

11246

23



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

EXPERIENCIA EN CANCER DE URETER Y CAVIDADES RENALES EN EL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL DR. JORGE LUIS GOMEZ HERRERA PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE UROLOGIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.,

TESIS CON FALTA DE ORIGEN

SEPTIEMBRE DE 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

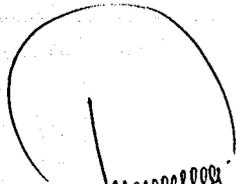


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

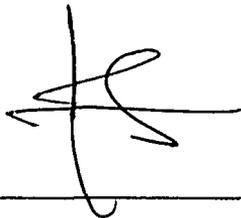
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Oscar Trejo Solórzano.

Coordinación de Capacitación, Desarrollo e Investigación.



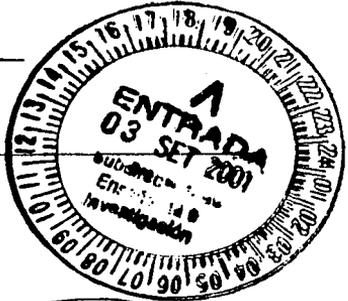
Dr. Martín Landa Soler.

Profesor Titular del Curso.

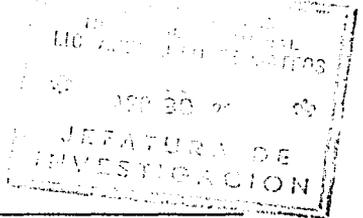
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Handwritten signature]

Dr. Martín Landa Soler.
Asesor de Tesis



[Handwritten signature]
Dr. Guadalupe Sevilla Flores.
Jefe de Investigación.



[Handwritten signature]
Dr. Luis Soriano Alcazar Alvarez
Jefe de Investigación.

[Handwritten signature]
Dr. Julio Cesar Diaz Becerra.
Jefe de Enseñanza.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD**

*El inteligente no es aquel que lo sabe todo
si no aquel que sabe utilizar lo poco que sabe.*

-Sebastián Cohen Saavedra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A la memoria de mi Padre:

Dr. Oscar Francisco Gómez Pinto

Por tu dedicación y ejemplo ante la vida

Gracias.

A mi Madre:

Sra. María Teresa Herrera de Gómez

Por tu abnegación y sacrificio.

Gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mi esposa:

Judith.

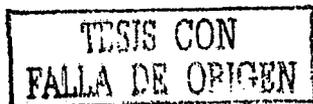
Por tu comprensión y apoyo siempre presentes.

Gracias.

A mi hijo:

Oscar Francisco

Por ser la luz que ilumina y es el motivo de nuestras vidas.



A mis hermanos y cuñados:

**Ricardo, Martha Elena, María Eugenia, María Teresa, Araceli, Oscar, Myriam,
Rogelio, Luz Elena, Eduardo, Miguel, Norma, Antonio, Elizabeth.**

Por su apoyo e interés a toda hora.

Gracias.

A mis sobrinos:

**Cesar, Giovanna, Luz Elena, Araceli, Gabriela, Miguel, Maru, Rodrigo, Sebastián,
Ximena, Dante, Omar.**

Por recordarme al niño que todos llevamos dentro.

A la memoria de mi suegra:

Sra. Raquel Villanueva Rueda.

A mi suegro.

Sr. Agustín López Vázquez.

Por su confianza y apoyo incondicional.

Gracias.

A mis maestros:

**Dr. Martín Landa Soler.
Dr. Martín Cruz Rodríguez.
Dr. Rafael Velásquez Macías.
Dr. Jorge Saucedo Molina.
Dr. Fernando Mendoza Peña.
Dr. Moisés Adame Pinacho.**

Por enseñarme el arte de la urología.

Gracias.

A mis compañeros:

**Enrique, Arquímedes, Salvador, Francisco, José, Norma, Edmundo, Jesús,
Antonio, Javier, Alejandro, Isabel, Gabriela, Cesar, Oscar, Guillermo, Jesús,
Mario.**

Por su amistad y haber compartido esta etapa conmigo.

Gracias.

Al Doctor:

Fernando de la Torre Rendón.

Por su valiosa cooperación.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

<i>Capítulo</i>	<i>Pág.</i>
I. Resumen.....	10.
II. Summary.....	11.
III. Introducción.....	12.
IV. Marco teórico.....	12.
IV.1. Epidemiología.....	12.
IV.2. Asociación con nefropatía de los Balcanes.....	13.
IV.3. Etiología.....	13.
IV.4. Patología.....	14.
IV.5. Historia Natural.....	14.
IV.6. Cuadro Clínico.....	15.
IV.7. Diagnóstico.....	15.
IV.8. Estadificación.....	17.
IV.9. Tratamiento.....	17.
IV.10. Factores Pronósticos.....	19.
V. Objetivos.....	20.
VI. Justificación.....	20.
VII. Diseño.....	20.
VII.1. Tipo de investigación.....	20.
VII.2. Grupos de estudio.....	20.
VIII. Descripción General del Estudio.....	21.
IX. Resultados.....	22.
X. Análisis.....	27.
XI. Conclusiones.....	32.
XII. Recomendaciones.....	34.
Bibliografía.....	35.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.- RESUMEN

El cáncer de uréter y cavidades renales si bien es una neoplasia maligna no muy frecuente es si duda, una de las neoplasias urológicas en las que el diagnóstico temprano, el tratamiento y manejo en fases iniciales de la enfermedad, son esenciales para la curación del paciente, ya que se ha fundamentado que las opciones terapéuticas no quirúrgicas tienen hasta la fecha un mínimo impacto en cuanto a la sobrevida global de este tipo de enfermos, por lo anterior se revisó la experiencia durante 11 años que, se ha tenido en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, para el manejo de los pacientes con este tipo de cáncer urotelial alto, comparando nuestra experiencia en el manejo de la patología con la reportada en la literatura mundial.

Durante 11 años se diagnosticaron 14 pacientes con cáncer de uréter y/o cavidades renales, de estos 2 fueron eliminados del estudio. Se apreció una incidencia mayor en el sexo masculino así como en la 6^a y 7^{ma} décadas de la vida; El antecedente de tabaquismo y la ingesta de analgésicos fueron los antecedentes más relevantes dentro de nuestra serie. En todos la sintomatología fue la relacionada con los síntomas urinarios irritativos bajos y la hematuria macroscópica y el dolor fueron los síntomas más comunes en nuestra serie.

