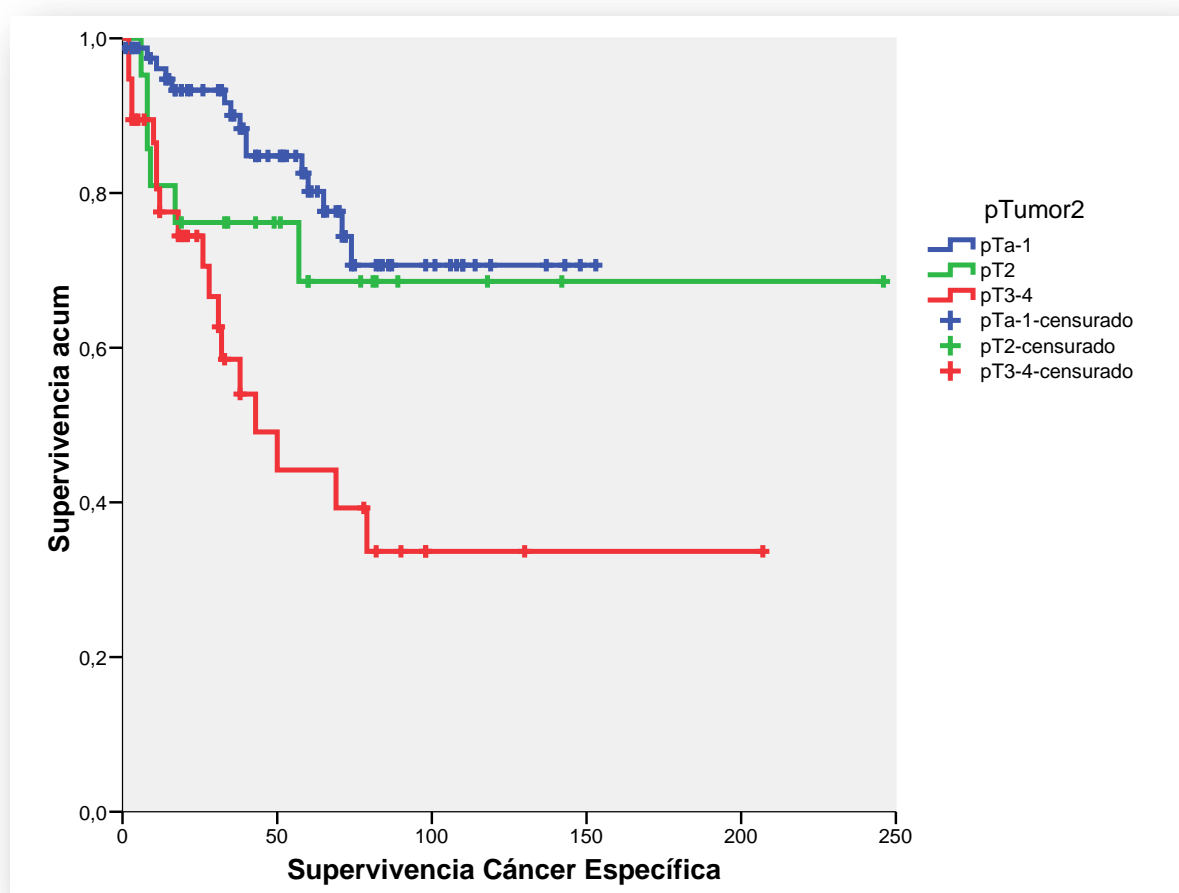


Gráfico 26 – Relación entre la variable estadio patológico (pT) y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 70,1% para los pacientes con estadio pN0, del 72,8% para los estadios pNx y del 42,9% cuando el estadio fue pN+ ($p=0,06$), como se puede observar en el gráfico 27.

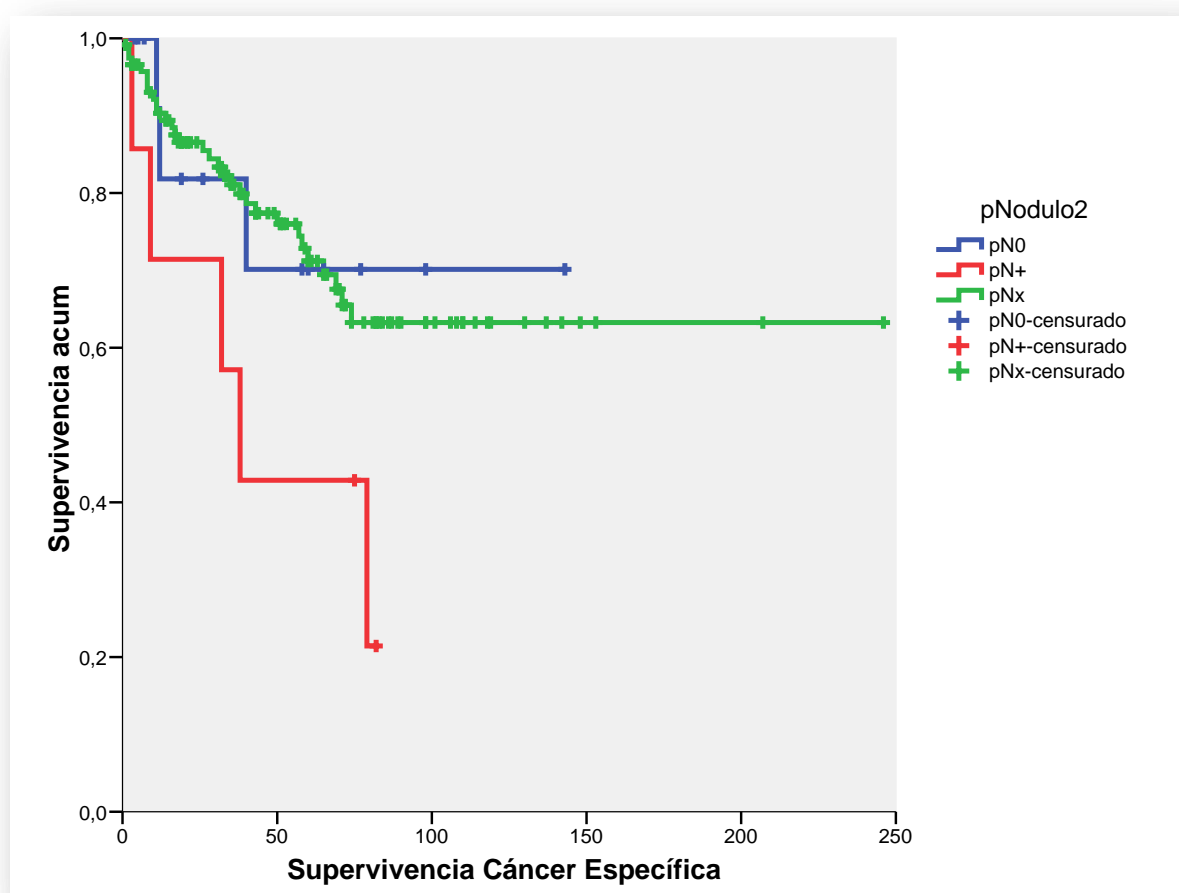


Gráfico 27 – Relación entre la variable estadio patológico (pN) y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 87,8% para los pacientes con un grado citológico G2 y del 59,8% cuando el grado citológico fue G3 ($p=0,005$), como se puede observar en el gráfico 28.

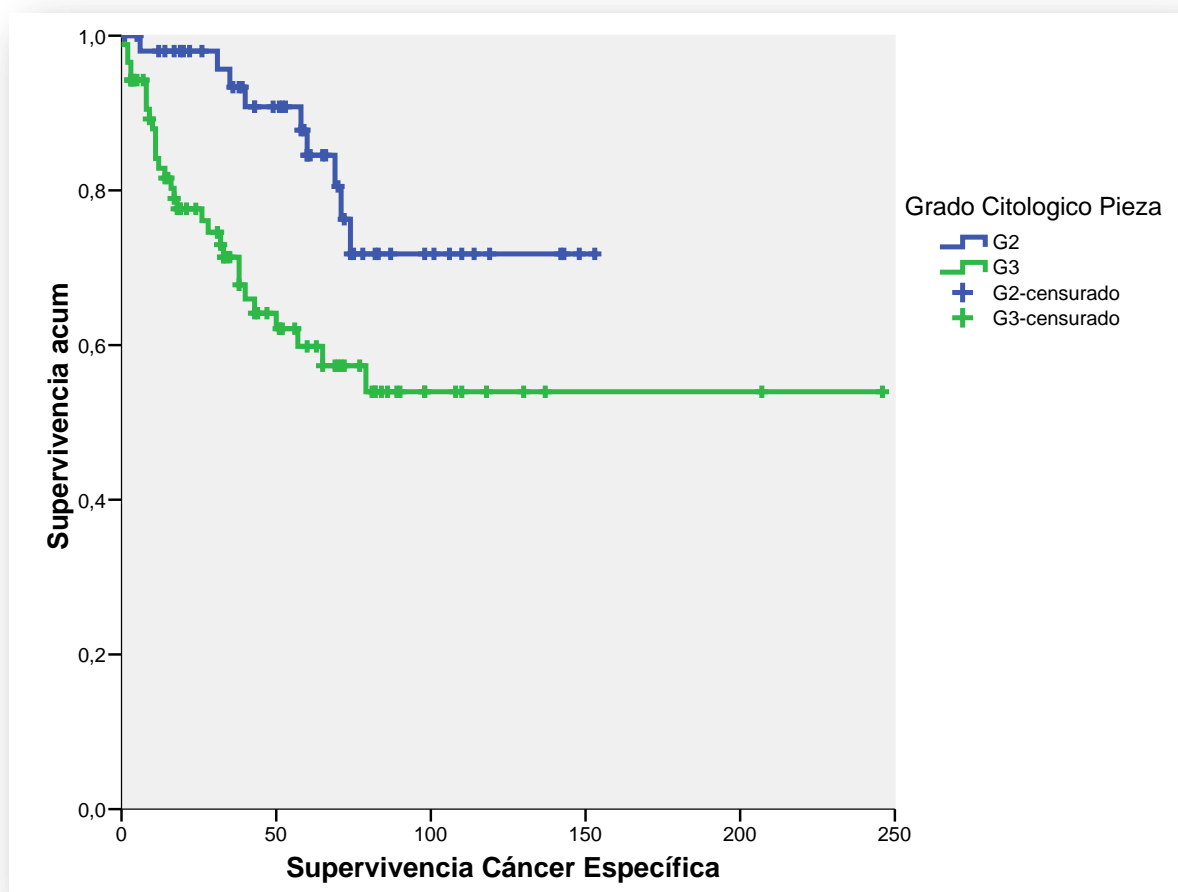


Gráfico 28 – Relación entre la variable grado citológico en la pieza y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 77% para los pacientes con arquitectura tumoral tipo papilar y del 47,2% cuando el tipo de crecimiento tumoral fue sólido ($p=0,001$), como se puede observar en el gráfico 29.

