



# Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Factores predictores, características patológicas y evolución de las recidivas vesicales después de nefroureterectomía

L. Mateu\*, J. Huguet, A. Carrión, E. García-Cruz, L. Izquierdo, M. Musquera, M.J. Ribal y A. Alcaraz

Servicio de Urología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 16 de diciembre de 2014; aceptado el 24 de febrero de 2015

### PALABRAS CLAVE

Recidiva vesical;  
Tumor urotelial de tracto urinario superior;  
Nefroureterectomía

### Resumen

**Objetivos:** Analizar las variables predictoras de recidiva vesical (RV) tras nefroureterectomía (NU) por tumor de tracto urinario superior (TTUS), así como sus características patológicas, evolución y repercusión en supervivencia.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 117 pacientes sometidos a NU laparoscópica por TTUS entre 2007-2012 en nuestro centro. Los posibles factores predictores de RV se analizaron mediante regresión de Cox y para el estudio de supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Fueron 85 hombres (73%) y 32 mujeres (27%) con una edad media de 70 años. Tras un seguimiento medio de 26 meses, 23 presentaron RV (19,6%). En el análisis multivariante, el género ( $p=0,003$ ; HR mujer 3,8) y la localización del TTUS en uréter distal ( $p=0,002$ ; HR 4,8) fueron predictores independientes de RV.

La mediana de tiempo hasta la RV fue de 8 meses. Quince pacientes presentaron una RV no músculo-invasiva (65,2%) y 8 músculo-invasiva (34,8%). Todas las RV excepto 2, aparecieron durante los primeros 2 años. Cinco casos con RV no músculo-invasiva presentaron nueva RV. Seis pacientes con RV músculo-invasiva murieron sin poderse definir si fue por tumor vesical o de vías. La aparición de RV no mostró repercusión en la supervivencia de los pacientes con TTUS. **Conclusiones:** El género (mujer) y la localización del TTUS (uréter distal) son factores predictores de RV tras NU. Pacientes con estas características podrían beneficiarse de tratamiento adyuvante intravesical y de un seguimiento más estricto. La aparición de RV no tiene impacto en la supervivencia de los pacientes con TTUS.

© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lmateuarrom@hotmail.com](mailto:lmateuarrom@hotmail.com) (L. Mateu).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.02.006>

0210-4806/© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Bladder recurrence;  
Upper urinary tract  
urothelial tumor;  
Nephroureterectomy

## Predictors, pathological characteristics and outcomes of bladder recurrences following nephroureterectomy

### Abstract

**Objectives:** To analyze the predictors for bladder recurrence (BR) after nephroureterectomy (NU) for upper urinary tract tumors (UUTT), as well as its pathological characteristics, outcomes and impact on survival.

**Material and methods:** Retrospective study of 117 patients who underwent laparoscopic nephroureterectomy by UUTT between 2007-2012 at our center. The potential predictors for BR were analyzed using Cox regression; Kaplan-Meier curves were employed to study survival.

**Results:** The sample was composed of 85 men (73%) and 32 women (27%), with a mean age of 70 years. After a mean follow-up of 26 months, 23 patients presented BR (19.6%). In the multivariate analysis, sex ( $p = .003$ ; HR [female], 3.8) and the location of the UUTT in the distal ureter ( $p = .002$ ; HR, 4.8) were independent predictors for BR.

The median time to BR was 8 months. Fifteen patients presented a nonmuscle-invasive BR (65.2%), and 8 presented a muscle-invasive BR (34.8%). All BRs, except for 2, appeared during the first 2 years. Five cases with nonmuscle-invasive BR presented a new BR. Six patients with muscle-invasive BR died before it could be determined whether cause of death was the BR or an UUTT relapse. The onset of BR showed no repercussion on the survival of patients with UUTT. **Conclusions:** Sex (female) and the location of the UUTT (distal ureter) are predictors for BR after NU. Patients with these characteristics might benefit from adjuvant intravesical treatment and closer monitoring. The onset for RV has no impact on the survival of patients with UUTT.

