



# Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/acuro



Original – Cáncer urotelio superior

## Carcinoma urotelial de tracto urinario superior: 114 casos con largo seguimiento

L. Izquierdo<sup>a,\*</sup>, D. Truán<sup>b</sup>, R. Alvarez-Vijande<sup>a</sup> y A. Alcaraz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de junio de 2009

Aceptado el 23 de noviembre de 2009

On-line el 16 de marzo de 2010

Palabras clave:

Factor pronóstico

Supervivencia

Progresión tumoral

Tumor del aparato urinario superior

Cáncer urotelial

### R E S U M E N

**Introducción:** Los tumores uroteliales del aparato urinario superior representan el 5% de los tumores uroteliales. Existen pocos estudios que definan los parámetros clínicos y patológicos de progresión tumoral. El objetivo de este estudio es evaluar dichos parámetros y determinar su valor como factores pronósticos de progresión tumoral y mortalidad cáncer específica.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de 114 pacientes sometidos a nefroureterectomía o ureterectomía parcial entre 1991 y 2004. Las variables analizadas fueron sexo, edad, grado histológico y estadio patológico, CIS, localización del tumor, multiplicidad, antecedentes de tumor vesical, presencia de adenopatías y tratamiento quimioterapéutico adyuvante. Se utilizó la prueba de Spearman para establecer correlaciones. El estudio de supervivencia se llevó a cabo mediante las curvas de Kaplan-Meier. Para el estudio multivariable se utilizó la regresión de Cox por pasos.

**Resultados:** La distribución por estadio y grado de los tumores fue: 15 pT<sub>a</sub>, 25 pT<sub>1</sub>, 26 pT<sub>2</sub>, 32 pT<sub>3</sub>, 16 pT<sub>4</sub>, 10 (9%) G<sub>1</sub>, 52 (45,5%) G<sub>2</sub> y 52 (45,5%) G<sub>3</sub>, respectivamente. Quince pacientes tenían afectación adenopática en el momento del diagnóstico. El 14% de los 114 pacientes recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia (régimen basado en platino).

Tras un seguimiento medio de 74,8 meses, el 30,7% de los pacientes presentaron progresión tumoral y el 24,6% mortalidad específica por cáncer. La supervivencia global y la cáncer específica a los 5 años fue del 59,3% y 72,9%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 68%. Los tiempos medios hasta la progresión tumoral y hasta la muerte específica por cáncer fueron de 12,2 y 23,2 meses, respectivamente. El análisis multivariable mostró como factores independientes de progresión tumoral y mortalidad específica por cáncer el grado histológico y el estadio patológico.

**Conclusión:** El grado histológico y el estadio patológico son factores pronósticos independientes de progresión tumoral y mortalidad específica por cáncer en el carcinoma urotelial del aparato urinario superior.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laurizquierdo@hotmail.com (L. Izquierdo).

## Large series of 114 cases with long-term follow-up of upper urinary tract urothelial tumors

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Prognostic factor  
Survival  
Tumor progression  
Upper urinary tract tumors  
Urothelial cancer

**Purpose:** Upper urinary tract urothelial carcinoma (UUTUC) represents 5% of all urothelial tumors and has uncertain prognostic. Exist few series which describes clinical-pathological parameters of tumor progression. The aim of this study is to evaluate clinical and pathological parameters and determine their value as prognostic factors of tumor progression and cancer-specific survival.

**Material and methods:** Retrospective analysis of 114 cases of radical nephroureterectomy or partial ureterectomy collected between 1991–2004. Variables analyzed were age, sex, pathological tumor stage, histological tumor grade, CIS, tumor localization, multiplicity, bladder cancer history, pathological nodes and adjuvant chemotherapy. Spearman test was used for correlations. The probabilities of progression free survival and cancer-specific survival were calculated using Kaplan-Meier curves. In the multivariate analysis forward stepwise Cox regression was performed.

**Results:** Pathological stage was: 15 pTa, 25 pT1, 26 pT2, 32 pT3 and 16 pT4. There were 10 G1 (9%), 52 G2 (45.5%) and 52 G3 (45.5%). Fifteen patients presented pathological nodes at the moment of diagnosis. Fourteen percent of 114 patients received adjuvant treatment (Platin-based regimen). Mean follow-up: 74.8 months; 30.7% of the patients developed tumor progression. Death from the disease: 24.6%. Five-years overall and cancer-specific survival: 59.3% and 72.9%, respectively. Five-year progression-free survival: 68%. Mean time of tumor progression: 12.2 months and 23.3 months for cancer-specific death. In the multivariate analysis the independent predictive variables of death and tumor progression were histological grade and pathological stage.