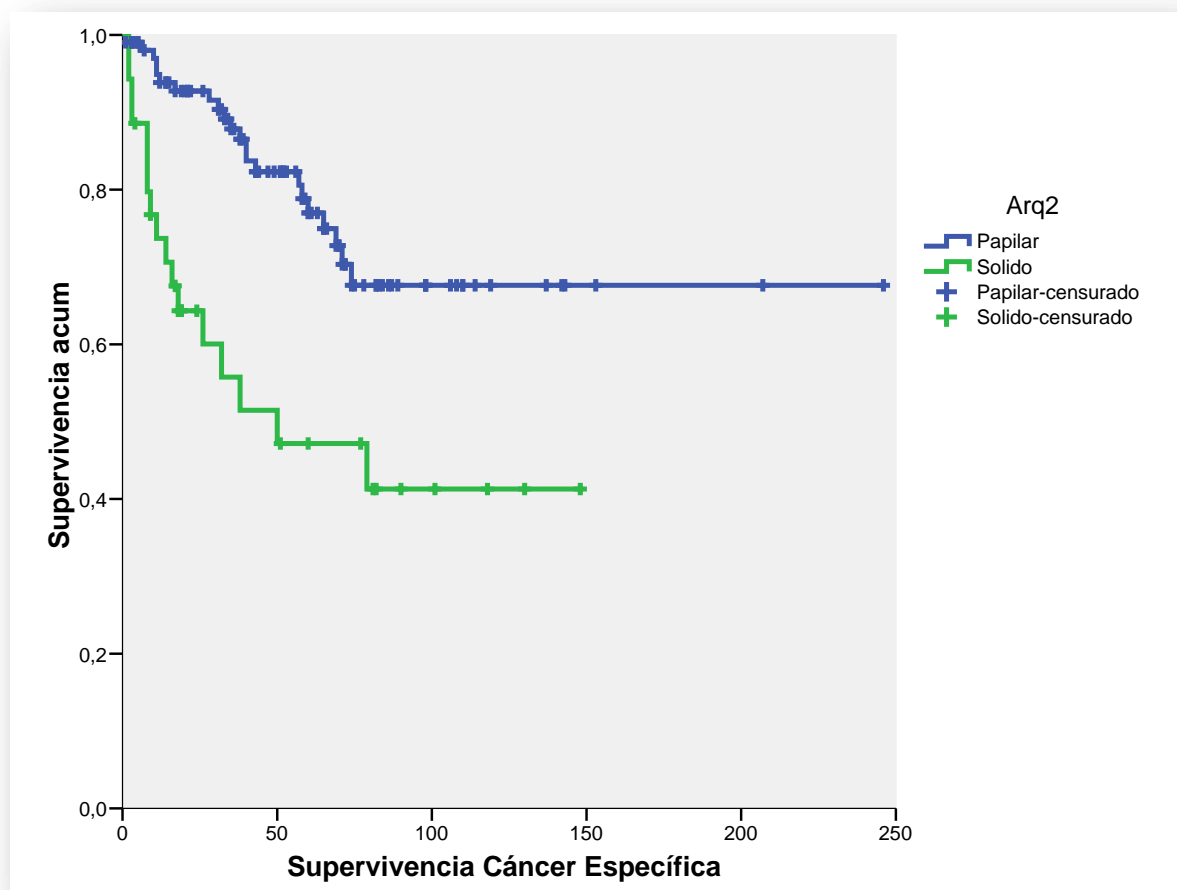


Gráfico 29 – Relación entre la variable arquitectura (tipo de crecimiento tumoral) y la supervivencia cáncer-específica.

La estimación de la supervivencia cáncer-específica a los 5 años fue del 74,9% para los pacientes sin invasión linfovascular y del 42,4% cuando sí la hubo ($p=0,005$), como se puede observar en el gráfico 30.

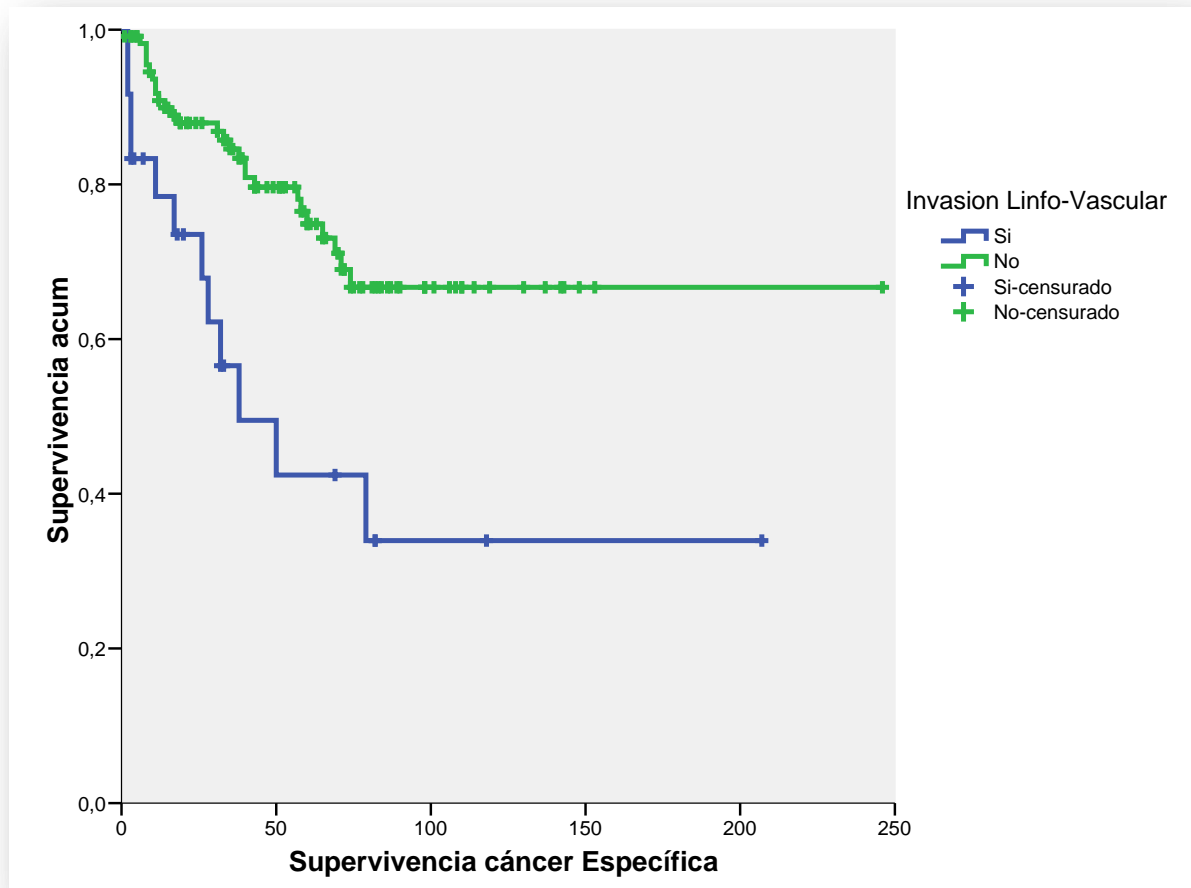


Gráfico 30 – Relación entre la variable invasión linfovascular y la supervivencia cáncer-específica.

En la tabla XXXV se resumen las variables que sí tienen relación en el análisis univariante (regresión de Cox) con la mortalidad cáncer-específica:

Tabla XXXV: VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS QUE TIENEN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD CÁNCER-ESPECÍFICA	
Variable	Log-rank (p)
Sexo	0,02
Edad	0,03
Hidronefrosis	0,06
Tumor vesical(*)	0,08
Tipo de nefroureterectomía	0,06
Tamaño tumoral (mm.)	0,07
Estadio local (pT)	<0,001
Estadio ganglionar (pN)	0,06
Grado diferenciación	0,005
Tipo de crecimiento celular	0,001
Invasión linfovascular	0,005

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

4.16.4.3 Análisis univariante. Regresión de cox

En el análisis univariante se incluyeron todas las variables que tenían una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la mortalidad cáncer-específica o que tenían tendencia a la significación ($p < 0,1$) (tabla XXXVI).

Tabla XXXVI: ANÁLISIS UNIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX			
Variable	H.R.	IC95%	P
Sexo:			0,01
• Varón	Referencia		
• Mujer	2,25	1,16-4,34	
Edad	1,03	1,00-1,07	0,04
Tabaquismo:			0,001
• No	Referencia		

• Si	0,34	0,18-0,66	
Hidronefrosis:			0,06
• No	Referencia		
• Si	1,86	0,95-2,64	
Tumor vesical(*):			0,07
• No	Referencia		
• Si	1,79	0,94-3,41	
Tipo de NUR:			0,04
• Total	Referencia		
• Parcial	2,37	1,03-5,46	
Tamaño tumoral:	1,10	1,00-1,20	0,048
Estadio local (pT):			0,001
• pTa-1	Referencia		
• pT2	1,54	0,59-3,98	0,36
• pT3-4	3,58	1,80-7,15	<0,001
Estadio ganglionar (pN):			0,03
• pN0-x	Referencia		
• pN+	2,72	1,06-6,96	
Grado de diferenciación (G):			0,009
• G2	Referencia		
• G3	2,71	1,28-5,74	
Tipo de crecimiento tumoral:			0,001
• Papilar	Referencia		
• Sólido	3,04	1,61-5,76	
Invasión linfovascular:			0,002
• No	Referencia		
• Si	2,92	1,47-5,78	

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TTUS.

El hábito tabáquico en nuestros pacientes se comportó como un factor protector para la mortalidad por TTUS (HR=0,34). Este dato contradice la gran experiencia acumulada sobre el tabaquismo en la literatura, lo cual nos indujo a

pensar que esta variable estaba mal recogida en las historias clínicas y, por lo tanto, decidimos no incluirla en el análisis multivariante.

4.16.4.4 *Análisis multivariante. Regresión de cox*

En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables que tenían significación estadística en el análisis univariante. En la tabla XXXVII se detalla el resultado del análisis multivariante obtenido.

Tabla XXXVII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. METODO ENTER			
Variable	H.R.	IC95%	P
Sexo:			0,18
• Varón	Referencia		
• Mujer	1,67	0,78-3,59	
Edad:	1,02	0,98-1,05	0,23
Hidronefrosis:			0,023
• No	Referencia		
• Si	2,73	1,15-6,50	
Tumor vesical(*):			0,048
• No	Referencia		
• Si	2,18	1,00-4,75	
Tipo de NUR:			0,20
• Total	Referencia		
• Parcial	2,02	0,67-6,08	
Grado de diferenciación (G):			0,43
• G2	Referencia		
• G3	1,44	0,58-3,57	
pT:			0,27
• pTa-1	Referencia		
• pT2	0,67	0,19-2,36	0,54
• pT3-4	1,78	0,65-4,86	0,25
pN:			0,54

• pN0-x	Referencia		
• pN+	1,59	0,34-7,23	
Tamaño tumoral:	1,07	0,95-1,21	0,23
Arquitectura tumoral:			0,15
• Papilar	Referencia		
• Sólida	1,95	0,78-4,90	
Invasión LV:			0,13
• No	Referencia		
• Si	1,99	0,80-4,971	

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

Para depurar el modelo pronóstico se ha utilizado el método atrás condicional, en donde el programa suprime progresivamente la variable con menor influencia en el modelo, al llegar al 7º paso el modelo resultante se puede observar en la tabla XXXVIII:

Tabla XXXVIII: ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX. MÉTODO ATRÁS CONDICIONAL			
Variable	H.R.	IC95%	P
Sexo:			0,06
• Varón	Referencia		
• Mujer	2,00	0,97-4,15	
Hidronefrosis:			0,02
• No	Referencia		
• Si	2,46	1,15-5,26	
Tumor vesical(*):			0,02
• No	Referencia		
• Si	2,23	1,18-4,45	
pT:			0,12
• pTa-1	Referencia		
• pT2	0,64	0,18-2,18	0,47
• pT3-4	2,74	1,22-6,15	0,014

Arquitectura tumoral:		0,008
• Papilar	Referencia	
• Sólida	2,73	1,29-5,78

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

Por lo tanto, la existencia de hidronefrosis ($p=0,02$), la existencia de tumor vesical previo ($p=0,02$), el estadio pT3-4 ($p=0,01$) y la arquitectura tumoral sólida ($p=0,008$) se comportaron como factores predictores independientes de mortalidad cáncer-específica. El ser mujer presentó una importante tendencia a la significación estadística ($p=0,06$).