Los recursos de gabinete que se emplearon para el diagnóstico de la patología fueron en su mayoría estudios de imagen tales como, urografía excretora, Tomografía Axial Computarizada, pielografía ascendente y citologías urinarias, en un caso el diagnóstico fue incidental.

En relación con el estadio de la enfermedad la mayor parte de los casos de presente en etapas iniciales así como con un grado de diferenciación moderado. A todos los casos de les realizó cirugía radical (Nefroureterectomía con Rodete Vesical), y 3 requirieron además de Quimioterapia sistémica posterior al evento quirúrgico siendo en los tres casos basado en M-VAC; en todos lo casos el reporte histopatológico fue Carcinoma de células transicionales.

La sobrevida fue estadísticamente muy similar a la reportada por la literatura siendo ésta mayor para los casos diagnosticados en estadios iniciales.

Todos los datos se compararon con los reportados en la literatura mundial siendo estos estadísticamente muy similares, por lo que se concluye que el manejo diagnóstico y tratamiento en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, es el adecuado para este tipo de patología maligna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. - SUMMARY

Cancer of ureter and kidney cavities, although not a frequent kind of malignant tumor, is undoubtedly one of the urology's tumor in which the early diagnosis, treatment and handling of the initial stages of the disease are essential for the recovering of patients, since it has been stated that the non surgical therapies have minimum impact on life expectancy for these kind of patients. In this paper, we present the eleven years experience of the Regional Hospital "Lic. Adolfo Lopez Mateos" (ISSSTE) in the management of this type of high urotelial cancer patients, and compared this experience against the reported into the worldwide literature.

Fourteen patients presenting ureter or kidney cavities cancer were diagnosed, in eleven years, 2 of them were eliminated from the study and in the remaining 12 we observed a great incidence in male patients and during the 6th or 7th decades of life.

Nicotinism and analgesic intake history are the main precedents in the patients of this study. In all cases the symptoms were irritatives, macroscopic hematuria and pain.

The main diagnosis resources used to determine the pathology were image studies like Excretory Urography, Computerized Axial Tomography, Retrograde Pielography, and Urinary Cytology. In one of the cases the diagnosis was incidental.

Regarding the stage of the disease, most of the cases were in an initial stage and with moderate differentiation grade. All the cases underwent radical surgery (Nefrourectomy with circle bladder cut). Three of them required adjuvant systemic chemotherapy based on M-VAC. In all cases pathology studies reported carcinoma of transitional cells.

Survival time of the patients was statistically similar to the reported into the literature, being longer for that cases diagnosed in the early stages.

All the data was compared with the reported in the worldwide literature resulting very similar. This allows us to conclude that the diagnosis, handling and treatment into the Regional Hospital "Lic. Adolfo Lopez Mateos" is correct for this type of malignant pathology.

III.- INTRODUCCIÓN

El cáncer de cavidades renales y uréter si bien es una neoplasia infrecuente del sistema genitourinario, es de las patologías oncológicas en las cuales el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico oportuno ofrece tasas significativas de curación y sobrevida, por lo que surgió la necesidad de evaluar la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y manejo que se tiene de la patología en el servicio de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

IV.- MARCO TEORICO

IV.1.- EPIDEMIOLOGIA.

Los tumores del tracto urinario superior son relativamente raros. Los datos estadísticos relacionados con la incidencia y mortalidad asociadas con estos son limitados debido a que muchas de estas neoplasias se agrupan junto con el carcinoma de células renales. Sin embargo hay reportes estadísticos que los reportan en 5 a 10%

de todos los tumores renales y alrededor del 5% de los tumores uroteliales^(21,23). Los tumores ureterales son aun menos frecuentes, dado que su incidencia es cuatro veces menor que la de los tumores de la pelvis renal. Los tumores del uréter son por lo menos dos veces mas frecuentes en los hombres que en las mujeres y en los blancos que en los de raza negra^(21,23). La incidencia mas alta reportada en los hombres de raza blanca es de 10 casos por 100,000 habitantes por año según la Annual Cancer Statistics^(14,21). La incidencia de estos tumores de urotelio muestra una tendencia creciente pero no se sabe si este fenómeno refleja un verdadero aumento de la prevalecía o meramente la detección y la notificación de una mayor cantidad de casos. Los tumores del tracto urinario superior rara vez se observan antes de los 40 años de edad y la incidencia máxima se registra entre la sexta y séptima década de la vida. La edad media de aparición es de 65 años^(14,21,23).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tasas de incidencia máxima para cáncer ureteral
1998

	blancos	negros	total
Hombres	10.0(75-79)	5.6 (70-74)	9.6(75-79)
Mujeres	3.4(75-79)	2.1(80-84)	3.2(75-79)
Total	5.9(75-79)	3.2(70-74)	5.7(75-79)

IV.2.- ASOCIACIÓN CON LA NEFROPATÍA DE LOS BALKANES.

En los países balcánicos, incluidos Bulgaria, Grecia, Rumania y Yugoslavia, existe una nefropatía endémica que se asocia con una alta incidencia de tumores uroteliales del tracto urinario superior, representado estos hasta el 40% de todos los cánceres renales. Esta asociación es con mayor frecuencia bilateral y muestra un curso indolente que la forma esporádica de la enfermedad^(14,21).

IV.3.- ETIOLOGÍA.

Se ha comunicado un aumento significativo del riesgo de tumores de la pelvis renal y uréter en trabajadores de las industrias químicas, petroquímicas, del plástico y pinturas (riesgo relativo = 4) así como a las personas expuestas al

carbón, hulla, asfalto y alquitrán. (Riesgo relativo = 5)(5). En cuanto al tabaquismo se le ha señalado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad demostrándose que el cigarrillo se asociaba en un 56 % de los pacientes con cáncer de uréter y cavidades renales, reportándose hasta una incidencia de 8 veces mayor en fumadores que en no fumadores (riesgo relativo = 3.8)(5). De igual manera se ha reportado un riesgo ligeramente aumentado entre los bebedores de grandes cantidades de café (riesgo relativo = 1.3)(4,20). El abuso de analgésicos se asocia con un aumento significativo y bien documentado del riesgo de tumores uroteliales del tracto urinario superior. La exposición prolongada a analgésicos (24-26 años) induce una nefropatía asociada con una incidencia de hasta un 70% de carcinoma de epitelio de transición del tracto urinario superior^(5,6,20). En cuanto a la relación de procesos infecciosos crónicos asociados con litiasis y obstrucción del tracto urinario, estos predisponen al desarrollo de cáncer de células escamosas⁽³⁾. La ciclofosfamida ha sido asociada con la

inducción de carcinomas del epitelio de transición del tracto urinario superior e inferior, así como del factor hereditario relacionado con anomalías cromosómicas hasta el momento actual no totalmente fundamentadas^(6,20).

