

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

Prognostic Factors of Recurrence and Mortality in Patients with Upper Urothelial Tumor Treated with Surgery

Juan Aragón Chamizo, Felipe Herranz Amo, Carlos Hernández Fernández

Servicio de Urología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Objetivos: Identificación de factores pronósticos de recurrencia y mortalidad cáncer-específica en pacientes con tumor de urotelio superior tratados con cirugía.

Materiales y métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con tumor de urotelio superior operados entre 1999 y 2011 en nuestro centro (139 pacientes). Se recogieron variables demográficas, clínicas, diagnósticas y patológicas, así como el tratamiento realizado, complicaciones y evolución. Análisis descriptivo mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2) para variables categóricas y el test ANOVA (*Analysis of Variance*) para variables continuas. Análisis univariante y multivariante mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox. La significación estadística se consideró con un valor de $p < 0,05$. Todos los cálculos fueron realizados con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics v-21.

Resultados: En el análisis multivariante se identificaron como factores predictores independientes de recurrencia el crecimiento sólido tumoral (cociente de riesgo [*hazard ratio*, HR]=4,02; $p < 0,001$) y el alto grado citológico (G3) (HR=3,42; $p = 0,01$). La presencia de tumor vesical previo o concomitante (HR=1,84; $p = 0,07$) presentó una tendencia a la significación. Se identificaron como factores predictores independientes de mortalidad cáncer-específica la presencia de tumor vesical previo o concomitante (HR=2,23; $p = 0,02$), el crecimiento sólido tumoral (HR=2,73; $p = 0,008$), la presencia de hidronefrosis (HR=2,46; $p = 0,02$) y el estadio patológico avanzado pT3-pT4 (HR=2,74; $p = 0,01$).

Conclusiones: En nuestra serie, la existencia de tumor vesical previo o sincrónico, el crecimiento tumoral sólido y el alto grado citológico se comportaron como factores pronósticos de recurrencia. La hidronefrosis, el tumor vesical previo o sincrónico, el estadio pT3-4 y el crecimiento tumoral sólido se comportaron como factores pronósticos de mortalidad cáncer-específica.

PALABRAS CLAVE: Tumor de urotelio superior, factores pronósticos, recurrencia, mortalidad cáncer-específica.

Objectives: Identification of prognostic factors for recurrence and cancer-specific mortality in patients with upper urothelial tumor treated with surgery.

Materials and methods: Retrospective analysis of patients with upper urothelial tumor operated between 1999 and 2011 in our center (139 patients). Demographic, clinical, diagnostic and pathological variables were collected, as well as the treatment performed, complications and evolution. Descriptive analysis using the chi-square test (χ^2) for categorical variables and the ANOVA (Analysis of Variance) test for continuous variables. Univariate and multivariate analysis using the Cox proportional hazards model. Statistical significance was considered with a value of $p < 0.05$. All calculations were made with the statistical package IBM® SPSS® Statistics v-21.

Results: In the multivariate analysis, solid tumor growth (hazard ratio, HR=4.02, $p < 0.001$) and high cytological grade (G3) (HR=3,42, $p = 0.01$) were identified as independent predictors of recurrence. The presence of a previous or concomitant bladder tumor (HR=1.84, $p = 0.07$) presented a tendency towards significance. The presence of a previous or concomitant bladder tumor (HR=2.23, $p = 0.02$), the solid tumor growth (HR=2.73, $p = 0.008$), the presence of hydronephrosis (HR =2.46, $p = 0.02$) and the advanced pathological stage pT3-pT4 (HR=2.74, $p = 0.01$).

Conclusions: In our series, the existence of previous or synchronous bladder tumor, solid tumor growth and high cytological grade behaved as prognostic factors of recurrence. Hydronephrosis, previous or synchronous bladder tumor, stage pT3-4 and solid tumor growth behaved as prognostic factors for cancer-specific mortality.

KEYWORDS: Upper urothelial tumor, prognostic factors, recurrence, cancer-specific mortality.

INTRODUCCIÓN

El tumor de tracto urinario superior (TTUS) es una neoplasia infrecuente, con una incidencia anual estimada en países desarrollados de 2 casos por cada 100.000 habitantes. Es bien sabido que los dos factores de riesgo más importantes para el desarrollo de este tumor son el tabaco y la exposición ocupacional. Sin embargo, el estudio de los factores que influyen en la recurrencia y la mortalidad es un tema que no cesa de actualizarse en los últimos años. El conocimiento de estos factores pronósticos puede ser, por lo tanto, de gran ayuda a la hora del manejo diagnóstico, terapéutico y durante el seguimiento.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo consiste en la identificación de los factores predictores de recurrencia y mortalidad cáncer-específica en pacientes diagnosticados de TTUS y tratados con cirugía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de 139 pacientes con TTUS tratados con cirugía durante el período comprendido entre 1999 y 2011 (12 años).