En la tabla XXXIX se relacionan los factores predictores independientes de recidiva vesical, recurrencia y mortalidad cáncer-específica:

Tabla XXXIX: FACTORES PREDICTORES INDEPENDIENTES DE RECIDIVA VESICAL – RECURRENCIA – MORTALIDAD CÁNCER ESPÉCIFICA			
Variable	Recidiva Vesical	Recurrencia	Mortalidad C-E
Tumor vesical(*)	HR=2,49; $p=0,007$	HR=1,84; $p=0,07$ (&)	HR=2,23; $p=0,02$
Crecimiento=sólido	NS	HR=4,02; $p<0,001$	HR=2,73; $p=0,008$
Grado Citológico=G3	NS	HR=3,42; $p=0,01$	NS
Sexo=mujer	NS	NS	HR=2,00; $p=0,06$ (&)
Hidronefrosis=si	NS	NS	HR=2,46; $p=0,02$
Estadio Patológico=pT3-4	NS	NS	HR=2,74; $p=0,01$

(*) – tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TUS.

(&) – tendencia muy importante a la significación estadística.

5 – DISCUSIÓN.

5 – DISCUSIÓN:

El tumor de tracto urinario superior es una entidad con una baja incidencia en la población. Por este motivo las series de un solo centro publicadas en la literatura constan de pocos pacientes. Sin embargo, en los últimos años se han publicado trabajos cooperativos a los que haremos alusión a lo largo de la discusión que cuentan con un número mayor de pacientes.

En nuestro caso, contamos con una serie de 139 pacientes que fueron intervenidos en nuestro servicio entre los años 1999 y 2011. A continuación analizamos los datos de nuestra serie comparándolos con los obtenidos en la literatura.

5.1 Características clínicas, patológicas, técnicas quirúrgicas, vías de acceso, complicaciones

Desde un punto de vista puramente descriptivo, hemos querido comparar las características clínicas y patológicas de nuestra serie con las de las series publicadas en la literatura que han sido utilizadas para llevar a cabo nomogramas pronósticos: Yates et al.⁹⁹, Margulis et al.¹⁰⁰ y Cha et al.¹⁰¹ En la tabla XL exponemos dicha comparación con los pacientes incluidos en los grupos utilizados para la validación interna de estos nomogramas. Una discusión sobre estos nomogramas así como un análisis más minucioso de las implicaciones pronósticas de cada una de las características se realizará más adelante.

Llama la atención que en ninguna de las tres publicaciones tenemos información acerca de la vía de abordaje quirúrgico, es decir sabemos que los pacientes han sido intervenidos de NUR abierta o laparoscópica pero

desconocemos la proporción de pacientes operados por cada una de las vías. Creemos que sería interesante analizar este dato, como hacemos nosotros, debido a la existencia de publicaciones que consideran que la vía laparoscópica podría tener un importante significado en cuanto a la predicción de recidivas.⁸⁰

Tabla XL – DESCRIPCIÓN DE LAS SERIES MULTICÉNTRICAS DE LA LITERATURA

Variable	Nuestra Serie	Yates	Margulis	Cha
N	139	397	659	1273
Edad (años) (Md)	71	68	69	69
Sexo				
• Varones	76,3%	64,2%	68,3%	67,6%
• Mujeres	23,7%	35,8%	31,7%	32,4%
Tabaquismo (sí)	77%	--	--	--
Obesidad (sí)	14,4%	--	--	--
Comorbilidad	Charlson 0 - 26,6%	--	ECOG 0 - 63,1%	--
	Charlson 1 - 22,3%	--	ECOG 1 - 26,1%	--
	Charlson 2 - 21,6%	--	ECOG 2 - 10,8%	--
	Charlson >3 - 29,5%	--		--

Sintomatología	Hematuria - 57,6% Dolor - 12,9% Sd constitucional - 4,3%	-- -- --	Asintomático 32,9% Local 61,2% Sistémico 5,9%	-- -- --
Localización				
• Pelvis	55,4%	57,7%	65,9%	63,5%
• Uréter	36,7%	26,4%	34,1%	36,5%
• Ambos	7,9%	15,9%	--	--
Tumor vesical previo	23%	--	26,7%	26,4%
Rodete vesical (sí)	78,4%	65%	--	--
Linfadenectomía (sí)	10,8%	40,3%	--	--
Grado citológico	G1-- G2 37,4% G3 62,6%	G1 7,5% G2 39% G3 53,5%	Bajo 39,9% Alto 60,1%	Bajo 19% Alto 81%

Estadio					
• pTa		--			24%
• pT1	12,9%	--			24,3%
• pT2	44,6%	53,4%			19,9%
• pT3	15,1%	9%			26,2%
• pT4	23%	31,7%			3%
	4,3%	5,9%			
Afectación linfática					
• pNx	84,9%	59,7%			71,6%
• pN0	10,1%	30,7%			23,1%
• pN1-3	5%	9,6%			5,3%
Tamaño tumoral (mm)	3,8 (DE=2,5)	--			--
CIS concomitante	11,5%	4%			21,2%

Multifocalidad	17,3%	--	--	--
Arquitectura tumoral				
• Papilar				76,2%
• Sólido	74,8%	--	75%	23,8%
	25,2%	--	25%	
Invasión linfovascular	17,3%	--		21%
Necrosis tumoral	7,9%	--	--	--
Márgenes quirúrgicos (+)	12,2%	6,8%	--	--

5.2 Evolución de la vía de acceso quirúrgico en el tiempo

A pesar de que las guías de la asociación europea de Urología recomiendan la nefroureterectomía radical abierta como tratamiento “gold standard” del TTUS, desde hace unos años la vía de acceso laparoscópica ha ido cobrando protagonismo hasta convertirse hoy en día en la más utilizada en los centros con una cierta experiencia con esta técnica. Este hecho puede constatarse también al analizar la evolución de la vía de acceso en nuestro centro: mientras que a finales de los años 90 todas las nefroureterectomías se realizaban por vía abierta, en el año 2011, último año estudiado en nuestro trabajo, el 91% de las cirugías se llevó a cabo por vía laparoscópica. De hecho, como puede observarse en la gráfica, desde el año 2004 la vía laparoscópica ha sido utilizada cada vez más tomando una tendencia completamente opuesta a la vía abierta.

Desde que Clayman et al publicaran el primer caso de nefroureterectomía radical realizado por vía laparoscópica¹⁰², la técnica se fue popularizando cada vez más. Son tres los principales puntos de controversia relacionados con el acceso laparoscópico que aún hoy están en debate: a) el papel del neumoperitoneo en una eventual siembra tumoral y los implantes en los puertos de entrada de laparoscopia; b) el establecimiento de un patrón para una posible linfadenectomía y; c) el manejo del uréter distal. En cambio las ventajas ofrecidas por la laparoscopia son múltiples: menor dolor postoperatorio, menor necesidad de analgesia, menor pérdida de sangre, menor estancia hospitalaria y menor tiempo de recuperación.¹⁰³

De igual modo, la resección del rodete vesical también se vio afectada por la llegada de la laparoscopia, hecho que podemos comprobar con los casos de

nuestra serie. El cambio de tendencia se produce en el año 2005, momento a partir del cual el rodete vesical se reseca cada vez más por vía laparoscópica y menos por vía abierta o endoscópica.

5.3 Relación entre las características clínicas y patológicas y el tipo de nefroureterectomía utilizado

No hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que estudie este aspecto. En nuestro caso, nos parecía interesante analizar en qué pacientes se realizaba una nefroureterectomía total (incluyendo la totalidad del uréter y un rodete vesical) y en cuales se extirpaba el uréter de manera parcial y ver así qué implicaciones esto podría conllevar. En nuestra serie solamente el estadio patológico avanzado pT3-4 se comportó como factor predictor de nefroureterectomía parcial en el análisis multivariante.

5.4 Eventos post-operatorios

La práctica totalidad de los estudios publicados que hablan sobre las complicaciones postoperatorias en tratamiento del TTUS lo hace comparando la vía de abordaje abierta con la laparoscópica. Ni et al publican una revisión de 21 trabajos que comparan estas dos vías de abordaje.¹⁰⁴

Las publicaciones de dicho trabajo demuestran que los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica presentan un tiempo operatorio mayor que los pacientes intervenidos por vía abierta (241,4 minutos frente a 203,3 minutos) ¹⁰⁴. No podemos analizar este aspecto en nuestra serie ya que no hemos recogido el tiempo de cirugía en nuestra base de datos.

Con respecto a la estancia media hospitalaria, ésta fue menor en los pacientes intervenidos de NUR laparoscópica que en los intervenidos por vía abierta (5,9 días frente a 8,7 días) ¹⁰⁴. Estos datos coinciden con los de nuestra serie en la cual también se consiguió una menor estancia hospitalaria, significativamente menor desde el punto de vista estadístico, en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica (6,7 días frente a 10,7 días)

El tercer aspecto valorado en la publicación de Ni¹⁰⁴ es la pérdida de sangre durante la cirugía: la pérdida de sangre intraoperatoria fue menor en los pacientes intervenidos de NUR laparoscópica que en los pacientes sometidos a cirugía abierta (273,5 mL frente a 476,3 mL). Esta variable tampoco fue recogida en nuestra base de datos.

En la revisión bibliográfica realizada por Ni et al¹⁰⁴ no se encuentran diferencias significativas en términos de complicaciones postoperatorias entre los grupos de cirugía abierta y cirugía laparoscópica: 5,7% en cirugía laparoscópica frente a 7,8% en cirugía abierta (diferencias no significativas) en cuanto a complicaciones menores y 4,6% en vía laparoscópica frente a 3,8% en vía abierta en cuanto a complicaciones mayores (no significativas). Estos resultados son comparables a los de nuestra serie, en la cual el 75% de los pacientes operados por vía abierta no presentaron complicaciones frente al 86,1% de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica, siendo estas diferencias no significativas estadísticamente.

Ni et al llegan a la misma conclusión a la hora de analizar las complicaciones intraoperatorias: no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la vía de acceso abierta frente a la laparoscópica.¹⁰⁴

Es importante reseñar que las complicaciones menores, considerando como tal las clasificadas como Clavien I y II, son relativamente frecuentes y pueden pasar desapercibidas en la historia clínica de los pacientes, hecho a tener presente en esta discusión ya que estamos manejando datos recogidos de manera retrospectiva (tanto los de nuestra serie como los de la gran mayoría de los artículos citados por Ni et al¹⁰⁴) pudiendo incurrir por tanto en sesgos.

