

Guía clínica sobre los carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores

M. Roupret, R. Zigeuner, J. Palou, A. Boehle, E. Kaasinen, R. Sylvester,
M. Babjuk, W. Oosterlinck

© European Association of Urology 2011

ACTUALIZACIÓN EN MARZO DE 2011

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1615
2. METODOLOGÍA	1615
3. SÍNTESIS DE LOS DATOS CIENTÍFICOS	1615
3.1 Epidemiología	1615
3.2 Factores de riesgo	1616
3.3 Histología y clasificación	1616
3.3.1 Tipos histológicos	1616
3.3.2 Clasificación	1617
3.3.2.1 Clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis)	1617
3.3.2.2 Grado del tumor	1618
3.4 Síntomas	1618
3.5 Diagnóstico	1618
3.5.1 Pruebas de imagen	1618
3.5.1.1 Urografía por tomografía computarizada multidetector	1618
3.5.1.2 Resonancia magnética	1618
3.5.2 Cistoscopia y citología urinaria	1618
3.5.3 Ureteroscopia diagnóstica	1619
3.6 Factores pronósticos	1619
3.6.1 Estadio y grado tumoral	1619
3.6.2 Edad y sexo	1619
3.6.3 Localización del tumor	1620
3.6.4 Invasión linfovascular	1620
3.6.5 Otros factores	1620
3.6.6 Marcadores moleculares	1620
3.7 Tratamiento	1620
3.7.1 Enfermedad localizada	1620
3.7.1.1 Nefroureterectomía radical	1620
3.7.1.2 Cirugía conservadora	1622
3.7.1.3 Fármacos tópicos adyuvantes	1623
3.7.2 Enfermedad avanzada	1623
3.7.2.1 Nefroureterectomía	1623
3.7.2.2 Quimioterapia	1623
3.7.2.3 Radioterapia	1624
3.8 Seguimiento	1624
4. CONCLUSIONES	1625
5. BIBLIOGRAFÍA	1625
6. ABREVIATURAS	1632

1. INTRODUCCIÓN

El resumen más reciente de la guía clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU) sobre los carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores (CU-VUS) se publicó en 2004 (1). El grupo de guías clínicas de la EAU en relación con los CU-VUS ha elaborado la presente guía clínica con el fin de ofrecer información basada en datos científicos acerca del tratamiento clínico de estos tumores infrecuentes y de ayudar a los médicos a incorporar estas recomendaciones a su práctica clínica. La presente actualización se basa en una búsqueda bibliográfica estructurada.

2. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda en Medline en relación con las neoplasias uroteliales malignas y el tratamiento de los CU-VUS utilizando combinaciones de los términos siguientes: *cáncer de las vías urinarias, carcinomas uroteliales, vías urinarias superiores, carcinoma, células de transición, pelvis renal, uréter, cáncer de vejiga, quimioterapia, nefroureterectomía, tratamiento adyuvante, tratamiento neoadyuvante, recidiva, factores de riesgo y supervivencia*. Las publicaciones relativas a los CU-VUS fueron principalmente retrospectivas, incluidos algunos estudios multicéntricos extensos. Debido a la escasez de datos aleatorizados, se seleccionaron artículos para esta guía clínica basándose en los criterios siguientes: evolución de los conceptos, resultados clínicos a medio y largo plazo, calidad del estudio y relevancia. Se incluyeron estudios más antiguos de forma selectiva en caso de ser históricamente relevantes o de que los datos procedentes de publicaciones recientes fueran escasos. Con objeto de facilitar la evaluación de la calidad de la información facilitada, se han incluido grados de comprobación científica (GCC) y grados de recomendación (GR) de conformidad con los principios generales de la medicina basada en datos científicos (MBDC) (2).

3. SÍNTESIS DE LOS DATOS CIENTÍFICOS

3.1 Epidemiología

Los carcinomas uroteliales son los cuartos tumores más frecuentes después de los de próstata (o mama), pulmón y colorrectal (3,4). Pueden aparecer en las vías urinarias inferiores (vejiga y uretra) o superiores (cavidades pielocaliciales y uréter). Los tumores vesicales representan el 90 %-95 % de los carcinomas uroteliales (4) y son el tumor maligno más frecuente del aparato urinario y la segunda neoplasia maligna más habitual del aparato genitourinario después del cáncer de próstata (5,6). Sin embargo, los CU-VUS son infrecuentes y sólo representan el 5 %-10 % de los carcinomas uroteliales (3,7-9). Se calcula que la incidencia anual de CU-VUS en los países occidentales es de uno o dos casos nuevos por 100.000 habitantes. Los tumores pielocaliciales son aproximadamente el doble de frecuentes que los ureterales. En el 8 %-13 % de los casos hay presente un cáncer de vejiga concomitante. En el 30 %-51 % de los pacientes con CU-VUS se produce una recidiva de la enfermedad en la vejiga (10,11), mientras que en el 2 %-6 % se observan recidivas en las vías superiores contralaterales (12,13).

La evolución natural de los CU-VUS difiere respecto a la del cáncer de vejiga: el 60 % de los CU-VUS son invasores en el momento del diagnóstico en comparación con tan sólo el 15 % de los tumores vesicales (5,7,9). La incidencia máxima de CU-VUS se da en la población que se encuentra en el octavo y noveno decenios de vida y los CU-VUS son tres veces más prevalentes en los varones que en las mujeres.

Hay casos familiares/hereditarios de CU-VUS relacionados con un carcinoma colorrectal no polipóico hereditario (CCNPH) (14). Entre los pacientes con CU-VUS, estos casos pueden detectarse durante una entrevista médica. De hecho, es probable que el cáncer sea hereditario cuando el paciente tiene menos de 60 años o presenta antecedentes personales o familiares de cáncer de tipo CCNPH

(15,16). Estos pacientes deben someterse a una secuenciación de ADN para identificar cánceres hereditarios que se han clasificado erróneamente como cánceres esporádicos debido a unos datos clínicos insuficientes. También ha de evaluarse la presencia de otros cánceres asociados a CCNPH. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente y se recomienda ofrecer consejo genético (15,16).

