

TUMOR DE UROTELIO DE VÍAS ALTAS. FACTORES INFLUYENTES EN LA SUPERVIVENCIA

J. AROCENA GARCIA-TAPIA*, J.J. ZUDAIRE BERGERA, G. SANZ PEREZ,
D. SANCHEZ ZALABARDO, F. DIEZ-CABALLERO ALONSO,
A. MARTIN-MARQUINA ASPIUNZA, D. ROSELL COSTA, J.E. ROBLES GARCIA,
J.M. BERIAN POLO

Departamento de Urología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

PALABRAS CLAVE:

Tumor urotelial de vías altas. Supervivencia. Estadio anatomo-patológico. Grado tumoral.

KEY WORDS:

Upper tract urothelial tumour. Survival. Pathoanatomical stage. Tumoral grade.

Actas Urol Esp. 23 (9): 751-756, 1999

RESUMEN

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de las características anatomo-patológicas y los factores influyentes en la supervivencia de 59 pacientes diagnosticados de tumor urotelial de vías altas tratados con cirugía radical.

RESULTADOS: La edad media fue de 65 años, el 83% eran varones y en el 64% el tumor se localizaba en pelvis renal. El 54% era pT1-2. El 73% G1-2. El 10% tenían afectación ganglionar y el 15% metástasis. El 44% tenía tumor vesical concomitante. No hubo exitus atribuible a la cirugía.

El 60% seguía vivo al finalizar el estudio. La supervivencia actuarial global fue del 60% \pm 7 a los 5 años. La supervivencia media fue de 134 meses con una mediana de 156 (101-168 meses. IC 95%). Sexo, localización, morfología, tipo tumoral, concomitancia de tumor vesical, número y afectación ganglionar no influyen significativamente en la supervivencia. Sólo el grado de diferenciación tumoral ($p = 0.006$) y el estadio patológico ($p = 0.005$) son significativos en el estudio univariado. Al realizar el estudio multivariado el único factor influyente en la supervivencia es el estadio patológico.

CONCLUSIONES: El factor independiente más influyente en la supervivencia de los pacientes con tumor de urotelio de vías altas es el estadio patológico. El grado es influyente en el estudio univariado y probablemente es un factor subsidiario. Por el escaso número de casos, no hemos podido descartar que la afectación ganglionar y el tipo tumoral influyan en la supervivencia.

ABSTRACT

MATERIAL AND METHODS: Study of the pathoanatomical features and influential factors on survival of 59 patients diagnosed with a tumour of the upper tract urothelium managed with radical surgery.

RESULTS: Mean age 65 years, 83% male, and tumour located in the renal pelvis in 64% cases. 54% was pT1-2. 73% G1-2. 10% had node involvement and 15% metastasis. 44% presented concomitant vesical tumour. No surgery-related deaths were reported.

60% was still alive at study completion. Five-year overall actuarial survival was 60% \pm 7%. Mean survival was 134 months, and median survival 156 (101-168 months. 95% CI). Gender, site, morphology, type, concomitant vesical tumour, nodes number and involvement do not significantly influence survival. Only tumour differentiation ($p = 0.006$) and pathological stage ($p = 0.005$) are significant in the univariate analysis. The multivariate study showed that pathological stage is the only factor that influences survival.

CONCLUSIONS: The most influential independent factor on survival of patients with upper tract endothelium tumour is the pathological stage. Grade is influential in the univariate analysis, and is likely to be a subsidiary factor. Due to the small number of cases, it can not be ruled out that node involvement and type of tumour have an influence on survival.

E1 carcinoma de células transicionales de vías urinarias altas supone entre el 4,5% y el 9% de los tumores renales, 18 veces menos frecuente que el tumor de vejiga, supone el 5-7% de los tumores uroteriales y menos del 1% de los tumores génito-urinarios¹⁻⁹. Dos tercios de estos tumores se localizan en pelvis y el tercio restante en uréter.

Son habitualmente carcinomas de células transicionales¹⁻⁹, (90% de los pélvicos y 99% de los ureterales), rara vez de células escamosas (5-10%) y excepcionalmente adenocarcinomas.