**Conclusions:** We demonstrated that histological grade and pathological stage constitute independent prognostic factors of tumor progression and cancer-specific survival in UUTUC.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El tumor urotelial del aparato urinario superior (TUAUS) es un proceso infrecuente responsable de menos del 5% de los cánceres uroteliales. Los tumores localizados en la pelvis suponen alrededor del 10% de los tumores renales<sup>1,2</sup>. La localización ureteral es aún menos frecuente, y su incidencia es 4 veces inferior a la de los tumores pélvicos<sup>3,4</sup>. La recurrencia de este tipo de tumores es relativamente frecuente. La incidencia de enfermedad pélvica contralateral es del 3%, la de afectación vesical del 31,2% y la de enfermedad del uréter contralateral del 5,8%<sup>5</sup>.

Existen similitudes epidemiológicas entre los tumores de la vejiga y los del aparato urinario superior, como el predominio en varones (2:1) y la edad avanzada (alrededor de 60 años). El 80% de los TUAUS se detectan después del diagnóstico de cáncer de vejiga. Dos tercios de estos pacientes desarrollarán otros tumores uroteliales en el futuro<sup>6</sup>.

La cirugía radical, como la nefroureterectomía con escisión de rodete vesical, es el tratamiento aceptado de los tumores del aparato urinario superior debido a su alta tasa de recurrencia en el uréter remanente (16–58%)<sup>7</sup>.

Solo se han publicado en la bibliografía unas pocas series de TUAUS. El estadio patológico y el grado histológico del tumor se asocian con metástasis a distancia, pero son insuficientes para predecir el pronóstico individual de estos pacientes<sup>8</sup>.

En este estudio se valoraron las variables clínicas y patológicas del TUAUS y se determinó su utilidad como factores pronósticos de progresión tumoral y supervivencia de los pacientes.

## Material y métodos

### Pacientes

Se incluyó en este estudio a 114 pacientes con TUAUS sometidos a nefroureterectomía (n = 112) o ureterectomía parcial (n = 2) en el Hospital Clinic de Barcelona desde 1991 a 2004. Después de la intervención, se siguió a los pacientes cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses en los 2 años siguientes y, si estaban libres de enfermedad a los 3 años, anualmente a partir de entonces. El seguimiento consistió en la práctica de UIV, citología y cistoscopia. La UIV se ha sustituido por TC corporal y pélvica a partir de los últimos 5 años.

Se consideró que el tumor estaba en progresión cuando aparecían durante el seguimiento metástasis a distancia, ganglios patológicos o recurrencia ureteral en caso de ureterectomía parcial. Los tumores se graduaron y clasificaron de acuerdo con la clasificación de la OMS<sup>9</sup> y con la

clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer<sup>10</sup>.

### Variables

Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, el estadio patológico del tumor, el grado histológico del tumor, la localización del tumor, la multiplicidad, los antecedentes de cáncer vesical, el CIS, los ganglios patológicos y la quimioterapia adyuvante.

### Análisis estadístico

Las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y cáncer específica se calcularon mediante las curvas de Kaplan-Meier. Se identificaron las diferencias estadísticas mediante la prueba log-rank. Se utilizó la prueba de Spearman para establecer correlaciones. En el análisis multivariante se utilizó la regresión de Cox por pasos. Se estableció la significación estadística en un valor  $\alpha$  de 0,05, y se determinaron los IC del 95% valores de Hazard Ratio (HR). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 12.0.