Gill et al presentan también la “Cleveland Clinic Experience” en nefroureterectomía radical laparoscópica, obteniendo unos resultados muy similares a los previamente comentados¹⁰⁴ y a los de nuestra serie: obtención en la vía laparoscópica de menor tiempo quirúrgico, menor pérdida de sangre intraoperatoria, menor estancia hospitalaria pero similares tasas de complicaciones postoperatorias que en la cirugía abierta.¹⁰⁵

Una de las mayores series publicadas que versa sobre la mortalidad perioperatoria tras nefroureterectomía radical es la de Jeldres et al⁴⁷ en la cual describen una mortalidad del 4,4% en los primeros 90 días postoperatorios, cifra algo superior a la de nuestra serie en la que la mortalidad postoperatoria fue de 1,4%. Los factores predictores de mortalidad postoperatoria con mayor impacto en el citado estudio son la edad del paciente, el estadio tumoral y la afectación ganglionar.⁴⁷

5.5 Relación entre las variables clínicas y patológicas y la recidiva tumoral en vejiga

A pesar de la intención definitiva de la NUR a la que son sometidos los pacientes con TTUS, el riesgo de recidiva es una realidad, tanto local como a distancia y en la vejiga. La recurrencia intravesical tras NUR está cifrada por

varios estudios en el 13%-49%^{9,106} proporción que coincide con la de nuestra serie que alcanza un 26,6%. La mediana de tiempo hasta la recidiva en vejiga en nuestra serie fue de 23,5 meses, algo mayor que la encontrada en la literatura, que suele estar en torno a 13 meses como en el trabajo de Cho et al.¹⁰⁷

Al igual que en nuestro estudio, Koda et al¹⁰⁸ demostraron que el tipo de abordaje quirúrgico no guardaba relación con la recidiva intravesical. En cambio, Wu et al¹⁰⁹ observaron que la recurrencia vesical es menos incidente en los pacientes que reciben una instilación de Mitomicina C o Epirrubicina tras la NUR que en los enfermos que no la reciben. En nuestro caso, no podemos analizar esta asociación ya que ninguno de nuestros pacientes recibió quimioterapia intravesical tras la NUR por no estar incluido en el protocolo de nuestro hospital, hecho a reconsiderar con las recomendaciones de las guías actuales.

Varios estudios han encontrado una asociación entre la ureteroscopia previa a la NUR y la recurrencia intravesical argumentando un aumento del riesgo de siembra tumoral durante la URS a causa de la irrigación y la manipulación.¹¹⁰ Este aspecto no ha sido estudiado en nuestro trabajo por el bajo número de pacientes de nuestra serie sometidos a una URS previa a la cirugía radical. Gracias al reciente desarrollo de la técnica endourológica y por lo tanto al aumento del número de estos procedimientos en los últimos meses, podremos valorar esta asociación en una futura actualización de nuestra serie.

Con respecto a los factores patológicos, parece que la invasión linfovascular, el tamaño, el estadio y la localización tumoral han demostrado mantener una relación con la recidiva tumoral en la vejiga, no así en nuestra serie en la que

ninguno de estos factores se comportaba como factor predictor de recidiva intravesical.

Ha et al¹¹¹ afirman que la invasión linfovascular se comporta como un factor predictivo de recurrencia intravesical. Otros trabajos mantienen que el no encontrar una relación significativa entre la invasión linfovascular y la recidiva intravesical podría deberse a un bajo número de TTUS con invasión linfovascular ¹⁰¹, como ocurre en nuestra serie donde solo un 17,3% de los tumores presentan esta característica. En nuestro trabajo esta asociación no alcanzó el grado de significación estadística ($p=0,23$).

Hisataki et al¹¹² no solo afirman que el estadio tumoral es un factor predictor de recurrencia en la vejiga, sino que la supervivencia libre de recurrencia vesical es mayor en los pacientes con TTUS con bajo estadio que en los que presentan un TTUS de estadio avanzado.

La controversia aparece al analizar la relación entre la localización del TTUS y la recidiva intravesical ya que algunos estudios sostienen que existe una asociación¹³⁰ mientras que otros lo niegan.¹¹³ Resulta importante para este punto no solamente diferenciar entre localización piélica y ureteral sino distinguir también entre los distintos niveles ureterales. Según Zigeuner et al¹³² el riesgo de recurrencia es el doble para los tumores ureterales que para los tumores pielocaliciales; esto se explicaría tanto por la cercanía del uréter a la vejiga con respecto a la pelvis renal, como por el mayor riesgo de siembra vesical al extirpar el rodete vesical de un tumor ureteral al hacerlo en una lesión piélica.

Espiritu et al sugieren que los TTUS mayores de 3 cm pueden ser considerados de mayor riesgo para una peor supervivencia libre de recidiva

intravesical,¹¹⁴ teoría basada en el hecho de que mientras mayor es una lesión, mayor es el riesgo de siembra tumoral en la vía urinaria. En contraposición a la lógica anterior, Matsui et al¹¹⁵ defienden que las lesiones menores de 2 cm se relacionan con una mayor proporción de recidivas en la vejiga. En nuestra serie el tamaño tumoral no presentaba ninguna asociación con la recurrencia intravesical.

Con respecto al resto de factores no patológicos, uno de los que más impacto parece tener en la recurrencia intravesical es la presencia de diabetes mellitus; así lo sugieren Hwang et al¹¹⁶ quienes sostienen que esta enfermedad aumenta el riesgo de recidiva en vejiga en pacientes con antecedentes de TTUS. Cho et al¹⁰¹ suscriben esta afirmación aunque precisan que la presencia de diabetes mellitus no presenta asociación alguna con la supervivencia global. Con respecto al sexo en cambio, solamente un estudio encontró una asociación entre el género masculino y una cifra mayor de recurrencia intravesical (43,2% en varones frente a 25,7% en mujeres)⁵⁰ aunque quedó demostrado que el tabaco jugaba un importante papel como factor de confusión en este trabajo.

Recientemente se han desarrollado una serie de scores basados en marcadores sistémicos de inflamación que parecen ser útiles a la hora de predecir la recurrencia intravesical en enfermos con TTUS. Así Cho et al afirman que en su estudio el factor predictivo más fuertemente asociado a la recidiva en vejiga es el Glasgow prognostic score (GPS, basado en la albúmina plasmática y en la proteína C reactiva).¹⁰⁷

En nuestra serie, el único factor identificado como predictor independiente de recidiva en vejiga fue la existencia de tumor vesical previo o concomitante, lo cual ha sido demostrado por diversos autores.

5.6 Relación entre la recurrencia y la mortalidad y las variables clínicas y patológicas

- Edad

Munoz et al ¹, en una de las mayores series de TTUS publicadas con 9.072 pacientes, observan que la edad media en los pacientes diagnosticados entre 1973 y 1984 (4.020 casos), fue de 67,9 años mientras que en los pacientes diagnosticados entre 1985 y 1996 (5.052 casos), la media de edad era de 70 años. Con el paso del tiempo, la media de edad de los pacientes aumenta debido a un aumento en la esperanza de vida que da lugar a poblaciones más añosas. Este aspecto coincide con lo encontrado en nuestra serie donde la mediana de edad es de 72 años en una población estudiada entre 1999 y 2011. En este sentido, es interesante comentar también que con el paso del tiempo los métodos diagnósticos se han ido perfeccionando lo que ha conllevado un diagnóstico en fases más precoces de la enfermedad. Así en nuestra serie observamos solamente un 2,9% de pacientes con afectación metastásica al diagnóstico mientras que en las series anteriormente citadas esta cifra asciende hasta un 8%. ¹

La mayoría de las series publicadas sobre TTUS coinciden en afirmar que la edad se comporta como un factor predictivo de supervivencia ya que demuestran una menor supervivencia cáncer-específica y una menor supervivencia global en pacientes de edad avanzada. ^{54, 117} Estos hechos son atribuidos a cambios en el potencial biológico del tumor en pacientes mayores encontrándose en éstos tumores más agresivos. La edad avanzada es considerada por lo tanto por estos autores como un predictor de mayor

agresividad del tumor y un control de la enfermedad más dificultoso durante el seguimiento. Sin embargo la edad no debe ser en ningún caso un criterio de exclusión a la hora de valorar una cirugía radical ya que los pacientes añosos tratados mediante NUR presentan tasas inferiores de recurrencia tumoral.⁵⁴

A pesar de que en nuestra serie la edad no guarda una relación estadísticamente significativa con la recurrencia, el grado de significación hallado se sitúa muy cerca de la significación estadística lo cual nos hace pensar que a medida que aumente nuestro número de pacientes, podríamos tener resultados similares a los descritos en la literatura. Algo similar ocurre en nuestra serie al estudiar la mortalidad cáncer-específica: en el análisis univariante la edad se comportó como factor predictor de mortalidad cáncer-específica pero no en el análisis multivariante.

- Sexo

Con respecto a la distribución por sexo, encontramos una relación varón/mujer algo mayor en nuestra serie que en la mayoría de las series publicadas. Lehmann et al describen un 67% de varones⁴⁹, Munoz et al un 62%¹ y Jeldres et al incluso un 59%⁴⁷. La proporción de varones en nuestra serie es en cambio de 76,3%.

Cabe destacar en este sentido un aumento en la incidencia de TTUS en mujeres en las últimas décadas. Dos grandes estudios multicéntricos no encontraron diferencias en las características patológicas entre varones y mujeres.^{5,118} En cambio, se ha observado en algunas series que las mujeres pueden presentar tumores de más alto grado y estadio que los varones aunque una vez realizado el análisis multivariante, el sexo no afectaba a la

supervivencia cáncer-específica.⁷ Según Fernández et al estas diferencias podrían ser explicadas por la diferencia de edad entre varones y mujeres con TTUS: las mujeres tienen más edad en el momento de la cirugía que los varones.¹¹⁸

En este sentido, en nuestra serie observamos que la supervivencia libre de recidiva a los 5 años fue mayor en varones que en mujeres de manera estadísticamente significativa. Además en nuestro estudio el sexo no guardó una relación estadísticamente significativa con la recidiva vesical ni con la recurrencia de la enfermedad en los estudios multivariantes y se comportó como un factor predictivo de mortalidad cáncer-específica con tendencia a la significación estadística ($p=0,06$). Contrariamente a lo objetivado en nuestro trabajo, la mayoría de estudios publicados sobre TTUS insisten en que el sexo no debe ser considerado como factor predictivo de supervivencia.^{7,119}

- Raza

En nuestro estudio no hemos podido analizar si la raza se comporta como un factor predictivo de recurrencia ya que la totalidad de los pacientes estudiados en nuestra serie son de raza caucásica. Actualmente lo descrito en la literatura sobre este aspecto es un aumento en la incidencia del TTUS en todos los grupos raciales y una menor supervivencia en los pacientes de raza negra al compararlos con el resto de razas.¹²⁰ Matsumoto et al no encuentran diferencias en la supervivencia al comparar los pacientes europeos frente a los japoneses.¹²¹

- Performance status

En un estudio multicéntrico publicado en 2011, Martínez-Salamanca et al demuestran que el índice ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) se asocia de manera independiente con una mayor mortalidad perioperatoria y con una menor supervivencia global, no así con las cifras de supervivencia libre de recurrencia ni con la supervivencia cáncer-específica.¹²² En nuestra serie, hemos utilizado el índice de comorbilidad de Charlson y no el ECOG-PS para medir el estado de salud del paciente en el momento de la cirugía y los datos obtenidos son similares a los comentados previamente ya que el índice de Charlson no guardaba una relación estadísticamente significativa con la recurrencia tumoral ni con la mortalidad cáncer-específica.