Aunque tiene una presentación significativamente elevada en pacientes con Nefropatía de los Balcanes^{8,9} y Nefropatía por analgésicos, se ha relacionado con el tabaquismo (aumenta hasta 4,5 la probabilidad de desarrollarlo) y otros factores ambientales (coca, asfalto, sustancias químicas), la etiología es desconocida.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia con 59 pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma de urotelio alto, haciendo especial hincapié en los factores clínicos y patológicos que influyen en la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Han sido revisadas las historias clínicas de 59 pacientes, diagnosticados y tratados de carcinoma de urotelio de vías altas, en la Clínica Universitaria de Navarra entre los años 1976 y 1997.

Para el diagnóstico clínico, habitualmente sugerido por la historia clínica, se ha realizado sistemáticamente citología en orina³, urografía intravenosa, cistoscopia y T.A.C. abdómino-pélvico.

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron calificados clínicamente como T1-T3 N0 M0 (Clasificación TNM, de 1992).

Todos fueron sometidos a nefroureterectomía. Han quedado excluidos del estudio los pacientes con tumor de uréter terminal de bajo grado tratados con cirugía conservadora y los tumores de vías altas que aparecieron después de un diagnóstico de tumor vesical.

Los pacientes con afectación ganglionar (6/59) o progresión metastásica (9/59), fueron tratados con pautas de quimioterapia y ocasionalmente radioterapia, de carácter individualizado. Los pacientes han sido revisados a los 3 y 6 meses. Despues anualmente.

El seguimiento medio ha sido 63 meses, siendo la mediana de 48 meses.

Para el estudio de la supervivencia se han utilizado las pruebas de Log-Rank y Kaplan-Meyer. El estudio multivariado de la supervivencia se ha realizado con los modelos de Cox. Para el estudio de la relación entre las variables cualitativas se han empleado tablas de contingencia 2x2 ó 2x2, utilizando en el primer caso el test de Chi-cuadrado de Pearson, y en el segundo el test exacto de Fisher. Se utilizó el paquete programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

Datos demográficos (Tabla I): La edad media del grupo era de 65 años (máximo 81 años y mínimo 41), con un notable predominio de varones (83%).

El 64% era de localización pélvica, el 15% ureteral y el 20% en ambos a la vez. La morfología era sésil en el 45%. Evidenciamos tumor vesical sincrónico o metacrónico en el 44% de los casos.

El 54,5% era pT1-pT2 y el 45,5% restante pT3-pT4. El 73,7% era G1-G2.

En el 10% de los pacientes había afectación ganglionar y en un 15% progresión metastásica. En un 17,2% el tumor era múltiple.

No hubo ninguna muerte atribuible a la cirugía y las complicaciones, siempre leves, afectaron al 13%.

Supervivencia: De los 56 pacientes, 34 seguían vivos en el momento de finalizar el estudio (60,7%).

La supervivencia actuarial global (Fig. 1) era del $85 \pm 4\%$ en 1 año, 81 ± 5 a los 3 años, 60 ± 7 a los 5 años y del 53 ± 7 a los 10 años. La supervivencia media ha sido de 134 meses y la mediana de 156 (101-168 meses. IC 95%) (Fig. 2).

La relación entre los diversos factores de riesgo y la supervivencia se expone en la Tabla II. Sólo el grado de diferenciación tumoral ($p = 0,005$) y el estadio patológico ($p = 0,006$) tienen influencia estadísticamente significativa en la supervivencia. El sexo, la localización, la morfología, el tipo tumoral, la concomitancia con tumor vesical, el número o la afectación ganglionar no tienen, en el estudio univariado, influencia con la supervivencia.

El estudio multivariado (Tabla III) evidencia que el estadio patológico (T1-T2 versus T3-T4) es el único factor aislado independiente, influyente en la supervivencia.

TABLA I - DATOS DESCRIPTIVOS

Edad	Media Mediana	64,7 65
Sexo	Varón Hembra	49 (83%) 10 (17%)
Tipo tumoral	Urotelial Otro	54 (92%) 5 (8%)
Número de tumores	Uno Múltiple	48 (83%) 10 (17%)
Localización	Pelvis Uréter	38 (64%) 9 (15%)
Morfología	Papilar Sesil	32 (55%) 27 (45%)
Estadio patológico	T1 T2 T3 T4	23 (39%) 7 (11%) 25 (42%) 4 (6%)
Estadio patológico agrupado	T1-T2 T3-T4	30 (54%) 25 (45%)
Grado tumoral	1 2 3 4	17 (28%) 25 (42%) 12 (20%) 3 (5%)
Grado anatomo-patológico agrupado	G1-G2 G3-G4	42 (73%) 15 (17%)
Afectación ganglionar	Si No No se hizo	6 (10%) 43 (72%) 10 (17%)
Número recidiva	Una Múltiple	5 (8%) 17 (28%)
Tumor vesical	No Si	23 (39%) 26 (44%)
Metástasis	Si No	9 (16%) 47 (83%)
Complicaciones quirúrgicas	Si No	7 (87%) 47 (13%)
Estado actual	Vivo Muerto	34 (60%) 22 (40%)
Causa muerte	Tumor Otra	19 (79%) 5 (21%)