3.2 Factores de riesgo

Muchos factores ambientales contribuyen al desarrollo de CU-VUS. Algunos son similares a los asociados al cáncer de vejiga, mientras que otros son más específicos de los CU-VUS. 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 CU-VUS de 2,5 a 7 (17,18). Dentro de los CU-VUS, los “aminotumores” están relacionados con la exposición profesional a determinadas aminas aromáticas. Estos hidrocarburos aromáticos se utilizan en muchos sectores (por ejemplo, colorantes, textiles, caucho, sustancias químicas, productos petroquímicos y carbón). Son responsables de la carcinogenicidad de ciertas sustancias químicas, como bencidina y p-naftaleno. Estos dos productos químicos se encuentran prohibidos desde los años sesenta en la mayor parte de los países industrializados. En la mayoría de los casos, los CU-VUS son secundarios a un aminotumor de la vejiga. La duración media de la exposición necesaria para presentar un CU-VUS es de unos 7 años, con un período de latencia de unos 20 años tras la finalización de la exposición. El riesgo estimado (razón de posibilidades) de padecer un CU tras la exposición a aminas aromáticas es de 8,3 (17,19).

Los tumores de las VUS derivados del consumo de fenacetina casi desaparecieron (17) tras la prohibición de este producto en los años setenta.

Aunque la incidencia de nefropatía endémica de los Balcanes también está disminuyendo (20,21), se ha propuesto la intervención del ácido aristolóquico y el consumo de hierbas chinas en la fisiopatología y la inducción, respectivamente, de esta nefropatía (22-24). En varios estudios se ha demostrado el potencial carcinógeno del ácido aristolóquico que contienen *Aristolochia fangchi* y *Aristolochia clematis* (plantas endémicas de los Balcanes). Este ácido contiene un conjunto de derivados muy tóxicos del nitrofenolato que presentan una actividad mutagénica potente debido a su capacidad de crear enlaces covalentes con el ADN de las células. El d-aristolactam, un derivado del ácido aristolóquico, provoca una mutación específica del gen p53 en el codón 139. Esta mutación es muy infrecuente en la población no expuesta y predomina en los pacientes con nefropatía por hierbas chinas o nefropatía endémica de los Balcanes que presentan CU-VUS.

También se ha descrito una incidencia alta de CU-VUS en Taiwán, especialmente en la población de la costa suroeste de la isla, de modo que representan el 20 %-25 % de los CU en esta región (16). La asociación entre CU-VUS y la enfermedad del pie negro y la exposición al arsénico sigue sin estar clara en esta población de pacientes (25).

Las diferencias en la capacidad de contrarrestar los carcinógenos pueden contribuir a la vulnerabilidad del huésped y al riesgo de desarrollar carcinomas uroteliales. Puesto que ciertos polimorfismos genéticos se asocian a un mayor riesgo de cáncer o una progresión más rápida de la enfermedad, existe variabilidad en la vulnerabilidad interindividual a los factores de riesgo que acaban de mencionarse. Hasta ahora sólo se ha descrito un polimorfismo específico de CU-VUS. Un alelo variante, SuLT1A1*2, que reduce la actividad sulfotransferasa, incrementa el riesgo de presentar CU-VUS (26). El carcinoma epidermoide de las VUS se asocia a la enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica que surge por la presencia de cálculos en las VUS (27,28).

3.3 Histología y clasificación

3.3.1 Tipos histológicos

Más del 95 % de los carcinomas uroteliales proceden del urotelio y corresponden a CU-VUS o tumores vesicales (1,5,28). En cuanto a los CU-VUS, se han descrito variantes morfológicas que se observan con mayor frecuencia en los tumores renales uroteliales. Estas variantes siempre se corres-

ponden con tumores de alto grado y estos carcinomas uroteliales se asocian a una de las siguientes variantes: micropapilar, células claras, neuroendocrino y linfoepitelial (9,27). El carcinoma de los conductos colectores tiene características similares a los CU-VUS debido a su origen embriológico común (29).

Los tumores de las VUS con histología no urotelial son excepciones (30). Los carcinomas epidermoides de las VUS representan < 10 % de los tumores pielocaliciales e incluso son menos frecuentes en el uréter. Otros subtipos histológicos son adenocarcinomas (< 1 %), carcinomas neuroendocrinos y sarcomas.

3.3.2 Clasificación

La clasificación y la morfología de los CU-VUS son similares a las de los carcinomas vesicales (5,28). Es posible distinguir entre tumores papilares no invasores (tumores uroteliales papilares de bajo potencial maligno, carcinoma urotelial papilar de bajo grado, carcinoma urotelial papilar de alto grado), lesiones planas (carcinoma *in situ* [CIS]) y carcinomas invasores. Todas las variantes de tumores uroteliales descritas en la vejiga pueden observarse también en las VUS.

3.3.2.1 Clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis)

En la tabla 1 se recoge la clasificación TNM de 2009 de la Unión Internacional Contra el Cáncer que se emplea en toda esta guía clínica (31). Según la clasificación TNM, los ganglios linfáticos regionales que han de tenerse en cuenta son los ganglios hiliares, paraaórticos abdominales y paracava y, en el caso del uréter, los intrapélvicos. El lado afectado no influye en la clasificación N.

Tabla 1 Clasificación TNM de 2009 de los CU-VUS (31)*

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 <i>in situ</i>
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 peripélvica 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
NX No se pueden evaluar los ganglios 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

*En todas las guías clínicas de la EAU se recomienda exclusivamente el sistema TNM para la clasificación de los tumores.

CU-VUS = carcinoma urotelial de las vías urinarias superiores.