- Obesidad

La importancia pronóstica que presenta la obesidad ha sido demostrada en múltiples enfermedades como son el cáncer de próstata o el carcinoma de células renales, el cáncer de mama y el cáncer colorrectal. En el caso del TTUS, parece existir también una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el pronóstico de la enfermedad. Ehdaie et al objetivan que la obesidad, considerando como tal un IMC superior a 30, se relaciona con peores cifras de supervivencia libre de recidiva, supervivencia cáncer-específica y supervivencia global.¹²³ La explicación a esta observación se basa en que los pacientes obesos tienen con frecuencia tumores con características más agresivas. Además el exceso de grasa corporal se asocia a su vez con mayor inflamación sistémica y niveles elevados de factor de crecimiento insulín-like,

estrechamente emparentados con fenómenos de proliferación celular y apoptosis.

En nuestra serie, en la cual 14,4% de los pacientes eran obesos (IMC>30), la obesidad no guardaba relación con la recurrencia tumoral ni con la mortalidad cáncer-específica.

- Tabaco

El tabaco ha quedado establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de tumor urotelial, tanto del tracto urinario inferior como del superior. Con respecto al pronóstico en el TTUS, se ha demostrado una mayor mortalidad cáncer-específica y una mayor recurrencia vesical en fumadores.¹²⁴ Pese a que el mecanismo de carcinogénesis urotelial inducido por el tabaco no es bien conocido, parece evidente que la escalada de dosis y de duración en el consumo de tabaco aumenta el riesgo no solo de desarrollo de la enfermedad sino también de agresividad y progresión. Así, Rink et al encuentran una relación proporcional entre la cantidad de tabaco consumido y el riesgo de desarrollo de enfermedad avanzada de manera que los grandes fumadores de larga evolución de su serie tienen más riesgo de presentar tumores especialmente agresivos (estadios avanzados, afectación ganglionar...) así como peores cifras de recurrencia y de mortalidad cáncer-específica.¹²⁵ Este grupo también objetiva que el cese de consumo de tabaco durante más de 10 años parece mitigar los efectos desfavorables del tabaco en pacientes con TTUS.⁵⁹

En nuestra serie no ha sido posible evaluar el efecto del tabaquismo sobre el objetivo principal, ni sobre los secundarios, esto es debido a que durante el

proceso de recogida de datos en la mayoría de las historias no estaba recogido este dato.

- Sintomatología

Ha quedado establecido en la literatura que la presencia de síntomas sistémicos (pérdida de peso, anorexia, dolor óseo...) se relaciona tanto con TTUS de mayor grado y estadio³⁵ como con peores cifras de supervivencia global.¹²⁶ En cambio, con respecto a la sintomatología local (dolor local, hematuria), no se han encontrado diferencias en la supervivencia al comparar a pacientes sintomáticos frente a pacientes asintomáticos.

En nuestra serie, ningún tipo de síntoma, ni local ni sistémico, guardaba relación estadísticamente significativa con la recidiva tumoral ni con la mortalidad cáncer-específica. Este hecho seguramente es debido a que en este trabajo solo se incluyen los pacientes que han sido tratados con nefroureterectomía, por lo tanto, los pacientes con afectación metastática extensa que son los que tienen más probabilidad de tener sintomatología sistémica no se han incluido.

- Localización tumoral

De entre todas las variables que conciernen al TTUS, una de las que más controversia genera es la localización tumoral, hasta el punto de que es uno de los grandes cambios observados en las guías europeas en los últimos años: mientras que en el año 2011 se aseveraba que la localización tumoral no era una factor pronóstico, en la actualización de 2014 se afirma que la localización del tumor tiene importancia pronóstica. A pesar de esto, en publicaciones

recientes, algunos autores sugieren utilizar la multifocalidad más que la localización tumoral como factor de riesgo de recurrencia, de igual modo que ocurre en el cáncer vesical.¹²⁷

Varios son los estudios multicéntricos que concluyen que la localización tumoral no es un factor pronóstico independiente ya que encuentran cifras similares de supervivencia libre de recurrencia y de supervivencia cáncer-específica en pacientes con tumores ureterales y en pacientes con tumores pielocaliciales.¹²⁸¹²⁹¹³⁰ En concordancia con estos estudios se encuentra nuestro trabajo en el cual la localización del TTUS no se comportó como factor predictor de recurrencia tumoral ni de mortalidad cáncer-específica.

En cambio otras publicaciones demuestran que la localización tumoral se comporta como un factor predictor independiente de supervivencia, de manera que los tumores ureterales presentan un peor pronóstico que los pielocaliciales.¹³¹ En este sentido, el trabajo con más peso es el basado en el estudio francés multicéntrico que defiende que los pacientes con TTUS ureterales tienen peor pronóstico en cuanto a supervivencia.⁵⁶ Del mismo modo, se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de tumores vesicales en pacientes con TTUS en uréter.¹³² Park et al sugieren un papel protector del parénquima renal gracias al cual los tumores pT3 pielocaliciales serían menos agresivos que los pT3 ureterales.¹³³

- Hidronefrosis

La hidronefrosis ha sido considerada por varios autores como factor pronóstico hasta el punto de que no solo la presencia o ausencia de esta conlleva consecuencias pronósticas sino que también el grado de hidronefrosis estaría

relacionado con la supervivencia del paciente.¹³⁴ Además se ha demostrado la relación entre la presencia de hidronefrosis y la de un estadio tumoral localmente avanzado tanto en tumores pielocaliciales como en tumores ureterales, dando a entender que la patogénesis de dicha hidronefrosis no sería solamente la obstrucción de la vía urinaria.³⁴ Ng et al han demostrado incluso que la presencia de hidronefrosis preoperatoria se relaciona con el desarrollo de metástasis y con la supervivencia cáncer-específica.¹³⁵

En nuestra serie la presencia de hidronefrosis no se relacionó con la recidiva tumoral pero sí se comportó como un factor predictor independiente de mortalidad cáncer-específica, de igual modo que concluye Ng en su estudio¹³⁵.

- Tumor vesical previo/sincrónico

Basándose en la teoría de que el TTUS forma parte de una enfermedad “panurotelial” que afecta a todo el tracto urinario recubierto por urotelio (desde los cálices renales hasta la uretra distal), algunos autores defienden que el pronóstico del TTUS puede verse afectado por la presencia, ya sea sincrónica o metacrónica, de un tumor vesical. Así Mullerad et al objetivan que el antecedente de tumor vesical previo o sincrónico en un paciente diagnosticado de TTUS se relaciona con tasas menores de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia cáncer-específica.¹³⁶ Del mismo modo, cifras inferiores de supervivencia cáncer-específica se han relacionado también con la presencia de tumor vesical músculo-infiltrante en el momento de la NUR.¹³⁷

De manera similar a la descrita en la literatura, en nuestra serie la presencia de un tumor vesical, ya fuera previo o sincrónico, en el momento de la NUR se comportó como un factor predictor de recidiva. Así la supervivencia libre de

recidiva a los 5 años en los enfermos sin antecedente de tumor vesical fue de 76,3% frente a un 56,3% para los pacientes con tumor vesical previo o sincrónico. Sin embargo, no encontramos asociación entre el grado o estadio de dicho tumor vesical y la recidiva del TTUS. Al fijarnos en la supervivencia, la presencia de tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TTUS se comportó como factor predictor independiente de mortalidad cáncer-específica, compartiendo así este resultado con lo descrito en la literatura.¹³⁶ Tampoco encontramos asociación entre el grado o estadio del tumor vesical previo y la mortalidad cáncer-específica.

5.7 Técnica quirúrgica - Vías de acceso

- Técnica quirúrgica

Las guías europeas recomiendan la nefroureterectomía total (incluyendo todo el uréter y el rodete vesical) independientemente de cual sea la localización del tumor en el tracto urinario superior. Aparte de los beneficios en cuanto a pronóstico que han sido demostrados, es cierto también que el dejar una porción de uréter distal al llevar a cabo una nefroureterectomía parcial resulta en un seguimiento del paciente más complejo: dificultad para estudio mediante prueba de imagen o mediante endoscopia de un remanente ureteral así como complejidad técnica en una eventual cirugía de dicho remanente.

Lughezzani et al demuestran un aumento en la mortalidad cáncer-específica en pacientes con TTUS de estadio local avanzado en los que no se realiza extirpación del rodete vesical al compararlos frente a pacientes en los que sí se lleva a cabo dicha extirpación.⁷⁴ Capitanio et al, en cambio, no encuentran

diferencias en cuanto a recidiva tumoral ni a mortalidad cáncer-específica al comparar estos dos grupos de pacientes.¹³⁸

En ese sentido, los resultados de nuestra serie coinciden con las recomendaciones de las guías europeas ya que la supervivencia libre de recidiva a los 5 años fue mayor (71,9%) en el grupo de pacientes a los que se les realizó cirugía total (nefroureterectomía incluyendo rodete vesical que se llevó a cabo en un 78,4% de los pacientes de la serie) que en el grupo de enfermos en los que se hizo nefroureterectomía parcial (56,3%). En cuanto a la mortalidad cáncer-específica, el tipo de NUR llevado a cabo en nuestra serie presentó una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante pero no en el multivariante, llegando por tanto a la misma conclusión que el grupo de Capitanio¹³⁸

Es justo decir también que, a pesar de que otorgue beneficios pronósticos, la extirpación del rodete vesical añade cierta morbilidad al proceso: necesidad de una segunda incisión quirúrgica si la NUR se realiza por vía abierta, mayor tiempo quirúrgico, cirugías más complejas, etc.

- Vías de acceso

A pesar de que el tratamiento gold standard del TTUS es la nefroureterectomía radical abierta con extirpación del rodete vesical, la vía de acceso laparoscópica ha ido cobrando protagonismo con el paso del tiempo. Tal es así que es la vía de acceso quirúrgico más utilizada en nuestra serie (56,8% de los pacientes operados por vía laparoscópica) con una evolución histórica característica, ya que al principio de la serie (año 1999) en el 100% de los pacientes la NUR se realizó a “cielo abierto”, mientras que en el último año

(2011) en el 91% de los casos la vía de acceso fue laparoscópica. La técnica de resección del rodete vesical también ha ido evolucionando con el tiempo: al principio de la serie se realizaba en el 100% con cirugía abierta, a la mitad de la serie (año 2005) la técnica más utilizada era la desinserción endoscópica en el 80% de los casos y al final de la serie la desinserción se hacía de forma laparoscópica en el 89% de las NUR.

Varias son las ventajas robustamente demostradas por la laparoscopia frente a la cirugía abierta: menor pérdida de sangre, menor estancia hospitalaria, convalecencia más corta. Sin embargo, fijándonos en el pronóstico de la enfermedad, no existe tanta evidencia. Debido a la relativa baja incidencia del TTUS, ningún centro tiene por sí solo suficientes pacientes como para comparar ambas vías de abordaje y obtener conclusiones válidas en cuanto a recurrencia y mortalidad cáncer-específica. Añádase a esto último el hecho de que al tratarse de una técnica relativamente novedosa en los últimos años, la nefroureterectomía radical laparoscópica tiende a realizarse en pacientes técnicamente menos complejos, que son los que presentan características patológicas más favorables. Así ocurre en el estudio de Capitanio et al¹³⁸ donde los pacientes intervenidos por vía laparoscópica presentan estadios tumorales más bajos, menor proporción de invasión linfvascular..., y los pacientes sometidos a nefroureterectomía radical abierta se asocian con mayor recurrencia tumoral y mayor mortalidad. Este efecto sobre la recurrencia o sobre la mortalidad desaparece al ajustar por las características tumorales.

Algo parecido observamos en nuestro estudio donde la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años es de 76,9% para los pacientes operados por vía laparoscópica frente a un 62,2% para los intervenidos por vía abierta. En

cambio, en el análisis multivariante la relación entre la vía quirúrgica utilizada y la recidiva tumoral dejó de tener significación estadística.