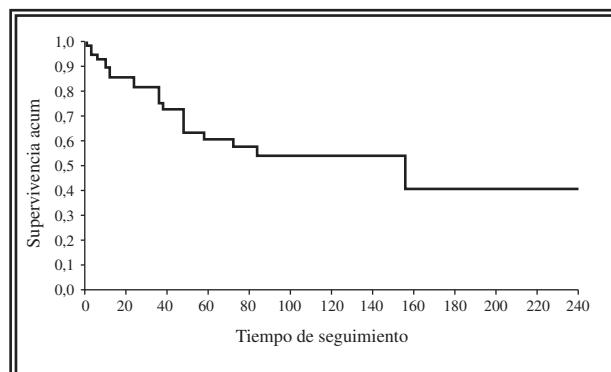


FIGURA 1

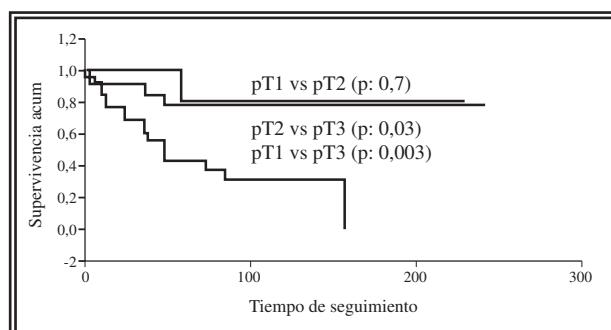


FIGURA 2

El estudio univariado de los factores influyentes en el estadio patológico (T1-T2 versus T3-T4), pone de manifiesto que el grado dicotomizado en G1-G2 versus G3-G4 ($p = 0,002$), el tipo tumoral ($p = 0,01$) y la afectación ganglionar ($p = 0,049$) se relacionan significativamente (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Estudiamos las historias clínicas de un grupo de pacientes diagnosticados de carcinoma de urotelio alto y tratados mediante nefroureterectomía, con completo estudio anatomo-patológico y seguimiento razonable (media: 63 meses, mediana: 48 meses). El grupo está constituido por tumores primarios de vías altas.

La nefroureterectomía^{7,8,13} se justifica por el alto índice de recidivas en el muñón restante (30-75%) cuando no se extirpa el uréter, y la alta proporción de recurrencias¹³ (38%) cuando se hace una resección parcial.

Constituye un grupo demográficamente comparable con los publicados^{7-9,20,21} (Tabla I) en edad (la media en la literatura oscila entre 55-65 y en

TABLA II - FACTORES INFLUYENTES EN LA SUPERVIVENCIA. ESTUDIO UNIVARIADO

Variables		n	2 años	5 años	
Localización del tumor	Pelvis Uréter lumbar Uréter ilíaco	35 19 12	85% ± 5 88% ± 1 83% ± 10	63% ± 9 44% ± 18 50% ± 14	p = 0,51
Estadio patológico	T1-T2 T3-T4	30 12	93% ± 4 77% ± 8	78% ± 7 43% ± 10	p = 0,006
Morfología	Papilar Sesil	31 25	83% ± 7 79% ± 8	57% ± 9 64% ± 10	p = 0,972
Grado tumoral	G1-G2 G3-G4	41 13	84% ± 5 76% ± 11	75% ± 7 19% ± 12	p = 0,005
Tumor vesical concomitante	No Si	23 23	86% ± 7 86% ± 7	68% ± 10 56% ± 11	p = 0,14
Número tumoral	Único Múltiple	48 8	82% ± 5 75% ± 15	63% ± 7 46% ± 18	p = 0,22
Tipo tumoral	Uroterial Otro	52 4	84% ± 5 50% ± 25	63% ± 7 25% ± 21	p = 0,57

