

# Experiencia de 17 años en el manejo y evolución del carcinoma urotelial en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”; un análisis de recurrencia

Shuck-Bello CE, Cantellano-Orozco M, Leos-Acosta CA, Andrade-Platas JD, Camarena-Reynoso HR, Vázquez-Ortega LS, Morales-Montor JG, Pacheco-Gahbler C, Mata-Miranda MP<sup>1</sup>, Parraguirre S<sup>2</sup>, Calderón-Ferro F



## ■ RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de urotelio representa el cuarto tumor maligno en hombres occidentales, presentándose de tres a cuatro veces más en hombres con una media de edad de 65-70 años. Se diagnostican 50,000 casos nuevos, con 100,000 muertes anuales a nivel mundial. En el 2000, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México reportó una tasa de mortalidad de 1.12 por cada 100,000 habitantes.

**Material y métodos:** Revisamos de manera retrolectiva los expedientes de todos los pacientes con cáncer de urotelio entre enero de 1990 a febrero de 2007. El análisis estadístico se llevó a cabo con medidas de tendencia central, dispersión y tablas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Analizamos 110 pacientes, cumpliendo criterios 70, 50 hombres y 20 mujeres, edad de 19-91 años, media 60. El factor de riesgo más importante fue tabaquismo con 50%, 97% se presentaron con hematuria. Encontramos 83% en vejiga, 17% en urotelio superior, de los cuales 63% fueron multicéntricos y 7% asociados a Ca *in situ*; 33% fueron Ta, 5% Tis, 36% T1, 13% T2, 7% T3, 6% T4, 56% tumores de alto grado, 38% bajo grado y 6% Ca *in situ*. El tratamiento principal fue RTUV en 36% seguido de RTUV + BCG 18%. Recurrieron 46%

## ■ ABSTRACT

**Introduction:** Urothelial cancer is the fourth most common malignant tumor in Western men. It is 3 to 4 times more frequent in men having a mean age of 65 to 70 years. Fifty thousand new cases and 100,000 deaths are registered each year worldwide. In Mexico in 2000 the Malignant Neoplasia Histopathologic Register (NMHR) reported a death rate of 1.12 per 100,000 inhabitants.

**Materials and methods:** The case records of all our hospital patients who had presented with urothelial cancer from January 1990 to February 2007 were reviewed. Statistical analysis was carried out by means of central tendency, dispersion and Kaplan-Meier tables.

**Results:** A total of 110 patients was analyzed. Fifty men and 20 women fit the study criteria and their mean age was 60 years (range from 19 to 91 years). The most important risk factor was smoking, a factor in 50% of patients. Ninety-seven percent of patients presented with hematuria. Eighty-three percent of cases presented with bladder cancer and 17% presented with cancer in the upper urothelium. Of those cases, 63% were multicentric and 7% were associated with carcinoma *in situ*. Thirty-three percent presented with stage Ta, 5% Tis, 36% T1, 13% T2, 7% T3 and 6% T4. Fifty-six percent of

División de Urología. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. México D.F.

1 Subdirección de Investigación. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. México D.F. 2 División de Anatomía Patológica. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. México D.F.

Correspondencia: División de Urología. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaría de Salud. Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F. Teléfono 4000 3044.

en promedio a 17 meses, progresaron 19.2% en promedio a 11.6 meses. La mejor sobrevida se presentó en tumores menores de 2 cm, bajo grado, no multicéntricos.

**Conclusiones:** La mayor frecuencia de recurrencia se presenta a los 24 meses y está asociada a tumores mayores de 2 cm de alto grado, multicéntricos, debido a la accesibilidad de la mitomicina C éste resultó ser un tratamiento con mayor sobrevida al compararla con BCG.

**Palabras clave:** urotelio, recurrencia, progresión.

**Abreviaturas:** RTUV: Resección Transuretral de Vejiga. BCG: Bacilo de Calmette-Guerin. Ca *in situ*: Carcinoma *in situ*.

patients presented with high-grade tumor, 38% with low grade and 6% *in situ*. Transurethral resection of the bladder (TURB) was the principal treatment for 36% of patients followed by TURB + Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in 18%. Mean recurrence was 46% at 17 months. Mean progression was 19.2% at 11.6 months. The best survival rate was in low-grade, non-multicentric tumors smaller than 2cm.

**Conclusions:** Greatest recurrence frequency was at 24 months and was associated with high-grade, multicentric tumors larger than 2 cm. There was a higher survival rate with mitomycin C treatment when compared with BCG.

