

## Factores pronósticos de recurrencia y progresión vesical en el tumor de vía urinaria superior

E. Pieras, G. Frontera, P. Pizá, E. Antón, J. Oleza<sup>1</sup>, M. Ozonas<sup>1</sup>

Servicio de Urología. Hospital Son Dureta y USP Palmoplanas

Unidad de Investigación. Hospital Son Dureta

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Son Dureta

1- Servicio de Urología. Hospital Son Dureta

### Resumen

**Objetivos:** Estudiar factores asociados al tumor de urotelio superior (TUS) como predictores de recurrencia y progresión vesical.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo sobre 79 pacientes con tumor de urotelio superior (TUS) tratados con nefroureterectomía. El seguimiento medio es de 5.8 años (70 meses). Se ha estudiado la asociación de factores en el TUS como estadio y grado tumoral, tamaño, historia previa de tumor vesical, localización, sexo, edad y asociación con carcinoma in situ (CIS), en relación con recurrencia y progresión vesical. Para ello se ha realizado análisis univariante y multivariante, utilizando el método de Kaplan-Meier (log-rank) y regresión múltiple de Cox, respectivamente.

**Resultados:** Observamos una recurrencia vesical de 54% (43 casos) (I.C 95%: 43-65) y una progresión vesical del 11% (9 casos).

El CIS asociado a TUS ( $p = 0,020$ ) (OR 2.3; IC 95%: 1,1-4,7) y estadio del TUS ( $p = 0,018$ ) (OR 2.5; IC 95%: 1,1-5,3) son variables independientes significativas en relación con recurrencia vesical.

El CIS asociado a TUS ( $p = 0,006$ ; OR 19 ; IC 95%: 2,3-157,6), y el tamaño del TUS ( $p = 0,060$ ) (OR 3,8; IC 95%: 0,9-15,5) son variables independientes significativas relacionadas con progresión vesical.

**Conclusiones:** El CIS asociado a TUS es el factor pronóstico independiente más importante para predecir la evolución vesical después de TUS, ya que se relaciona con recurrencia, y es factor más importante para predecir progresión vesical. El estadio del TUS es factor pronóstico independiente de recurrencia vesical. El tamaño del TUS ( $\geq 4$  cm) es factor pronóstico independiente de progresión vesical. Los pacientes con estos factores son los que deberían tener un seguimiento más estricto de la vejiga, y plantearnos la necesidad de realizar instilaciones endovesicales posteriores al tratamiento del TUS.

**Palabras clave:** Tumor de urotelio superior; factores pronósticos; recurrencia vesical; progresión vesical.

### Abstract

**Purpose:** We evaluated the prognostic factors of subsequent bladder recurrence and bladder progression in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.

**Material and methods:** We studied a cohort of 79 patients with upper urinary tract tumor (UUTT) treated with nephroureterectomy. Mean follow-up was 5.8 years. Statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method and multivariate analysis was done with Cox proportional hazards model with stepwise forward selection. All p-values were 2-sided, with odds ratios and 95% confidence interval.

**Results:** Bladder recurrence was found in 54% (43 cases), bladder progression was found in 11% (9 cases). Carcinoma in situ of UUTT (odds ratio 2.3) and tumor stage of UUTT (greater than pT1) (odds ratio 2.5) increased the risk of subsequent bladder recurrence. Carcinoma in situ of UUTT (odds ratio 19.3) and tumor size (greater than 3 cm) (odds ratio 3.8) increased the risk of subsequent bladder progression.

**Conclusions:** Neither tumor grade nor localization of UUTT influenced tumor evolution. Tumor stage of UUTT (greater than pT1) was a risk factor of bladder recurrence. Tumor size of UUTT (greater than 3 cm) was a risk factor of bladder progression. Finally, carcinoma in situ of UUTT influenced bladder recurrence and bladder progression. This finding could help identify patients at greater risk for disease recurrence and progression who would benefit from close follow-up and early adjuvant therapy after nephroureterectomy for upper urinary transitional cell carcinoma.

**Keywords:** Transitional cell carcinoma; upper urinary tract tumor; prognostic factor; bladder recurrence; bladder progression.

### Introducción

El carcinoma de células transicionales es una enfermedad multifocal, con una elevada tasa de recurrencia (50%), incluso pasados muchos años desde el inicio de la enfermedad, y su aparición consecutiva en distintas localizaciones.