3.3.2.2 Grado del tumor

Hasta 2004, la clasificación usada con más frecuencia era la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1973, que sólo diferenciaba tres grados (g1, g2 y g3) (32). En los últimos años, los datos de biología molecular han permitido distinguir mejor diferentes grupos tumorales y elaborar un nuevo sistema de clasificación que refleja mejor el crecimiento potencial de estos tumores (33). Así pues, la clasificación de la OMS de 2004 tiene en cuenta datos histológicos para distinguir tres grupos de tumores no invasores: carcinomas uroteliales papilares de bajo potencial maligno, carcinomas de bajo grado y carcinomas de alto grado. Prácticamente no existen tumores de bajo potencial maligno en las VUS (9,27,28).

3.4 Síntomas

El diagnóstico de un CU-VUS puede ser fortuito o guardar relación con el estudio de síntomas (1,6). En general, los síntomas son escasos (34). El síntoma más frecuente de un CU-VUS consiste en hematuria macro o microscópica (70 %-80 %). Aparece dolor en la fosa renal hasta en el 20 %-40 % de los casos y existe una masa lumbar en el 10 %-20 % (1,7). Sin embargo, la presencia de síntomas sistémicos (alteración del estado general, lo que abarca anorexia, pérdida de peso, malestar general, cansancio, fiebre, sudores nocturnos o tos) asociados a CU-VUS ha de llevar a plantear una evaluación metastásica más rigurosa o el uso de regímenes de quimioterapia perioperatoria (34).

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Pruebas de imagen

3.5.1.1 Urografía por tomografía computarizada multidetector

La urografía por tomografía computarizada multidetector (UTCMD) es el método de referencia para la exploración de las VUS y ha reemplazado a la urografía excretora intravenosa (35-38). Ha de efectuarse en condiciones óptimas, en concreto, con obtención de una fase excretora. Se precisan varios protocolos a partir de dos tomografías computarizadas helicoidales (al menos milimétricas) antes y después de la inyección de un contraste.

La tasa de detección de CU-VUS es satisfactoria con este tipo de prueba de imagen: sensibilidad del 96 % y especificidad del 99 % para detectar lesiones polipoides de entre 5 y 10 mm. La sensibilidad disminuye al 89 % en las lesiones polipoides < 5 mm y al 40 % en las < 3 mm (16,17). La UTCMD también puede detectar un engrosamiento de la pared de la pelvis renal o el uréter como signo de CU-VUS. La principal dificultad sigue siendo la identificación de lesiones planas que son indetectables hasta que evolucionan a infiltración masiva.

Por último, se ha demostrado que la presencia de hidronefrosis en las imágenes preoperatorias se asocia a enfermedad anatomopatológica avanzada y a peores resultados oncológicos (39).

3.5.1.2 Resonancia magnética

La urografía por resonancia magnética (RM) está indicada en los pacientes que no pueden someterse a una UTCMD (40). La tasa de detección de la RM es del 75 % tras la inyección de un contraste en los tumores < 2 cm (41). La urografía por RM con inyección de contraste, sin embargo, sigue estando contraindicada en ciertos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrógena. La RM sin contraste resulta menos útil que la UTCMD para diagnosticar CU-VUS.

3.5.2 Cistoscopia y citología urinaria

Una citología urinaria positiva es muy indicativa de CU-VUS cuando la cistoscopia vesical es normal y cuando se ha descartado un CIS de vejiga o uretra prostática. La citología es menos sensible para detectar CU-VUS que tumores vesicales, incluso en lesiones de alto grado, por lo que, en condiciones ideales, debería realizarse *in situ* (es decir, en las cavidades renales). Una citología positiva podría

resultar útil para fines de estadificación porque se ha asociado a enfermedad con invasión muscular y no limitada al órgano (42).

La detección de anomalías moleculares mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) es cada vez más popular como cribado de CU, pero los resultados siguen siendo preliminares (43,44). La sensibilidad de la FISH para identificar CU-VUS es análoga a su rendimiento en el cáncer de vejiga; sin embargo, la preponderancia de recidivas de bajo grado en los pacientes sometidos a vigilancia y tratamiento mínimamente invasivo por CU-VUS podría limitar su utilidad (45). Además, la FISH parece tener una utilidad limitada para la vigilancia de tumores de las VUS (46,47).

3.5.3 Ureteroscopia diagnóstica

La ureteroscopia es la mejor técnica para diagnosticar CU-VUS (42,48,49). Un ureteroscopio flexible puede explorar el uréter macroscópicamente y llegar a las cavidades renales en el 95 % de los casos, así como evaluar el aspecto del tumor, obtener biopsias del tumor y determinar el grado tumoral en el 90 % de los casos con una tasa baja de falsos negativos (50). Además, permite realizar una citología ureteral selectiva y una pielografía retrógrada.

La ureteroscopia flexible resulta especialmente útil cuando existan dudas diagnósticas, cuando se plantee un tratamiento conservador y en los pacientes con un solo riñón. Las posibles ventajas de la ureteroscopia han de sopesarse en la evaluación preoperatoria de todo paciente con un CU-VUS. La combinación del grado en la biopsia ureteroscópica, la presencia de hidronefrosis ipsilateral y la citología urinaria puede facilitar la toma de decisiones relativas a la práctica de una nefroureterectomía radical (NUR) o tratamiento endoscópico (42). En la tabla 2 se enumeran las recomendaciones.

Tabla 2 Recomendaciones relativas al diagnóstico de CU-VUS

Recomendaciones relativas al diagnóstico de CU-VUS	GR
Citología urinaria	A
Cistoscopia para descartar un tumor vesical concomitante	A
UTCMD	A

CU-VUS = carcinoma urotelial de las vías urinarias superiores; UTCMD = urografía por tomografía computarizada multidetector.