**Key words:** Urothelial, Recurrence, Progression.

## ■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es una enfermedad heterogénea con historia natural variable que depende principalmente del tamaño e invasión tumoral, así como del grado de diferenciación de la neoplasia. Aproximadamente 90 a 95% de los tumores malignos de la vejiga son carcinomas uroteliales (CU), 5 a 10% restante se refiere a tumores mesenquimatosos y epiteliales (adenocarcinoma, carcinoma neuroendocrino, sarcomatoide, linfoepitelioma, micropapilar, microcístico y plasmocitoide).<sup>1</sup>

Representa el cuarto tumor maligno en hombres occidentales, después del cáncer de próstata, pulmón y colon. En Europa y Estados Unidos, representa 5 a 10% de todas las neoplasias malignas, con un riesgo de presentar cáncer en menores de 75 años de 2 a 4% en hombres y 0.5 a 1% en mujeres.<sup>1,2</sup>

Se presenta 3 a 4 veces más en hombres que en mujeres con una media de edad de 65 a 70 años. Se diagnostican aproximadamente 50,000 casos nuevos, con 100,000 muertes anuales a nivel mundial.<sup>1</sup>

En 1997 representó el octavo lugar dentro de todas las neoplasias en México, siendo el quinto lugar en hombres (2.4% de todos los cánceres) y el décimo octavo en mujeres (1.1%). En el 2000, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México reportó una tasa de mortalidad de 1.12 por cada 100,000 habitantes.<sup>3-5</sup>

Dentro de los factores de riesgo reportados existen: tabaquismo, exposición a sustancias como β-naftilamina, 4-aminobifenil y benzinas principalmente en pacientes empleados en la industria textil o llantera, ortotoluidina (usada en pesticidas, químicos plásticos y medicinas), formaldehído, asbestos, solventes, infecciones de vías urinarias de repetición asociadas a litiasis, ciclofosfamida, radioterapia, esquistosomiasis, tintes de pelo, herencia.

Se clasifica de acuerdo con el grado de diferenciación en alto y bajo grado, siendo el de alto grado el más asociado a recurrencia y progresión de la enfermedad. Dentro de los factores de progresión más importantes tenemos: grado histológico, estadio (invasión a pared vesical), permeación vascular, linfática y asociación a cáncer *in situ*, P53 y multicentricidad con un índice aproximado de 15 a 70%, sin embargo, en la mayoría de los casos permanece superficial (75 a 93%).<sup>1,4-6</sup>

Puede presentarse en pelvis renal, uretero o vejiga, dada la exposición al carcinógeno en la orina, suele presentarse en forma multicéntrica y migrar a otros sitios del urotelio.

El tratamiento mediante la resección endoscópica sola o con quimioterapia o inmunoterapia intravesical tiene una tasa de sobrevida libre de progresión a cinco años de 75 a 95%. Sin embargo, debido a que hasta 50% de estos pacientes puede presentar recurrencia es muy

importante la vigilancia y el monitoreo continuo, predominantemente en los primeros dos años siendo en este periodo la mayor frecuencia de recurrencia.<sup>1,2</sup>

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de uroelio en el periodo comprendido entre enero de 1990 a febrero de 2007 que fueron tratados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" institución de segundo nivel localizada en México, Distrito Federal. Los *criterios de inclusión* fueron: ambos sexos, cualquier edad, diagnóstico de cáncer urotelial confirmado por histopatología, expediente completo. *Criterios de exclusión:* pacientes con enfermedad avanzada que requerían manejo paliativo, quimioterapia o radioterapia de salvamento y con expediente incompleto. Para el análisis estadístico se usaron medidas de tendencia central y dispersión, proporciones o porcentajes, análisis de sobrevida y tablas de Kaplan-Meier.