El carcinoma de células transicionales de la vía urinaria superior o tumor de urotelio superior (TUS) es menos frecuente que el vesical, correspondiendo a un 6-8 % de los tumores transicionales de la vía urinaria <sup>1</sup>.

Se ha estudiado la relación entre el tumor vesical y el TUS, de tal forma que un 30% de los TUS van precedidos de tumor vesical, y que después de TUS aparecen tumores vesicales en un porcentaje variable de un 30-60 % <sup>2-5</sup>.

Los factores de riesgo clásicamente aceptados para predecir recurrencia vesical tras TUS son estadio, grado, multifocalidad, historia de tumor vesical pre-

vio o sincrónico<sup>4-8</sup>; otros autores también han encontrado la localización ureteral, sexo femenino o tipo de tratamiento (radical o conservador) como factores pronósticos para recurrencia vesica<sup>9-11</sup> (tabla 2). El CIS es una lesión citológica de la mucosa (urotelio) con la membrana basal íntegra, con potencial preinvasor e invasor, que suelen presentarse asociadas a tumores uroteliales y cuya forma de presentación suele ser multifocal (en múltiples localizaciones). Conocemos por estudios previos que el CIS y la displasia asociados a tumor vesical condicionan mayor recurrencia y progresión vesical<sup>12-15</sup>, mayor recurrencia en el tramo urinario superior, y mayor afectación prostática<sup>16-18</sup>, por tanto, mayor multifocalidad de la enfermedad. Sin embargo, ha sido poco estudiada la asociación de CIS a TUS, y su valor pronóstico para predecir recurrencias vesicales posteriores <sup>3 y 7</sup>, así como su progresión.

### Pacientes y métodos

Estudio analítico sobre 135 pacientes con tumor de urotelio superior (TUS) cuya anatomía patológica es

(Referencia bibliográfica)	Nº de TUS	Tumor vesical previo /concomitante (%)	Seguimiento medio	Recurrencia Vesical (%)	Progresión recurrencia vesical (%)	Factores pronósticos para recurrencia vesical
Raman (6)	103	si (20%)	38,7 meses	49%	11%	Tm. Vesical previo
Sakamoto (4)	53	si (22%)	38 meses	36%	20%	Multifocalidad tm vías Tm. Vesical sincrónico, grado y estadio bajo.
Matsui (7)	89	no	40 meses	41%		Multifocalidad Tus, estadio bajo, tamaño , tipo tto. Quirúrgico
Koga (10)	70	no	35 meses	34%	25%	Sexo femenino, QT sistémica, Ureterectomía incompleta.
MorioKa (2)	93	si (26%)	42 meses	45%	19%	Ningún factor.
Oehlscläger (11)	29	no	3,37 años	38%		Sexo femenino.
Watanabe (5)	45	si (24%)	5 años	61%		Multiplicidad tm vías.
Kang (8)	189	si (21%)	91 meses	31%	11%	Multiplicidad tm vías.
Krogh (9)	189	si	46 meses	36%		localización ureteral.
Nuestra serie	79	si (32%)	71 meses	54%	20.9 %	CIS asociado a TUS Estadio de TUS (≥T2)

Tabla 2.- Resumen de la bibliografía estudiada de recurrencia vesical, progresión vesical y factores de riesgo relacionados con recurrencia vesical posterior al TUS.

	Nº pacientes	(%)	
<b>Sexo</b>			
Hombres	62	78.4	
Mujeres	17	21.2	
<b>Grado</b>			
Grado 1	2	2.5	
Grado 2	47	59.5	38
Grado 3	30		
<b>Estadio</b>			
Ta	6	7.6	38
T1	30		
T2	21	26.6	19
T3	15		
T4	7	8.9	
<b>Tm vesical previo/ concomitante</b>			
si	25	31.6	
no	54	68.4	
<b>Tamaño</b>			
< 4 cm	53	66.7	
≥ 4 cm	26	33.3	
<b>Carcinoma in situ</b>			
si	28	35.4	
no	51	64.6	
<b>Localización</b>			
Piello-calicilar	32	41.1	
Ureter lumbar	15	19.2	
Uréter infraílica	11	14.1	
Múltiple	21	25.6	

Tabla 1.- Características de las variables analizadas en los pacientes estudiados

carcinoma de células transicionales; seleccionamos 79 pacientes tratados con nefroureterectomía, en los que se ha podido constatar la presencia o ausencia de CIS asociado al TUS. El seguimiento medio es de 5.8 años, 70 meses (I.C 95%: 59 -84 ). El tiempo mínimo de seguimiento tras el tratamiento del TUS ha sido dos años, o hasta la primera recurrencia vesical, o hasta la muerte por cáncer. Se han incluido aquellos casos de TUS con antecedentes de tumor vesical previo o concomitante no invasivo, excluyendo los casos con tumor vesical infiltrante previo o cistectomizados. Las características de los pacientes y las variables a estudio están detalladas en la tabla 1. El grado y estadio de los tumores de vía urinaria superior se ha definido según la clasificación TNM de 2002<sup>19</sup>. Se ha considerado multifocalidad a la presencia de más de un tumor con mucosa sana entre ambos tumores.