© 2014 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El carcinoma urotelial de tracto urinario superior (TTUS) es poco frecuente, representando el 5-8% de los tumores uroteliales<sup>1</sup>. Su tratamiento estándar es la nefroureterectomía (NU) con desinserción del rodete vesical<sup>1</sup>. Un 20-50% de pacientes presentará recidiva vesical (RV) después de NU<sup>2-5</sup>. Edad<sup>5</sup>, género<sup>5-7</sup>, historia previa de tumor vesical<sup>2,5,8,9</sup>, estadio, grado tumoral<sup>5,10</sup>, presencia de CIS<sup>2,3,5</sup>, multiplicidad<sup>9,11</sup>, localización tumoral<sup>2,4,5</sup> y técnica quirúrgica<sup>5</sup>, se han descrito como predictores de la aparición de RV después de NU. Menos numerosos son los trabajos analizando las características patológicas de estas RV, su curso clínico y su repercusión en la supervivencia<sup>2,11-13</sup>. La identificación de factores predictores de RV y el conocimiento de su evolución clínica podría ayudar al diseño de estrategias de seguimiento vesical después de NU, actualmente poco definidas<sup>1,2,4,8,9</sup>. Igualmente, conocer las características de los pacientes con mayor riesgo de RV antes de la NU, podría seleccionar a aquellos con mayor probabilidad de beneficiarse de tratamiento adyuvante intravesical<sup>5,14</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo fue identificar variables predictoras de RV en los pacientes sometidos a NU por TTUS en nuestra serie, así como analizar las características patológicas de estas RV, su evolución clínica y repercusión en la supervivencia.

## Material y métodos

Realizamos el estudio retrospectivo de las historias clínicas de 117 pacientes sometidos a NU por TTUS entre 2007-2012 en nuestro centro. El diagnóstico de TTUS se realizó

mayoritariamente con tomografía computarizada (TC), utilizando la ureteroscopia con biopsia en caso de duda diagnóstica. Todas las NU fueron laparoscópicas y transperitoneales. Se realizó linfadenectomía a pacientes con afectación ganglionar detectada en los estudios radiológicos preoperatorios o durante la cirugía. El manejo del uréter distal fue mediante desinserción endoscópica en TTUS proximales a los vasos ilíacos y vía abierta con escisión de rodete vesical en localizaciones distales. A pacientes con tumor vesical concomitante se les realizó una resección transuretral (RTU) en el mismo acto quirúrgico. Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante intravesical. El grado de las piezas de NU se obtuvo según la clasificación de la WHO de 1973 y WHO/ISUP de 2004<sup>15</sup>, y el estadio de acuerdo a la clasificación TNM de 2002<sup>16</sup>. Se valoró de forma individualizada la administración de quimioterapia adyuvante a pacientes con TTUS en estadios  $\geq$  pT3.

La mayoría de los pacientes fueron seguidos cada 3-6 meses durante 2 años con historia clínica, exploración física, estudio radiológico abdominal (preferentemente TC) y cistoscopia con citología de orina. Posteriormente el seguimiento fue anual. Se definió recidiva tumoral extraurotelial a la aparición de recidiva local, metastásica o ambas, y RV a la aparición de tumor vesical tras la NU.

Las variables analizadas para evaluar su posible relación con RV después de TTUS fueron: edad, sexo, tabaco, riesgo preoperatorio de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), historia de tumor vesical previo, tumor vesical concomitante, manejo del uréter distal, localización del TTUS (uréter distal vs. pelvis y resto de uréter), multiplicidad (tumor solitario vs. más de un tumor), tamaño, grado, estadio, presencia de CIS, afectación ganglionar y uso de quimioterapia adyuvante.

**Tabla 1** Características clínicas de la población de estudio y análisis de posibles variables relacionadas con la aparición de RV. Las variables continuas se expresan en media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresan en porcentajes