## Resultados

La edad media de los pacientes era  $69 \pm 8$  años (rango, 34–105). Noventa y tres pacientes eran varones, y 21 mujeres. El tumor estaba localizado en la pelvis renal en 86 pacientes (75,4%), y en el uréter en 28 (24,6%). Cuarenta y tres pacientes (37,7%) tenían antecedentes de cáncer de vejiga. Veinte pacientes presentaban multiplicidad tumoral. La distribución de los tumores por estadio y grado era la siguiente: 15 pTa (13,2%), 25 pT1 (22%), 26 pT2 (22,8%), 32 pT3 (28,1%) y 16 pT4 (14%), y 10 grado I (9%), 52 grado II (45,5%) y 52 grado III (45,5%). En el momento del diagnóstico, la tomografía mostró ganglios positivos en 15 pacientes (13,1%). Dieciséis pacientes (14%) recibieron tratamiento adyuvante (un régimen basado en platino). En 24 pacientes (21,2%) se halló carcinoma in situ. La duración media del seguimiento fue de  $74,8 \pm 17,3$  meses (0,1–168,6 meses). Durante este tiempo, 35 pacientes (30,7%) experimentaron progresión tumoral, y 28 de ellos (24,6%) fallecieron por el cáncer urotelial del aparato

urinario superior. Veinticuatro pacientes murieron por otras enfermedades.

### Correlaciones

El grado histológico del tumor se correlacionó con el estadio patológico ( $R = 0,566$ ,  $p = 0,0001$ ) el tamaño ( $R = 0,208$ ,  $p = 0,029$ ) y con el carcinoma in situ ( $R = 0,207$ ,  $p = 0,028$ ). Los antecedentes de cáncer vesical urotelial se correlacionaron con multiplicidad tumoral ( $R = 0,371$ ,  $p = 0,0001$ ). Los ganglios linfáticos patológicos se correlacionaron con el estadio patológico ( $R = 0,433$ ,  $p < 0,001$ ) y el grado histológico del tumor ( $R = 0,407$ ,  $p < 0,001$ ).

### Progresión tumoral

Un total de 35 pacientes desarrollaron progresión tumoral durante el seguimiento. El tiempo medio hasta la progresión tumoral fue de 12,2 meses. Quince pacientes tenían ganglios patológicos positivos en el momento del diagnóstico, motivo por el que recibieron tratamiento adyuvante (un régimen basado en platino), pero en todos ellos se produjo progresión tumoral durante el seguimiento.

Los resultados del análisis univariante mostraron que el estadio patológico y el grado histológico son factores pronósticos de progresión tumoral (tabla 1). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad al año y a los 5 años fueron del 79 y el 68%, respectivamente. En función del grado histológico y del estadio patológico, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 100, 88,6 y 46% para los tumores de grado I, II y III, respectivamente, y del 100, 96,6, 80,8, 56,6 y 33,2% para los tumores pTa, pT1, pT2, pT3 y pT4, respectivamente (fig. 1).

En el análisis de regresión multivariante, las variables pronósticas independientes de progresión tumoral fueron el grado histológico ( $HR = 3,379$ ,  $p = 0,005$ ) y el estadio patológico ( $HR = 1,735$ ,  $p = 0,004$ ) (tabla 1).

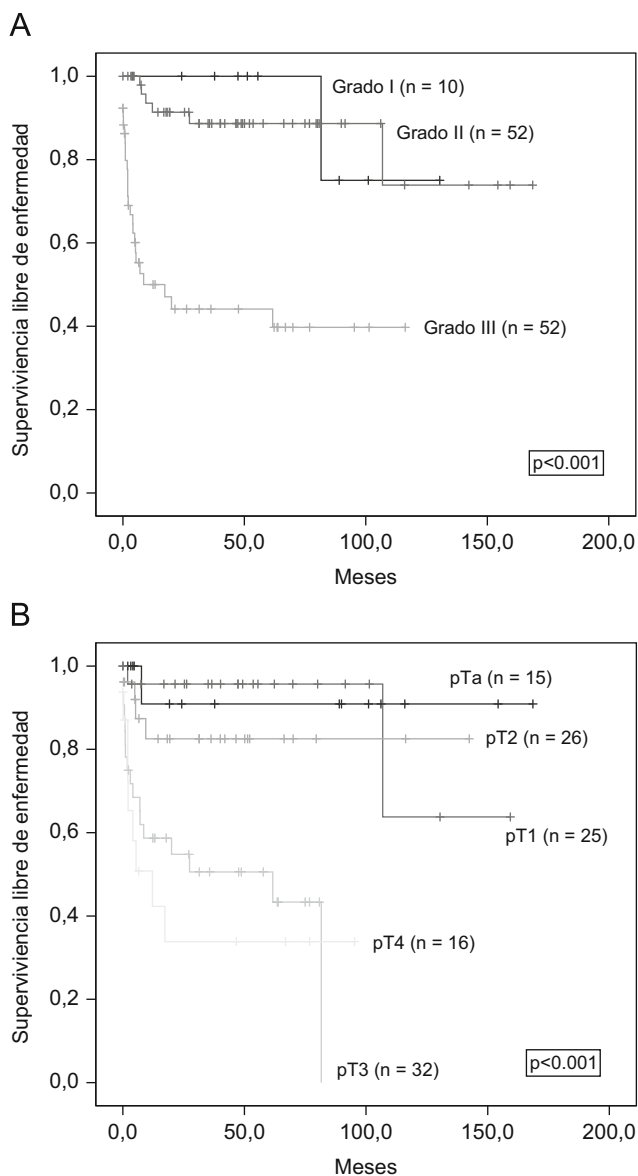
### Supervivencia global y cáncer específica