IV.4.- PATOLOGÍA

El carcinoma de células transicionales es el responsable de más del 90% de todos los tumores uroteliales del tracto urinario superior. El carcinoma de células escamosas representa de un 0.7 a un 7% de todos los tumores de tracto urinario superior y casi siempre se asocian con cálculos coraliformes asociados de larga evolución. El adenocarcinoma de la pelvis renal es una neoplasia extremadamente rara que representa menos del 1% y generalmente se asocia con historia de obstrucción por cálculos e inflamación de larga evolución. El papiloma invertido si bien es una neoplasia benigna la cual puede aparecer en todo

el tracto urinario, también puede experimentar transformación maligna^(13,21,23).

IV.5.- HISTORIA NATURAL

El cáncer del epitelio de transición del tracto urinario superior puede diseminarse por invasión directa del parénquima renal o de las estructuras circundantes por extensión a la mucosa (siembra), por invasión linfática o invasión vascular. Los tumores de alto grado se asocian con una mayor tendencia a la diseminación. Los sitios más frecuentes de extensión linfática son los ganglios linfáticos paraaórticos, paracavos y pelvianos según la localización del tumor primario; En cuanto a la diseminación hematogena, los tumores de la pelvis renal pueden extenderse hacia las venas renales, la vena cava, de igual manera los sitios más frecuentes de diseminación hematogena visceral de los tumores del tracto urinario superior son el hígado, los pulmones y a hueso^(15,23).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV.6.- CUADRO CLINICO

El síntoma de presentación más común es la hematuria macroscópica reportada hasta un 75% de los casos, el dolor lumbar se reporta en el 30 % de los pacientes y por lo general es un dolor sordo debido a la obstrucción y la dilatación de las cavidades renales, en el 10 al 15 % los pacientes no hay síntomas y el diagnóstico se realiza de manera incidental; Un pequeño numero de pacientes se presentan con síntomas de enfermedad avanzada tales como masa palpable, pérdida ponderal, anorexia y dolores óseos^(1,13,15,21,25).

IV.7.- DIAGNOSTICO.

La urografía excretora es el arma diagnóstica fundamental para la evolución de estos pacientes, esta se manifiesta como algún defecto de llenado hasta en un 50 a 70% de los casos, puede orientar hacia el diagnóstico. La pielografía ascendente es de utilidad en situaciones clínicas excepcionales en las que no se visualiza el riñón o algún defecto de llenado no aclarado completamente por la

urografía excretora; Por cierto algunos autores no la recomiendan por el riesgo de siembras tumorales en a mucosa ureteral, así como la Tomografía Axial Computada han sido de gran valor para el diagnóstico de la enfermedad, manifestándose los tumores del urotelio superior con densidad promedio de 46 UH aunque esta puede variar de un espectro de 10 a 70 UH. La ecografía puede ayudar a diferenciar un cálculo radiolúcido de un tumor urotelial, pero por lo general no contribuye mayormente al diagnóstico y estadificación de esta neoplasia. Las imágenes por Resonancia Magnética no parecen asociarse con ninguna ventaja con respecto a la Tomografía Computada, tanto para el diagnóstico como para la estadificación de estos tumores; La cistoscopia es un estudio primordial durante el protocolo de estudio de estos pacientes ya que además de visualizar selectivamente el origen de la hematuria, permite descartar la coexistencia de un cáncer vesical asociado lo cual sucede con cierta frecuencia. La citopatología representa la forma menos invasiva de

obtener células malignas mediante una muestra de orina, sin embargo aun en situaciones ideales, representa un método poco sensible para el diagnóstico ya que en tumores de bajo grado el estudio citológico arroja resultados normales hasta en un 80% de los casos. Se ha reportado una sensibilidad del 45 % para pacientes con grado 2, 78% en los de grado 3 y 83% en los de grado 4 respectivamente. Las citologías selectivas por medio de un catéter ureteral se asocia con resultados más precisos pero de todos modos se acompaña de un porcentaje significativo de falsos negativos (22 a 35 %) y falsos positivos. Por otro lado la biopsia por cepillado se asocia a una sensibilidad cercana al 100%. Reportándose una sensibilidad del 91%,

especificidad del 88% y un índice de certeza del 89%. En los últimos años el desarrollo de ureteroscopios rígidos y flexibles de calibre cada vez menor han determinado que la ureteroscopia se emplee con más frecuencia en el diagnóstico de tumores del tracto urinario superior, reportándose un aumento en el índice de certeza diagnóstica con respecto a los procedimientos estándar de un 58 a 83%, así mismo se ha reportado que el diagnóstico de certeza de tumor en la pelvis renal fue del 86% y del uréter fue del 90% en las diferentes series, con un índice de complicaciones del 7% en ambos casos.^(7,8,10,12,17,19,2223,24,25)

IV.8.- ESTADIFICACION.

TNM International Union Against Cancer₍₁₈₎.

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existen signos de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial.
T2	Tumor que invade la capa muscular.
T3	(Pelvis renal) tumor que atraviesa la capa muscular invadiendo grasa peripelvica o el parénquima renal. (Uréter) tumor que atraviesa la capa muscular invadiendo la grasa periureteral.
T4	Tumor que invade los órganos adyacentes o la grasa perirrenal a través del riñón.
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio, de diámetro máximo ≤ 2 cm.
N2	Metástasis en un único ganglio de diámetro > 2 cm pero ≤ 5 cm o en varios ganglios ninguno de ellos > 5 cm.
N3	Metástasis en un ganglio > 5 cm.
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
M1	No hay metástasis a distancia.
M2	Metástasis a distancia.

Gx	No se puede evaluar el grado de diferenciación.
G I	Bien diferenciado.
G II	Moderadamente diferenciado.
G III-IV	Pobremente diferenciado / indiferenciado.

IV.9.- TRATAMIENTO.