Variable	Todos los pacientes	Pacientes con RV	Pacientes sin RV	p univariante	p multivariante
N.º pacientes	117	23 (19,66%)	94 (80,34%)	-	
Edad (años)	70,26 (± 10,65)	71,65 (± 9,14)	70,31 (± 10,6)	0,12	-
<b>Género</b>					
Hombre (%)	85 (72,6)	11 (47,82)	68 (78,16)	0,001	0,003
Mujer (%)	32 (27,4)	12 (52,17)	19 (21,84)		
<b>Tabaco</b>					
Sí (%)	67 (62,6)	10 (43,47)	54 (68,35)	0,088	-
No (%)	40 (37,4)	13 (56,52)	25 (31,64)		
<b>ASA</b>					
≤ 2 (%)	70 (70,7)	16 (69,56)	56 (67,46)	0,72	-
> 2 (%)	29 (29,3)	7 (30,43)	27 (32,53)		
<b>TV previo</b>					
Sí (%)	29 (24,8)	12 (52,27)	17 (19,54)	0,013	0,437
No (%)	87 (74,4)	11 (47,82)	70 (80,46)		
<b>TV concomitante</b>					
Sí (%)	24 (20,5)	6 (26,1)	16 (18,39)	0,52	-
No (%)	93 (79,5)	17 (73,9)	71 (81,61)		

RV: recidiva vesical; TV: tumor vesical.

En pacientes con RV se realizó RTU y su grado y estadio se clasificó de igual forma que el TTUS. Se analizó también el intervalo de tiempo hasta el diagnóstico de RV, su evolución y repercusión en la supervivencia.

Las causas de fallecimiento se obtuvieron de las historias clínicas y se dividieron en: muerte por TTUS, muerte por RV, muerte por tumor urotelial (en caso de no ser posible discernir si el origen fue vesical o del tracto urinario superior) y muerte por otras causas.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 22.0. Para el estudio de los factores predictores de RV se realizó el análisis uni y multivariante mediante regresión de Cox. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05. Para el estudio de supervivencia cáncer-específica en pacientes con y sin RV se utilizaron las curvas Kaplan-Meier, comparándose los resultados mediante el método log-rank.

## Resultados

De 117 pacientes, 85 eran hombres (72,6%) y 32 mujeres (27,4%), con una edad media de 70,3 (± 10,6) años en el instante del diagnóstico del TTUS. El 24,8% de los pacientes tenían historia previa de tumor vesical y el 20,5% tumor concomitante. No hubo ningún caso de TTUS bilateral y en el 20,7% de los casos la localización fue en uréter distal. La mayoría presentaron un TTUS infiltrante (76,1%) y de alto grado (80,9%) (tablas 1 y 2).

Con una media de seguimiento de 26,2 meses (± 22,7), 23 pacientes (19,6%) presentaron RV y 36 recidiva extraurotelial (30,7%): 5 local (14%), 8 metastásica (22%) y 23 local y metastásica (64%).

En el análisis univariante, el género ( $p=0,001$ ), la historia previa de tumor vesical ( $p=0,013$ ), la localización del tumor

en el uréter distal ( $p<0,001$ ) y la escisión del rodete vesical vía abierta ( $p=0,002$ ) mostraron relación significativa con la aparición de RV. En el análisis multivariante, ser mujer ( $p=0,003$ ; HR 3,8, 95% IC 1,6-9,2) y la localización distal ( $p=0,002$ ; HR 4,8, 95% IC 2,1-11,6) se mantuvieron como variables predictoras independientes de RV (tablas 1 y 2).

De los 23 pacientes con RV, 11 fueron hombres (47,8%) y 12 mujeres (52,2%) con una mediana de edad de 74 años (RIC 65-78). La mediana de tiempo hasta la aparición de RV fue de 8 meses (RIC 5,3-14,9). En 14 pacientes (60,9%) la RV se diagnosticó durante los primeros 12 meses de seguimiento y solo en 2 (8,6%) después de los 24 meses.

El estudio anatomopatológico de las RV mostró un Tis (4,3%), 5 Ta (21,7%), 9 T1 (39,1%) y 8 T2 (34,8%); 4 fueron de bajo grado (17,4%) y 19 de alto grado (82,6%). En 4 casos (17,4%) apareció CIS asociado. En 20 de 23 pacientes (86,9%) hubo concordancia entre el grado de la RV y el TTUS. Cuatro de 5 pacientes con CIS en la RV habían tenido CIS en el TTUS.

De los 15 pacientes con RV no músculo-invasiva, 5 (33%) presentaron nueva RV sin evidenciarse progresión (estadio  $\geq T2$  en vejiga) y 3 fallecieron por recidiva del TTUS.

