

Análisis descriptivo de una serie de 32 tumores del tracto urinario superior en un hospital de segundo nivel

Descriptive analysis of a series of 32 upper urinary tract tumors in a second level hospital

Antonio Jiménez-Pacheco¹, Araceli Jiménez-Pacheco², Eva María del Moral Domínguez³, Alfonso López-Luque¹, Manuel Verdú-Martínez¹

¹ Servicio de Urología. Hospital Santa Ana. Motril. Granada.

² Servicio de Rehabilitación. Centro de Rehabilitación y Traumatología. H.U Virgen de las Nieves. Granada

³ Delegación Provincial de Educación. Granada. Junta de Andalucía

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio es analizar, basándonos en los pacientes tratados en nuestro servicio de tumores del tracto urinario superior, las características epidemiológicas y clínicas así como las variables que han influido en la evolución y mortalidad de estos pacientes.

Materiales y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 32 pacientes diagnosticados de tumores del tracto urinario superior en el Hospital comarcal Santa Ana de Motril (Granada), en el periodo comprendido entre enero del 2003 y diciembre del 2013.

Resultados: La edad media fue de 72,25 años. El 75% eran hombres y el 25% mujeres. El 71.9% eran hipertensos, el 46.9% fumadores. El 18.8% presentaba un tumor vesical en el momento del diagnóstico. El 90.6% debutó con hematuria. El 53.1% se localizó en el lado derecho y el 43.8% en el izquierdo. El 25% se desarrollaron en los cálices, el 46.8% en la pelvis renal y el 50% a nivel ureteral. El estadio anatomopatológico al diagnóstico fue: 6.3% Ta, 25% T1, 28.1% T2, 37.5% T3 y 3.1% T4. El 21.9% eran grado I, el 34.4% grado II y el 43.8% grado III. No se observó recidiva tumoral en ningún paciente, siendo la mortalidad cáncer -específica del 0%. En 8 pacientes se diagnosticó un tumor vesical durante su seguimiento. La media de estancia hospitalaria fue de 7 días.

Conclusiones: A pesar de ser una casuística limitada los resultados obtenidos son satisfactorios independientemente de la técnica quirúrgica empleada, al ser la supervivencia libre de enfermedad en el periodo de seguimiento del 100% y la mortalidad cáncer-específica del 0%.

Abstract

Introduction: The aim of the study is to analyze, based on patients treated in our department of upper urinary tract tumors, epidemiological and clinical characteristics as well as the variables that have influenced the evolution and mortality of these patients

Material and methods: 32 patients diagnosed of upper urinary tract tumors in Santa Ana Hospital of Motril (Granada) between January 2003 and December 2013 were retrospectively analyzed.

Results: The mean age was 72.25 years. 75% were male and 25% female. 71.9% were hypertensive, 46.9% were smokers. 18.8% had a bladder tumor at diagnosis. 90.6% debuted with hematuria. 53.1% was located on the right side and 43.8% on the left. 25% were developed in the chalice, 46.8% in the renal pelvis and ureteral 50%. The pathologic stage at diagnosis: 6.3% Ta, 25% T1, 28.1% T2, 37.5% T3 and 3.1% T4. 21.9% were grade I, grade II 34.4% and 43.8% grade III. No tumor recurrence was observed in any patient being cancer -specific mortality of 0%. In 8 patients bladder tumor was diagnosed during follow-up. The mean hospital stay was 7 days.

Conclusions: Despite being limited casuistry the results are satisfactory regardless of the surgical technique used, being disease-free survival in the follow-up period of 100% and cancer-specific mortality of 0%.

Palabras clave: carcinoma urotelial del tracto superior, tratamiento, resultados oncológicos

Keywords: upper tract urothelial carcinoma, treatment, oncologic outcomes

INTRODUCCIÓN

Los tumores del tracto urinario superior (TUS) representan menos del 5% de todas las neoplasias uroteliales, con un porcentaje de recurrencia superior al 90% y una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 30-60% (1). En la historia natural de los tumores uroteliales del TUS, el 60% de dichos tumores son invasivos al diagnóstico respecto a sólo el 15% de los tumores de vejiga (2). Tienen un pico de incidencia en la década de los 70-80 años, y son tres veces más prevalentes en hombres que en mujeres.