El tratamiento tradicional de los tumores uroteliales del tracto urinario superior es la nefroureterectomía con rodete vesical. Este procedimiento es sustentado por numerosos estudios que han demostrado estudios que han demostrado que la nefrectomía simple en la mayoría de los casos no es aceptable por la alta incidencia de recurrencia tumoral en el muñón ureteral o alrededor del orificio vesical (30 a 75%)_(2,9,16), por lo que deberá de reservarse para casos seleccionados. Johansson y Wahlqvist recomendaron efectuar la nefroureterectomía parafacial con adrenalectomía y linfadenectomía retroperitoneal basándose en su serie publicada en la cual el índice de supervivencia a 5 años fue del 84%, mientras que para los pacientes en los que no se realizó linfadenectomía fue de 51 %_(9,21). Lo anterior fue sustentado por Skinner quien recomendó la linfadenectomía retroperitoneal sistémica, pero Babatan y Johnson postularon que no se cuenta a la fecha con datos concluyentes que sustenten el beneficio de la linfadenectomía ya que la mayoría de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los informes indican que la presencia de metástasis ganglionar linfática se asocia con una enfermedad generalizada y que existen pocas posibilidades de lograr un beneficio en la sobrevida global⁽²¹⁾.

En cuanto al tratamiento endoscópico se cuenta con pocos datos respecto al manejo de estos tumores con escisión, fulguración o la destrucción con láser de urotelio a través del ureteroscopio. Los reportes han documentado una recurrencia tumoral del 15 al 45 %, siendo las complicaciones principales de este tipo de tratamiento la perforación en 10%, la implantación de células tumorales en la mucosa ureteral denudada y la estenosis ureteral en la 3^{era} parte de todos los casos^(9,16).

El tratamiento percutáneo mediante nefrostomía se dispone de poca información y la principal limitante es la siembra de células tumorales a lo largo del trayecto de la nefrostomía por lo que el índice de recurrencias es de hasta el 45%, por lo que esta modalidad terapéutica esta recomendada para tumores de bajo grado, solitarios, pequeños y no resecables a través del ureteroscopio⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la terapia no quirúrgica está reservada para aquellos pacientes con tumores irreseccables o riesgo muy importante para la cirugía, dentro de estos la terapia de instilación mas bien de forma anecdótica hay reportes del uso de Mitomicina-C y BCG intraureteral sin demostrarse real eficacia^(11,21). La radioterapia ha sido considerada como tratamiento principalmente adyuvante postoperatorio para los casos de riesgo de alta recurrencia local sin embargo la poca cantidad de pacientes manejados con radioterapia no fundamenta su eficacia, lo cual si es factible para pacientes con tumores avanzados y con metástasis óseas dolorosas con fines paliativos⁽²¹⁾. Los regímenes quimioterapéuticos para estas neoplasias principalmente basado en M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino.) en el largo plazo han sido desalentadores con índices de respuesta completas duraderas de solo un 5%. Por lo que esta opción se administra con fines paliativos^(11,21).

IV.10.- FACTORES PRONOSTICOS.

El estadio tumoral y el grado histopatológico son los indicadores pronósticos de mayor utilidad clínica⁽⁸⁾; basado en esta premisa el índice de supervivencia medio para los tumores de bajo grado es de 67 meses y para los tumores de alto grado es de 14 meses. Así mismo el índice de supervivencia para los tumores de estadio inicial fue de 91 meses y de enfermedad avanzada de 13 meses^(11,21,23). El análisis del DNA por citometría de flujo se correlaciona con el potencial maligno de los tumores del tracto urinario superior^(17,23). Diversos reportes han comunicado que todos los tumores de grado 3 y un 50% de las neoplasias de grado 2 eran aneuploides. sin embargo en otro reporte en el caso de los tumores de alto grado y alto estadio la ploidia no proporciona ninguna información adicional que sustente la tesis anterior^(21,23). En cuanto a la fracción de fase S de las células de los tumores de pelvis y uréter mediante la marcación con bromodexoiuridina revelaron que todos los tumores de bajo grado muestran una fracción de fase S inferior al 10%. La fracción de fase S promedio fue del 9.7% para los tumores no

invasores y del 20.9% para los tumores invasores; por lo que la fracción de fase S también podrían correlacionarse con el potencial biológico del tumor^(10,12,22).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V.- OBJETIVOS.

Se revisó la experiencia que se tiene en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE en el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes con cáncer de uréter y cavidades renales.

VI.- JUSTIFICACIÓN

El cáncer urotelial alto a pesar de ser una neoplasia infrecuente en nuestro medio es uno de los cánceres en que la cirugía radical o conservadora realizada en estadios iniciales es curativa, ya que las expectativas actuales basándose en manejo con quimioterapéuticos sistémicos y locales así como radioterapia externa se ha visto un mínimo impacto dentro de la sobrevivida de estos pacientes por lo que es necesario la identificación y diagnóstico de estos pacientes en etapas iniciales.

VII.- DISEÑO.

VII.1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Observacional
Retrospectivo
Transversal
Descriptivo.

VII.2.- GRUPOS DE ESTUDIO.

Grupo problema: pacientes diagnosticados con cáncer de uréter y cavidades renales en el servicio de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE.

Grupo Testigo. No lo requiere este protocolo.

Tamaño de la Muestra:
pacientes Diagnosticados con cáncer de uréter y cavidades renales en el servicio de Urología de enero de 1990 a julio de 2001

Criterios de Inclusión:
pacientes diagnosticados con Cáncer de Uréter y cavidades renales en el servicio de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el período de tiempo comprendido de enero de 1990 a julio de 2001.

Criterios de exclusión:
Pacientes con cáncer de vejiga, pacientes con cáncer renal, pacientes con cáncer de uréter y cavidades renales diagnosticados fuera del periodo de tiempo establecido en criterios de inclusión.