Enormemente interesante e importante resulta la controversia generada acerca de los implantes en los puertos laparoscópicos tras NUR y acerca del papel del neumoperitoneo durante el acto quirúrgico en la posible siembra tumoral. Zigeuner et al afirmaban en el año 2009 que solamente se habían publicado en la literatura once casos de metástasis en el trayecto de los puertos de laparoscopia.¹³⁹ Otros autores como Rassweiler o Schatteman establecen el riesgo de metástasis en puertos laparoscópicos en 1-2%,^{140 141} y sostienen que el papel de la NUR laparoscópica en paciente con TTUS de alto grado debe ser aún investigado. En cualquier caso, todos los autores coinciden en las recomendaciones generales a la hora de llevar a cabo este tipo de cirugía por vía laparoscópica: extraer la pieza en bloque en el interior de una bolsa de seguridad, evitar la apertura de la vía urinaria durante la cirugía, evitar el morcelaje de la pieza... En nuestra serie no hemos tenido ningún implante en los puertos de la NUR.

5.8 Características patológicas

- Demora en la cirugía

Es un hecho que el retraso en la cistectomía radical en pacientes con cáncer vesical tiene un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad. Basándose en este hallazgo, varios son los autores que han estudiado esta variable en el caso del TTUS. Los primeros en hacerlo fueron Boorjian et al, no encontrando diferencias en cuanto al pronóstico al comparar pacientes que eran sometidos directamente a NUR frente a pacientes en los que se hacía

NUR tras haber realizado una biopsia del tumor por vía endoscópica y que por lo tanto se operaban más tarde.¹⁴² De igual modo, Sundi et al no encontraron diferencias en la supervivencia entre pacientes sometidos a una cirugía temprana (menos de tres meses) y los sometidos a una cirugía tardía⁷². En nuestra serie no hemos observado una relación estadísticamente significativa entre la demora quirúrgica y la recidiva tumoral o la mortalidad cáncer-específica. Si bien es cierto que la media de tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía en nuestra serie fue de 43,1 días (DE=2,9) con una mediana de 38 días, tiempo muy inferior al límite de tres meses que se ha establecido en la literatura para distinguir entre cirugía temprana y cirugía tardía.

La controversia aparece al observar otras publicaciones en las que la demora en la cirugía sí se relacionaba con un impacto en el pronóstico. Así Waldert et al demuestran que un mayor intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la NUR se relacionaba no solo con unas características patológicas más agresivas (mayor estadio, mayor grado tumoral, mayor invasión linfovascular), sino también con cifras menores de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia cáncer-específica.¹⁴³

- Grado patológico

Hasta 2004, la clasificación más utilizada era la clasificación de la World Health Organisation (WHO) de 1973 en la cual se distinguían tres grados tumorales: G1, G2 y G3 (de menos a más indiferenciado y de menos a más agresivo). La clasificación de la WHO de 2004 diferencia a su vez entre tres tipos de tumores no músculo-infiltrantes: neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carcinoma de bajo grado y carcinoma de alto grado.

Múltiples estudios han demostrado el papel pronóstico del grado tumoral en el TTUS ya fuera basándose en la antigua clasificación^{137, 126} o en la más actual.^{50, 73} Nuestros resultados coinciden también con los descritos en la literatura ya que el grado tumoral presenta una relación estadísticamente significativa con la recurrencia tumoral tanto en el análisis univariante como el multivariante. En cambio al analizar la mortalidad cáncer-específica, solamente presenta una relación estadísticamente significativa con esta última en el análisis univariante.

- Estadio patológico

Al igual que ocurre con el grado patológico, parece existir evidencia suficiente en la literatura para considerar el estadio tumoral patológico como un importante factor pronóstico de mortalidad en el TTUS. Varios son los estudios que así lo han confirmado y por lo tanto recomiendan tener presente a este factor a la hora de decidir el esquema de seguimiento tras la cirugía.^{144,145,50,73}

A pesar de que en nuestra serie el estadio patológico tumoral no se comportó como un factor predictor de recurrencia, sí lo hizo como un factor predictor independiente de mortalidad cáncer-específica en pacientes con TTUS. Según los estudios anteriormente citados, queda establecido que la supervivencia cáncer-específica a los 5 años pasa de ser superior al 90% en pacientes con estadios pTa/pT1 a inferior al 20% en enfermos con estadios pT4.

- Afectación linfática

La presencia de afectación linfática ha sido siempre considerada también como un importante factor pronóstico en el TTUS ya que traduce la rápida

diseminación de las células tumorales a las áreas linfáticas regionales. Varios autores han publicado en la literatura trabajos que demuestran como empeora la supervivencia en pacientes con afectación linfática: ^{73,78} la supervivencia cáncer-específica en casos de metástasis linfáticas no pasa del 30%. Un punto interesante descrito por Fajkovic et al es el hecho de que la extensión extranodal es un factor predictor importante en pacientes con TTUS N+. ⁵¹ Mientras que otros parámetros relacionados con la afectación linfática no juegan un papel importante en el pronóstico, una densidad del nódulo mayor (traducción histológica de la agresividad biológica tumoral) del 30% se relaciona con peores cifras de recurrencia y de supervivencia cáncer-específica. Siguiendo con esa línea la afectación linfática se relacionó en nuestra serie con mayores índices de recurrencia de la enfermedad, mostrando además una relación estadísticamente significativa con la mortalidad cáncer-específica en el análisis univariante pero no en el multivariante.

- Tamaño tumoral

En nuestra serie el tamaño tumoral no se comportó como un factor predictor de recurrencia en pacientes con TTUS pero sí guardaba una relación estadísticamente significativa con la mortalidad cáncer-específica en el análisis univariante aunque no en el multivariante. En cambio, revisando la literatura encontramos varios estudios en los que, a pesar de basarse en poblaciones pequeñas, se demuestra cierta relación entre el tamaño tumoral y el pronóstico. Pieras et al ¹⁴⁶ encuentran una relación entre el tamaño tumoral mayor de 4 cm y la recurrencia vesical mientras que Simone et al ¹⁴⁷ no objetivan metástasis

en pacientes con tumores menores de 3 cm y hallan una supervivencia libre de metástasis a los 5 años del 67% en pacientes con tumores mayores de 3 cm.

- Carcinoma in situ concomitante

En varios estudios ha sido demostrada la implicación pronóstica de carcinoma in situ (CIS) en el TTUS: los pacientes con CIS concomitante presentan peores cifras de supervivencia libre de recurrencia y de supervivencia cáncer-específica. Además estos pacientes suelen albergar tumores más agresivos (mayor estadio tumoral, mayor grado tumoral).^{67,68} Del mismo modo, se ha demostrado que los pacientes con CIS en la pieza de NUR presentan mayor riesgo de tener una recidiva vesical.¹⁴⁶

En nuestro trabajo en cambio, no encontramos esta relación entre la presencia de CIS concomitante y la recurrencia tumoral ni entre la presencia de CIS y la mortalidad cáncer-específica. Bien es cierto que este hecho podría deberse a la baja proporción de CIS de nuestra serie (11,5%) al compararla con algunas descritas en la literatura: 21.6% en la serie de Cha et al¹⁰¹, hasta un cuarto de los pacientes en la de Capitanio et al¹³⁸...

- Multifocalidad

La multifocalidad en el TTUS es un factor pronóstico establecido, de hecho Williams et al insisten en utilizar este factor de riesgo antes que la localización tumoral a la hora de hablar de pronóstico, de igual modo que ocurre en el tumor urotelial vesical.¹²⁷ La proporción de TTUS multifocales descrita en la literatura supera el 30%¹⁴⁸, cifra muy superior a la encontrada en nuestra serie en la que solo un 17,3% de los pacientes presentaban tumores multifocales. Los

primeros en encontrar una asociación entre la multifocalidad tumoral y el pronóstico fueron Keeley et al en 1997 quienes describieron un impacto en la supervivencia libre de recidiva de estos pacientes.¹⁴⁹ Posteriormente otros estudios han corroborado este hecho¹³⁷ llegando incluso a determinar que el riesgo de mortalidad cáncer-específica de los pacientes con TTUS multifocal es tres veces superior a la de los pacientes con tumores únicos. Chromecki et al afirman que la multifocalidad es un factor pronóstico independiente de supervivencia también en pacientes con TTUS órgano-confinado.⁵⁸ Sin embargo en nuestra serie, la multifocalidad tumoral no se comportó con un factor predictor de recidiva ni de mortalidad cáncer-específica.

- Arquitectura tumoral

Al igual que ocurre en el cáncer vesical, el crecimiento sólido tumoral en el TTUS tiene una implicación en el pronóstico de la enfermedad. Langner et al describen en un primer momento la asociación entre la arquitectura sólida tumoral y supervivencia libre de metástasis.¹⁴⁵ Posteriormente tres estudios multicéntricos son llevados a cabo en los que se demuestra que el crecimiento sólido tumoral en el TTUS se relaciona con características biológicas más agresivas, con la supervivencia libre de recurrencia y con la supervivencia cáncer-específica de manera independiente.^{73,65,66} Resultados similares obtuvimos en nuestro estudio en el cual los pacientes con TTUS de arquitectura sólida presentaron cifras inferiores de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia cáncer-específica tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

- Invasión linfovascular

La infiltración de estructuras vasculares o linfáticas por las células tumorales supone un primer paso muy importante en la diseminación tumoral ya que permitirá a estas células neoplásicas alcanzar órganos distantes en momentos ulteriores. De este modo, la invasión linfovascular es una etapa esencial en la diseminación sistémica de las células cancerosas y podría estar asociada a la presencia de micrometástasis. En este sentido, es lógico pensar que los pacientes con TTUS pN0 con invasión linfovascular tendrían más riesgo de recidiva a pesar de la cirugía radical.

Ha quedado establecido que la invasión linfovascular es un factor predictor independiente de supervivencia libre de recurrencia y de supervivencia cáncer-específica ^{60,61}. Los datos de la literatura concuerdan parcialmente con los de nuestro estudio en el cual la invasión linfovascular se comportó como factor predictor de recurrencia en el análisis univariante pero no como factor predictivo de mortalidad cáncer-específica. Por otra parte ha quedado también demostrado que los TTUS que presentan invasión linfovascular presentan también otras características biológicas agresivas (estadio y grado avanzado, CIS concomitante, crecimiento sólido tumoral...) ^{60,61}

- Necrosis tumoral

La necrosis tumoral extensa, entendiendo como tal aquella que afecta a más del 10% del área tumoral, se comporta como un factor predictor independiente de supervivencia libre de recurrencia según Pieras et al.^{145,147} Por el contrario, estos autores demostraron que esta relación no existía en los pacientes que presentaban necrosis focal en lugar de extensa. Lee et al describen también

una relación entre la necrosis tumoral y la supervivencia cáncer-específica.¹⁵⁰ Sin embargo, este último aspecto no queda claro ya que Seitz et al en 2010 niegan la relación entre la necrosis tumoral extensa y la supervivencia cáncer-específica, generándose así cierta controversia que persiste en la actualidad.⁶⁴ En concordancia con estos datos, en nuestro estudio, la necrosis tumoral no se comportaba como un factor predictor de recidiva de la enfermedad ni de mortalidad cáncer-específica. Lo que sí queda establecido en la literatura⁶³, y también comprobado en nuestro trabajo, es que los TTUS con necrosis tumoral tienden a presentar características biológicas más agresivas.