Muchos factores ambientales contribuyen al desarrollo de este tipo de tumores. El tabaco y la exposición profesional siguen siendo los principales factores de riesgo exógenos relacionados con la aparición de estos tumores. La exposición al tabaco incrementa el riesgo relativo de sufrir un tumor del TUS de 2,5 a 7 (2).

Los pacientes con tumores del TUS comúnmente se presentan con hematuria (56-98%) y ocasionalmente refieren dolor en el flanco, y sólo el 10-15% de las lesiones se detectan de forma incidental en los estudios de imagen (1).

El estudio diagnóstico estándar incluye pruebas de imagen del tracto urinario superior, ya sea ultrasonidos, urografía intravenosa, pielografía retrógrada o tomografía axial computerizada, siendo esta última la de elección al tener una sensibilidad del 90% aunque infraestadía los tumores infiltrantes en un 59% de los casos, así como citología selectiva, aunque su sensibilidad y especificidad oscila en torno al 60%, siendo mayor en el caso de tumores de alto grado y finalmente la ureterorenoscopia con toma de biopsia (1, 3) (Figura 1 y 2).



Figura 1: Urografía intravenosa donde se observa un defecto de repleción a nivel del uréter proximal izquierdo compatible con tumor del tracto urinario superior.



Figura 2: Reconstrucción tridimensional de urografía por tomografía axial computerizada donde se observa el defecto de repleción a nivel del uréter proximal izquierdo compatible con tumor del tracto urinario superior.

Según las guías de la Asociación Europea de Urología la nefroureterectomía radical con extirpación de rodete vesical aún continúa siendo el gold estándar del tratamiento de los tumores del TUS (4).

El tratamiento endoscópico es una opción aceptable para aquellos tumores pequeños y de bajo grado, especialmente en pacientes donde es una indicación imperativa la conservación renal (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o comorbilidad múltiples) (5).

El objetivo del presente estudio es analizar, en primer lugar, basándonos en los pacientes tratados en nuestro Servicio, las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas para posteriormente poder compararlas con lo publicado por otros autores, así como las variables que han influido en la evolución y mortalidad de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio analiza retrospectivamente 32 pacientes diagnosticados de tumores del TUS en el Hospital comarcal Santa Ana de Motril (Granada), en el periodo comprendido entre enero del 2003 y diciembre del 2013. El diagnóstico se basó fundamentalmente en la historia clínica, pruebas de imagen y endoscópicas.

Las variables a estudiar han sido las siguientes: datos de filiación: edad y sexo; mediana de seguimiento; antecedentes personales, incluyendo fundamentalmente la presencia de HTA, de otros tumores y tabaquismo; coexistencia con un tumor vesical; sintomatología que refirió el paciente inicialmente o si fue incidental, lateralidad del proceso neoplásico y localización del mismo en la vía urinaria (calicial, pélvico, ureteral), cirugía realizada (abierta, laparoscópica, conservadora) y tipo de desinserción ureteral realizada (abierta o endoscópica); estadio y grado anatómopatológico de la pieza quirúrgica; presencia de metástasis en el momento del diagnóstico; necesidad de quimioterapia adyuvante; recidiva tumoral; mortalidad cáncer-específica; desarrollo de tumor urotelial vesical durante el periodo de seguimiento y características del mismo y días de estancia hospitalaria.

Entre los criterios de inclusión se consideraron todos aquellos pacientes diagnosticados de tumores del TUS que decidieron ser tratados y seguidos en nuestra unidad durante el periodo de estudio establecido, excluyendo a aquellos que no cumplían dicho requisito.

Para el análisis descriptivo de las variables numéricas se han calculado medidas de tendencia central y dispersión. Se calculó la media y desviación típica, así como mediana y percentiles para las variables que no se ajustaban a la distribución normal. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis de los datos se ha creado una base de datos en el programa estadístico SPSS 19.0.

RESULTADOS

Se han estudiado un total 32 pacientes diagnosticados de tumor del TUS durante el periodo de tiempo referido. La edad media de los pacientes ha sido de 72,25 años (desviación estándar [DE] de 9,94 años).

El 75% eran hombres y el 25% mujeres. La mediana de seguimiento fue de 36 meses.

El 71.9% eran hipertensos, el 46.9% fumadores y el 12.5% habían presentado otro tipo de tumor.

El 18.8% presentaba un tumor urotelial vesical en el momento del diagnóstico.