La prueba de chi cuadrado (X^2) se utilizó para evaluar la asociación entre variables categóricas y el test ANOVA (*Analysis of Variance*) para evaluar las diferencias entre las variables con distribución continua.

Se llevó a cabo un análisis univariante y multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método "enter" y se depuró con el método "atrás condicional"). En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables que tenían una relación estadísticamente significativa con la recurrencia ($p < 0,05$) y las que presentaron una tendencia a la significación estadística ($p < 0,1$).

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

RESULTADOS

Características clínicas, patológicas y quirúrgicas

En la Tabla 1 se puede observar una descripción detallada de las características clínicas. En la Tabla 2

se detallan las características patológicas de la serie. En la Tabla 3 se describen las variables relacionadas con la técnica quirúrgica, la vía de acceso y las complicaciones.

Variable	Valor
Edad	71 ± 11,2 (37-96)
Sexo:	
Varón	106 (76,3%)
Mujer	33 (23,7%)
Obesidad:	
Sí	20 (14,4%)
No	119 (85,6%)
Índice de Charlson:	
0	37 (26,6%)
1	31 (22,3%)
2	30 (21,6%)
≥3	41 (29,5%)
Sintomatología:	
Hematuria	80 (57,6%)
Dolor lumbar	18 (12,9%)
Síndrome constitucional	6 (4,3%)
Localización:	
Pelvis-cáliz	77 (55,4%)
Uréter	51 (36,7%)
Ambos	11 (7,9%)
Hidronefrosis	78 (56,1%)
Tumor vesical (antecedentes):	
Previo	42 (30,2%)
Sincrónico	32 (23,0%)
Ambos	4 (2,9%)
Grado tumoral:	
• G1	6 (14,3%)
• G2	17 (40,5%)
• G3	19 (45,2%)
Infiltración:	
• TVNMI	37 (88,1%)
• TVMI	5 (11,9%)
Citología urinaria:	
Negativa	82 (59%)
Sospechosa-positiva	57 (41%)
Grado tumoral:	
G1	1 (0,7%)
G2	49 (35,3%)
G3	89 (64%)
Estadío local (cT):	
cTa	17 (12,2%)
cT1	71 (51,1%)
cT2	16 (11,5%)
cT3	29 (20,9%)
cT4	6 (4,3%)
Estadío ganglionar (cN):	
cN0	122 (87,8%)
cN1	9 (6,5%)
cN2	8 (5,8%)
Estadío a distancia (cM):	
cM0	135 (97,1%)
cM1	4 (2,9%)

Tabla 1. Variables clínicas

Variable	Valor
Grado patológico:	
G2	52 (37,4%)
G3	87 (62,6%)
Estadío patológico (pT):	
pTa	18 (12,9%)
pT1	62 (44,6%)
pT2	21 (15,1%)
pT3	32 (23%)
pT4	6 (4,3%)
Afectación linfática (pN):	
pNx	118 (84,9%)
pN0	14 (10,1%)
pN1	4 (2,9%)
pN2	2 (1,4%)
pN3	1 (0,7%)
Tamaño tumoral (mm)	3,8 ± 2,5
Ca <i>in situ</i> en la pieza	16 (11,5%)
Multifocalidad	24 (17,3%)
Tipo de crecimiento:	
Papilar	104 (74,8%)
Sólido	29 (20,9%)
Ambos	6 (4,3%)
Invasión linfovascular	24 (17,3%)
Necrosis tumoral	11 (7,9%)
Margen de resección afecto	17 (12,2%)

Tabla 2. Características patológicas

Factores predictores de recurrencia tumoral

Las variables relacionadas con la recurrencia (análisis univariante) se describen en la Tabla 4.

En el análisis multivariante (Tabla 4), el patrón de crecimiento sólido ($p < 0,001$) y el alto grado citológico (G3) ($p = 0,004$) se comportaron como factores predictores independientes de recurrencia tumoral. La existencia de tumor vesical previo o concomitante presentó una importante tendencia a la significación estadística ($p = 0,076$).