Hemos definido progresión vesical como aparición de tumor vesical infiltrante a capa muscular o superior ( $\geq$  p T2), y tumor superficial de alto grado y/o carcinoma in situ refractario a tratamiento con instilaciones endovesicales que han requerido cistectomía.

El objetivo final del estudio es valorar el tiempo hasta la recurrencia y asimismo estudiar la progresión vesical, en relación con las siguientes variables: estadio y grado del TUS, localización del TUS, asociación de CIS al TUS, tamaño del TUS, tumor vesical previo/sincrónico, edad y sexo. Para ello hemos realizado un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico. Hemos utilizado el test de Kaplan-Meier (log-rank Mantel-Cox) para analizar la asociación univariante de variables del TUS (sexo, historia de tumor vesical previo, tumor vesical sincrónico, localización, tamaño, estadio y grado, asociación con CIS), en relación con recurrencia y progresión vesical. Se han recodificado las variables estadio superficiales, no invasivos ( $\leq$  p T1) e invasivos, infiltrantes ( $\geq$  p T2 ), y la variable grado (bajo-intermedio, y alto grado), para facilitar el estudio estadístico.

Hemos realizado regresión multivariante de Cox con modelos de riesgos proporcionales (hazard ratio), método stepwise (método de pasos hacia delante condicional) con intervalos de confianza del 95%; se han incluido en el análisis multivariante todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariante, con el objetivo de valorar su independencia.

## Resultados

La edad media al diagnóstico de TUS es 68 años, con una relación sexo masculino/femenino de 3.6/1. El seguimiento medio tras el diagnóstico de TUS ha sido 70 meses (5.8 años).

Las características del TUS (estadio, grado, localización, historia de tumor vesical previo/sincrónico, asociación con CIS) está detallado en la tabla 1. En ella podemos observar como el 32% de los pacientes tenían antecedentes de tm vesical previo/sincrónico; el 35% tienen CIS asociado; el 33% tienen un tamaño  $\geq 4$  cm. La localización más frecuente es la pielo-calicilar (41%). Aproximadamente, en el 62% son tumores de grado bajo-intermedio, frente a un 38% de alto grado; en un 55% de los casos, el tumor es invasivo ( $\geq$  pT2), frente a un 45% no invasivo ( $<$  pT2).

### Recurrencia vesical

Hemos obtenido una recurrencia vesical global tras TUS del 54% (I.C 95%: 43-65); con un tiempo medio de aparición de 18 meses (I.C 95%: 11-26). El análisis de Kaplan-Meier encuentra una mayor recurrencia vesical de forma significativa en el CIS asociado a TUS ( $p = 0,000$ ), estadio del TUS ( $p = 0,000$ ), tamaño ( $p = 0,033$ ), y grado del TUS ( $p = 0,001$ ) (figura 1). Sin embargo, en el análisis multivariante sólo CIS asociado a TUS ( $p = 0,020$ ) (OR 2,3; IC 95%: 1,1-4,7) y estadio del TUS ( $p = 0,018$ ) (OR 2,4; IC 95%: 1,1-5,3) son las variables que se relacionan con recurrencia vesical de forma independiente; no existiendo relación con grado del TUS, ni con tamaño del TUS (figura 1).

### Progresión vesical

Observamos una progresión vesical del 11% (9 casos) con un tiempo medio de aparición de 22 meses.