nuestro caso es 64 años), proporción por sexos (siempre en torno a 4-5/1), afectación vesical sincrónica o metacrónica (estable en torno al 30-50% y en nuestro caso, 44%), afectación piélica o ureteral (proporción de 3/1 que se reproduce en nuestro estudio), o grado tumoral, pero con una proporción de pacientes pT3-pT4 (45%) y de morfología sesil (45%) superiores a lo habitual^{8,9,10,14}, que podría deberse a la exclusión de tumores de uréter terminal tratados con cirugía conservadora y excluidos del estudio. Este hecho, que podría dar al grupo un matiz de mal pronóstico, parece que no influye si lo valoramos en relación con la supervivencia global. En nuestro caso, la supervivencia global al finalizar el estudio (60% ± 7), está dentro de los límites admitidos como habituales en la literatura (50-65%)^{6,8,9,14}.

El estudio de la supervivencia (Tabla II) evidencia que la localización (ureteral o piélico), no influye. Tumores ureterales y piélicos son homogéneos en grado y estadio patológico y tienen supervivencia similar. Este hallazgo es habitual, aunque hay excepciones. El estudio de Arrizabalaga y cols.¹⁴ indica un mejor pronóstico en los tumores ureterales. La razón probable es que en el grupo estudiado, aunque falta un estudio de homogeneidad, los ureterales son tumores

TABLA III

ESTUDIO MULTIVARIADO DE LA SUPERVIVENCIA.
MODELOS DE COX

	B	E.E.	Exp (B)	p
Estadio patológico ¹	1,51	0,52	4,54	0,003

⁽¹⁾: pT1-pT2 versus pT3-pT4.

de mejor estadio y grado. Tampoco hemos podido demostrar, como Reitelman¹⁰, que la asociación sincrónica o metacrónica de tumor vesical sea influyente en la supervivencia.

El estadio patológico y el grado son, en el estudio univariado y como en la mayoría de los trabajos^{4,7,8,13}, los factores influyentes en la supervivencia. A diferencia de Huben⁷, para quien los pT2 tienen pronóstico similar a los pT3 y significativamente peor que los pT1, evidenciamos que los pT1 y pT2 forman un grupo de similar pronóstico. Tienen idéntica supervivencia (78% ± 9, p: 0,7) y significativamente mejor que los pT3 (pT3: 43% ± 10. pT1 vs pT3: p = 0,003. pT2 vs pT3: p = 0,03) (Fig. 2). El mejor pronóstico de los pT2 frente a los pT3 está presente en otras publicaciones^{8,9,14}. El tipo de tumor se relaciona significativamente con el estadio (Tabla IV).

TABLA IV

FACTORES INFLUYENTES EN EL ESTADIO PATOLÓGICO. ESTUDIO UNIVARIADO

		T1-T2	T3-T4	
Grado	G1-2 G3-G4	28 1	13 11	p = 0,0024
Afectación ganglionar	Si No	0 23	4 28	p = 0,049
Metástasis	Si No	3 27	4 18	p = 0,15
Morfología	Papilar Sesil	19 11	13 12	p = 0,28
Número	Único Múltiple	26 4	18 6	p = 0,22
Tipo	Urotelial Otro	30 0	20 5	p = 0,015
Tumor vesical concomitante	No Si	15 12	5A 13	p = 0,61

TABLA V

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA COMPARADA LOG RANK SEGÚN ESTADIOS

Estadio patológico	pT1	pT2
pT2	p = 0,727	
pT3	p = 0,003	p = 0,03

Los 5 tumores escamosos son pT3-pT4, sin embargo no tienen influencia en la supervivencia; sin duda por el pequeño número de casos (5/56). Algo similar se puede decir de los pacientes con ganglios positivos. Están directamente relacionados con el estadio (los 4 pacientes con afectación ganglionar son pT3-pT4), pero no tienen influencia en la supervivencia.

En el estudio multivariado (Tabla III), el único factor influyente de forma independiente es el estadio patológico. En la mayoría de los estudios multivariados^{7-9,14,18}, el grado sólo o con el estadio es el factor más influyente. Pocos¹², evidencian el estadio como factor aislado más influyente. En el presente estudio, el grado, que se relaciona significativamente con el estadio patológico (Tabla IV), tiene un carácter subsidiario y en el modelo de Cox cede su influencia al estadio.