Variable	Valor
Técnica quirúrgica:	
Nefroureterectomía total	52 (37,4%)
Nefroureterectomía parcial	87 (62,6%)
Ureterectomía parcial	
Vía de abordaje quirúrgico:	
Abierta	55 (39,6%)
Laparoscópica	79 (56,8%)
Laparoscópica reconvertida	5 (3,6%)
Resección de rodete vesical:	
Abierta	35 (25,2%)
Endoscópica	48 (34,5%)
Laparoscópica	41 (29,5%)
No extirpación	15 (10,8%)
Linfadenectomía:	
Sí	15 (10,8%)
No	124 (89,2%)
Complicaciones (Clavien-Dindo):	
0-I	113 (81,3%)
II	17 (12,2%)
IIIa	2 (1,4%)
IIIb	3 (2,2%)
IVa	2 (1,4%)
V	2 (1,4%)

Tabla 3. Técnica quirúrgica, vías de acceso y complicaciones

Factores predictores de mortalidad cáncer-específica

Las variables relacionadas con la mortalidad cáncer-específica (análisis univariante) se detallan en la Tabla 5.

En el análisis multivariante (Tabla 5), se incluyeron todas las variables que tenían una relación estadísticamente significativa con la recurrencia ($p < 0,05$) y las que presentaron una tendencia a la significación ($p < 0,1$) (Tabla 4). La existencia de hidronefrosis ($p = 0,02$), tumor vesical previo o concomitante ($p = 0,02$) y patrón de crecimiento sólido ($p = 0,008$) se comportaron como factores pronósticos independientes de mortalidad cáncer-específica. El sexo femenino presentó una importante tendencia a la significación estadística ($p = 0,06$).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante			Método "atrás condicional"		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo:			0,03			0,30			
Varón	Referencia			Referencia					
Mujer	2,03	1,03-3,98		1,58	0,65-3,83				
Afectación ganglionar (cN):			<0,001						
cN0	Referencia								
cN1	4,33	2,08-9,04							
Afectación metastásica (cM):			0,06						
cM0	Referencia								
cM1	3,89	0,02-16,31							
Tumor vesical (*):			0,03			0,037			
No	Referencia			Referencia			Referencia		
Sí	1,98	1,03-3,80		2,48	1,05-5,81		1,87	0,93-3,75	0,076
Tipo de cirugía:			0,03			0,068			
Total	Referencia			Referencia					
Parcial	2,48	1,07-5,74		8,39	0,85-82,37				
Tipo de acceso quirúrgico:			0,07						
Laparoscópico	Referencia								
Abierto	1,82	0,95-3,48							
Extirpación de rodete vesical:			0,02			0,68			
Sí	Referencia			Referencia					
No	2,61	1,14-5,97		1,11	0,25-3,36				
Estadio local (pT):			0,001			0,30			
pT_a-1	Referencia		0,38	Referencia					
pT2	1,52	0,58-3,97	<0,001	0,92	0,18-2,64	0,58			
pT3-4	3,88	1,92-7,84		2,10	0,23-3,12	0,80			
Estadio ganglionar (pN):			0,01			0,73			
pN0-x	Referencia			Referencia					
pN+	3,39	1,31-8,72		1,29	0,28-5,89				
Grado de diferenciación (G):			0,003			0,06			0,014
G2	Referencia			Referencia			Referencia		
G3	3,51	1,54-7,99		3,37	0,92-12,28		2,83	1,24-6,67	
Tipo de crecimiento tumoral:			<0,001			0,005			<0,001
Papilar	Referencia			Referencia			Referencia		
Sólido	4,09	2,16-7,76		3,86	1,49-10,01		3,42	1,28-9,14	
Invasión linfovascular:			0,001			0,68			
No	Referencia			Referencia					
Sí	3,05	1,53-6,07		0,76	0,34-3,94				
Márgenes quirúrgicos:			0,04			0,78			
Negativos	Referencia			Referencia					
Positivos	2,31	1,01-5,29		0,81	0,18-3,66				
Quimioterapia adyuvante:			0,008						
No	Referencia								
Sí	2,65	1,28-5,48							

Referencias: HR, *hazard ratio* (cociente de riesgo); IC, intervalo de confianza.

Tabla 4. Factores predictores de recurrencia tumoral

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante			Método "atrás condicional"		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo:			0,01			0,18			0,06
Varón	Referencia			Referencia			Referencia		
Mujer	2,25	1,16-4,34		1,67	0,78-3,59		2,00	0,97-4,15	
Edad	1,03	1,00-1,07	0,04	1,02	0,98-1,05	0,23			
Hidronefrosis:			0,06			0,023			0,02
No	Referencia			Referencia			Referencia		
Sí	1,86	0,95-2,64		2,73	1,15-6,50		2,46	1,15-5,26	
Tumor vesical (*):			0,07			0,048			0,02
No	Referencia			Referencia			Referencia		
Sí	1,79	0,94-3,41		2,18	1,00-4,75		2,23	1,18-4,45	
Tipo de RNU:			0,04			0,20			
Total	Referencia			Referencia					
Parcial	2,37	1,03-5,46		2,02	0,67-6,08				
Tamaño tumoral:	1,10	1,00-1,20	0,048	1,07	0,95-1,21	0,23			
Estadío local (pT):			0,001			0,27			0,12
pTa-1	Referencia			Referencia			Referencia		
pT2	1,54	0,59-3,98	0,36	0,67	0,19-2,36	0,54	0,64	0,18-2,18	0,47
pT3-4	3,58	1,80-7,15	<0,001	1,18	0,65-4,86	0,25	2,74	1,22-6,15	0,014
Estadío ganglionar (pN):			0,03			0,54			
pN0-x	Referencia			Referencia					
pN+	2,72	1,06-6,96		1,59	0,34-7,23				
Grado de diferenciación (G):			0,009			0,43			
G2	Referencia			Referencia					
G3	2,71	1,28-5,74		1,44	0,58-3,57				
Tipo de crecimiento tumoral:			0,001			0,15			0,008
Papilar	Referencia			Referencia			Referencia		
Sólido	3,04	1,61-5,76		1,95	0,78-4,90		2,73	1,29-5,78	
Invasión linfocelular:			0,002			0,13			
No	Referencia			Referencia					
Sí	2,92	1,47-5,78		1,99	0,80-4,971				

Referencias: HR, *hazard ratio* (cociente de riesgo); IC, intervalo de confianza; RNU, *radical nephroureterectomy* (RNU).

Tabla 5. Factores predictores de mortalidad cáncer-específica

DISCUSIÓN

Munoz y Ellison¹, en una de las mayores series de TTUS publicadas con 9.072 pacientes, observan que con el paso del tiempo la media de edad de los pacientes aumenta debido a un aumento en la expectativa de vida, que da lugar a poblaciones más añosas. Este aspecto coincide con lo encontrado en nuestra serie, cuya mediana de edad es de 72 años.

La mayoría de las series publicadas sobre TTUS coinciden en afirmar que la edad se comporta como un factor predictivo de supervivencia, ya que demuestran una menor supervivencia cáncer-específica y global en pacientes de edad avanzada². Estos hechos son atribuidos a la presencia de tumores biológicamente más agresivos en pacientes mayores. La edad avanzada es considerada, por lo tanto, por estos autores como un predictor de

mayor agresividad del tumor. Sin embargo, la edad no debe ser en ningún caso un criterio de exclusión a la hora de valorar una cirugía radical, ya que los pacientes añosos tratados mediante RNU (*radical nephroureterectomy*, por sus siglas en inglés) presentan tasas inferiores de recurrencia tumoral².

En nuestra serie, la edad guarda una relación con la recurrencia con una significación cercana a la significación estadística. Además, con respecto a la relación con la mortalidad cáncer-específica, en el análisis univariante la edad se comportó como factor predictor de mortalidad cáncer-específica, pero no así en el análisis multivariante.

Con respecto a la distribución por sexo, encontramos una relación varón/mujer algo mayor en nuestra serie que en la mayoría de las series publicadas. Lehmann y colaboradores³ describen un 67% de varones, Munoz y

Ellison¹ un 62% y Jeldres y colaboradores⁴ incluso un 59%. La proporción de varones en nuestra serie es, en cambio, del 76,3%.

Cabe destacar en este sentido un aumento en la incidencia de TTUS en mujeres en las últimas décadas. Dos grandes estudios multicéntricos no encontraron diferencias en las características patológicas entre varones y mujeres^{5,6}. En cambio, se ha observado en algunas series que las mujeres pueden presentar tumores de más alto grado y estadio que los varones, aunque una vez realizado el análisis multivariante, el sexo no afectaba a la sobrevida cáncer-específica⁷. Según Fernández y colaboradores⁵, estas diferencias podrían ser explicadas porque las mujeres tienen más edad en el momento de la cirugía que los varones.