3.6 Factores pronósticos

Los CU-VUS que invaden la pared muscular suelen tener un pronóstico muy malo. La supervivencia específica a los 5 años es < 50 % en los tumores pT2/pT3 y < 10 % en los pT4 (51,52). En este apartado se describen brevemente los factores pronósticos conocidos actualmente.

3.6.1 Estadio y grado tumoral

Según las clasificaciones más recientes, los factores pronósticos más importantes son el estadio y el grado tumoral (8,31,53-55).

3.6.2 Edad y sexo

El efecto del sexo sobre la mortalidad por CU-VUS se ha puesto en duda recientemente y ya no se considera un factor pronóstico independiente (56-58). Por el contrario, la edad del paciente sigue siendo un factor pronóstico independiente porque una edad avanzada en el momento de la NUR se asocia a una menor supervivencia específica del cáncer (GCC: 3) (59). Sin embargo, la edad avanzada no debe ser, por sí sola, un criterio de exclusión del tratamiento intensivo de un CU-VUS potencialmente curable. Una proporción notable de pacientes ancianos se cura con una NUR (59). Esto sugiere que la edad cronológica aislada no es un indicador adecuado de resultados en los pacientes con CU-VUS de edad avanzada (59).

3.6.3 Localización del tumor

Según los datos más recientes, la localización inicial del tumor en las VUS (por ejemplo, uréter o pelvis renal) ya no se acepta como factor pronóstico (11,60,61), en contra de trabajos publicados anteriormente (GCC: 3) (62). Parece que la localización del tumor (es decir, tumores ureterales o pielocaliciales) deja de tener influencia pronóstica al ajustar respecto al estadio tumoral (11,63).

3.6.4 Invasión linfovascular

Existe invasión linfovascular en aproximadamente el 20 % de los CU-VUS y es un factor predictivo independiente de la supervivencia. El estado relativo a la invasión linfovascular debe incluirse en el informe anatomopatológico de las piezas de NUR (GCC: 3) (64-66). Sin embargo, la invasión linfovascular sólo añade información pronóstica respecto a la obtenida con las características habituales en los pacientes con ganglios linfáticos negativos (64).

3.6.5 Otros factores

La necrosis tumoral extensa es un factor predictivo independiente de resultados clínicos en los pacientes que se someten a una NUR. La necrosis tumoral extensa se define como > 10 % del área tumoral (GCC: 3) (67,68). La arquitectura tumoral (por ejemplo, papilar o sésil) de los CU-VUS parece asociarse al pronóstico tras una NUR. Un patrón de crecimiento sésil se asocia a peores resultados (GCC: 3) (8,63,69).

La presencia de un CIS concomitante en pacientes con CU-VUS limitados al órgano se asocia a un mayor riesgo de recidiva y mortalidad específica del cáncer (GCC: 3) (70). De forma similar al carcinoma urotelial de las vías inferiores, un CIS concomitante es un factor predictivo independiente de una peor evolución en la enfermedad limitada al órgano (71).

3.6.6 Marcadores moleculares

Varios grupos de investigación están trabajando en relación con las características de los tumores de las VUS y las vías de la carcinogénesis. Se han investigado marcadores específicos que podrían ayudar a determinar el pronóstico de los CU-VUS. Las inestabilidades de microsatélites (IMS) son marcadores moleculares independientes que se utilizan para fines de pronóstico tumoral (72). Además, las IMS ayudan a detectar mutaciones en la línea germinativa, lo que permite detectar posibles cánceres hereditarios (14,16,72).

Se ha demostrado que la cadherina E es un marcador pronóstico independiente útil, al igual que el factor inducible por la hipoxia (HIF)-1 α y el componente de ARN de la telomerasa (73). Además, parece que el HIF-1 α presenta una asociación significativa con el grado tumoral y el patrón de crecimiento, mientras que el componente de ARN de la telomerasa podría emplearse posiblemente con fines de diagnóstico y pronóstico de los CU-VUS. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha validado externamente ninguno de estos marcadores y ninguno ha cumplido los criterios clínicos y estadísticos necesarios para respaldar su introducción en la toma de decisiones clínicas cotidianas.

3.7 Tratamiento

3.7.1 Enfermedad localizada

3.7.1.1 Nefroureterectomía radical

La NUR con extirpación del manguito vesical es el tratamiento de referencia de los CU-VUS, independientemente de la localización del tumor en las VUS (GCC: 3) (8). El procedimiento de NUR debe cumplir los principios oncológicos, consistentes en la prevención de la siembra tumoral mediante la evitación de la entrada en las vías urinarias durante la resección tumoral (8,69).

La resección del uréter distal y su orificio se lleva a cabo porque forma parte de las vías urinarias, con un riesgo considerable de recidiva. Tras la extirpación de la porción proximal, resulta casi imposible visualizarlo o abordarlo mediante endoscopia durante el seguimiento. En publicaciones recientes

sobre la supervivencia tras una nefroureterectomía se ha llegado a la conclusión de que la extirpación del uréter distal y el manguito vesical resulta beneficiosa (74-77).

McDonald y cols. presentaron la técnica de resección endoscópica con tirón en 1952, aunque no fue hasta 1995 (78) cuando se hizo hincapié realmente en la utilidad de un abordaje endoscópico del uréter distal; acto seguido, se reconsideraron varias otras técnicas alternativas para simplificar la resección del uréter distal: denudamiento (*stripping*), resección transuretral del uréter intramural y técnicas de invaginación (12). Aparte del denudamiento ureteral, ninguna de estas técnicas ha demostrado ser inferior a la escisión del manguito vesical (GCC: 3) (75-77,79). Una demora > 45 días entre el diagnóstico y la resección del tumor entraña un riesgo de progresión de la enfermedad (GCC: 3) (80).