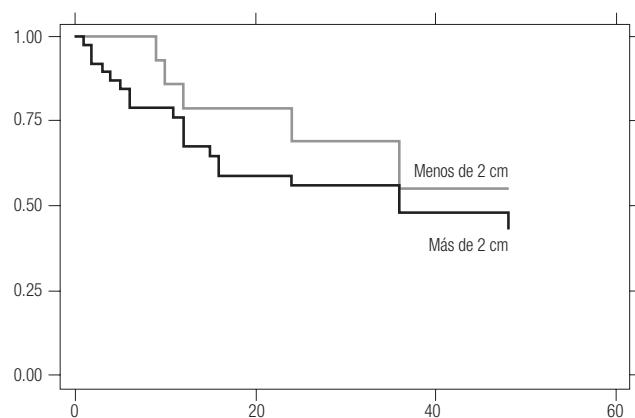
## ■ RESULTADOS

Se encontraron un total de 110 pacientes de los cuales 70 cumplieron criterios de inclusión, 50 hombres, 20 mujeres, con edad de 19 a 91 años, con media de 60 años. Los factores de riesgo: tabaquismo se presentó en 50%, exposición a químicos 4% y 46% sin antecedentes. La sintomatología principal fue hematuria en 68 pacientes (97.1%) de los cuales sólo hematuria 66%, sintomatología irritativa obstructiva baja 25%, dolor lumbar 6% y masa abdominal 3%. En cuanto a su localización: se presentó en vejiga en 58 pacientes (83%), uroelio superior 12 (17%), hubo multicentricidad en 44 (63%), y en 5 (7%) se asociaron a Ca *in situ*.

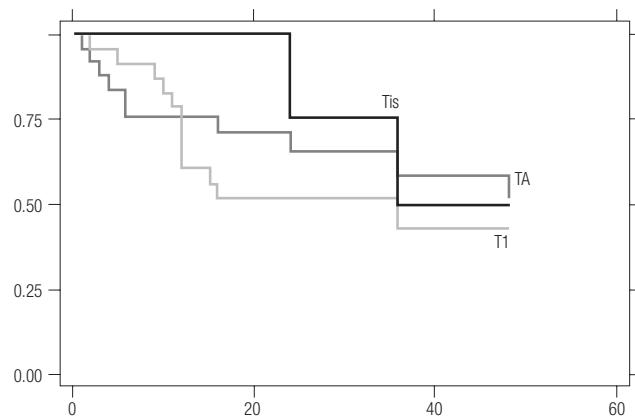
De acuerdo con el estadio tumoral 33% fueron Ta, 5% Tis, 36% T1, 13% T2, 7% T3, 6% T4, 56% tumores de alto grado, 38% bajo grado y 6% Ca *in situ*. El tratamiento establecido a los diferentes tumores fue RTUV 36%, RTUV + BCG 18%, RTUV + mitomicina C 16%, RTUV + quimioterapia 14%, radioterapia 4%, cistectomía radical 6% y nefroureterectomía 6%.

Se presentaron recurrencias en 24 pacientes (46%), de los cuales 10 fueron Ta, dos Tis y 12 T1, el promedio de recurrencia fue 17 meses; 17 pacientes presentaron un solo evento de recurrencia, tres segunda recurrencia y cuatro una tercera recurrencia, 10 casos progresaron (19.2%) con un promedio de 11.6 meses, de los cuales uno Tis, tres Ta y seis T1; cinco recibieron mitomicina C, dos BCG, dos nefroureterectomía y un cistectomía radical.

En el análisis de sobrevida no encontramos diferencias en sexo (hombres 45%, mujeres 45%). Los pacientes con tumores mayores de 2 cm tuvieron menor