De los 8 pacientes con RV músculo-invasiva, uno fue tratado con cistectomía radical permaneciendo libre de enfermedad y otro se trató con RTU, falleciendo por causas no urológicas. Los 6 restantes presentaron de forma concomitante a la RV, recidiva local o metástasis a distancia. Todos fallecieron por tumor urotelial sin poder discernir si fue por el tumor vesical o el TTUS. Tres de ellos tenían el antecedente de NU por tumor en uréter distal invasivo ( $\geq pT2$ ) y de alto grado.

La supervivencia cáncer-específica de los pacientes con y sin RV fue de 45,1 meses (IC 33,9-56,3) y 60,3 meses (IC 49,2-71,5) respectivamente; diferencias que no fueron significativas (Log rank  $p=0,918$ ) (fig. 1).

**Tabla 2** Características clínico-patológicas de los TTUS y análisis de posibles variables relacionadas con la aparición de RV. Las variables continuas se expresan en media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresan en porcentajes

Variable	Todos los pacientes	Pacientes con RV	Pacientes sin RV	p univariante	p multivariante
<i>Tamaño (cm)</i>	3,9 (± 1,9)	4,2 (± 2,44)	3,8 (± 1,79)	0,134	-
<i>Multifocalidad</i>					
Sí (%)	16 (14,3)	4 (18,18)	12 (14,28)	0,743	-
No (%)	96 (85,7)	18 (81,81)	72 (86,74)		
<i>Localización</i>					
Pelvis + U. medio (%)	88 (79,3)	12 (54,54)	73 (87,95)	< 0,001	0,002
U. distal (%)	23 (20,7)	10 (45,45)	10 (12,04)		
<i>Desinserción ureteral</i>					
Abierta (%)	48 (41)	14 (60,87)	30 (34,48)	0,002	0,367
Endoscópica (%)	69 (59)	9 (39,13)	57 (65,51)		
<i>Estadio patológico</i>				0,875	-
pTa, pT1 (%)	27 (23,9)	8 (34,78)	19 (22,61)		
pT2 (%)	24 (21,2)	4 (17,39)	19 (22,61)		
pT3, pT4 (%)	62 (54,9)	11 (47,82)	46 (54,76)		
<i>Grado tumoral</i>					
BG (%)	21 (19,1)	4 (17,39)	18 (21,68)	0,301	-
AG (%)	89 (80,9)	19 (82,6)	65 (78,31)		
<i>CIS</i>					
Sí (%)	23 (20,2)	5 (21,7)	13 (15,47)	0,051	-
No (%)	91 (79,8)	18 (78,3)	71 (84,52)		
<i>Estadio ganglionar</i>				0,515	-
pNx (%)	95 (83,3)	21 (91,3)	69 (82,14)		
pN0 (%)	12 (10,5)	2 (8,7)	9 (10,71)		
pN+ (%)	7 (6,1)	0 (0)	6 (7,14)		
<i>QMT adyuvante</i>					
Sí (%)	22 (19,6)	8 (34,78)	15 (17,44)	0,13	-
No (%)	90 (80,4)	15 (65,21)	71 (82,55)		

AG: alto grado; BG: bajo grado; CIS: carcinoma in situ; QMT: quimioterapia; RV: recidiva vesical; U: uréter.

## Discusión

En el presente estudio evidenciamos que un 19,6% de los pacientes sometidos a NU por TTUS presentaron RV. Tener el TTUS en uréter distal y ser mujer fueron factores predictores independientes de RV. La mayoría de las RV aparecieron durante los 2 primeros años de seguimiento, el 65% fueron recidivas no músculo-invasivas y su aparición no mostró impacto en la supervivencia cáncer-específica de los pacientes operados por TTUS.

La incidencia de RV tras NU es variable (20-60%)<sup>2-5</sup>. Se ha sugerido que es mayor en pacientes con historia previa de tumor vesical<sup>3</sup>, pero series excluyendo estos pacientes han mostrado incidencias igualmente elevadas de RV (27-41%)<sup>4,7,17,18</sup>. Nuestras cifras fueron ligeramente inferiores (19,6%), posiblemente debido a un menor seguimiento.