- Margen de resección afecto

En la gran mayoría de los casos de márgenes quirúrgicos positivos, es el uréter distal o el rodete vesical (en función del tipo de nefroureterectomía realizada) el que está involucrado. Por este motivo existe una clara asociación entre este aspecto y la recurrencia de la enfermedad, sobre todo en vejiga, como observamos también en los resultados de nuestro estudio. No queda establecido sin embargo que el margen quirúrgico positivo esté relacionado con la supervivencia cáncer-específica.¹⁴⁴

5.9 Análisis de la supervivencia

Munoz et al sugieren un aumento de la supervivencia cáncer-específica del tumor de urotelio superior en las últimas décadas.¹ Para ello comparan la cifra de supervivencia cáncer-específica (SCE) a los 5 años de pacientes estudiados entre 1973 y 1996 que es del 75% con las publicadas por Resegui y Charbit. Mientras que el primero obtiene una SCE a los 5 años del 70,5% en pacientes

estudiados entre 1950 y 1974¹⁵¹, el segundo presenta una SCE a los 5 años del 67,3% en pacientes estudiados entre 1976 y 1986.¹⁵² Nuestros resultados se asimilaran a los de la serie de Reseguie et al ya que encontramos una SCE a los 5 años del 69,6%. Los resultados publicados por Munoz et al se asemejan bastante a los de una de las series ya citadas: Yates et al presentan una SCE a los 5 años del 76%⁹⁹, lo cual confirma la hipótesis de Munoz et al que defiende un aumento de la supervivencia en pacientes con TTUS en las últimas décadas.

Revisando las series más grandes publicadas, efectivamente comprobamos que la SCE suele encontrarse por encima del 70% a los 5 años. Así Hattori et al¹⁵³ presentan una SCE a los 5 años del 81% en su serie de 89 pacientes intervenidos tanto por vía abierta como por vía laparoscópica. Berger et al¹⁵⁴ publican en 2008 una serie de 100 pacientes operados solamente por vía laparoscópica en la que describen una SCE a los 5 años del 77%. Además destacan el estadio tumoral como único factor predictor de mortalidad cáncer-específica.¹⁵⁴ Otra publicación que también analiza pacientes intervenidos tanto por vía abierta como laparoscópica es la de Waldert et al¹⁵⁵ en la cual incluyen 43 pacientes y encuentran una SCE del 85% a los 5 años describiendo el estadio tumoral, el grado citológico y la afectación linfática como factores pronósticos.¹⁵⁵ Recordamos que en nuestra serie, en la cual la SCE a los 5 años fue del 69,6%, la afectación linfática y el grado citológico no fueron factores predictivos de mortalidad cáncer-específica, sí lo fue el estadio tumoral así como la presencia de tumor vesical previo o concomitante, el crecimiento sólido del tumor, el sexo femenino y la presencia de hidronefrosis.

Si hablamos en cambio de supervivencia libre de recurrencia, los resultados obtenidos en la literatura son algo menos homogéneos encontrando cifras más dispares. Roupret et al¹⁵⁶ publican en 2006 una serie de pacientes intervenidos tanto por vía abierta como por vía laparoscópica en la que describen una SLR a los 5 años del 71,6%. Esta cifra dista bastante de la publicada por Kamihira et al¹⁵⁷ que presentan una supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los 5 años del 42% en su serie de 1.003 pacientes o de la de Berger et al quienes hablan de una SLR del 50% a los 5 años.¹⁵⁴ En cambio los datos mencionados por Roupret et al¹⁵⁶ son bastante parecidos a los de nuestra serie en la que la SLR a los 5 años obtenido fue del 68,8%. Con respecto a los factores predictores de recurrencia Roupret¹⁵⁶ et al describen el estadio tumoral y el grado citológico mientras que Berger¹⁵⁴ et al citan la presencia de tumor vesical concomitante. En nuestra serie se comportaron como factores pronósticos la presencia de tumor vesical y el grado citológico, pero también el crecimiento sólido tumoral. La supervivencia libre de recidiva intravesical así como los factores pronósticos relacionados han sido ya comentados en el apartado 5.5.

5.10 Nomogramas publicados

Según la RAE los nomogramas son una *“representación gráfica que permite realizar con rapidez cálculos numéricos aproximados.”*¹⁵⁸

Los nomogramas son herramientas a disposición del médico que son considerados hoy en día básicos en la toma de decisiones con el objetivo de mejorar el pronóstico de cada paciente de manera individualizada. Enormemente popularizados y utilizados son los nomogramas sobre otras enfermedades como es el caso del cáncer de próstata (D’Amico et al, 1999),

del cáncer renal (Kattan et al, 2001) o del cáncer de vejiga (Shariat et al, 2006).

A continuación, comentamos algunos de los nomogramas recientemente publicados y más utilizados en pacientes con TTUS.

Margulis et al¹²⁸ desarrollaron un modelo predictivo preoperatorio dirigido a detectar pacientes con TTUS no organoconfinado. Esta herramienta preoperatoria permite predecir el comportamiento del tumor y por lo tanto seleccionar aquellos pacientes que más se beneficiarán de una quimioterapia neoadyuvante o de una linfadenectomía extendida. En su modelo los factores predictivos con mayor influencia son el grado tumoral, la arquitectura tumoral y la localización de la lesión, por ese orden. Como ya hemos comentado, el valor pronóstico de la localización tumoral está en controversia aún actualmente; sin embargo el grado y la arquitectura tumoral sí están claramente relacionados tanto con la recurrencia como con la supervivencia cáncer-específica.

Cha et al¹⁰¹ realizaron un modelo predictivo sobre supervivencia libre de recidiva y de supervivencia cáncer-específica en pacientes con TTUS tras la NUR. La utilidad de este nomograma reside en facilitar las decisiones tras la cirugía: quimioterapia adyuvante, esquema de seguimiento, asesoramiento del paciente. Con él, predicen la supervivencia cáncer-específica y la supervivencia libre de recurrencia a dos y cinco años, remarcando que la invasión linfovascular y la arquitectura sólida tumoral son dos importantes factores a tener en cuenta además de los ya conocidos como la edad, el estadio, el grado, la afectación linfática y el CIS asociado.

Otros nomogramas publicados y reconocidos en el TTUS son el preoperatorio de Favaretto et al¹⁵⁹ y el postoperatorio de Yates et al que predice la mortalidad cáncer-específica a los 5 años tras la cirugía con una sensibilidad del 78%.⁹⁹

Si nos fijamos en las series de un solo centro publicadas en la literatura española que analizan el pronóstico en pacientes con TTUS sometidos a cirugía, ninguna de ellas presenta un número de pacientes superior a la nuestra. Entre las más grandes se encuentran la de Muñoz Vélez et al que estudian 105 pacientes¹⁶⁰; la de García García et al con 65 casos¹⁶¹ y la de Izquierdo et al con 114.¹⁶²

5.11 Limitaciones del trabajo

Las limitaciones que presenta este trabajo son las siguientes:

1. Se trata de un estudio retrospectivo lo que conlleva limitaciones a la hora de interpretar los datos.
2. Las citologías urinarias y las piezas quirúrgicas no han sido analizadas por el mismo Anatomopatólogo.
3. Al tratarse de una serie de un solo centro, el número de pacientes es significativamente inferior al de los estudios publicados en la literatura internacional.
4. Durante la recogida de datos, no todas las variables estaban recogidas en todas las historias clínicas, razón por la cual no hemos podido analizar variables importantes que aparecen en otras publicaciones, como por ejemplo el hábito tabáquico.

6 – CONCLUSIONES.

6 – CONCLUSIONES:

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

1. La existencia de tumor vesical previo o concomitante al diagnóstico del TTUS, el patrón de crecimiento sólido y el alto grado citológico (G3) se han identificado como factores predictores independientes de recurrencia.
2. La existencia de hidronefrosis al diagnóstico, de tumor vesical previo o concomitante, el estadio patológico pT3-4 y el patrón de crecimiento sólido se han identificado como factores predictores independientes de mortalidad cáncer-específica.
3. La existencia de un tumor vesical previo concomitante en el momento del diagnóstico se ha identificado como el único factor predictor independiente de recidiva tumoral en la vejiga.
4. De los pacientes que recidivaron el 84% lo hizo en los 3 primeros años y el 92% en los 5 primeros años, hecho a tener en cuenta al diseñar un esquema de seguimiento.
5. En nuestro Servicio se ha ido consolidando con el tiempo la vía de acceso laparoscópica tanto para extirpación del riñón como para la resección del rodete vesical.
6. A los 10 años la estimación de la supervivencia libre de recurrencia fue del 63,9%, del 60,8% la supervivencia cáncer-específica y del 45,8% la supervivencia global.

7 – BIBLIOGRAFÍA.

7 – BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164(5):1523-5.
- ² Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27(3):289-93.
- ³ Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(4):584-94.
- ⁴ Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29.
- ⁵ Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011;29(4):481-6.
- ⁶ Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010;75(2):321-7.
- ⁷ Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2012;31(1):141-5.
- ⁸ Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012;61(5):1069-70.
- ⁹ Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after

nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;101(11):1368-74.

¹⁰ Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic Outcomes Following Three Different Approaches to the Distal Ureter and Bladder Cuff in Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2010;57(6):963-9.

¹¹ Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009;16(2):187-91.

¹² Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008;54(6):1226-36.

¹³ Audenet F, Colin P, Yates DR, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E583-9.

¹⁴ Acher P, Kiela G, Thomas K, et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010;106(3):300-2.

¹⁵ Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104(10):1436-40.

¹⁶ McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992 Jan;52(2):254-7.

- ¹⁷ Shinka T, Miyai M, Sawada Y, et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 1995;2(4):243-8.
- ¹⁸ Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(29):12129-34.
- ¹⁹ Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(21):8241-6.
- ²⁰ Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000;342(23):1686-92.
- ²¹ Laing C, Hamour S, Sheaff M, et al. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet* 2006;368(9532):338.
- ²² Rouprêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E, et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(11):2500-3.
- ²³ Rouprêt M, Drouin SJ, Cancel-Tassin G, et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol* 2012;187(2):424-8.
- ²⁴ Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008.

- ²⁵ Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012;188(2):398-404.
- ²⁶ Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1545-52.
- ²⁷ Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumors of the urinary system in: World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 110-23.
- ²⁸ Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;45(3):257-66.
- ²⁹ Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006;19(4):494-503.
- ³⁰ Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edition, Wiley-Blackwell, UICC 2009:258-261.
- ³¹ Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012;188(2):398-404.
- ³² Roscigno M, Cha EK, Rink M, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int* 2012;110(5): 674-81.

- ³³ Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012 Mar;9(4):218-26.
- ³⁴ Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;185(5):1621-6.
- ³⁵ Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011;29(6):716-23.
- ³⁶ Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, Sommer G. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(2):314-22.
- ³⁷ Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(5):1102-9.
- ³⁸ Xu AD, Ng CS, Kamat A, et al. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(4):959-65.
- ³⁹ Messer JC, Terrell JD, Herman MP, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2011;31(6):904-8.
- ⁴⁰ Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;183(4):1330-65.

- ⁴¹ Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;57(4):607-14.
- ⁴² Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011;108(5):701-5.
- ⁴³ Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010;184(3):879-82.
- ⁴⁴ Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol* 2008;22(6):1371-4.
- ⁴⁵ Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012;31(8):1696-700.
- ⁴⁶ Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;184(1):69-73.
- ⁴⁷ Jeldres C, Sun M, Isbarn H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75(2):315-20.
- ⁴⁸ Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012;62(1):100-14.