La linfadenectomía asociada a la NUR tiene interés terapéutico y permite una estadificación óptima de la enfermedad (GCC: 3) (81-83). La linfadenectomía en caso de pN+ permite disminuir la masa tumoral para guiar a los pacientes hacia tratamientos adyuvantes (GCC: 3) (82). Sin embargo, aún no se han definido con claridad los lugares anatómicos de la linfadenectomía. El número de ganglios linfáticos a extirpar depende de la localización del tumor. En ningún ensayo se ha demostrado, hasta ahora, su repercusión directa en la supervivencia (82). La linfadenectomía parece innecesaria en caso de CU-VUS Ta-T1 porque se ha comunicado la obtención de ganglios positivos en el 2,2 % de los tumores pT1 en comparación con el 16 % de los pT2-4 (82). Además, los autores han descrito un aumento continuo de la probabilidad de enfermedad con ganglios linfáticos positivos relacionada con la clasificación pT (81). Por último, la linfadenectomía parece ser una variable pronóstica en un modelo aplicable a pacientes con enfermedad con ganglios negativos (pN0) confirmada histológicamente (83). Sin embargo, estos datos son retrospectivos; no es posible normalizar la indicación ni la extensión de la linfadenectomía. Por consiguiente, es probable que exista una infranotificación de la tasa real de enfermedad con ganglios positivos.

Aún no hay pruebas definitivas de la seguridad de la NUR laparoscópica (84,85). En la experiencia inicial hubo casos de diseminación metastásica retroperitoneal y diseminación a lo largo de la vía del trócar cuando se manipularon tumores grandes en un ambiente de neumoperitoneo (86,87).

Datos recientes, sin embargo, indican una tendencia de la NUR laparoscópica y la cirugía abierta a deparar resultados oncológicos equivalentes. Además, el abordaje laparoscópico parece superior a la cirugía abierta únicamente en relación con los resultados funcionales (GCC: 3) (88-91). Tan sólo un estudio prospectivo y aleatorizado de 80 pacientes no aportó pruebas de que la NUR laparoscópica sea inferior a la NUR abierta en CU-VUS no invasores (GCC: 2) (92). Han de tomarse diversas precauciones al operar con neumoperitoneo porque podría incrementar el vertido tumoral:

- Debe evitarse la entrada en las vías urinarias.
- Debe evitarse el contacto directo del instrumental con el tumor.
- La NUR laparoscópica ha de tener lugar en un sistema cerrado. Debe evitarse la morcelación del tumor y se precisa una Endo-Bag para extraer el tumor.
- El riñón y el uréter deben extirparse en bloque con el manguito vesical.
- Los tumores invasores, extensos (T3/T4 o N+/M+) o multifocales son contraindicaciones de una NUR laparoscópica, mientras no se demuestre lo contrario.

Las recomendaciones se recogen en la tabla 3.

Tabla 3 Recomendaciones relativas al tratamiento radical de los CU-VUS: nefroureterectomía radical

Indicaciones de la NUR en caso de CU-VUS	GR
Sospecha de CU-VUS infiltrante en las pruebas de imagen	B
Tumor de alto grado (citología urinaria)	B
Multifocalidad (con dos riñones funcionales)	B
Técnicas de NUR en caso de CU-VUS	
Los accesos abierto y laparoscópico son equivalentes en cuanto a eficacia	B
La extirpación del manguito vesical es obligatoria	A
Son aceptables varias técnicas de escisión del manguito vesical, salvo el desnudamiento	C
Se recomienda una linfadenectomía en caso de CU-VUS invasor	C
<i>NUR = nefroureterectomía radical; CU-VUS carcinoma urotelial de las vías urinarias superiores.</i>	

3.7.1.2 Cirugía conservadora

La cirugía conservadora en caso de CU-VUS de bajo riesgo permite preservar la unidad renal urinaria superior al tiempo que evita la morbilidad asociada a la cirugía radical abierta (93,94). El tratamiento conservador de los CU-VUS puede contemplarse en casos imperativos (insuficiencia renal, un solo riñón funcional) o en casos programados (es decir, cuando el riñón contralateral es funcional) para tratar tumores de bajo grado en un estadio bajo (GCC: 3) (76,95). La elección de la técnica depende de las limitaciones técnicas, la localización anatómica del tumor y la experiencia del cirujano.

3.7.1.2.1 Ureteroscopia

La ablación endoscópica puede plantearse en casos muy seleccionados (96,97,98) y en las situaciones siguientes:

- Se dispone de un ureteroscopio flexible en lugar de rígido, de un generador de láser y de pinzas para tomar biopsias (GCC: 3) (96,99).
- El paciente entiende la necesidad de una vigilancia más estrecha y estricta.
- Se recomienda una resección completa.

3.7.1.2.2 Resección segmentaria

La resección ureteral segmentaria con márgenes amplios proporciona muestras anatomopatológicas adecuadas para lograr una estadificación definitiva y el análisis del grado, al tiempo que se conserva el riñón ipsolateral. La resección segmentaria es posible en el tratamiento de tumores de bajo y alto riesgo del uréter distal (GCC: 3) (100,101). Sin embargo, resulta necesaria para garantizar que el área de tejido adyacente al tumor no se encuentra invadida. La resección segmentaria del uréter ilíaco y lumbar se asocia a una mayor tasa de recidivas que la del uréter pélvico distal (100,102).

Prácticamente ha desaparecido la resección abierta de tumores de la pelvis renal o los cálices. La resección de tumores pielocaliciales resulta difícil desde el punto de vista técnico y la tasa de recidivas es mayor que en los tumores del uréter.

3.7.1.2.3 Acceso percutáneo

El tratamiento percutáneo puede considerarse en los CU-VUS de bajo grado o no invasores localizados en las cavidades renales (GCC: 3) (97,103,104). Esta opción de tratamiento puede ofrecerse a los pacientes con tumores de bajo grado ubicados en el sistema calicial inferior que son inaccesibles o difíciles de tratar mediante ureteroscopia. Existe un riesgo teórico de siembra en el trayecto de la

punción y en las perforaciones que puedan producirse durante el procedimiento. Sin embargo, esta técnica se está abandonando progresivamente debido a la mejora de los materiales y los avances en la deflexión del extremo distal de los ureteroscopios recientes.