En relación con progresión vesical, observamos asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante con estadio del TUS ( $p = 0,001$ ), CIS asociado ( $p = 0,000$ ), tamaño del TUS ( $p = 0,01$ ), y grado del TUS ( $p = 0,007$ ) (figura 2); siendo las únicas variables estadísticamente significativas en el análisis multivariante el CIS asociado a TUS ( $p = 0,006$ ; OR 19,3; IC 95%: 2,3-157,6), y el tamaño ( $p = 0,060$ ) (OR 3,8; IC 95%: 0,9-15,5), no resultando ser significativas ni el estadio ni el grado del TUS (figura 2). De todas las recurrencias vesicales, obser-

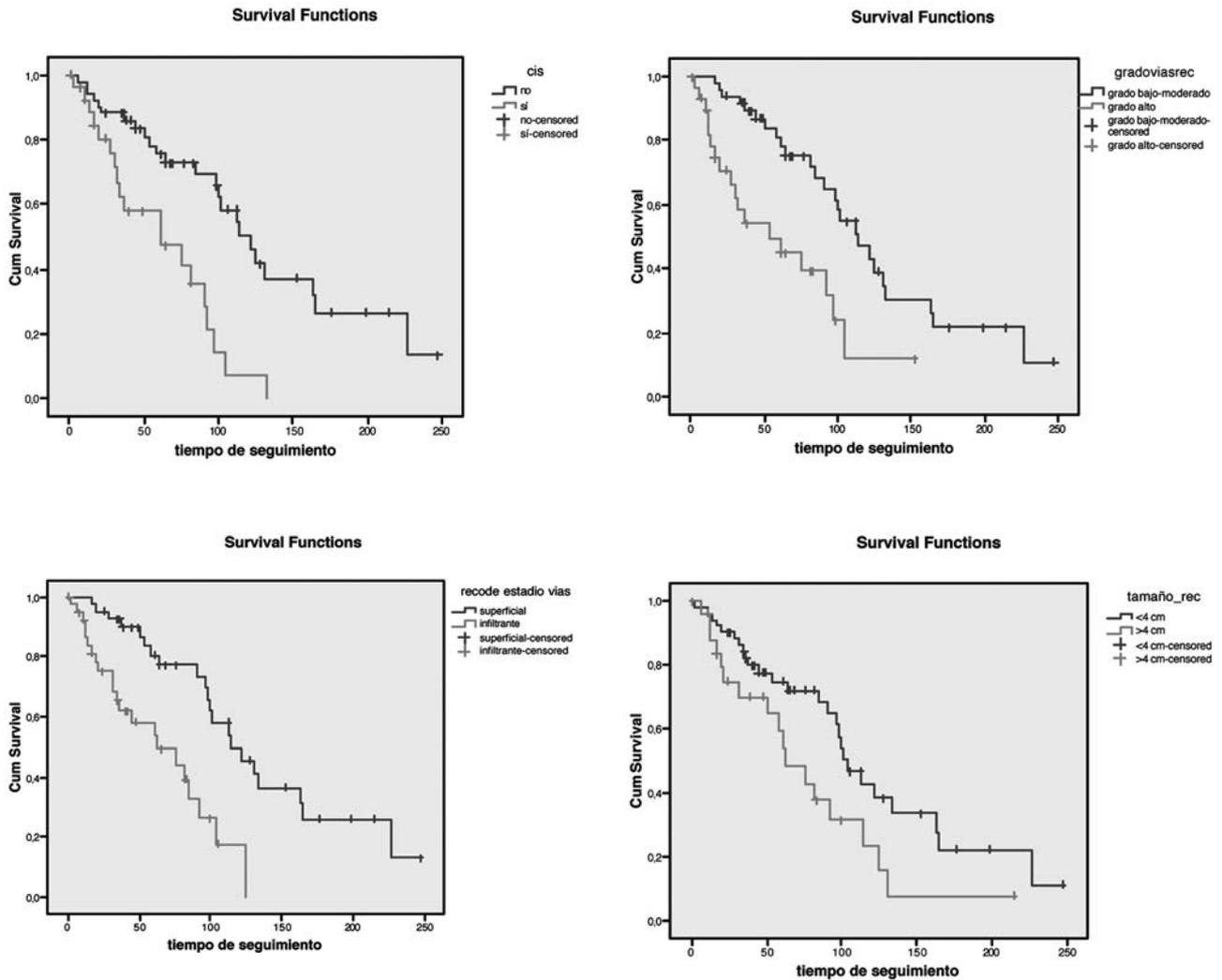
vamos una progresión global del 20.9 % (9 de 43 casos), con un seguimiento medio desde la primera recurrencia de 54 meses. De los 9 casos que progresaron, en 4 de ellos la primera recurrencia fue infiltrante ( $\geq$  T2), y los otros 5 por progresión de tumor vesical de alto riesgo (G3 y/o cis asociado) no infiltrante tratado con resección transuretral e instilaciones de BCG.

## Discusión

### Recurrencia

Hemos obtenido una recurrencia vesical global del 54,5 % (42 de 79 casos), lo que confirma la alta recurrencia vesical observada tras TUS por otros autores, de aproximadamente un 30-60 %<sup>2-11</sup>. Esta alta recurrencia observada está posiblemente influenciada porque en nuestra serie incluimos casos con tumor vesical previo o sincrónico al TUS (31,6%) (25 casos), y conocemos que este factor es considerado uno de los más importantes para predecir nueva recurrencia vesical<sup>4 y 6</sup>; de hecho, si observamos las series descritas de recurrencia vesical tras TUS encontramos recurrencias más elevadas en aquellos estudios que también incluyeron estos casos<sup>2,5 y 6</sup> (tabla 2).

El hallazgo más novedoso que aportamos es que el CIS asociado a TUS es factor independiente de recurrencia vesical posterior, este hecho no ha sido descrito por ningún autor en la literatura consultada. Hemos encontrado una asociación de CIS al TUS del 35,4%. Otros autores han descrito en estudios anatómopatológicos realizados sobre piezas de nefroureterectomía como el CIS se observan frecuentemente asociado al TUS; en concreto, en un estudio sobre 30 casos de nefroureterectomía encontraron un 56% de CIS en mucosa adyacente al tumor y en un 20% en mucosa alejada del tumor<sup>20</sup>. Estos datos confirman que además del tumor detectado como primario, existen cambios en la mucosa adyacente y alejada del tumor inicial que podrían ser el origen de la aparición de nuevos tumores alejados del tumor inicial, confirmando la multifocalidad del tumor de la vía urinaria, y su alta recurrencia vesical posterior. De hecho, otros estudios demostraron como si se realiza nefrectomía por un tumor en pelvis renal, la recurrencia en el uréter ipsilateral que se ha dejado alcanza el 64%, por lo que se considera que el tratamiento de elección para el TUS es la nefroureterectomía con rodete vesical<sup>21</sup>.



**Variables in the Equation**

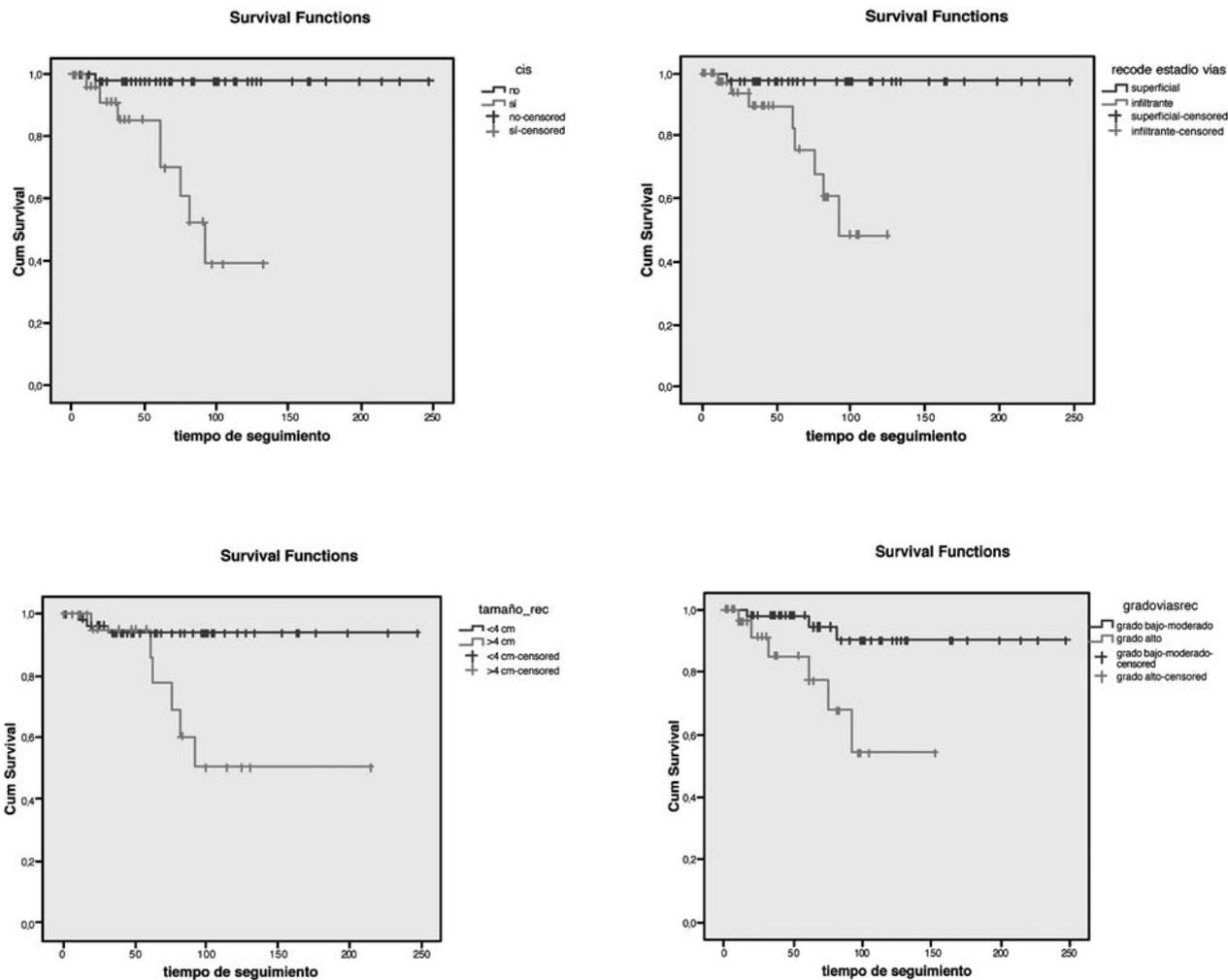
	B	SE		Wald		df	Sig.	Exp(B)		95,0% CI for Exp(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper			Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1	cis	1,205	,330	13,302		1	,000	3,337		1,746	6,376
Step 2	cis	,848	,365	5,389		1	,020	2,336		1,141	4,780
	Estadio vias	,915	,386	5,614		1	,018	2,498		1,171	5,326