Criterios de Eliminación: pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión o que la información recabada sea incompleta para su evaluación

VIII.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos y patológicos de los pacientes manejados con diagnóstico de cáncer de uréter y cavidades renales, por el servicio de Urología en el período de tiempo referido haciendo uso de la hoja de recolección de datos, para posteriormente realizar una evaluación estadística, y con ello comparar las tasas de sobrevida, tratamiento y diagnóstico con las reportadas en la literatura

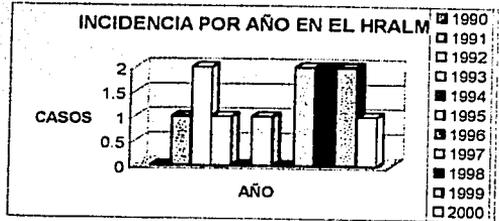
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX.- RESULTADOS

Se revisaron 11 años de experiencia en cáncer de uréter y cavidades renales en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, de enero de 1990 a julio de 2001 encontrando, 14 pacientes diagnosticados como portadores de Cáncer de Uréter y/o cavidades renales, 13 de estos se les realizó Nefroureterectomía con rodete vesical y a uno ureteroscopia con toma de biopsia la cual reporto tejido no concluyente para Cáncer de Uréter por lo que debido a la edad del paciente (87 años), y la negativa por parte de los familiares para la realización de algún otro procedimiento diagnóstico, debido al riesgo quirúrgico elevado y enfermedades crónico degenerativas concomitantes, ya no se le siguió protocolizando y por lo tanto se excluyo del estudio, otro mas fue eliminado por que el reporte histopatológico final fue, riñón, uréter y Rodete Vesical sin evidencia de neoplasia.

La incidencia por año se comporato presentándose en su mayoría 1 caso por año, y ocasionalmente esta condición vario al presentarse hasta 2 casos por

año como se muestra en la siguiente gráfica



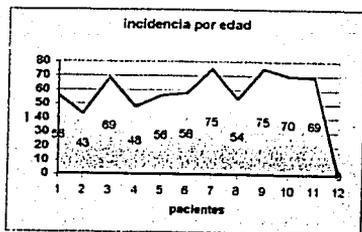
Respecto al sexo de presentación siete pacientes fueron del sexo masculino y cinco del sexo femenino como se puede apreciar en la siguiente grafica:

INCIDENCIA EN RELACION AL SEXO

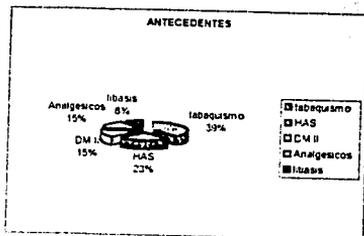


Los rangos de edades en donde se presentó la enfermedad fueron divididos de acuerdo a grupos etareos en donde es más frecuente presentado una incidencia media alrededor de los 69 años de edad como se puede apreciar en la siguiente gráfica.

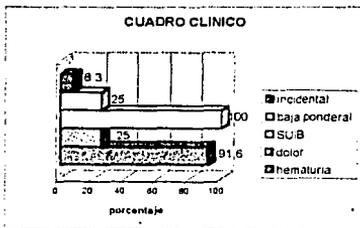
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Respecto a los antecedentes de los pacientes estudiados el antecedente principal encontrado fue el tabaquismo reportándose en 10 pacientes seguido de las enfermedades crónico degenerativas propias de la edad tales como Hipertensión Arterial Sistémica en 6 pacientes, Diabetes Mellitus en 4; Así como otros antecedentes relacionados también con la neoplasia tales como consumo regular de analgésicos en 4 pacientes y el antecedente de litiasis urinaria en 2 de ellos como se puede apreciar en la siguiente gráfica.

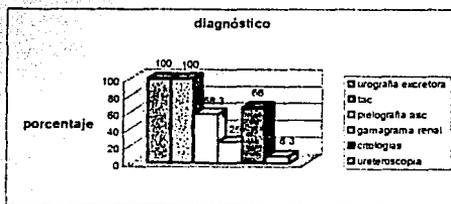


Las características clínicas de presentación de cada uno de los pacientes estudiados fueron las siguientes. El signo principal de presentación en 11 de los pacientes fue hematuria macroscópica con o sin coágulos, dolor lumbar de origen renal en 3 de ellos, antecedente de baja ponderal en 3 los cuales como se verá mas tarde se presentaron en un estadio avanzado de la enfermedad y todos los pacientes en algún momento de la enfermedad presentar sintomatología irritativa urinaria baja, es de hacer mención que uno de estos pacientes dicha sintomatología fue la única que se presentó y contaba con el antecedente de una resección transuretral de próstata hace 1 año por lo que, se le estaba estudiando por una esclerosis de cuello vesical, por lo que durante el protocolo de esta al realizarse una revisión uretrocistoscópica se tuvo como hallazgo una tumoración arborescente la cual salía del meato ureteral, por lo que se catalogó como hallazgo incidental. Tal y como se aprecia en la siguiente gráfica.



Los auxiliares de diagnóstico y gabinete que se utilizaron para el diagnóstico de los pacientes del estudio fueron en su gran mayoría estudios de imagen y de estos la urografía excretora y Tomografía Axial Computada se realizaron en todos los pacientes para su protocolo de estudio así como la realización de una revisión uretroscópica previa a la cirugía para determinar si existía actividad tumoral en el urotelio vesical descartándose, esta posibilidad en todos los pacientes, en 7 pacientes en los cuales la urografía excretora no fue concluyente se les realizó ante la evidencia de un defecto de llenado negativo en el estudio. pielografía ascendente, en 3 se les realizó gammagrama renal bilateral con el propósito de determinar la funcionalidad de la unidad renal no afectada por la tumoración y de esta

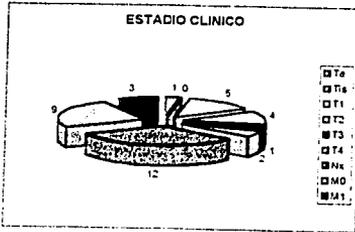
manera no acelerar un fallo renal global por antecedente de patologías Crónico degenerativas que afectan la función renal. En 8 se les realizaron citologías urinarias no selectivas, reportándose como negativas para células tumorales todas ellas; es de mencionar que a un paciente se le realizó ureteroscopia diagnóstica con biopsia ureteral la cual no fue definitiva para neoplasia por lo que se elimino del estudio. Lo anterior se resume en la siguiente gráfica.



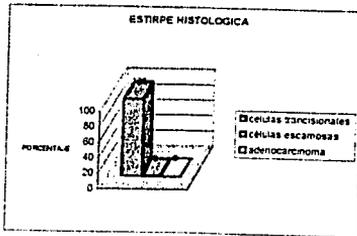
Conforme al estadio reportado y confirmado por el reporte histopatológico se dividió en los siguientes estadios según la clasificación de la International Union Against Cáncer: T_a en 1 paciente, T₁ en 5 pacientes, T₂ en 4 pacientes, T₃ en 1 paciente, T₄ en 2 pacientes, todos en N_x pues no se evidencio en ningún reporte histopatológico la presencia de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ganglios. respecto a si se presentaron metástasis; Los resultados fueron los siguientes. 9 pacientes en M0 y 3 pacientes en M1. Por lo que se puede apreciar que la mayoría de los pacientes se operaron sin evidencia de enfermedad avanzada. Lo cual se resume en el siguiente grafico.