3.7.1.3 Fármacos tópicos adyuvantes

La instilación de bacilo de Calmette-Guérin o mitomicina C en las vías urinarias por una nefrostomía percutánea a través de un sistema trivalvular abierto a 20 cm (después de la erradicación completa del tumor), o incluso a través de una endoprótesis ureteral (105), es técnicamente factible después del tratamiento conservador de CU-VUS o para el tratamiento de CIS. Los resultados a medio plazo son similares a los observados en el tratamiento de tumores vesicales, pero no se han confirmado en estudios a largo plazo (GCC: 3) (1,106,107). En la tabla 4 se recogen las recomendaciones.

Tabla 4 Recomendaciones relativas al tratamiento conservador de los CU-VUS:

Indicaciones del tratamiento conservador de CU-VUS	GR
Tumor unifocal	B
Tumor pequeño	B
Tumor de bajo grado (citología o biopsias)	B
Ausencia de signos de lesión infiltrante en la UTCMD	B
Aceptación de la necesidad de un seguimiento estrecho	B
Técnicas utilizadas en el tratamiento conservador de CU-VUS	
El láser debe utilizarse en caso de tratamiento endoscópico	C
La ureteroscopia flexible es preferible a la rígida	C
La resección parcial abierta es una opción en los tumores del uréter pélvico	C
Un abordaje percutáneo sigue siendo una opción en los tumores caliciales de bajo grado pequeños que no son adecuados para recibir tratamiento ureteroscópico	C

CU-VUS = carcinoma urotelial de las vías urinarias superiores; UTCMD = urografía por tomografía computarizada multidetector.

3.7.2 Enfermedad avanzada

3.7.2.1 Nefroureterectomía

La NUR no tiene ninguna ventaja en la enfermedad metastásica (M+), aunque puede considerarse una opción paliativa (GCC: 3) (8,81).

3.7.2.2 Quimioterapia

Dado que los CU-VUS son tumores uroteliales, cabe esperar que la quimioterapia a base de platino depare resultados similares a los observados en el cáncer de vejiga. Se han propuesto varios regímenes de quimioterapia a base de platino (108-111).

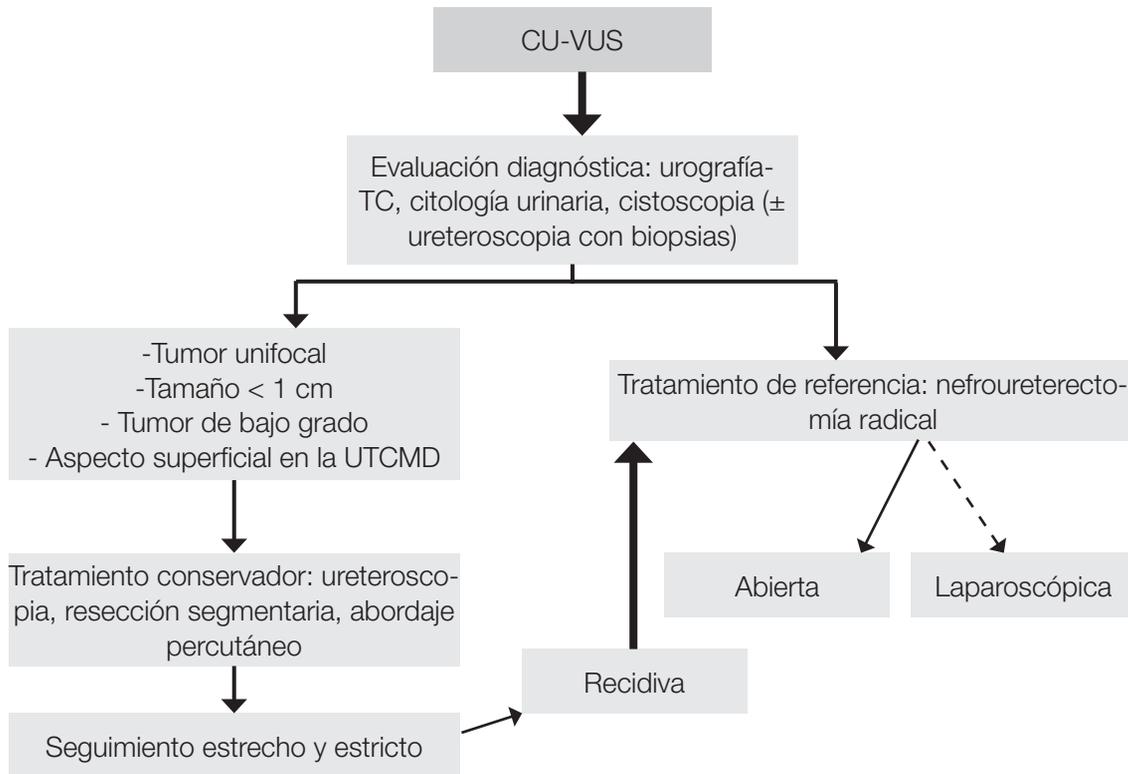
Tan sólo en un estudio se ha descrito el efecto de la quimioterapia neoadyuvante, lo que contrasta con lo que se ha demostrado en la vejiga. Mientras se esperan unos datos de supervivencia más sólidos y un seguimiento más prolongado, los datos preliminares actuales justifican el respaldo mantenido de ensayos en los que se emplee esta estrategia en caso de CU-VUS (112).

La quimioterapia adyuvante logra una tasa sin recidivas de hasta el 50 %, pero tiene un efecto mínimo sobre la supervivencia (108-111). No todos los pacientes reciben este tratamiento debido a enfermedades concomitantes y a la alteración de la función renal tras la cirugía radical. Actualmente, los datos son insuficientes para poder ofrecer recomendaciones.