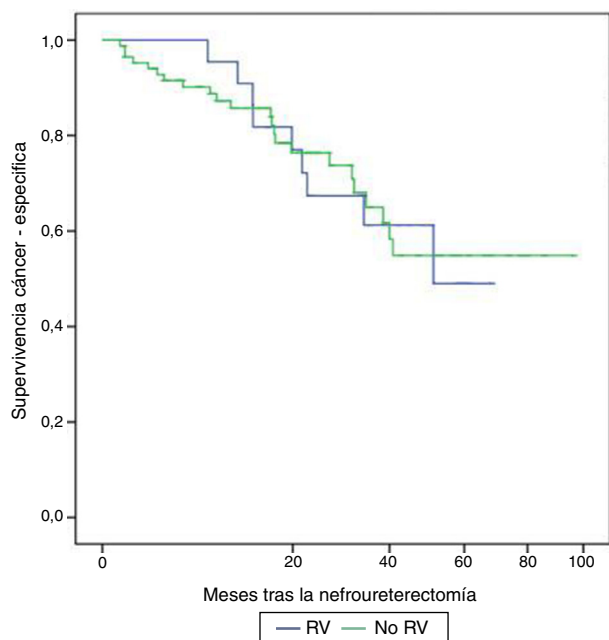
Los factores más ampliamente relacionados con la aparición de RV son la historia de tumor vesical previo<sup>2,5,8,9</sup>, la localización del TTUS<sup>2,4,5</sup>, su multifocalidad<sup>9,11</sup>, estadio y grado<sup>5,10</sup> y la presencia de CIS<sup>2,3,5</sup>.

En nuestro estudio, el factor predictor independiente de RV más relevante fue la presencia de tumor localizado en uréter distal al cruce con los vasos ilíacos. Analizamos de

forma separada los tumores distales a los vasos ilíacos respecto al resto de localizaciones (uréter medio, proximal y pelvis renal) porque de esta manera era más evidente la importancia de la localización del tumor como predictor de RV. En nuestra serie, los tumores distales presentaron hasta 5 veces más riesgo de RV. La localización del TTUS en uréter como factor predictor de RV también se ha observado en estudios que dividieron la localización del tumor en ureteral vs. en pelvis renal<sup>2,4,5</sup>. Zigeuner et al. mostraron que los tumores ureterales presentaban el doble de riesgo de RV que los tumores de pelvis renal<sup>5</sup>. Raman et al. analizaron las diferentes localizaciones por separado (pelvis renal, uréter proximal, uréter medio y uréter distal) sin obtener resultados significativos, probablemente por un bajo número de pacientes por grupo<sup>9</sup>. La localización del tumor en uréter distal como predictor de RV concuerda con la hipótesis de que los TTUS derivan de una única célula progenitora, apareciendo las recurrencias por siembra intraluminal de células tumorales, más probable en localizaciones distales por un mayor flujo urinario, presión intraluminal y manipulación durante la cirugía<sup>4,11,19</sup>.

En relación con el género femenino como factor predictor de RV, los resultados de los diferentes estudios no son





**Figura 1** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia cáncer específica, estratificando según la presencia o no de recidiva vesical (RV).

uniformes<sup>5-7</sup>. Xylinas et al. han mostrado recientemente que el género masculino es un factor predictor independiente de RV<sup>5</sup>. Sin embargo, series anteriores concluían que las mujeres presentaban mayor riesgo de RV<sup>7,18</sup>. En la serie de Koga et al. las mujeres mostraron 5,5 veces más riesgo de RV, siendo el factor que mostró una mayor asociación con la aparición de RV<sup>7</sup>. En nuestro estudio, más del 50% de las RV aparecieron en mujeres, siendo ellas el 27% de la serie, lo que supone 4 veces más riesgo de RV que los hombres.

Una historia previa de tumor vesical y TTUS múltiple, ambos expresión de la multifocalidad del tumor urotelial, son unos de los factores más relacionados con RV después de TTUS<sup>5,8,9,11,19</sup>. Para Raman et al. y Novara et al. el antecedente de tumor vesical previo fue el único factor predictor de RV<sup>8,9</sup>. Otros autores excluyen de sus análisis a los pacientes con antecedentes de tumor vesical por considerar que si presentan RV después del TTUS, esta puede deberse a una recidiva o persistencia de la enfermedad vesical sin relación con el TTUS<sup>2,5</sup>. Nosotros observamos una clara tendencia a la aparición de RV en pacientes con historia de tumor vesical previo; relación que solo fue significativa en el análisis univariante posiblemente por un limitado número de pacientes.