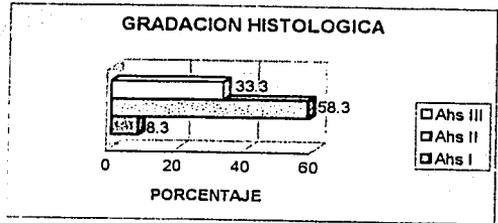


En cuanto al reporte histopatológico en todos los pacientes estudiados la extirpe histológica fue de células trancionales.



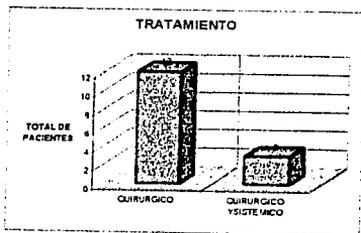
La gradación histológica de los tumores correspondió a una diferenciación

moderada en la mayoría de los tumores, que fueron 7 pacientes, el resto, uno correspondió a bien diferenciado y 4 a mal diferenciados, como se puede apreciar en la siguiente grafica.

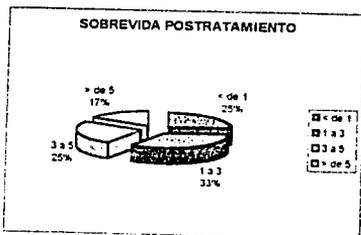


El tratamiento que recibieron todos los pacientes fue cirugía radical, realizando Nefroureterectomía con rodete vesical, 3 de ellos requirieron además de quimioterapia posquirúrgica, recibiendo ciclos completos de MVAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino); por tratarse de pacientes con enfermedad avanzada y con datos de metástasis a distancia. Los 3 evolucionaron mal posterior ala quimioterapia falleciendo a menos de 1 año de haberse realizado la cirugía. Lo anterior se resume en la siguiente gráfica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

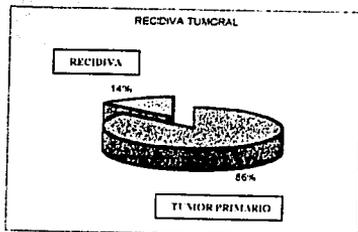


El resto de la sobrevida de los pacientes postratamiento, entiendase esta como sobreviviendo libres de enfermedad fue de la siguiente manera: de 1 a 3 años 4 pacientes, de 3 a 5 años 3 pacientes y mas de 5 años de sobrevida 2 pacientes, es de hacer notar que algunos de los pacientes fallecieron de otras causas no relacionadas con Cancer de Uréter y cavidades renales. Lo anterior se resume en la siguiente gráfica.



En cuanto a la recidiva tumoral unicamente se tiene documentados 2 casos en los cuales, la recidiva tumoral fue en vejiga, realizandose en ambos casos la resección transuretral del tumor

y manejandose posteriormente con quimioterapia intravesical a base de Mitomicina C, es de hacer mencion que en los dos casos los tumores fueron superficiales y la gradación tumoral respecto al tumor inicial no vario siendo esta. ahs II en los dos casos.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

X.- ANALISIS

De acuerdo a los resultados obtenidos durante 11 años de experiencia en el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes con cáncer de uréter y cavidades renales en el Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE, podemos concluir que la metodología si no ha sido la de vanguardia por falta de recursos economicos y de tecnología de 3^{er} mundo, los resultados nos arrojan una similitud con el diagnóstico, manejo y tratamiento reportado por la literatura; Reflejo de lo anterior es que a pesar de ser una serie de pacientes pequeña, la mayoría de los reportes en la literatura mundial son series cortas pues la incidencia global y específica tanto para cáncer de uréter y cavidades renales como entidades aisladas, es muchas veces superada por otras neoplasias malignas urológicas como son el cáncer de Riñón, Vejiga y Testículo en los cuales la incidencia global es mayor. Respecto al sexo prevalente en la incidencia de la enfermedad podemos apreciar que, tal como lo reporta la literatura en nuestro estudio la

incidencia fue mayor en el sexo masculino, si no 2 veces mas frecuente como lo menciona la literatura si la incidencia se vio aumentada; en cuanto a los rangos de edad fueron los mismos que los reportados por la literatura ya que ningun paciente estudiado tuvo menos de 40 años y si la gran mayoría se presento entre la sexta y séptima décadas de la vida. Dentro de los factores etiológicos y relacionados de cierta forma con la génesis de la enfermedad el único antecedente de valor estadístico que encontramos fue el antecedente de tabaquismo en el 39 % de los pacientes estudiados y la ingesta crónica de analgésicos en un 15 % de los pacientes, por lo que encontramos concordancia estadística con la literatura reportada, no así de los demás factores de riesgo tal como uso de ciclofosfamida, riesgos profesionales tal como trabajadores de industrias petroquímicas y del plástico (ningun paciente), por lo que este factor no se presentó en nuestro estudio. El antecedente de litiasis urinaria sí estuvo presente aunque unicamente en el 8%

de los pacientes por lo que, al no ser un factor predictivo, y no asociarse con cáncer de células escamosas, como regularmente se ve asociado en la literatura, consideramos que pudiese carecer de valor etiológico para nuestra serie. De esta misma manera el tipo histológico predominante en nuestro estudio en un 100% fue el cáncer de células transicionales, lo cual cumple con las expectativas de lo reportado por la literatura en un 90%. El síntoma de presentación mas frecuente en nuestra serie fue la sintomatología urinaria irritativa baja, la cual se presentó en el 100% de nuestra serie, seguida de hematuria macroscópica en el 91.6 % de los casos lo cual es comparable a lo reportado en la literatura, es de hacer mención que en un caso el diagnóstico se realizó de manera incidental representado el 8.3% de los casos lo cual es equiparable al 10 al 15 % reportado por la literatura. Por otro lado un 25 % de nuestra serie se presentó con datos de enfermedad avanzada lo cual se corroboró posteriormente con los paraclicnicos por lo que aquí sí

nuestra serie superó a lo reportado por la literatura.