No podemos comentar nada objetivo en relación con el tratamiento adyuvante en tumores avanzados. Se ha propuesto¹² radioterapia adyuvante para márgenes positivos. Sin embargo Graig et al.¹⁷, no pueden demostrar beneficio en la supervivencia de los pacientes T3 y T4 (supervivencia de 21% y 30% en 5 años respectivamente) tratados con radioterapia adyuvante, porque la recurrencia local es rara y los pacientes fallecen como consecuencia de metástasis a distancia.

REFERENCIAS

- NOCKS BN, HENEY NM, DALY JJ et al: Transitional cell carcinoma of renal pelvis. *Urology* 1982; **19**: 472-477.
- GITTES RF: Management of transitional cell carcinoma of the upper urinary track. Case for conservative local excision. *Urol Clin North Am* 1980; **7**: 559-568.
- CUMMINGS KB: Nephroureterectomy. Rationale in the management of transitional cell carcinoma of the upper urinary track. *Urol Clin North Am* 1980: 569-578.
- BABAIAN RJ, JOHNSON DE: Primary carcinoma of ureters. *Urology* 1983; **21**: 354-359.
- WAGLE DG, MOORE RH, MURPHY GP: Primary carcinoma of the renal pelvis. *Cancer* 1974; **33**: 1.642-1.648.
- WALLACE DMA, WALLACE DM, WHITFIELD HN et al: The late results of conservative surgery for upper urinary track urothelial carcinoma. *Br J Urol* 1981; **53**: 537-541.
- HUBEN RP, ASSAAD MM, MURPHY GP: Tumor grade and stage prognostic variables in upper track urothelial tumors. *Cancer* 1988; **62**: 2.016-2.020.
- MESSING EM, CATALONA W: Urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. Campbell, 7^a edición. Editorial Saunders: 2.383-2.410.
- BROOKS JD, MARSHALL FF: Transitional cell carcinoma of the upper urinary track. Principles and practice of Genitourinary Oncology 1997: 337-345.
- ANDERSTROM C, JOHANSSON SL, PETTERSSON S et al: *J Urol* 1989; **142**: 220-223.
- REITELMAN C, SAWCZUK IS, OLSSON CA et al: Pronostic variables in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and proximal ureter. *J Urol* 1987; **138**: 1.144-1.145.
- COZARD SC, DDS, MD, SMALLEY SR et al: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter. Patterns of failure. *Urology* 1995; **46**: 796-800.
- ZIEGELBAUM M, NOVICK AC, STREEM SB et al: Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1987; **138**: 1.146-1.149.

14. ARRIZABALAGA M, DIEZ JM, GARCÍA JI y cols: Carcinomas uroteriales del tracto urinario superior. Supervivencia y factores pronósticos. *Arch Esp Urol* 1998; **51**: 243-251.
15. MONCADA I, VERDÚ F, HERNÁNDEZ C y cols: Tumores primarios de uréter: Estudio clínico patológico de 18 casos. *Actas Urol Esp. Res com.* LV Congreso Nacional Urol 1990; 56.
16. DE CASTRO F, SÁNCHEZ, ROSELL y cols: Tumores de urotelio superior. Tratamiento radical y factores pronósticos. *Actas Urol Esp* 1990; **14**: 407.
17. CRAIG M, SEAN S, ROEHRBORN CG et al: Transitional cell carcinoma of upper urinary track. Patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J of Urol* 1998; **160**: 703-706.
18. RUIZ-CERDA JL, MORERA J, PONTONES JL y cols: Tumores del tracto urinario superior. Factores pronósticos de supervivencia. *Actas Urol Esp* 1993; **17**: 547-554.
19. HERRERO JA, GÓMIZ J, ORTÍN M y cols: Tumores del tracto urinario superior: Características, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Actas Urol Esp.* LXI Congreso Nac Urol 1996: 50.
20. GIL M, IBOR JF, GARCÍA F y cols: Tumores del urotelio superior. Estudio retrospectivo. *Actas Urol Esp* 1988; **12**: 432-438.
21. SALINAS A, HERNÁNDEZ I, SEGURA A y cols: Estudio de supervivencia en pacientes con carcinoma de urotelio superior. *Arch Esp Urol* 1995; **48**: 688-700.

Dr. J. Arocena García-Tapia
Departamento de Urología
Clínica Universitaria de Navarra
Apartado 4209
31080 Pamplona (Navarra)

(Trabajo recibido el 19 Noviembre 1998)