El manejo endoscópico del uréter distal se ha asociado a un mayor riesgo de RV<sup>5,20-22</sup>. Por el contrario, en nuestra serie, la desinserción abierta fue la que se relacionó con la aparición de RV. Esto ocurrió únicamente en el análisis univariante, probablemente porque la desinserción abierta se realizó preferentemente en tumores de uréter distal, lo que sí se asoció a un mayor riesgo de RV en el estudio multivariante.

Estudios sobre las características patológicas y evolución de las RV después de NU son mucho más limitados. Como en nuestro trabajo, el 80-90% de las RV aparecen en los 2 primeros años tras la NU, con una mediana de tiempo hasta su diagnóstico entre 8-13 meses<sup>9,13</sup>. Se ha observado que existe

relación entre el grado del TTUS y el grado de la primera RV. Abe et al. publicaron que el 68% de las RV tras un TTUS de alto grado eran también de alto grado<sup>13</sup>. Igualmente, en la serie de Raman et al. los pacientes con TTUS de alto grado presentaron más de 5 veces más riesgo de presentar una RV del mismo grado<sup>9</sup>. En nuestro estudio, 18 (90%) de 20 pacientes con un TTUS de alto grado tuvieron RV de alto grado.

Respecto al estadio de las RV, habitualmente corresponde a un tumor no músculo-invasivo entre el 70-90% de los casos. Raman et al. y Abe et al. observaron proporciones superiores al 90% de RV no músculo-invasiva, atribuyendo estos resultados a un seguimiento vesical muy estricto<sup>9,13</sup>. En nuestro estudio observamos 8 RV músculo-invasivas (34,7%), una tasa superior. Analizamos las características de estos pacientes y observamos que 3 tenían antecedentes de NU por tumor en uréter distal invasivo ( $\geq$  pT2) y de alto grado, lo que les confería un mayor riesgo de RV agresiva o incluso la posibilidad de una resección incompleta. En otros 3 pacientes, todos de la etapa inicial del estudio, el seguimiento vesical fue probablemente subóptimo.

El impacto de las RV en el pronóstico del TTUS después de NU es controvertido. Mullerand et al. apreciaron que la RV tenían un efecto significativo sobre la mortalidad cáncer-específica<sup>23</sup>. Otros autores, como nuestro grupo, no observaron este efecto, aunque Elalouf et al. y Abe et al. sí objetivaron peor evolución en pacientes con RV músculo-invasiva respecto a aquellos con RV no músculo-invasiva<sup>2,13</sup>.

Los resultados de nuestro estudio pueden ser útiles por múltiples razones. En primer lugar porque se aporta información adicional sobre factores de riesgo de RV tras NU. Recientemente se ha publicado que la administración de una dosis de mitomicina C intravesical después de la NU disminuye hasta un 11% el riesgo de RV<sup>14</sup>, tratamiento que se considera de utilidad por numerosos autores. Conocer cuáles son los factores predictores de RV permitiría seleccionar aquellos pacientes con un potencial mayor beneficio de la administración de mitomicina C. Con este objetivo Xylinas et al. elaboraron un nomograma para el cálculo del riesgo de RV que cuenta con la presencia los principales factores predictores de RV<sup>5</sup>. Según nuestros resultados, las mujeres, los pacientes con tumor en uréter distal y probablemente aquellos con historia previa de tumor vesical serían los que más se beneficiarían de este tratamiento. Es de interés que estos 3 factores relacionados con RV son clínicos y se pueden conocer antes de planear la cirugía. De todas formas, existen aún cuestiones por resolver como el momento de administración de mitomicina C ya que no puede utilizarse de forma inmediata en técnicas de desinserción endoscópica. En segundo lugar, nuestro trabajo aporta información de las características y evolución de las RV, algo clave junto a los predictores de RV para definir las estrategias de seguimiento vesical tras NU. El seguimiento vesical después de NU propuesto por las Guías Europeas consiste en cistoscopia a los 3 meses y luego de forma anual<sup>1</sup>. Otros se inclinan por un seguimiento más frecuente<sup>2,4,8,9</sup>. Con nuestros resultados podemos decir que pacientes con un mayor riesgo de RV como las mujeres, pacientes con tumores en uréter distal y probablemente con antecedentes de tumor vesical previo, pueden beneficiarse de un seguimiento más frecuente que el anual, sobre todo durante los 2 primeros años.