En nuestro estudio, el sexo no guardó una relación estadísticamente significativa con la recurrencia de la enfermedad en los estudios multivariantes y se comportó como un factor predictivo de mortalidad cáncer-específica con tendencia a la significación estadística ($p=0,06$). Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados insisten en que el sexo no debe ser considerado como factor predictivo de sobrevida^{5,8}.

El tabaco ha quedado establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de tumor urotelial. Con respecto al pronóstico en el TTUS, se ha demostrado una mayor mortalidad cáncer-específica y una mayor recurrencia vesical en fumadores⁹. Pese a que el mecanismo de carcinogénesis urotelial inducido por el tabaco no es bien conocido, parece evidente que la escalada de dosis y de duración en el consumo de tabaco aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad. Rink y colaboradores¹⁰ encuentran una relación proporcional entre la cantidad de tabaco consumido y el riesgo de desarrollo de enfermedad avanzada, de manera que los grandes fumadores de larga evolución de su serie tienen mayor riesgo de presentar tumores especialmente agresivos (estadios avanzados, afectación ganglionar, entre otros), así como peores cifras de recurrencia y de mortalidad cáncer-específica. Este grupo también objetiva que el cese de consumo de tabaco durante más de 10 años parece mitigar los efectos desfavorables del tabaco en pacientes con TTUS⁸. En nuestra serie no ha sido posible evaluar el efecto del tabaquismo debido a la falta de datos en las historias clínicas.

Ha quedado establecido en la literatura que la presencia de síntomas sistémicos (pérdida de peso, anorexia, dolor óseo, entre otros) se relaciona tanto con TTUS de mayor grado y estadio¹¹ como con peores cifras de sobrevida global¹². En cambio, con respecto a la sintomatología local (dolor local, hematuria), no se han encontrado diferencias en la sobrevida al comparar a pacientes sintomáticos frente a pacientes asintomáticos.

En nuestra serie, ningún tipo de síntoma, ni local ni sistémico, guardaba relación con la recidiva tumoral ni con la mortalidad cáncer-específica, hecho seguramente debido a que solo incluimos pacientes tratados con cirugía y excluimos pacientes con afectación metastática extensa, que son los que tienen mayor probabilidad de presentar sintomatología sistémica.

La localización tumoral es una de las variables que más controversia genera, hasta el punto de que es uno de los grandes cambios observados en las guías europeas en los últimos años: mientras que en el año 2011 se aseveraba que la localización tumoral no constituía un factor pronóstico, en la actualización de 2014 se afirma que la localización del tumor tiene importancia pronóstica. A pesar de esto, en publicaciones recientes, algunos autores sugieren utilizar la multifocalidad más que la localización tumoral como factor de riesgo de recurrencia, de igual modo que ocurre en el cáncer vesical¹³.

Varios son los estudios multicéntricos que concluyen que la localización tumoral no es un factor pronóstico independiente, ya que encuentran cifras similares de sobrevida libre de recurrencia y de sobrevida cáncer-específica en pacientes con tumores ureterales y en pacientes con tumores pielocaliciales¹⁴⁻¹⁶. En concordancia con estos estudios se encuentran nuestros datos.

En cambio, otras publicaciones demuestran que la localización tumoral se comporta como un factor predictor independiente de sobrevida, de manera que los tumores ureterales presentan un peor pronóstico que los pielocaliciales¹⁷. El trabajo con más peso en este sentido es el estudio francés multicéntrico que defiende que los pacientes con TTUS ureterales tienen peor pronóstico en cuanto a sobrevida¹⁸. Park y colaboradores¹⁹ sugieren un papel protector del parénquima renal gracias al cual los tumores pT3 pielocaliciales serían menos agresivos que los pT3 ureterales.

La hidronefrosis es considerada por varios autores como factor pronóstico hasta el punto de que no solo su presencia conlleva consecuencias pronósticas, sino que también el grado de hidronefrosis estaría relacionado con la sobrevida²⁰. Además, se ha demostrado la relación entre la presencia de hidronefrosis y la de un estadio tumoral avanzado, dando a entender que la patogénesis de dicha hidronefrosis no sería solamente la obstrucción de la vía urinaria²¹. Ng y colaboradores²² han demostrado que la presencia de hidronefrosis preoperatoria se relaciona con el desarrollo de metástasis y con la sobrevida cáncer-específica. En nuestra serie, la presencia de hidronefrosis no se relacionó con la recidiva tumoral, pero sí se comportó como un factor predictor independiente de mortalidad cáncer-específica, como concluye Ng en su estudio²².

Basándose en la teoría de que el TTUS forma parte de una enfermedad “panurotelial” que afecta a todo el tracto urinario recubierto por urotelio (desde los cálices renales hasta la uretra distal), algunos autores defienden que su pronóstico puede verse afectado por la presencia (sincrónica o metacrónica) de un tumor vesical. Mullerad y colaboradores²³ objetivan que el antecedente de tumor vesical previo o sincrónico en un paciente con TTUS se relaciona con tasas menores de sobrevida libre de recidiva y de sobrevida cáncer-específica. Del mismo modo, cifras inferiores de sobrevida cáncer-específica se relacionan también con la presencia de tumor vesical músculo-infiltrante en el momento de la NRU²⁴.

De manera similar a la descrita en la literatura, en nuestra serie la presencia de un tumor vesical en el momento de la NRU se comportó como un factor predictor de recidiva. Así, la sobrevida libre de recidiva a los 5 años en pacientes enfermos sin antecedente de tumor vesical fue del 76,3% frente a un 56,3% para los pacientes con tumor vesical previo o sincrónico. Al fijarnos en la sobrevida, la presencia de tumor vesical previo o simultáneo al diagnóstico de TTUS se comportó como factor predictor independiente de mortalidad cáncer-específica, compartiendo así este resultado con lo descrito en la literatura²⁰.

En nuestra serie, la existencia de tumor vesical previo o sincrónico, el crecimiento tumoral sólido y el alto grado citológico se comportaron como factores pronósticos de recurrencia. La hidronefrosis, el tumor vesical previo o sincrónico, el estadio pT3-4 y el crecimiento tumoral

sólido se comportaron como factores pronósticos de mortalidad cáncer-específica.

La limitación principal de nuestro trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo; además, al tratarse de pacientes de un solo centro, el número de la muestra es significativamente inferior al de los estudios publicados en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*. 2000 Nov; 164 (5): 1523-5.
2. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, y cols. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol*. 2011 Aug; 29 (4): 473-80.
3. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, y cols. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol*. 2007 May; 51 (5): 1281-8.
4. Jeldres C, Sun M, Isbarn H, Lughezzani G, Budäus L, Alasker A, y cols. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010 Feb; 75 (2): 315-20.
5. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, Bolenz C, Montorsi F, Suardi N, y cols. 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.
6. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, y cols. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2011 Aug; 29 (4): 481-6.
7. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013; 31 (1): 141-5.
8. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupert M, y cols. Prognostic factors

in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol.* 2012 Jul; 62 (1): 100-14.

9. Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, Sen S, Gunaydin G, Cal C. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol.* 2011 Dec; 43 (4): 1039-45.

10. Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdaie B, Raman JD, y cols.; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2013 Jun; 63 (6): 1082-90.

11. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, y cols.; Upper-Tract Urothelial Carcinoma Collaborative Group. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol.* 2011 Nov-Dec; 29 (6): 716-23.

12. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer.* 2009 Jul 1; 115 (13): 2853-62.

13. Williams AK, Kassouf W, Chin J, Rendon R, Jacobsen N, Fairey A, y cols. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2013 Oct; 31 (7): 1161-5.

14. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, y cols. 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.

15. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Adamy A, Kaag M, y cols. 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.

16. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, y cols. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy.

Eur Urol. 2010 Jun; 57 (6): 1072-9.

17. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, Sahin A, Erkan I, Ozen H. Prognostic significance of bladder history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Jun; 176 (1): 48-52.

18. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, y cols.; French Collaborative National Database on UUT-UC. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2011 Dec; 60 (6): 1258-65.

19. Park J, Ha SH, Min GE, Song C, Hong B, Hong JH, y cols. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol.* 2009 Sep; 182 (3): 894-9.

20. Cho KS, Hong SJ, Cho NH, Choi YD. Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma. *Urology.* 2007 Oct; 70 (4): 662-6.

21. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, Oya M. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2011 May; 185 (5): 1621-6.

22. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, Raman JD. 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.

23. Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, y cols. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2004 Dec; 172 (6 Pt 1): 2177-81.

24. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygues V, Galfano A, y cols. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer.* 2007 Oct 15; 110 (8): 1715-22.