En cuanto a los auxiliares de diagnóstico utilizados se apreciarón que el 100% de nuestra serie se protocolizó con estudios de imagen tales como Urografia Excretora y Tomografia Axial Computada, el uso de la Pielografia Ascendente se realizó en el 58 % de los casos, por razón de no tener una certeza diagnóstica sobre todo lo relacionado a defectos de llenado visualizados en la Urografia Excretora, esto quizás causa de que los sistemas de imágenes radiológicas con los que contamos en las unidades públicas de salud no son lo más idóneo para detectar detalles finos radiológicos, los cuales son imprecindibles de valorar sobre todo en este tipo de neoplasias. En cuanto a este recurso la literatura mundial lo refiere como el de última opción debido a el riesgo de siembra de células tumorales a lo largo del trayecto ureteral. De igual manera el uso de ureteroscopio sobre todo de generaciones rígidas y semirrígidas ofrecen una excelente arma diagnóstica pero el inconveniente mayúsculo de estos es las siembras



tumorales intra o extraureterales, relacionadas con la lesión o, denudación de la mucosa ureteral o inclusive la perforación de éste.

La revisión uretroscistoscópica se realizó en todos los pacientes de nuestra serie y fue fundamental en el diagnóstico de un paciente en estadio inicial ya que fue el medio de diagnóstico incidental al estarse protocolizando por otra patología urológica; de igual forma este estudio es obligatorio en los casos de tumores altos del urotelio, ya que es sabido que existen siembras tumorales bajas concomitantes con frecuencia. Las citologías urinarias realizadas representaron el 66% de los métodos utilizados para el diagnóstico. Estas fueron de nula utilidad ya que todas se reportaron negativas, por lo que de acuerdo a la literatura que reporta hasta el 80% son citologías normales, nos hace reflexionar sobre la preferencia en la utilización de citologías selectivas y sobre todo del cepillado ureteral, este último recurso que según la literatura tiene hasta un 100% de certeza

diagnóstica; Este recurso no se a utilizado sistemáticamente en nuestro hospital por lo que pudiera ser un medio ideal para un diagnóstico temprano en este tipo de neoplasia. Respecto a la estadificación de la neoplasia la gran mayoría fueron diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad (T1) y solamente 3 pacientes se presentaron con enfermedad avanzada (T3, T4, M1) y por ende el pronóstico y sobrevida fue malo. Es de considerar que en ningún reporte histopatológico se evidenció presencia de ganglios por lo que habría que considerar los fundamentos de diversos autores en las ventajas o no ventajas en la sobrevida de estos pacientes al realizarse linfadenectomía retroperitoneal, pues algunos autores afirman que no se ha fundamentado beneficio alguno en la sobrevida, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada, en la resección de ganglios retroperitoneales, por lo que aún es tema controversial.

La gradación histológica en la mayoría de los casos de nuestra serie fue moderadamente diferenciado representado el 58.3% de los casos,

posteriormente se presento el mal diferenciado en un 33.3 % y un paciente con un tumor bien diferenciado el cual representó el 8.3 % de la muestra, teniendo este ultimo el mejor pronóstico así como sobrevida. A todos los pacientes se les realizó nefroureterectomía con rodete vesical dado que en ninguno se planteó la posibilidad de realización de cirugía conservadora ya que, todos los pacientes, tuvieron el riñón contralateral anatómica y funcionalmente normal. Esto en algunos casos se documentó con la ayuda del gamagrama renal.

En la institución a esta fecha no se cuenta con el recurso del laser el cual, puede ser de gran utilidad en el manejo y realización de procedimientos mínimamente invasivos. En este contexto no se tiene aun un marco teórico de comparación con la literatura. De estos pacientes únicamente a 3 debido a la enfermedad avanzada que presentaban, se les administró quimioterapia sistémica adyuvante a base de M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino), en todos lo casos

cumpliendo todo el esquema pero los pacientes evolucionaron mal falleciendo a menos de 1 año del diagnóstico inicial. En este renglón es difícil proponer una comparación estadística con la literatura ya que los reportes que se tienen a la fecha sobre el uso de quimioterapia tanto local y sistémica, para el cáncer de uréter y cavidades renales, son escasos en series de pacientes y en experiencia dado la poca incidencia de la enfermedad y en que en la mayoría de los casos este tipo de tratamiento se les aplicó a pacientes con datos de enfermedad avanzada, en los cuales, la sobrevida no sufrió modificaciones. En este apartado la sobrevida de nuestra serie se comportó de la siguiente manera: la sobrevida postratamiento entendiéndose esta como el período de tiempo comprendido sin la evidencia clínica de tumor, se comportó de la siguiente manera: de menos de 1 año de sobrevida, 3 pacientes; de 1 a 3 años de sobrevida, 4 pacientes; de 3 a 5 años de sobrevida, 3 pacientes; y de 5 a mas años de sobrevida, 2 pacientes. Es de hacer mención que en esta parte del estudio pudiese haber algun sesgo ya

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que no se puede establecer con exactitud si los pacientes que fallecieron lo hicieron a causa del cáncer y/o patologías concomitantes, esto fundamentado en que algunos datos a este respecto tanto en los expedientes clínicos como en, la entrevista a los familiares de los pacientes finados, no se logró establecer claramente la causa de defunción, por lo que en este sentido no hay un real punto de comparación con la literatura.

Respecto a la recidiva tumoral, únicamente se documentaron 2 casos, representado el 14 % de los casos, presentandose en vejiga y de los cuales, el tratamiento fue con resección transuretral del tumor y la gradación histológica de ambos no se modifico del tumor inicial siendo moderadamente diferenciados y superficiales por lo que los dos pacientes se manejaron posteriormente con quimioterapia intravesical a base de Mitomicina-C.

XI.- CONCLUSIONES

El cáncer de uréter y cavidades renales a pesar de ser una neoplasia maligna infrecuente en nuestro medio, es uno de los tumores malignos en los que la cirugía radical o conservadora, realizada en estadios iniciales y sobre todo con un seguimiento adecuado de la historia natural de la enfermedad, son factores ambos para la curación del paciente; ya que las expectativas de vida actuales, basándose en el manejo con quimioterapia sistémica y local, así como la radioterapia externa no se ha fundamentado que tengan algún impacto real sobre la supervivencia de estos pacientes por lo que el factor tiempo en lo referente al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno es la piedra angular en el manejo de la patología.