**Variables not in the Equation(a)**

	Score	df	Sig.
cis	14,757	1	,000
Grado vias	11,593	1	,001
Estadio vias	14,007	1	,000
tamaño	4,534	1	,033

a Residual Chi Square = 23,248 with 4 df Sig. = ,000

Fig. 1. Regresión multivariante de Cox con análisis proporcional (hazard ratio) (método stepwise) con intervalos de confianza del 95% sobre las variables significativas en el análisis univariante, en relación con recurrencia vesical tras TUS



**Variables in the Equation**

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1	cis	3,108	1,065	8,521	1	,004	22,386	2,777	180,462
Step 2	cis	2,962	1,071	7,652	1	,006	19,334	2,371	157,667
	tamaño_rec	1,344	,714	3,548	1	,060	3,836	,947	15,536

**Variables not in the Equation(a)**

	Score	df	Sig.
cis	17,561	1	,000
Grado vias rec	7,285	1	,007
Estadio viasrec	11,496	1	,001
tamaño_rec	6,629	1	,010

a Residual Chi Square = 22,950 with 4 df Sig. = ,000

Fig. 2. Regresión multivariante de Cox con análisis proporcional (hazard ratio) (método stepwise) con intervalos de confianza del 95% sobre las variables significativas en el análisis univariante, en relación con progresión vesical tras TUS

La elevada recurrencia observada en el grupo de CIS asociado a TUS está de acuerdo con los datos que conocemos por estudios más extensos sobre tumor vesical inicial asociado a CIS. Se ha demostrado como el CIS asociado a tumor vesical y el grado tumoral (G3) son factores independientes de recurrencia vesical<sup>12</sup>. Igualmente, también en series de cirugía endoscópica sobre TUS, se ha demostrado como el CIS vesical es factor pronóstico de recurrencia en el resto de la vía urinaria<sup>17</sup>. Los tumores vesicales con CIS tienen mayor riesgo de desarrollar tumores en otras localizaciones como en el TUS y en la uretra prostática, confirmando la multifocalidad asociada a CIS<sup>16 y 18</sup>; por ello, parece lógico que los pacientes con CIS asociado a TUS tengan más riesgo de desarrollar tumores vesicales. Sin embargo, esta mayor recurrencia vesical no la han podido confirmar los dos estudios que se han planteado esta hipótesis<sup>3 y 7</sup>, aunque entre los dos estudios sumaban sólo 13 pacientes, por lo que no pudieron extraer conclusiones significativas.

El otro factor que en nuestro estudio se ha relacionado de forma independiente con recurrencia vesical es el estadio del TUS ( $\geq$  p T2). Distintos autores han descrito este factor en relación con recurrencia vesical, demostrándose asociación con recurrencia vesical posterior de forma univariante, y multivariante<sup>22-23</sup>. Es más, algunos autores han observado que es el único factor que se relaciona con recidiva vesical posterior. Paradójicamente otros autores también han encontrado que el estadio del TUS no invasivo (p Ta-T1) se asocia de forma significativa con mayor recurrencia vesical<sup>4,7, 24</sup>; ello podría deberse a que los estadios altos ( $\geq$  T2) tienen peor supervivencia y no tienen tiempo de recurrir en vejiga.

En el tiempo medio hasta la primera recurrencia vesical, la mayoría de autores están de acuerdo en que éstas se producen en un 80-90 % en los dos primeros años de seguimiento después del TUS<sup>2, 4, 6-8</sup>; por este motivo, uno de nuestros criterios de selección para entrar en el estudio era un seguimiento mínimo de dos años o hasta la primera recurrencia. Obtenemos un tiempo medio hasta la primera recurrencia de 18 meses, por lo que estamos de acuerdo en que durante este periodo es el que hay que tener una vigilancia más estrecha, aunque el riesgo de recurrencia existe incluso pasados muchos años desde el diagnóstico del TUS.

### **Progresión vesical**

Es necesario identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia vesical tras TUS, pero igualmente importante es conocer qué pacientes progresarán a enfermedad infiltrante vesical, pues condiciona un cambio en la actitud terapéutica y en el pronóstico global de la enfermedad.

Hemos observado una progresión vesical del 11% (9 casos), cifras muy similares al resto de los estudios, que oscilan entre un 10-25 %<sup>4,6-8,10</sup> (tabla 2). De todos los pacientes que tuvieron recurrencia vesical, el 20,9% progresaron (9 de 43 casos); en cuatro de estos 9 pacientes la progresión fue inicialmente infiltrante, mientras que en los 5 restantes, fue un tumor vesical no invasivo refractario a tratamiento con resección transuretral e instilaciones endovesicales. En los 4 pacientes que progresaron de inicio, todos ellos tenían afectación de la uretra prostática (pT4 de vejiga); este hecho ha sido observado por otros autores<sup>16, 18</sup> que encuentran una elevada frecuencia de afectación de la uretra prostática en pacientes con CIS vesical y TUS; estos autores describen un 17% de afectación prostática (pT4) con un tiempo medio hasta la detección de 11 meses. Nosotros observamos 4 casos de 35 (16%) pacientes con CIS asociado a TUS (16%) con afectación prostática (pT4), con un tiempo medio de aparición de 12 meses. Coincidimos también con otros autores en que el 50% de los tumores infiltrantes posteriores al TUS se diagnostican en el primer control cistoscópico<sup>6</sup>. Todos estos resultados sugieren una evolución muy similar del CIS vesical y del CIS en el TUS en relación con la progresión vesical posterior, planteándonos la necesidad de conocer el estado de la uretra prostática mediante una biopsia, pues es el origen más frecuentes de las progresiones que hemos observado, pudiendo corresponder, dada la multifocalidad y alta progresión del CIS, a un foco no conocido previamente, o coincidente en el tiempo con el diagnóstico de CIS asociado a TUS. Nuestro estudio pone claramente de manifiesto que la asociación de CIS al TUS es el factor más importante de predicción para una posterior progresión vesical, este factor no ha sido descrito previamente, de hecho no existen estudios en la literatura consultada que citen factores pronósticos para una posterior progresión vesical después de TUS; sin embargo, sí que podemos observar en las series de tumor vesical, como el grado (G3) y la asociación con CIS, son factores independientes de progresión vesical<sup>12, 13, 25 y 26</sup>, de afectación prostática y de tumor de vía urinaria superior subsiguiente<sup>16,18, 27</sup>, es decir, de

mayor multifocalidad. También hemos podido comprobar en nuestro estudio como el tamaño tumoral ( $\geq 4$  cm) del TUS se asocia significativamente y de forma independiente a una mayor progresión vesical. Nuevamente, podemos observar como en estudios de tumor vesical, el tamaño se asocia con mayor recurrencia y progresión vesical<sup>17,12 y 25</sup>, por lo tanto sería lógico que también fuera factor pronóstico de progresión vesical en el TUS.