Este estudio presenta varias limitaciones. Solo incluye NU, lo que no permite evaluar la RV en otras modalidades de tratamiento del TTUS como la ureterectomía distal y el manejo endourológico. Su naturaleza retrospectiva no ha permitido establecer un esquema de seguimiento igual en todos los pacientes al existir una cierta variabilidad en casos de la época inicial del estudio, y tampoco recoger determinadas variables como la presencia de síntomas al diagnóstico de la RV. El limitado número de pacientes incluidos puede haber llevado a la falta de detección de otros factores predictores de RV así como de diferencias en la supervivencia. Un seguimiento medio de 26 meses puede haber conducido al infradiagnóstico de nuevas RV.

## Conclusión

La aparición de RV tras NU por TTUS es frecuente. Ser mujer y tener TTUS en el uréter distal al cruce con los vasos ilíacos son factores predictores independientes de RV. La mayoría de las RV son no músculo-invasivas y se diagnostican en los 2 primeros años de seguimiento. Pacientes con mayor riesgo de RV podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho en este período de tiempo. La aparición de RV no tiene impacto en la supervivencia de los pacientes con TTUS.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Roupêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, et al. European Association of Urology. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol*. 2013;63:1059–71.
2. Elalouf V, Xylinas E, Klap J, Pignot G, Delongchamps NB, Saighi D, et al. Bladder recurrence after radical nephroureterectomy: Predictors and impact on oncological outcomes. *Int J Urol*. 2013;20:1078–83.
3. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Pizá P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int*. 2010;106:1319–23.
4. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int*. 2006;98:1181–6.
5. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh Q, Rieken M, Lee R, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: Development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol*. 2014;65:650–8.
6. Kusuda Y, Miyake H, Terakawa T, Kondo Y, Miura T, Fujisawa M. Gender as a significant predictor of intravesical recurrence in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract following nephroureterectomy. *Urol Oncol*. 2013;31:899–903.
7. Koga F, Nagamatsu H, Ishimaru H, Mizuo T, Yoshida K. Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int*. 2001;67:135–41.
8. Novara G, de Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of methacronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2008;101:1368–74.
9. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, Vaughan ED Jr, Sosa RE, Scherr DS. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: Predictive factors and pathology. *BJU Int*. 2005;96:1031–5.
10. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology*. 2008;71:123–7.
11. Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, Milenkovic-Petronic D, Vuksanovic A, Dragicevic D, et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: Risk factors and survival. *Int Urol Nephrol*. 2011;43:729–35.
12. Takahara K, Inamoto T, Komura K, Watsuji T, Azuma H. Post-operative urothelial recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy with an ipsilateral bladder cuff: Minimal prognostic impact in comparison with non-urothelial recurrence and other clinical indicators. *Oncol Lett*. 2013;6:1015–20.
13. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Akino T, Ishikawa S, et al. Pathological characteristics and clinical course of bladder tumour developing after nephroureterectomy. *BJU Int*. 2009;105:1102–6.
14. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R, British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: A prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*. 2011;60:703–10.
15. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: According to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004;46:170–6.
16. Sobin LH, Wittekind C, editores. TNM Clasificación of Malignant Tumors. 6<sup>th</sup> edn. New York: Wiley-Liss Inc; 2002.
17. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A, et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology*. 2005;65:279–83.
18. Oehlschläger S, Baldauf A, Wiessner D, Gellrich J, Hakenberg OW, Wirth MP. Bladder tumor recurrence after primary surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int*. 2004;73:209–11.
19. Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, Dietmaier W, Blaszyk H, Chevillat J, et al. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. *Oncogene*. 2001;20:4910–5.
20. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupêt M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: A comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*. 2012;62:100–14.
21. Kapoor A, Dason S, Allard CB, Shayegan B, Lacombe L, Rendon R, et al. The impact of method of distal ureter management during radical nephroureterectomy on tumor recurrence. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(11-12):845–52.
22. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncological Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2014;65:210–7.
23. Mullerand M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol*. 2004;172:2177–81.