**Figura 1.** Sobrevida sin recurrencia por tamaño tumoral a 48 meses.

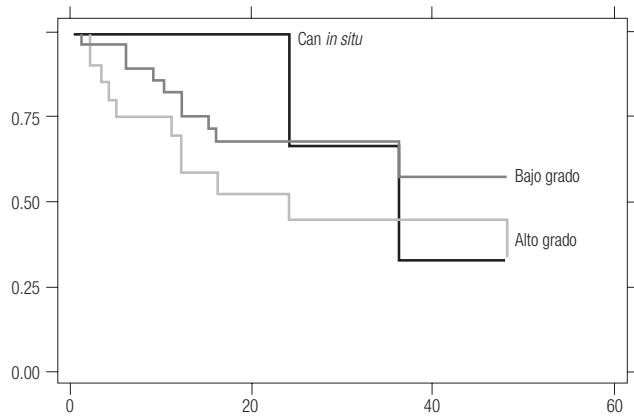


**Figura 2.** Sobrevida sin recurrencia por estadio tumoral a 48 meses.

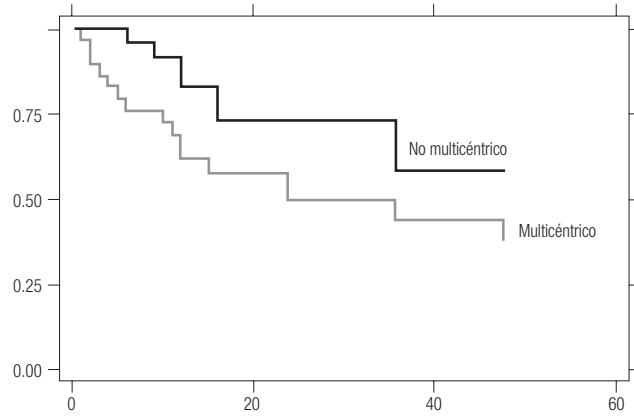
sobrevida para recurrencia (43% vs. 55%) a los 48 meses (**figura 1**). En cuanto a estadio tumoral no encontramos diferencias en recurrencia a 48 meses con sobrevida de Ta 51%, Tis 50% y T1 42% (**figura 2**). De acuerdo con el grado de diferenciación hubo una tendencia a mejor sobrevida en tumores de bajo grado con 57% a 48 meses respecto a tumores de bajo grado y Ca *in situ* (33% ambos) (**figura 3**). Al combinar estadio tumoral con grado de diferenciación la mejor sobrevida correspondió a tumores superficiales de bajo grado (66%) al contrario de tumores superficiales de alto grado (20%) ambos a 48 meses (**figura 4**).

La diferencia más importante se presentó al comparar tumores multicéntricos con no multicéntricos 37% vs. 58%, respectivamente a 48 meses ( $p = 0.095$ ) (**figura 5**).

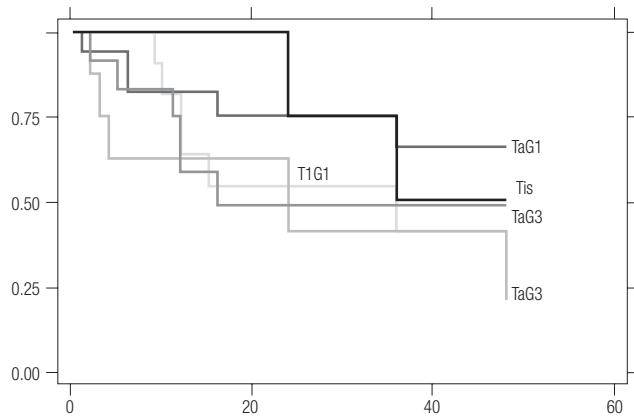
Al comparar los tipos de tratamiento, el grupo de vigilancia tuvo una sobrevida sin recurrencia de 69%, BCG 27% y mitomicina C 39% a 48 meses (**figura 6**).



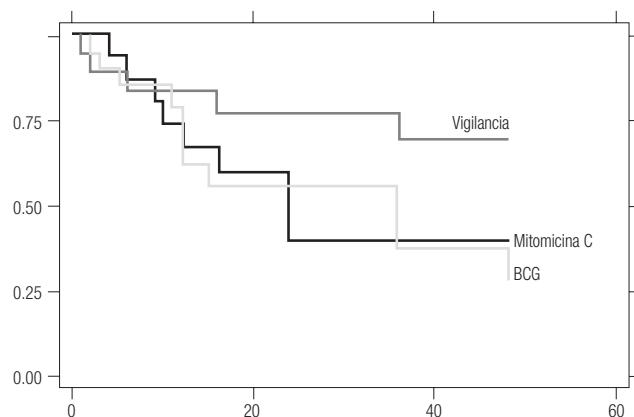
**Figura 3.** Sobrevida sin recurrencia por grado de diferenciación a 48 meses.



**Figura 5.** Sobrevida sin recurrencia por multicentricidad a 48 meses.



**Figura 4.** Sobrevida sin recurrencia por estadio y diferenciación a 48 meses.



**Figura 6.** Sobrevida sin recurrencia por tratamiento a 48 meses.

## ■ DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos una mayor frecuencia de cáncer de urotelio en hombres similar a los reportados en la literatura mundial, sin embargo, esto no se reflejó en la frecuencia de recurrencias, en la que la sobrevida en ambos grupos para recurrencia a 48 meses fue de 45%. La media de edad de 60 años fue similar a la reportada mundialmente. Se tuvo predominio en hematuria como síntoma principal. El antecedente más importante es el tabaquismo. El método auxiliar diagnóstico más útil fue la cistoscopia.

A pesar de lo actualmente publicado de mayor frecuencia en tumores superficiales en nuestro estudio

tuvimos una mayor presencia de tumores T1 (36%) en comparación con los Ta (33%), al igual que el grado de diferenciación con 56% de frecuencia, lo que contrasta con los tumores de bajo grado, 38% contrario a lo reportado en la literatura mundial.