En el 9.3% el diagnóstico fue incidental, siendo la hematuria la manifestación clínica más frecuente al diagnóstico (90.6%).

El 53.1% se localizó en el lado derecho y el 43.8% en el izquierdo. El 25% se desarrollaron en los cálices, el 46.8% en la pelvis renal y el 50% a nivel ureteral.

En el 25% se realizó cirugía laparoscópica, en el 68.7% cirugía abierta, en el 6.2% cirugía conservadora (debido a la comorbilidad asociada, localización distal del tumor y aspecto no infiltrante en las pruebas de imagen, se decidió realizar ureterectomía distal con amplios márgenes y reimplante ureteral según la técnica de Lich-Gregoir), realizando desinserción endoscópica en el 59.3%. En ningún caso se contempló actitud expectante.

El estadio anatomopatológico al diagnóstico fue: 6.3% Ta, 25% T1, 28.1% T2, 37.5% T3 y 3.1% T4. El 56.2% fueron tumores de bajo grado y el 43.8% tumores de alto grado (Tabla 1).

TABLA I: ESTADIO T DE LOS TUMORES DEL TUS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Ta	2	6,3	6,3	6,3
T1	8	25,0	25,0	31,3
T2	9	28,1	28,1	59,4
T3	12	37,5	37,5	96,9
T4	1	3,1	3,1	100,0
Total	32	100,0	100,0	

Tabla 1: Estadaje de los tumores de urotelio superior en los pacientes de nuestra serie.

Ningún paciente debutó con metástasis en el momento del diagnóstico.

En el 6.2% se administró quimioterapia adyuvante con Carbplatino y Gemcitabina.

No se observó recidiva tumoral en ningún paciente. El 31.2% de los pacientes han fallecido durante el periodo de estudio, siendo la mortalidad cáncer -específica del 0%.

En 8 pacientes se diagnosticó un tumor vesical durante su seguimiento (mediana de aparición de lesión vesical de 18 meses, con un mínimo de 7 y un máximo de 48), siendo en todos los casos superficiales (T1GIII en 3 casos, T1GII en 4 y TaGI en un caso).

La media de estancia hospitalaria fue de 7 días.

DISCUSIÓN

Los carcinomas uroteliales del TUS son tumores poco frecuentes, (menos del 5-10%) entre todos los tumores uroteliales, con una tasa de incidencia de 1.45-2.06 casos por cada 100.000 personas-año, presentando un pico en la octava década de la vida (6, 7, 8).

Los tumores de vías urinarias superiores, son más raros

y agresivos que los tumores vesicales. La mayoría de los estudios muestran una preponderancia de tumores de alto grado y estadio cuando se encuentra afectado el tracto urinario superior. Martín et al (9), encontraron que el 50.9% eran superficiales y un 32,3% infiltrantes. En nuestra serie, el 59.4% de los tumores fueron superficiales, el 56.2% de bajo grado y el 43.8% alto grado.

Aproximadamente el 75% están localizados en sistema pielocalicial renal, y solo el 25% en el uréter, siendo a su vez más frecuentes los tumores del uréter distal que los del uréter medio y proximal (1).

La presentación bilateral y sincrónica alcanza según las estadísticas el 1-5%, pudiendo llegar hasta el 5% en regiones endémicas de nefropatía balcánica. La recurrencia en vejiga es del 23-30% y en el uréter contralateral del 5,8%, en cambio el riesgo de aparición de un tumor ureteral en un paciente que ha padecido un tumor primario de vejiga, es mucho menor (0-3,1%) (9). En nuestro estudio un 25% de los pacientes desarrolló un tumor vesical durante el seguimiento (mediana de 18 meses).

El pronóstico en general depende en gran medida de la etapa del diagnóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años que van del 100% para los tumores en estadio Ta y Tis al 40% para los tumores estadio T3 (8). La mortalidad cáncer-específica de nuestra serie fue del 0%.

Muchos factores han sido implicados en la génesis de los tumores de vías urinarias: analgésicos como la fenacetina, factores ocupacionales, ciclofosfamida, infecciones crónicas y litiasis, etc., sin embargo el tabaco es uno de los principales factores, incrementándose el riesgo en los fumadores seis veces más (10).

Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, la exploración física, las pruebas de imagen y eventualmente la citología. Casi todos los tumores de las vías urinarias superiores se diagnostican durante la vida del paciente, por lo que este tipo de tumor representa un hallazgo de autopsia poco frecuente (11).