En esta serie, la supervivencia global al año y a los 5 años fue del 80,4 y del 59,3%, respectivamente. Veintiocho pacientes fallecieron a causa de sus tumores, de los que uno era pT1 (3,6%), 4 pT2 (14,3%), 13 pT3 (46,4%) y 10 pT4 (35,7%). El tiempo

**Tabla 1 – Análisis univariable y multivariable de la progresión tumoral en los pacientes con TUAUS**

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
Grado histológico	4,431	0,001*	3,379	0,005*
Estadio patológico	1,821	0,027*	1,735	0,004*
Localización ureteral	1,321	0,568	–	–
Ganglios linfáticos positivos	1,261	0,371	–	–
Localización pélvica	1,017	0,978	–	–
Tratamiento adyuvante	0,3	0,015*	–	–

\* Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).



**Figura 1 - A) Distribución de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes (n = 114) con TUAUS por grado histológico. B) Distribución de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes (n = 114) con TUAUS por estadio patológico.**

medio hasta la muerte específica por cáncer fue de 23,2 meses.

En el análisis univariante, el estadio patológico y el grado histológico fueron factores pronósticos de mortalidad cáncer específica (tabla 2). Las tasas de supervivencia cáncer específica al año y a los 5 años fueron del 88,6 y 72,9%, respectivamente. En función del grado histológico y del estadio patológico, la supervivencia cáncer específica a los 5 años fue del 100, 90,7 y 45% para los tumores de grado I, II y III, respectivamente, y del 100, 95,6, 83,3, 60 y 32% para los tumores pTa, pT1, pT2, pT3 y pT4, respectivamente (fig. 2).

En el análisis de regresión multivariante, las variables pronósticas independientes de supervivencia cáncer específica fueron el grado histológico (HR = 3,083, p = 0,03) y el estadio patológico (HR = 2,267, p = 0,001) (tabla 2).

### Comentario

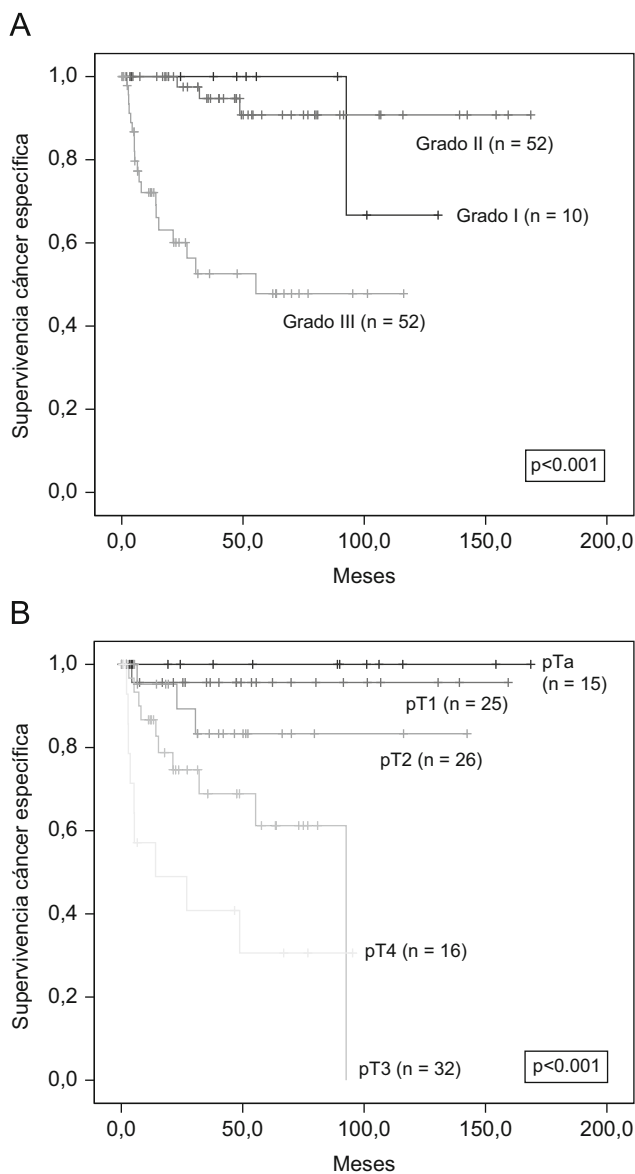
El 19-54% de los pacientes con TUAUS sufren enfermedad metastásica a distancia<sup>11</sup>. La identificación de variables independientes pronósticas de la evolución de la enfermedad es esencial para decidir las estrategias de vigilancia.