- ⁴⁹ Lehmann J, Suttman H, Kovac I, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007;51(5):1281-8.
- ⁵⁰ Li CC, Chang TH, Wu WJ, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol* 2008;54(5):1127-34.
- ⁵¹ Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2012;187(3):845-51.
- ⁵² Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology* 2009;73(1):142-6.
- ⁵³ Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105(12):1672-7.
- ⁵⁴ Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011;29(4):473-80.
- ⁵⁵ Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E304-9.
- ⁵⁶ Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011;60(6):1258-65.

- ⁵⁷ Yafi FA, Novara G, Shariat SF, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E7-E13.
- ⁵⁸ Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2012;61(2):245-53.
- ⁵⁹ Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al. Impact of Smoking on Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol* 2012;65(1):210-7.
- ⁶⁰ Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: An International Validation Study. *Eur Urol* 2010;57(6):1064-71.
- ⁶¹ Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(4):612-8.
- ⁶² Colin P, Ouzzane A, Yates DR, et al. Influence of Positive Surgical Margin Status After Radical Nephroureterectomy on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Survival. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3613-20.
- ⁶³ Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al. Tumour Necrosis Is an Indicator of Aggressive Biology in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Eur Urol* 2010;57(4):575-81.
- ⁶⁴ Seitz C, Gupta A, Shariat SF, et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical

nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol* 2010;184(5):1895-900.

⁶⁵ Remzi M, Haitel A, Margulis V, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009;103(3): 307-11.

⁶⁶ Fritsche HM, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012;30(5):666-72.

⁶⁷ Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol* 2011;29(4):487-94.

⁶⁸ Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2012;30(3):252-8.

⁶⁹ Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2011;77(4):861-6.

⁷⁰ Berod AA, Colin P, Yates DR, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int* 2012;110(11c):E1035-E1040.

⁷¹ Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2012;109(8):1155-61.

- ⁷² Sundi D, Svatek RS, Margulis V, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol* 2012;30(3):266-72.
- ⁷³ Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224-33.
- ⁷⁴ Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Should Bladder Cuff Excision Remain the Standard of Care at Nephroureterectomy in Patients with Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis? A Population-based Study. *Eur Urol* 2010;57(6):956-62.
- ⁷⁵ Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2012;65(1):210-7.
- ⁷⁶ O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. 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* 2011;60(4):703-10.
- ⁷⁷ Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011;60(4):776-83.
- ⁷⁸ Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, 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.

- ⁷⁹ Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011;60(4):776-83.
- ⁸⁰ Rouprêt M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009;27(1):81-8.
- ⁸¹ Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol* 2010;58(5):645-51.
- ⁸² Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012;61(6):1142-53.
- ⁸³ Adibi M, Youssef R, Shariat SF, et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Comparison over the three decades. *Int J Urol* 2012;19(12): 160-6.
- ⁸⁴ Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;183(6):2148-53.
- ⁸⁵ Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003;98(1):55-60.
- ⁸⁶ Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010;183(4):1324-9.

- ⁸⁷ Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012;110(8):1134-41.
- ⁸⁸ Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28(2):151-6.
- ⁸⁹ Bagley DH, Grasso M, 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010;28(2):143-9.
- ⁹⁰ Palou J, Piovesan LF, Huguet J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004;172(1):66-9.
- ⁹¹ Audenet F, Yates D, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 2010;31(4):407-13.
- ⁹² Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009;182(3):900-6.
- ⁹³ Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011;117(24):5500-8.
- ⁹⁴ Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010;116(13):3127-34.

- ⁹⁵ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR: A new method of calssifying pronostic comorbidity in longuitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:273-8.
- ⁹⁶ Nuttal M, vsn der Mulen J, Emberton M. Charlson cores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:265-73.
- ⁹⁷ Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors.* UICC International Union Against Cancer. Ed 7^a. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2009. p. 255-57.
- ⁹⁸ Dindo D, Demartines N, ClavienPA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and result of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
- ⁹⁹ Yates DR, Hupertan V, Colin P et al. Cnacer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *BJ Cancer* 2012;106:1083-88.
- ¹⁰⁰ Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010;184:453-8.
- ¹⁰¹ Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2012;61:818-25.
- ¹⁰² Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS et al. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:343-9.

- ¹⁰³ Meraney AM, Gill IS. Financial analysis of open versus laparoscopic radical nephrectomy and nephroureterectomy. *J Urol* 2002;167:1757-62.
- ¹⁰⁴ Ni S, Weiyang T, Qiyin C et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012;61:1142-53.
- ¹⁰⁵ Gill I, Sung G, Hobart M et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. *J Urol* 2000;164:1513-22.
- ¹⁰⁶ Raman JD, Ng CK, Boorjian SA et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int* 2006;98:1181-6.
- ¹⁰⁷ Cho YH, Seo YH, Chung SJ et al. Predictors of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: an inflammation-based prognostic score. *Korean J Urol* 2014;55:453-9.
- ¹⁰⁸ Koda S, Mita K, Shigeta M et al. Risk factors for intravesical recurrence following urothelial carcinoma of the upper urinary tract: no relationship to the mode of surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:296-301.
- ¹⁰⁹ Wu WJ, Ke HL, Yang YH et al. Should patients with primary upper urinary tract cancer receive prophylactic intravesical chemotherapy after nephroureterectomy? *J Urol* 2010;183:56-61.
- ¹¹⁰ Luo HL, Kang CH, Chen YT et al. Diagnostic ureteroscopy independently correlates with intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3121-6.

-
- ¹¹¹ Ha SH, Park J, Hong JH et al. Predictors of bladder tumor recurrence after curative surgery for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Korean J Urol* 2009;50:635-41.
- ¹¹² Hisataki T, Miyao N, Masumori N et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 2000;55:663-7.
- ¹¹³ Li WM, Wu WJ, Li CC et al. The effect of tumor location on prognosis in patients with primary ureteral urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2013;31:1670-5.
- ¹¹⁴ Espiritu PN, Sverrisson EF, Sexton WJ et al. Effect of tumor size on recurrence-free survival of upper tract urothelial carcinoma following surgical resection. *Urol Oncol* 2014;32:619-24.
- ¹¹⁵ Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65:279-83.
- ¹¹⁶ Hwang I, Jung SI, Nam DH et al. Preoperative hydronephrosis and diabetes mellitus predict poor prognosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E215-20.
- ¹¹⁷ Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011;29:473-80.
- ¹¹⁸ Fernandez MI, Shariat SF, Margulis V et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*. 2009;73: 142-6.
- ¹¹⁹ Lughezzani G, Burger M, Margulis V et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012;62:100-14.

- ¹²⁰ Raman JD, Meser J, Sielatycki JA et al. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int* 2011;107:1059-64.
- ¹²¹ Matsumoto K, Novara G, Gupta A et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2011;108:304-9.
- ¹²² Martínez-Salamanca JL, Shariat SF, Rodriguez JC et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2012;109:1155-61.
- ¹²³ Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;186:66-72.
- ¹²⁴ Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011;43:1039-45.
- ¹²⁵ Rink M, Xylinas E, Margulis V et al. Impact of smoking on oncological outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2013;63:1082-90.
- ¹²⁶ Inman BA, Tran VT, Fradet Y et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 2009;115:2853-62.
- ¹²⁷ Williams AK, Kassouf W, Chin J et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2013;31:1161-65.

- ¹²⁸ Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009;182:2177-81.
- ¹²⁹ Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 2010;58:574-80.
- ¹³⁰ Raman JD, Ng CK, Scherr DS et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2010;57:1072-9.
- ¹³¹ Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY et al. Prognostic significance of bladder history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:48-52.
- ¹³² Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T et al. Bladder tumor development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006;98:1181-6.
- ¹³³ Park J, Ha SH, Min GE et al. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol* 2009;182:894-9,
- ¹³⁴ Cho KS, Hong SJ, Cho NH et al. Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma. *Urology* 2007;70:662-6.
- ¹³⁵ Ng CK, Shariat SF, Lucas SM et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol* 2011;29:27-32.

-
- ¹³⁶ Mullerad M, Russo P, Golijanin D et al. Bladder cáncer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:2177-81.
- ¹³⁷ Novara G, De Marco V, Gottardo F et al. Independent predictors of cáncer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract, multi-institutional dataset from 3 european centers. *Cancer* 2007;110:1715-22.
- ¹³⁸ Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009;56:1-9.
- ¹³⁹ Zigeuner P, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720-31.
- ¹⁴⁰ Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than opne surgery? *Eur Urol* 2004;46:690-7.
- ¹⁴¹ Schatteman P, Chatzopoulos C, Assenmacher C et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: results of a Belgian retrospective multicenter survey. *Eur Urol* 2007;51:1633-8.
- ¹⁴² Boorjian S, Ng C, Munver R et al. Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopic biopsy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005;66:283-7.
- ¹⁴³ Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010;105:812-7.
- ¹⁴⁴ Bolenz C, Fernandez MI, Trojan L et al. Lymphovascular invasión and pathologic tumor stage are significant outcome predictors for patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2008;72:364-9.

- ¹⁴⁵ Langner C, Hutterer G, Chromecki T et al. pT classification, grade and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 2006;19:272-9.
- ¹⁴⁶ Pieras E, Frontera G, Ruiz X et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010;106:1319-23.
- ¹⁴⁷ Simone G, Papalia R, Loreto A et al. Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2009;103:1052-7.
- ¹⁴⁸ Brown GA, Busby JE, Wood CG et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: time to change the treatment paradigm? *BJU Int* 2006;98:1176-80.
- ¹⁴⁹ Keeley Jr FX, Kulp DA, Bibbo M et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:33-7.
- ¹⁵⁰ Lee SE, Hong SK, Han BK et al. Prognostic significance of tumor necrosis in primary transitional cell carcinoma of upper urinary tract. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:49-55.
- ¹⁵¹ Resseguie LJ, Nobrega FT, Farrow GM et al. Epidemiology of renal and ureteral cancer in Rochester, Minnesota, 1950-1974, with special reference to clinical and pathologic features. *Mayo Clin Proc* 53:503, 1978.
- ¹⁵² Charbit L, Gendreau MC, Mee S et al. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol*,146:1243, 1991.

- ¹⁵³ Hattori R, Yoshino Y, Gotoh M et al. Laparoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of renal pelvis and uréter: Nagoya experience. *Urology* 2006;67:701-5.
- ¹⁵⁴ Berger A, Haber GP, Kamoi K et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years. *J Urol* 2008;180:849-54.
- ¹⁵⁵ Waldert M, Remzi M, Klingler HC et al. the oncological results of laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell cancer are equal to those of open nephroureterectomy. *BJU Int* 2009;103:66-70.
- ¹⁵⁶ Roupret M, Hupertan V, Sanderson KM et al. Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. *Urology* 2007;69:656-61.
- ¹⁵⁷ Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009;55:1397-1409.
- ¹⁵⁸ Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua. XXIª Edición.
- ¹⁵⁹ Favaretto RL, Shariat SF, Savage C et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2012;109:77-82.
- ¹⁶⁰ Muñoz Vélez D, Rebassa Llull M, Hidalgo Pardo F et al. Upperurinary tract tumors: results of treatment and follow-up. *Arch Esp Urol* 1999;52(4):333-41.
- ¹⁶¹ García García F, Fontana Compiano LO, García Ligeró J et al. Personal and histopathological factors as prognostic variables in upper urothelial tumors undergoing surgery. *Arch Esp Urol* 2002;55(5):503-8.

¹⁶² Izquierdo L, Truhán D, Álvarez-Vijande R et al. Carcinoma urotelial de tracto urinario superior: 114 casos con largo seguimiento. Actas Urol Esp 2010;34(3):232-37