Al analizar el resto de las variables con respecto a recurrencia, ésta se presentó en 46% de los pacientes con predominio en tumores T1 con un promedio de 17 meses, de estos 17 pacientes presentaron sólo una recurrencia, tres una segunda siendo tumores superficiales de alto grado en un caso y T1 de bajo grado en otros. Cuatro pacientes tuvieron una tercera recurrencia las cuales se presentaron tanto en tumores superficiales y profundos de alto y bajo grado.

La tendencia a mayor sobrevida de acuerdo con el tamaño tumoral se presentó en menores de 2 cm con 55% a 48 meses, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, al analizar la curva es claro que al analizar los primeros 24 meses hay diferencias importantes respecto a recurrencia, siendo éste el periodo de mayor frecuencia.

De acuerdo con el estadio clínico no hubo diferencias importantes en los grupos (Ta, Tis y T1) esto, creemos que se debe a la cantidad de pacientes, sin embargo, es claro que a los 24 meses se tuvo una mayor sobrevida en tumores Ta.

Al analizar la diferenciación tumoral respecto a la recurrencia, hay a los 24 meses una diferencia en el comportamiento entre tumores de bajo y alto grado. A los 48 meses se tuvo recurrencia de 57% vs. 33%, respectivamente.

Uno de los datos importantes fue la diferencia en comportamiento de los tumores Ta cuando se compararon junto con el grado de diferenciación al reportar una sobrevida de 66% para los de bajo grado vs. 20% de alto grado. Ésta es una tendencia importante y consideramos tiene su origen en que algunos pacientes no aceptaron tratamiento adyuvante o éste no fue completo debido a la falta de disponibilidad del bacilo de Calmette-Guerin para tratamiento adyuvante. Creemos que muy probablemente esto haya resultado en alta recurrencia para este grupo.

Esto contrasta de manera importante con lo reportado por Han *et al.* en un metaanálisis de 176 estudios con BCG sólo comparado con BCG más quimioterapia en el que no se encontró diferencias significativas, sin embargo, lo reportaron como un tratamiento efectivo en prevenir recurrencias de carcinoma urotelial.

El dato más importante en nuestro estudio fue la diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sobrevida sin recurrencia de los tumores multicéntricos sobre los no multicéntricos de 58% vs. 37% respectivamente, lo cual está claramente establecido como un factor de alta recurrencia y progresión, ya que éstos fueron multicéntricos en 60%.

Consideramos que es muy importante evaluar pacientes con esta patología e identificar tales factores para predecir su comportamiento. Es importante además la adyuvancia en el caso de tumores de alto grado y profundos, ya sea con BCG o mitomicina C.

Consideramos necesaria la evaluación de un mayor grupo de pacientes para poder establecer diferencias estadísticamente significativas.

## ■ CONCLUSIONES

El cáncer de urotelio es una patología con alta recurrencia en los primeros 24 meses. Existe una tendencia importante a mayor sobrevida en casos de tumores menores de 2 cm. Los tumores de bajo grado presentan una mayor sobrevida sin recurrencia no habiendo diferencias importantes en tumores de alto grado y Ca *in situ*. Debido al tamaño de la muestra no encontramos diferencias significativas en sobrevida sin recurrencia de acuerdo con el estadio, sin embargo, existe mayor sobrevida en tumores Ta.

Respecto a estadios y diferenciación observamos mayor sobrevida en TaG1 con peor pronóstico en tumores TaG3, sin diferencias importantes en el resto de los grupos. Los pacientes con tumores multicéntricos presentan una mayor tasa de recurrencia siendo ésta estadísticamente significativa. Los pacientes del grupo de vigilancia tuvieron mayor sobrevida en cuanto a recurrencia, con peor pronóstico en el grupo de BCG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasm: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523-5.
2. Canfield SE, Dinney CP, Droller MJ. Surveillance and management of recurrence for upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 2003;30:791-802.
3. Maldonado VR. Carcinoma invasor de células transicionales de vejiga. *Rev Mex Urol* 2002;62(3):118-121.
4. Valad MR. Carcinoma superficial de células transicionales de vejiga. *Rev Mex Urol* 2001;61(4):198-204.
5. Charbit L, Gendreau MC, Mee S, Cukier J. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol* 1991;146:1243-6.
6. Morales MG. P53 recurrencia y progresión en cáncer de vejiga. *Rev Mex Urol* 2005;65(3):183-191.