Akdogan et al<sup>12</sup> analizaron una serie de 72 pacientes y demostraron que el estadio avanzado del alto grado tumoral y la localización ureteral se asociaron significativamente con peor pronóstico. Mullerad et al<sup>13</sup> informaron de una serie de 129 pacientes y concluyeron que los antecedentes de cáncer de vejiga tenían un efecto adverso en el pronóstico de los pacientes con TUAUS. Lee et al<sup>14</sup> e Inman et al<sup>15</sup> evaluaron a 112 y 168 pacientes, respectivamente, y hallaron que la supervivencia estaba relacionada tanto con el estadio como con el grado del tumor. Una de las series más amplias fue la publicada por Hall et al<sup>16</sup>, quienes analizaron 252 casos y señalaron que la edad del paciente y el estadio del tumor eran los únicos factores pronósticos de supervivencia cáncer específica. Chen et al<sup>17</sup> estudiaron 111 casos y concluyeron que el estadio y el grado del tumor eran los únicos factores pronósticos importantes de supervivencia, tanto global como cáncer específica. En concordancia con estos autores, en el análisis multivariante de nuestra serie se halló que los factores pronósticos de la supervivencia cáncer específica eran el estadio patológico y el grado histológico.

**Tabla 2 - Análisis univariante y multivariante de la supervivencia cáncer específica en los pacientes con TUAUS**

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
Grado histológico	4,404	0,009*	3,083	0,030*
Estadio patológico	2,889	0,001*	2,267	0,001*
Localización ureteral	2,281	0,132	-	-
Ganglios linfáticos positivos	1,285	0,421	-	-
Localización pélvica	0,651	0,547	-	-
Tratamiento adyuvante	0,243	0,016*	-	-

\* Estadísticamente significativo (p < 0,05).



**Figura 2 - A) Distribución de la supervivencia cáncer específica en pacientes (n=114) con TUAUS por grado histológico. B) Distribución de la supervivencia cáncer específica en pacientes (n=114) con TUAUS por estadio patológico.**

Heney et al<sup>18</sup> demostraron que el estadio patológico era el factor pronóstico más importante, y el grado histológico se asoció con un estadio tumoral avanzado y multiplicidad. En nuestro estudio se halló correlación entre los antecedentes de cáncer de vejiga y la multiplicidad tumoral. En este sentido, es bien conocido que un porcentaje importante de los pacientes con TUAUS desarrollarán cáncer de vejiga en el futuro. Rodríguez Alonso et al<sup>19</sup> demostraron que la multifocalidad tumoral en el TUAUS representa un factor de riesgo de desarrollo de recurrencia vesical. Huang et al<sup>20</sup> en un estudio de 358 pacientes, concluyeron que los pacientes con TUAUS tenían un mayor riesgo de recurrencia del cáncer urinario.

En nuestro estudio no encontramos que la localización del tumor tuviera valor pronóstico, a diferencia de otros autores como Iborra et al<sup>2</sup> y Krogh et al<sup>7</sup>. Lo mismo ocurrió con la edad y el sexo del paciente.

Muñoz et al<sup>6</sup> también evaluaron a 9.072 pacientes con cáncer del aparato urinario superior y encontraron en los tumores localizados una supervivencia cáncer específica a los 5 años del 88,9%. Hall et al<sup>16</sup> hallaron una supervivencia cáncer específica a 5 años del 100% en los pacientes con tumores pTa. Estos resultados eran similares a los nuestros, que mostraron una supervivencia del 100% en los tumores pTa, del 95,6% en los pT1 y del 83,3% en los pT2.