La urografía intravenosa ha sido un medio tradicional para el diagnóstico de las lesiones de la vía urinaria superior, ya que permiten visualizar la morfología del tracto urinario, valorar lesiones asociadas y la función del riñón contralateral.

Debido a los avances acontecidos en el ámbito del radiodiagnóstico en las últimas décadas, se viene produciendo una paulatina sustitución de la urografía por la tomografía computerizada, lo cual ha supuesto una optimización de la exploración para la identificación de tumores del sistema urinario. Por tanto, la urografía por tomografía computerizada multidetector (UTCMD) se ha convertido en el gold estándar de las exploraciones radiológicas en el diagnóstico y seguimiento de este tipo de tumores, reemplazando a la urografía intravenosa (12, 13, 14).

La urografía por resonancia magnética (RM) está indicada en los pacientes que no pueden someterse a una UTCMD (15).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), constituye una de las técnicas más novedosas en el diagnóstico por imagen de estas lesiones, aunque la experiencia es muy limitada y su aplicación clínica no está bien definida. La mayoría de los autores consideran que carece de utilidad en el diagnóstico inicial del tumor primario de pelvis renal, uréter o vejiga (9).

La ureterorenoscopia y/o toma de biopsias resulta especialmente útil cuando existen dudas diagnósticas (1, 4). Aunque el aspecto endoscópico de los tumores transicionales tiene un valor predictivo del 88%, no todas las imágenes exofíticas o eritomasos son neoplásicas, de ahí la importancia de establecer un diagnóstico anatomopatológico.

La rentabilidad diagnóstica de la citología urinaria en los tumores del TUS es muy variable, dependiendo del número y tipo de muestras, del grado de diferenciación tumoral, de la

coexistencia de inflamación, etc., además de estar íntimamente ligada al adecuado procesamiento de la muestra y a la experiencia del patólogo en su interpretación (16).

Según algunas series, la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la citología fueron del 56% y 54% respectivamente para los tumores de alto grado, y del 62% y 44% para tumores infiltrantes. La inclusión de citologías atípicas junto con las positivas aumenta la sensibilidad y el VPP para el alto grado (74% y 63%) y para tumores infiltrantes (77% y 45%) (17). En carcinomas *in situ* alcanza su rendimiento máximo, con una sensibilidad en torno al 90% y una especificidad del 98 al 100% (16).

Actualmente el estudio citológico convencional puede completarse con técnicas especiales de inmunohistoquímica (detección de anomalías moleculares mediante hibridación *in situ* con fluorescencia) y de biología molecular (test urinario de detección de la proteína matriz nuclear 22 (NMP22)). Pero ninguna de estas técnicas, por sí solas, muestran mayor rendimiento que la citología convencional (18, 19).

El gold estándar del tratamiento de los tumores del TUS, independientemente de la localización del tumor, continúa siendo la nefroureterectomía radical con rodete vesical.

Una demora de más de 45 días entre el diagnóstico y la resección del tumor constituye un aumento de riesgo de progresión de enfermedad (20).

El tratamiento conservador o también denominado cirugía conservadora de nefronas de los tumores del TUS puede ser considerado en casos indispensables (insuficiencia renal o riñón funcional solitario) o en casos de bajo riesgo (cuando el riñón contralateral es funcional) (4). Incluye la resección endoscópica, resección segmentaria del uréter y la nefrectomía parcial.

La ablación endoscópica puede ser considerada en casos altamente seleccionados, como sería tumores unifocales, menores de 1-1.5 cm, de bajo grado y sin evidencia de lesión infiltrante en la urografía por tomografía computerizada multidetector, sin embargo, existe el riesgo de infraestadije de la enfermedad con este tipo de tratamiento (1, 3). Es preferible el uso de ureteroscopia flexible frente al rígido, quedando el acceso percutáneo como una opción para los tumores localizados a nivel calicial a los cuales no se puede acceder mediante ureterorenoscopia (21, 22). El laser es la fuente de energía recomendada en el tratamiento endoscópico.

La resección segmentaria del uréter afecta con amplios márgenes proporciona una adecuada muestra anatomopatológica para el análisis definitivo del grado y estadio tumoral a la vez que preserva el riñón ipsilateral. Al igual que en el tratamiento endoscópico las limitaciones de su indicación serían: tumores no invasivos, de bajo grado del uréter medio o proximal que no pueden ser reseccionados completamente por vía endoscópica (bien por tamaño o número) y tumores de alto grado o invasivos cuando la conservación renal es imprescindible para conservar la función renal.