## Conclusiones

Existe una alta recurrencia vesical tras TUS. Los TUS con estadios invasivos, infiltrantes ( $\geq p T2$ ), y la asociación con CIS son los factores que se relacionan con recurrencia vesical. En relación con la progresión vesical tras TUS, observamos que el tamaño del TUS ( $\geq 4$  cm), y sobre todo la asociación con CIS, son los factores predictivos de progresión vesical. Por lo tanto, el CIS asociado a TUS define un grupo con alta recurrencia y progresión vesical, por lo que en estos pacientes debería realizarse un seguimiento estricto de su vejiga, y en ellos deberían realizarse instilaciones endovesicales, del mismo modo que está aceptado este tratamiento en los tumores superficiales vesicales de alto riesgo, con el fin de disminuir la recurrencia y retrasar su progresión.

## Bibliografía

1. E M Messing and W Catalona. Urothelial tumors of the urinary tract. En : Campbell's Urology, 7 th ed. Editado por P C Walsh, A B Retik, E D Vaughan y cols. New York 1997: W B Saunders, vol 3, cap 77, pág 2327.
2. M Morioka, Y Jo, K Kinugawa y cols Prognostic factors for survival and bladder recurrence in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Urol* 2001; 8 (7): 366-73.
3. M Arrizabalaga, J. M<sup>a</sup> Díez, J. Isidoro y cols. Carcinomas uroteliales del tracto urinario superior. Supervivencia y factores pronósticos. *Arch. Esp. de Urol.* 1998; 51, 3 (243-251).
4. N Sakamoto, S Naito, S Kotoh y cols. Recurrence of bladder tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *N Eur Urol* 1991; 20: 136-139.
5. M Watanabe, T Hayashi, M Takamatsu y cols. A clinical study of renal pelvis and ureteral cancer: prognosis and frequency of subsequent bladder cancer following surgical treatment. *Abstract. Japanese Journal of Urology* 2003; 94 (3): 428-433.
6. JD Raman, CK Ng, SA Boorjian y cols. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int* 2005; 96(7): 1031-5.
7. Y Matsui, N Utsunomiya, K Ichioka y cols. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005; 65 (2): 279-283.
8. CH Kang, TJ Yu, HH Hsieh y cols. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003; 98 (8): 1620-1626.
9. J Krogh, E Kvist and B Rye. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. *Br J Urol* 1991; 67: 32-36.
10. F Koga, H Nagamatsu, H Ishimaru y cols. Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2001; 67: 135-141.
11. S Oehlschläger, A Baldauf, D Wiessner y cols. Bladder tumor recurrence after primary surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2004; 73: 209-211.
12. F Millán, G Chéchile, J Salvador y cols. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 163: 73-78.
13. A Orsola, I Trias, C X Raventós y cols. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005; 48 (2): 231-238.
14. LA Kiemeny, J A Witjes, R P Heijbroek y cols. Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumor progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30 A (11): 1621-1625.
15. H Wolf and K Hojgaard. Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumours as a determinant factor for future new occurrences. *Lancet* 1983; 2 (8342): 134-136.
16. H W Herr. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3): 1099-1102.
17. J Palou, LF Piovesan, J Huguet y cols. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004; 172 (1): 66-69.

18. E. Solsona, I Iborra, J V Ricós y cols. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997; 49 (3): 347-352.
19. TNM Classification of Malignant Tumors, 6 th edition. 2002. Editores: L. H. Sobin, Ch. Wittekind, publicada por John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
20. J P McCarron, S B Chasko and G F Gray. Systematic mapping of nephroureterectomy specimens removed for urothelial cancer: pathological findings and clinical correlations. *J Urol* 1982; 128: 243-246.
21. T Kakizoe, J Fujita, T Murase y cols. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvis and ureteral cancer. *J Urol* 1980; 124: 17-19.
22. G Novara , V De Marco, O Dalpiaz y cols. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008; 101(11):1368-74.
23. KS Png, EK Lim, KT Chong y cols. Prognostic factors for upper tract transitional cell carcinoma: a retrospective review of 66 patients. *Asian J Surg* 2008; 31(1):20-4.
24. T Terakawa, H Miyake, M Muramaki y cols. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008; 71(1):123-7.
25. R Hurle, A Losa, A Manzetti y cols. Intravesical bacille Calmette-Guerin in Stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7 year follow-up. *Urology* 1999; 54 (2): 258-63.
26. L Cheng, J Cheville, R Neumann y cols. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer* 1999; 85 (11): 2469- 2474.
27. R Hurle, A Losa, A Manzetti y cols. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 1999; 53 (6): 1144-8.