Nuestra extensa serie con seguimiento a largo plazo confirma que el estadio patológico y el grado histológico son los únicos factores pronóstico establecidos en el TUAUS, pero son insuficientes para predecir el resultado individual de estos pacientes. Por ello, es esencial buscar marcadores moleculares para mejorar e individualizar el pronóstico de esta enfermedad.

En el análisis multivariante de nuestra serie no encontramos un efecto beneficioso de la quimioterapia adyuvante. Los resultados publicados al respecto son contradictorios. Helleenthal et al<sup>21</sup> demostraron en 1.390 pacientes que la quimioterapia adyuvante tenía un efecto mínimo sobre la supervivencia global y cáncer. específica. Lee et al<sup>22</sup> analizaron 27 pacientes con tumores pT3 y concluyeron que este tratamiento puede no ser eficaz para aumentar significativamente la supervivencia. Por el contrario, Kwak et al<sup>23</sup> demostraron en 41 pacientes que la quimioterapia adyuvante puede tener efectos terapéuticos beneficiosos en los tumores uroteliales invasivos del aparato urinario superior.

## Conclusiones

En este estudio se comprobó que el grado histológico y el estadio patológico son factores pronósticos independientes de progresión tumoral y supervivencia cáncer específica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Estamos muy agradecidos al Dr. R. Gutiérrez, colaborador en este manuscrito y urólogo de nuestro servicio, que falleció en diciembre de 2008. También agradecemos a M. Dalet su ayuda en la edición del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fraley EE. Cancer of the renal pelvis. In: Skinner DG, de Kernion, JB, editores. Genitourinary Cancer. Philadelphia: WB Saunders; 1978; p. 134.
2. Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract

- tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol*. 2003;169:82-5.
3. Mazeman E. Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol*. 1976;2:120-6.
  4. Bonsib SM. Pathology of the renal pelvis and ureter. En: Eble JN, editor. *Tumors and tumor-like conditions of the kidneys and ureters*. New York: Churchill Livingstone; 1990.
  5. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, Yang JW, Shu K, Huang CC, et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*. 2003;98:1620-6.
  6. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*. 2000;164:1523-5.
  7. Krog J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and postoperative recurrences. *Br J Urol*. 1991;67:32-6.
  8. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer*. 1988;62:2016-20.
  9. Mostofi M, Sorbin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. *International histological classification of tumors*. [N° 10]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1973.
  10. Sobin LH, Wittekind CH. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. New York: Wiley; 2002.
  11. Miyake H, Hara I, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S. The significance of lymphadenectomy in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Br J Urol*. 1998;82:494-8.
  12. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, Sahin A, Erkan I, Ozen H. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176:48-52.
  13. Mullerad 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.
  14. Lee SH, Lin JS, Tzai TS, Chow NH, Tong YC, Yang WH, et al. Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*. 1996;29:266-70.
  15. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer*. 2009;115:2853-62.
  16. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmady T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998;52:594-601.
  17. Chen WJ, Kuo JY, Chen KK, Lin AT, Chang YH, Chang LS. Primary urothelial carcinoma of the ureter: 11-year experience in Taipei Veterans General Hospital. *J Chin Med Assoc*. 2005;68:522-30.
  18. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Blitzer PH, Parkhurst EC. Prognostic factors in carcinoma of the ureter. *J Urol*. 1981;125:632-6.
  19. Rodríguez Alonso A, González Blanco A, Barbagelata López A, Pita Fernández S, Bonelli Martin C, Cuerpo Pérez MA. Predictive factors of metachronous bladder neoplasm after nephroureterectomy. *Actas Urol Esp*. 2009;33:258-69.
  20. Huang WW, Huang HY, Liao AC, Shiue YL, Tai HC, Lin CM, et al. Primary urothelial carcinoma of the upper tract: important clinicopathological factors predicting bladder recurrence after surgical resection. *Pathol Int*. 2009;59:642-9.
  21. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol*. 2009;182:900-6.
  22. Lee SE, Byun SS, Park YH, Chang IH, Choe G, Hong SK. Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int*. 2006;77:22-6.
  23. Kwak C, Lee SE, Jeong IG, Ku JH. Adjuvant systemic chemotherapy in the treatment of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology*. 2006;68:53-7.