3.7.2.3 Radioterapia

La radioterapia adyuvante podría mejorar el control local de la enfermedad (113). Cuando se administra en combinación con cisplatino, puede deparar una mayor supervivencia sin enfermedad y supervivencia global (114) (GCC: 3). La radioterapia parece poco relevante hoy día, tanto de forma aislada como asociada a quimioterapia como tratamiento adyuvante del tumor (fig. 1).

Fig. 1 Diagrama de flujo propuesto sobre el tratamiento de los CU-VUS



CU-VUS = carcinoma urotelial de las vías urinarias superiores; UTCMD = urografía por tomografía computarizada multidetector.

3.8 Seguimiento

Un seguimiento estricto de los pacientes con CU-VUS después del tratamiento quirúrgico resulta imprescindible para detectar tumores vesicales metacrónicos (en todos los casos), recidivas locales y metástasis a distancia (en el caso de los tumores invasores).

Cuando se practica una NUR, la recidiva local es rara y el riesgo de metástasis a distancia guarda relación directa con los factores de riesgo mencionados anteriormente. La tasa descrita de recidivas en la vejiga después del tratamiento de un CU-VUS primario varía considerablemente entre el 15 % y 50 % (10,115,116). Por tanto, ha de observarse la vejiga en todos los casos. Los antecedentes de cáncer de vejiga y la multifocalidad tumoral en las vías superiores son los factores de riesgo de tumores vesicales tras un CU-VUS que se describen con más frecuencia. El régimen de vigilancia se basa en la práctica de cistoscopias y citologías urinarias durante al menos 5 años (10,115,116). Una recidiva vesical no debe considerarse una recidiva a distancia.

Cuando se realiza un tratamiento conservador, las VUS ipsolaterales requieren un seguimiento minucioso debido al alto riesgo de recidiva. A pesar de los avances notables en la tecnología endourológica, el seguimiento de los pacientes tratados de forma conservadora es difícil y, con frecuencia, se necesitan procedimientos mínimamente invasivos (96,98,117,118). En la tabla 5 se enumeran los esquemas de seguimiento recomendados.

Tabla 5 Recomendaciones relativas al seguimiento de los pacientes con CU-VUS después del tratamiento inicial

Tras la NUR, durante al menos 5 años	GR
<i>Tumor no invasor</i>	
Cistoscopia/citología urinaria al cabo de 3 meses y anualmente a partir de entonces	C
UTCMD anual	C
<i>Tumor invasor</i>	
Cistoscopia/citología urinaria al cabo de 3 meses y luego anualmente	C
UTCMD semestral durante 2 años y anualmente a partir de entonces	C
Tras tratamiento conservador, durante al menos 5 años	
Citología urinaria y UTCMD al cabo de 3 y 6 meses y anualmente a partir de entonces	C
Cistoscopia, ureteroscopia y citología <i>in situ</i> al cabo de 3 y 6 meses, posteriormente cada 6 meses durante 2 años y anualmente a partir de entonces	C

NUR = nefroureterectomía radical; UTCMD = urografía por tomografía computarizada multidetector.

4. CONCLUSIONES

Esta guía clínica contiene información relativa al diagnóstico y tratamiento de pacientes concretos con arreglo a una estrategia normalizada y actual. A la hora de determinar el régimen terapéutico óptimo para sus pacientes, los médicos deben tener en cuenta las características clínicas específicas de cada caso en relación con la función renal, entre ellas, enfermedades concomitantes, localización, grado y estadio del tumor y estado relativo a marcadores moleculares.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):147-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
- Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - levels of evidence (March 2009). Centre for Evidence Based Medicine Web site.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2011]
- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1523-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>
- Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
- Abjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):303-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385>
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998 Oct;52(4):594-601.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763077>
- Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009 Mar;115(6):1224-33.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>
9. 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 Dec;28(12):1545-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577672>
 10. Azemar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2009 Sep. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>
 11. Aman 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 Jun;57(6):1072-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619934>
 12. 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 Jun;57(6):963-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>
 13. 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 Feb;16(2):187-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054165>
 14. Roupret M, Catto J, Coulet F, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Med Genet* 2004 Jul;41(7):e91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15235034>
 15. 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 Aug;106(3):300-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>
 16. Roupret 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 Dec;54(6):1226-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>
 17. 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 Nov;104(10):1436-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473>
 18. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, et al. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Dec;14(12):2892-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570093>
 19. Slinka 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 Sep;2(4):243-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564742>
 20. Markovic N, Ignjatovic I, Cukuranovic R, et al. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris)* 2005 Feb;53(1):26-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15620606>
 21. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Jul;104(29):12129-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620607>
 22. Arlt VM, Stiborova M, vom Brocke J, et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis* 2007 Nov;28(11):2253-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434925>
 23. Liang C, Hamour S, Sheaff M, et al. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet* 2006 Jul;368(9532):338.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860704>
 24. Lord GM, Cook T, Arlt VM, et al. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet* 2001 Nov;358(9292):1515-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705569>

25. T an LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008 Jul;102(1):48-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445081>
26. R ouprêt 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 Nov;16(11):2500-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006944>
27. 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 Apr;19(4):494-503.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474378>
28. S tewart GD, Bariol SV, Grigor KM, et al. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):791-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794784>
29. O rsola A, Trias I, Raventos CX, et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):49-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667862>
30. B usby JE, Brown GA, Tamboli P, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006 Mar;67(3):518-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527570>
31. S obin 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.
<http://www.uicc.org/tnm/>
32. L opez-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 Mar;45(3):257-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
33. S auter 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.
34. R aman 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* 2010 Jan. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458>
35. D illman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008 Nov-Dec;33(6):707-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253780>
36. V an Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>
37. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009 Feb;181(2):524-31; discussion 531.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576>
38. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. 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 Jan;183(1):48-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253>
39. N g 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 Jan-Feb;29(1):27-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117771>
40. T akahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1330-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>

41. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, et al. Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology* 2008 May;247(2):451-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18372452>
42. Brian 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 Jul;184(1):69-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478585>
43. Luo B, Li W, Deng CH, et al. Utility of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009 Mar;189(2):93-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215789>
44. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, et al. Fluorescence In Situ Hybridisation in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Tumours. *Eur Urol* 2010 Aug;58(2):288-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471154>
45. Nieder AM, Soloway MS, Herr HW. Should we abandon the FISH test? *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1469-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257740>
46. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010 Sep;184(3):879-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443>
47. 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 Jun;22(6):1371-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665>
48. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010 Mar;65(3):185-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273>
49. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010 sep;184(3):883-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643446>
50. Tavara F, Fajardo DA, Lee TK, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2009 Oct;33(10):1540-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654502>
51. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, et al. Troubling Outcomes From Population-level Analysis of Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology* 2010 Oct;76(4):895-901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646743>
52. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Feb;75(2):315-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963237>
53. 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 Feb;19(2):272-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424895>
54. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1281-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125909>
55. 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 Nov;54(5):1127-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243511>
56. 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 Jan;73(1):142-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845322>
57. 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 Feb;75(2):321-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962727>
58. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2010 Oct. [Epub ahead of print].

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219>
59. S hariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1672-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912201>
 60. 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 Oct;58(4):574-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637540>
 61. 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 Nov;182(5):2177-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758662>
 62. van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, et al. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):438-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115524>
 63. 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 Aug;184(2):453-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620397>
 64. 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 Feb;27(4):612-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075275>
 65. Kim DS, Lee YH, Cho KS, et al. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2010 Feb;75(2):328-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018349>
 66. 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 Jun;57(6):1064-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071073>
 67. 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 Apr;57(4) :575-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959276>
 68. 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 Nov;184(5):1895-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846680>
 69. 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 Feb;103(3): 307-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990163>
 70. 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* 2010 May. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451416>
 71. 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 Nov;106(9):1319-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394618>
 72. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi AR, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005 Jun;65(6):1233-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922421>
 73. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, et al. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Aug;102(5):532-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384628>
 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 Jun;57(6):956-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018438>

75. Phé V, Cussenot O, Bitker MO, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2010 Nov.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070580>
76. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):720-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207315>
77. Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T, et al. Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. *Urology* 2004 May;63(5):848-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134963>
78. Palou J, Caparros J, Orsola A, et al. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol* 1995 Jul;154(1):43-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776453>
79. Laguna MP, de la Rosette JJ. The endoscopic approach to the distal ureter in nephroureterectomy for upper urinary tract tumor. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2017-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696698>
80. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010 Mar;105(6):812-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732052>
81. Ughezzani 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 Jan;75(1):118-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000>
82. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2482-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371878>
83. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):512-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559518>
84. 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 Sep;180(3):849-54; discussion 854.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635229>
85. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol* 2004 Dec;46(6):690-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548434>
86. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747>
87. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):81-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020880>
88. 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 Jul;56(1):1-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361911>
89. 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 Aug. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724065>
90. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1397-407.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299072>
91. Rouprêt 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 Apr;69(4):656-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445646>

92. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):520-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560259>
93. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1173-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992360>
94. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2148-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399468>
95. 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 Dec;98(6):1176-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125474>
96. Bagley DH, Grasso M, 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010 Apr;28(2):143-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229233>
97. Rouprêt M, Hupertan V, Traxer O, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2006 Jun;67(6):1181-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765178>
98. 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 Apr; 28(2):151-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044752>
99. Rouprêt M, Wallerand H, Traxer O, et al. Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2010 Apr;20(4):260-71. [Article in French].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380988>
100. 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 Apr;183(4):1324-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171666>
101. Thompson RH, Krambeck AE, Lohse CM, et al. Elective endoscopic management of transitional cell carcinoma first diagnosed in the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Nov;102(9):1107-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18522631>
102. Zungri E, Chechile G, Algaba F, et al. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol* 1990;17(4):276-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364964>
103. 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 Jul;172(1):66-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201739>
104. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;51:709-13; discussion 714.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852>
105. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002 Jan;59(1):53-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281>
106. Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, et al. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2000 Dec;38(6):701-4;discussion 705.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111187>
107. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, et al. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1381-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352398>
108. 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-UC). *Urol Oncol* 2010 Sep. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>

109. 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 sep;182(3):900-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616245>
110. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in Renal Function Following Nephroureterectomy May Affect the Use of Perioperative Chemotherapy. *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):581-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530>
111. Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010 Jun;116(12):2967-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402>
112. Martin 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 Jul 1; 116(13):3127-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564621>
113. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998 Sep;160(3 Pt 1):703-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720526>
114. Cizto B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1271-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822>
115. Rahman JD, Ng CK, Boorjian SA, et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1031-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225523>
116. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, et al. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008 Jan;71(1):123-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242379>
117. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000 Dec;164(6):1901-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061876>
118. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003 Jul;98(1):55-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833455>

6. ABREVIATURAS utilizadas en el texto

En esta lista no se incluyen todas las abreviaturas más frecuentes.

CCNPH	carcinoma colorrectal no polipósico hereditario
CIS	carcinoma <i>in situ</i>
CU-VUS	carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores
EAU	Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology</i>)
FISH	hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
GCC	grado de comprobación científica
GR	grado de recomendación
HIF	factor inducible por la hipoxia
IMS	inestabilidades de microsatélites
MBDC	medicina basada en datos científicos
MBDC	medicina basada en datos científicos
NUR	nefroureterectomía radical

OMS	Organización Mundial de la Salud
RM	resonancia magnética
TC	tomografía computarizada
TNM	Tumor, Ganglios, Metástasis
UTCMD	urografía por tomografía computarizada multidetector

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre los carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.