La ureterectomía distal con reimplantación, bien mediante cirugía abierta o mínimamente invasiva (laparoscópica/robótica) es empleada con frecuencia en pacientes con tumores de alto grado, invasivos o voluminosos del uréter distal (23).

La nefrectomía parcial puede ser una estrategia razonable de tratamiento conservador cuando las técnicas endoscópicas no son factibles por el tamaño del tumor, localización (polar) o alto grado o estadio del mismo (24).

Muchos estudios han reportado resultados oncológicos similares entre el tratamiento radical y conservador en el tratamiento de los tumores del TUS. Un estudio retrospectivo realizado por Giannarini et al (25), compara los resultados oncológicos de 43 pacientes diagnosticados de tumor de uréter distal. En 19 pacientes se realiza resección ureteral y de rodete vesical y reim-

plante ureteral y en 24 nefroureterectomía radical. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos referente a supervivencia ni recurrencia vesical, aunque los pacientes en los que se practicó la nefroureterectomía tuvieron una mayor incidencia de T3 y tumores de alto grado. Solo dos pacientes del grupo de cirugía conservadora tuvieron recurrencia en el TUS ipsilateral. En nuestra serie, solo en el 6.2% se realizó cirugía conservadora, realizando en todos los casos ureterectomía distal y reimplante ureteral.

Goel et al (24), realizan nefrectomía parcial en 12 pacientes con tumor del TUS. Tras una media de seguimiento de 40.8 meses, la supervivencia global fue del 86%, el 42% presentó recurrencia de la enfermedad y el 50% demostró progresión de la enfermedad.

En lo que respecta a la quimioterapia endovesical e inmunoterapia, es bien conocido su efecto beneficioso en el carcinoma urotelial de vejiga. En cambio, su eficacia en los tumores del TUS no está claramente demostrada en cuanto a prevención de recurrencia tras el tratamiento conservador o como tratamiento primario del CIS del tracto urinario superior (la tasa inicial de respuesta positiva de estos tumores a BCG oscila entre el 60-100%), siendo esto motivo de futuras investigaciones (26, 27, 28). Los agentes más comúnmente empleados son el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), mitomicina, tiotepa, epirubicina y BCG/interferón alpha (29). Comúnmente se ha administrado la BCG después de procedimientos percutáneos (administrado fundamentalmente a través de nefrostomía), mientras que la mitomicina se preferido tras la ureterorenoscopia (administrado a través de catéter ureteral) (1).

La quimioterapia sistémica está indicada en caso de enfermedad metastásica, recidiva locoregional y enfermedad ganglionar.

En un meta-análisis realizado por Leow et al (30), encontraron un beneficio en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con Cisplatino administrado de forma adyuvante comparado con aquellos tratados sólo con cirugía, sin embargo observaron una tendencia no significativa hacia la supervivencia cáncer específica. A pesar de estos resultados, hay una evidencia insuficiente para recomendar el uso rutinario de Cisplatino administrado de forma adyuvante para los tumores del TUS, requiriéndose más ensayos clínicos con un mayor número de pacientes.

En nuestro estudio tan solo en 2 pacientes (6.25%) se administró quimioterapia con Carbaplatino + Gemcitabina.

Tan sólo en un estudio se ha descrito el efecto de la quimioterapia neoadyuvante, lo que contrasta con lo que se ha demostrado en la vejiga. Mientras se esperan unos datos de supervivencia más sólidos y un seguimiento más prolongado, los datos preliminares actuales justifican el respaldo mantenido de ensayos en los que se emplee esta estrategia en caso de tumores del TUS (31).

Entre las limitaciones de nuestro estudio encontramos que el tamaño muestral es pequeño comparado con otras series así como que a pesar de que en la mayoría de los casos se realizó nefroureterectomía radical con rodete vesical, en unos casos se realizó vía abierta y en otros vía laparoscópica, en otros desinserción endoscópica y en otros vía abierta. Todo esto no nos ha permitido poder establecer relaciones estadísticas entre grupos en términos de supervivencia, recidivas, días de estancia hospitalaria, relaciones con el estadio y grado anatomopatológico, etc.

En cambio, hay que tener en cuenta de que a pesar de tratarse de un tumor poco frecuente y que dicha serie corresponde a un hospital comarcal los resultados obtenidos son satisfactorios independientemente de la técnica quirúrgica empleado, al ser la supervivencia libre de enfermedad en el periodo de seguimiento del 100% y la mortalidad cáncer-específica del 0%.

CONCLUSION

Los tumores del tracto urinario superior son una entidad poco frecuente, donde la urografía por tomografía computerizada multidetector (UTCMD) se ha convertido en el gold estándar de las exploraciones radiológicas en el diagnóstico y seguimiento de este tipo de tumores.

El gold estándar del tratamiento de los tumores del TUS, independientemente de la localización del tumor, continúa siendo la nefroureterectomía radical con rodete vesical, aunque la cirugía conservadora de nefronas en sus diferentes técnicas, es en la actualidad una buena alternativa en casos seleccionados.

A pesar de ser una casuística limitada, los resultados obtenidos son satisfactorios independientemente de la técnica quirúrgica empleada al ser la supervivencia libre de enfermedad en el periodo de seguimiento del 100% y la mortalidad cáncer-específica del 0%.

REFERENCIAS

1. Suriano F, Brancato T. Nephron-sparing management of upper tract urothelial carcinoma. *Rev Urol* 2014; 16:21-28.
2. Rouprêta M, Zigeuner R, Palou A, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59: 584-94.
3. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol* 2001; 15:377-83.
4. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013; 63:1059-71.
5. Sverrisson EF, Kim T, Espiritu PN, et al. The merits of cytology in the work up for upper tract urothelial carcinoma - a contemporary review of a perplexing issue. *Int Braz J Urol* 2014; 40: 493-8.
6. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48:456-64.
7. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1629-34.
8. Ristau BT, Tomaszewski JJ, Ost MC. Upper tract urothelial carcinoma: Current treatment and outcomes. *Urology* 2012; 79: 749-56.
9. Martín Martín S, Calleja Escudero J, Trueba Arguiñarena FJ, Rivero Martínez MD, Sanz Ruiz A, Fernández del Busto E. Tumores del tracto urinario superior. Nuestra experiencia. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 499-506.
10. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; 65: 742-54.
11. Fanigan R. Tumores uroteliales de las vías urinarias. En Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p: 1638-52.
12. Wan LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010; 183: 48-55.
13. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nature* 2012; 9: 218-26.
14. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009; 181: 524-31.
15. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010; 183: 1330-65.
16. Izquierdo Reyes L. Tumores del tracto urinario superior. *Clin Urolog* 2012; 4: 7-16.
17. 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.
18. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, et al. Fluorescence in situ hybridisation in the diagnosis of upper urinary tract tumours. *Eur Urol* 2010; 58: 288-92.
19. Jovanovic M, Soldatovic I, Janjic A, et al. Diagnostic value of the nuclear matrix protein 22 test and urine cytology in upper tract urothelial tumors. *Urol Int* 2011; 87: 134-7.
20. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010; 105: 812-7.
21. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012; 110:614-28.
22. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007; 51:709-14.
23. Rouprêt M, Harmon JD, Sanderson KM, et al. Laparoscopic distal ureterectomy and anastomosis for management of low-risk upper urinary tract transitional cell carcinoma: preliminary results. *Br J Urol* 2007; 99:623-27.
24. Goel MC, Matin SF, Derweesh I, Levin H, Streem S, Novick AC. Partial nephrectomy for renal urothelial tumors: clinical update. *Urology* 2006; 67:490-5.
25. Giannarini G, Schumacher MC, Thalmann GN, Bitton A, Fleischmann A, Studer UE. Elective management of transitional cell carcinoma of the distal ureter: can kidney-sparing surgery be advised? *BJU Int* 2007; 100(2): 264-8.
26. Rastinehad AR, Ost MC, Vanderbrink BA, et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette Guérin therapy? *Urology* 2009; 73: 27-31.
27. Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003; 169: 82-5.
28. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guérin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002; 168:1381-5.
29. Katz MH, Lee MW, Gupta M. Setting a new standards for

topical therapy of upper tract transitional cell carcinoma: BCG and interferon-alpha2b. *J Endourol* 2007; 21:374-7; discussion 377.

30. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014; 66:529-41.
31. 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: 3127-34.