Como se ha fundamentado y comparado con los diversos estudios publicados dentro de la literatura mundial, si bien escasos por la baja incidencia global de la enfermedad y a pesar de no contar con la tecnología de primer mundo para el diagnóstico y manejo de este tipo de neoplasia, en nuestro medio, los datos estadísticos

son muy similares con los reportados en la literatura mundial.

Respecto a las tasas de supervivencia global no fue posible realizar una comparación exacta y definida con la reportada en la literatura mundial ya que posterior al tratamiento inicial el seguimiento de estos pacientes fue impreciso porque quizás aun no tenemos en nuestro medio hospitalario una educación para la salud adecuada y esto asociado a la gran cantidad de pacientes y labores asistenciales que debe de desarrollar el personal de salud de una institución pública; el paciente posteriormente a haber recibido tratamiento y no presentar sintomatología alguna, deja de asistir a la consulta médica de seguimiento la cual se deberá de realizar en un tiempo aproximado de 5 años como promedio y, son pacientes en los que las estadísticas respecto a supervivencia y recidiva tumoral no están bien definidas, ya que estos pacientes en su mayoría llegan a fallecer por otra causa, principalmente relacionada con enfermedades crónicas degenerativas, infarto al miocardio etc; relacionadas

con la edad avanzada en la mayoría de los casos y no necesariamente con cáncer. Por lo que la cirugía radical a pesar de tratarse de tumores de bajo grado y estadio, consideramos que sigue siendo la mejor opción frente a la cirugía conservadora, la cual se deberá de indicar en casos muy selectivos; por otro lado, se deberá de realizar un seguimiento adecuado y preciso de los pacientes con este tipo de enfermedad maligna

XII.- RECOMENDACIONES

Basándose en lo descrito y a las conclusiones a las que llegamos en esta investigación podemos sugerir las siguientes recomendaciones:

1. Deberá de realizarse un seguimiento más adecuado por parte del servicio de Urología a estos pacientes por un lapso no menor de 5 años.
2. Una colaboración más estrecha entre los servicios de Urología y Citología hará posible una mejor positividad diagnóstica en los estudios de urocitología.
3. Para lograr un diagnóstico y manejo temprano de la enfermedad, deberá el servicio de Urología contar con los insumos necesarios tal como cepillo para toma de biopsia ureterales, ureteroscopios flexibles, láser de holmio y Neodimio Yag, etc..
4. Así mismo, la calidad de los estudios radiológicos deberá de ser la mas adecuada para establecer un diagnóstico finó, imagenológico

XIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Akhtar S. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer a review of the literature. J Am Acad Dermatol-1999 Nov;41(5pt 1): 681-6.
2. Amano T. Kidney-sparing surgery for recurrent ureteral and bladder cancers in an aged patient with functionally solitary horseshoe kidney. Hinyokika Kyo-1998 Feb;44(2): 101-3.
3. Chow WH. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. J Natl Cancer Inst.-1997 Oct 1;89(19): 1453-7.
4. Guo HR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. Epidemiology- 1997 Sep;8(5): 545-50.
5. Helmert U. Risk factors for urothelial carcinoma: drinking measures, smoking and other life style-related risk factors-results of the Berlin Urothelial Study.(BUS). Gesundheitswesen- 2000 May; 62(25): 270-4.
6. Hisataki T. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. Urology- 2000 May; 55(5): 663-7.
7. Keeley F. Diagnostic Accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma J. Urology 1999 Feb. 23(2): 334-9
8. Kojima K. Evaluation of Ki67 antigen using MIB1 antibody as a prognostic factor in renal pelvic and ureteral cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi- 1996 May; 87(5): 822-30.
9. Kong C. Recurrent urothelial cancer after resection of ureteral carcinoma. Chung Hua Chung Iiu Tsa Chih- 1998 Nov; 20(6): 465-7.
10. Kong C. expression and clinical significance of PCNA in renal pelvic and ureteral cancer. Chung Hua Chung Iiu Tsa Chih- 1996 Oct; 34(10): 614-6.
11. Kosmidis P.A. 5-Fluorouracil, interferon-alpha-2b and cisplatin (FAP) for advanced urothelial cancer. A phase II study. Hellenic Co-operative Oncology Group. Ann Oncol- 1997 Apr; 8(4): 373-8.
12. Kyo S. Telomerase activity in human urothelial tumors. Am J Clin Pathol - 1997;May; 107(5): 555-60.
13. Landa.M, Saucedo.J Carcinoma transicional del ureter presentacion de 2 casos. Rev Mex Urol. 1994 sep-oct 54(5) :35.
14. Nakata S. Incidence of urogenital cancers in Gunma Prefecture, Japan: a 10-year summary.

- Int J Urol- 1998 jul; 5(4): 364- 9.
15. Sakaue K. A clinical study of renal pelvic and ureteral cancer associated with bladder cancer. Hinyokika Kyo- 1996 Feb; 42(2): 91-4.
 16. Silver DA. Ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy: does the margin matter? J Urol- 1997 Sep; 158(3Pt1): 768-71.
 17. Stentanovic V. Beta2 microglobulin in patients with urothelial cancer. World J Urol.- 1999 Oct; 17(5): 319- 23.
 18. Sobin L. TNM Classification Of Malignant Tumours. Rambla del Celler 1999.
 19. Sugimoto K. A case of invasive renal pelvic cancer: usefulness of auxiliary diagnosis using fluorescence in situ hybridization. Hinyokika Kyo- 1997 Nov, 43(11): 785- 9.
 20. Pommer W. Urothelial cancer at different tumor 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.
 21. Walsh P. Campbell's Urology 6th edition 1994 W.B. Saunders Company
 22. Wakatsui S. Loss of human E-cadherin (ECD) correlated with invasiveness of transitional cell cancer in the renal pelvis, ureter and urinary bladder. Cancer Lett- 1996 May; 15,103 (1), 11- 7.
 23. Yoshida T. Clinical studies on renal pelvic and ureteral tumors. Hinyokika Kyo- 2000 Feb; 246 (2): 77- 81.
 24. Zhang CL. Targeted diagnosis of bladder and ureteral carcinoma using radiolabelled BDL. J Urol Res- 1998; 26(5): 343-8.
 25. Landa. M. Tumor de cavidades renales analisis de 25 casos. Rev Mex Urol 1990;50(6) 161.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN