



---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN "

**CARCINOMA UROTELIAL DE TRACTO URINARIO SUPERIOR:  
ANALISIS DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PATOLOGICAS E  
INMUNOHISTOQUÍMICA COMO FACTORES PRONOSTICOS**

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA**

PRESENTA

**FRANCISCO ANDREI AGUILAR MAGAÑA**



ASESOR DE TESIS:

**DR. BRAULIO MARTINEZ BENITEZ**

**MEXICO D.F.**

**Agosto 2008**



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.

## **Agradecimientos**

Agradezco a mis tutores Braulio Martínez, Julián Arista por haberme guiado por este camino de la patología a mis maestros Arturo Ángeles, Carmen Lome, Edgardo Reyes que a lo largo de mi estancia en este magnifico lugar me enseñaron no solo las cosas importantes de la materia sino también cosas importantes para la vida cotidiana.

Agradezco a mis padres que siempre confiaron en mi y me apoyaron siempre

## Índice

1.- Introducción	5
2.- Justificación	11
3.- Objetivos	12
• Generales	12
• Específicos	12
4.- Hipótesis	12
5.- Material y métodos	13
• Inmunohistoquímica	15
• Análisis estadístico	16
6.- Resultados	17
7.- Discusión	19
8.- Bibliografía	21
9.- Cuadros	24
10.- Figuras	38

## Introducción

El carcinoma urotelial de tracto urinario superior (CUTUS) es aquel que se origina en el epitelio transicional que reviste desde la pelvis renal hasta la inserción del uréter con la vejiga. Es una neoplasia que corresponde entre 2 y 8 % de los carcinomas uroteliales. Múltiples estudios reportan que entre 5 y 8 % de las neoplasias malignas renales se originan en la pelvis renal y más de 90 % de estas corresponde a carcinomas uroteliales. La presentación de esta neoplasia ocurre sexta y octava década de la vida, principalmente en hombres y con algunos riesgos ambientales y ocupacionales identificados.<sup>1,4,6,8</sup>

Estas neoplasias generalmente son multicéntricas<sup>4</sup> y se pueden diseminar por vía transepitelial (pagetoide) o en forma discontinua (Figura 1) dejando fragmentos de uréter sin lesión y continuar la lesión en una porción mas inferior o diseminarse hacia los conductos colectores renales dificultando en ocasiones su diagnóstico morfológico por lo que se puede recurrir a técnicas de inmunohistoquímica para su identificación y adecuada clasificación.<sup>5,8,15,16,20,21,22</sup>

Actualmente la clasificación histológica mas utilizada, comparte patrones morfológicos con el carcinoma urotelial de la vejiga que fue propuesta por la organización mundial de la salud (OMS) y la sociedad internacional de patología urológica (OMS/ISUP) en 2004, la cual clasifica neoplasias benignas y malignas derivadas de este tipo de epitelio (Cuadro 1).

Los carcinomas uroteliales se dividen en dos categorías: alto y bajo grado (Figuras 1, 2). En los carcinomas bajo grado histológico se identifican núcleos redondos con nucleolo pequeño, citoplasma escaso eosinofilo y frecuentemente tienen patrón papilar. Los carcinomas de alto grado presentan hipercromasia nuclear, núcleos multilobulados, nucleolomegalia, citoplasma escaso, anaplasia, mitosis frecuentes y necrosis.

La invasión por células tumorales a la lamina propia, generalmente inducen reacción estromal desmoplásica que simulan un componente fusocelular conocido como respuesta pseudosarcomatosa (Figura 1). Esta respuesta a la invasión de la lámina propia también puede generar artificios de retracción simulando invasión vascular.

El carcinoma urotelial tanto de vejiga como de tracto urinario superior puede tener cambios morfológicos divergentes. La más común es la diferenciación epidermoide (Figura 3), seguida por la glandular (Figura 4) y células pequeñas la cual confiere un peor factor pronostico. Por otro lado existen variantes histológicas o arquitecturales como la variante anidada, una entidad histológica poco frecuente con menos de 50 casos reportados en la literatura mundial, con peor pronóstico y supervivencia que varia de 4 a 40 meses después del diagnóstico. La variante microquística y micropapilar, además de las variantes tipo linfocitoma y variante plasmocitoide están descritas la sacomatoide (figura 5), células gigantes, células claras y células lipídicas, las cuales son poco frecuentes (cuadro 1).

En estos estudios para evaluar factores pronósticos, el estadio clínico y la invasión vascular han demostrado ser estadísticamente significativos, además de la expresión o pérdida de algunos marcadores detectados por inmunohistoquímica tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ciclooxigenasa II (COX II), uroplaquina III y c-Kit , entre otros.  
5,8,15,16,20,21,22

### **La clasificación pTNM**

En 2002, Sobin y Wittekind, realizaron la clasificación pTNM junto con la United Internacional Cancer Comitee (UICC), actualmente la mas usada por urólogos oncólogos y patólogos, para valorar el nivel de infiltración del carcinoma, ganglios linfáticos afectados con metástasis y presencia o no de metástasis a distancia para una clasificación clínica-patológica del estadio de la neoplasia, siendo el estadiaje patológico el factor independiente mas importante, para la evaluación pronostica y terapéutica (cuadro 2).

### **Clasificación histológica WHO/ISUP 2004**

Históricamente la primera clasificación para este tipo de carcinomas de la organización mundial de la salud se describió en 1973, en la cual se contemplaban 3 categorías según el grado nuclear. Actualmente la clasificación mas reciente OMS 2004 realizada en conjunto con la ISUP, contempla 2 categorías alto y bajo grado. Después de que se propuso la nueva clasificación se reevaluaron y clasificaron con la nueva escala de gradificación nuclear los carcinomas uroteliales de bajo grado correspondían a grado 1, los de alto grado a grado 3, el problema diagnóstico se encontraba en los de grado

intermedio 75% de estos se reclasificaron como alto grado y solo una tercera parte se reclasificaron como de bajo grado, lo que tiene un factor pronóstico y terapéutico diferente.<sup>8,9,11,12</sup>. Por otro lado las ventajas de utilizar una clasificación de 2 escalas como la actual es disminuir la variabilidad inter e intra observador

### **Otros marcadores pronósticos**

El carcinoma urotelial de tracto urinario superior se diagnostica en estadios mas avanzados si se compara con los carcinomas de células uroteliales de vejiga, las muertes por la enfermedad y diferencias en la histología en las diferentes localizaciones por lo que se han buscado nuevos marcadores pronósticos para no sub o sobretratar a pacientes.

Recientemente se han estudiado marcadores para identificar otros factores pronósticos, como marcadores de inmunohistoquímica. Uno de los mas estudiados es el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

5,8,15,16,20,21,22

#### *Receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*

La familia de receptores erbB se expresa en tejido epitelial, mesenquimatoso y de origen neuronal, en donde tienen papeles de importantes procesos de desarrollo embrionario, proliferación y diferenciación<sup>22</sup>. La familia erbB consiste de cuatro receptores transmembranales: receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, c-erbB1 o HER1), erbB2 (HER2 o Neu), erbB3 (HER3) y erbB4 (HER4). El EGFR es un aglicoproteína de 170-kDa y es

miembro de la familia de receptores tirosinacinasasa (RTK). Este contiene un dominio extracelular de unión al ligando, una región transmembranal única y dominio intracelular con un extremo C-terminal con múltiples sitios de fosforilación<sup>22-23</sup>. Los ligandos que activan al EGFR incluyen al factor de crecimiento epidérmico (EGF) el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento tipo EGF de unión a heparina (HB-EGF), anfirregulina (AR) y betacellulina (BTC)<sup>24-25</sup>. Las diversas respuestas celulares que se producen a causa de la activación de EGFR depende de su mayoría del liando que se la une, de modo tal que para activar proliferación celular, los ligandos encargados de producir dicha respuesta son EGF, TGF- $\alpha$ , AR, y BTC.

El EGF-R induce proliferación celular en diferentes tejidos, y evidencias experimentales sugieren que puede inactivar el complejo E-cadherina/catenina en células neoplásicas al fosforilar  $\beta$ - o  $\gamma$ -cateninas y modular la aparición de un fenotipo más agresivo en las células neoplásicas. Diferentes métodos han demostrado que el adenocarcinoma gástrico expresa EGFR<sup>24</sup>. El incremento de la expresión de EGFR y la pérdida de E-catenina se ha implicado en el desarrollo y progresión de numerosas neoplasias<sup>24,26</sup>. Sin embargo, aún no está completamente comprendido el significado biológico de estos hallazgos.

Recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales (cetuximab), capaces de bloquear al EGFR en neoplasias con sobreexpresión de este receptor. De la misma manera, algunos fármacos como gefitinib y erlotinib bloquean la vía de señalización intracelular y así, sus efectos a nivel transcripcional<sup>25</sup>.

El EGFR es un factor homólogo de la familia erbB2 a la cual pertenecen muchos otros receptores como HER-2, y pertenecen a una familia homóloga de receptores transmembrana homólogos con un dominio de ligando extracelular.

Se ha demostrado amplificación de este tipo receptores en una gran variedad de carcinomas con blancos terapéuticos que hoy en día se han convertido en la terapia adyuvante de primera línea, así como en el carcinoma de mama se encuentra amplificado el receptor HER-2 y se han creado blancos terapéuticos como el trastuzumab. Se ha demostrado la amplificación del EGFR en el carcinoma urotelial de tracto urinario superior<sup>16</sup>.

La expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa un blanco terapéutico dirigido, no solo en el carcinoma urotelial si no en una gran variedad de neoplasias epiteliales<sup>16</sup>, el gefitinb es una molécula pequeña inhibidora del receptor de crecimiento epidérmico aprobado en el 2003 por la FDA (food and drugs administration) para el tratamiento de carcinoma de células no pequeñas de pulmón y actualmente se realizan estudios con resultados promisorios para el tratamiento del carcinoma urotelial de tracto urinario superior. Actualmente se realizan estudios con este inhibidor para el tratamiento de neoplasias epiteliales de vejiga y otras localizaciones.

## **JUSTIFICACION**

Es poca la información hasta el momento acerca de este tipo de neoplasias, debido a su baja frecuencia. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” se han identificado 37 casos en el periodo de enero de 1983 a diciembre de 2007.

El seguimiento clínico es muy importante para poder establecer factores pronósticos, de recurrencia, por lo que es difícil establecer si existen diferencias en cuanto a su localización, y para los diferentes tratamientos según las diferencias de la neoplasia, sea en la pelvis renal o en el uréter.

Debido a que la histología en ambas localizaciones es diferente, algunos autores proponen que los tumores que se localizan en la pelvis renal son menos agresivos, esto debido a que el riñón adyacente puede servir como barrera mecánica y dificulta las metástasis a otros órganos, por otra parte, la invasión vascular es un factor pronostico adverso que aumenta la tasa de recurrencias y disminuye con esto la sobrevida. En la pelvis renal la vasculatura es mínima, comparada con la de los uréteres por lo que se propone que en esta localización las recurrencias tienden a ser mayores y el tratamiento debería ser mas agresivo con disección ganglionar extensa.

Además es necesario explorar factores pronósticos y para fines de tratamiento descritos en otro tipo de neoplásias epiteliales como el EGFR.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la frecuencia, características clínico-patológicas y factores pronósticos del carcinoma urotelial de tracto urinario superior en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre 1983 y 2007.
- Determinar factores de riesgo en carcinoma urotelial de tracto urinario superior en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre 1983 y 2007.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Identificar factores pronósticos para recurrencia y muerte en pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario superior en el INCMNSZ.
- Evaluar la utilidad de EGFR como factor de mal pronóstico para recurrencia y muerte en pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario superior en el INCMNSZ.

## **HIPOTESIS**

Debido a que se ha evaluado la expresión de EGFR en diversas neoplasias epiteliales como factor de mal pronóstico cuando esta sobreexpresado.

Al evaluar si los carcinomas uroteliales de tracto urinario superior expresan este receptor, siendo así compararlo con las características clínico-patológicas, recurrencia y muerte como factor de mal pronóstico en este tipo de neoplasia.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisó el archivo del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran" entre el periodo enero de 1983 a diciembre de 2007 en busca de carcinomas urotelial de tracto urinario superior. Se revisaron los expedientes clínicos y las laminillas con tinción de hematoxilina y eosina (HyE), en busca de los siguientes parámetros clínicos y patológicos, para lo cual se realizo hoja de captura con los siguientes parámetros:

- Género (hombre \_\_\_/mujer \_\_\_)
- Edad (\_\_\_años)
- Seguimiento (\_\_\_meses)
- Recurrencia (si\_\_\_, no\_\_\_)
- Meses después de la recurrencia (\_\_\_)
- Muerte a causa de la enfermedad (si\_\_\_, no\_\_\_)
- Meses después de la enfermedad (\_\_\_)
- Estadio clínico (T\_\_\_, N\_\_\_, M\_\_\_)
- Grado histológico (WHO/ISUP 2004) (Bajo grado\_\_\_, Alto grado\_\_\_)
- Localización (pelvis renal\_\_\_, uréter\_\_\_, ambos\_\_\_)
- Tamaño del tumor (<4\_\_\_/>4cm\_\_\_)
- Invasión del tumor (pT) (Tis\_\_\_, T1\_\_\_, T2\_\_\_, T3\_\_\_, T4\_\_\_)
- Invasión vascular (presente\_\_\_, ausente \_\_\_)
- Invasión linfática (presente \_\_\_, ausente \_\_\_)
- Bordes quirúrgicos (positivo \_\_\_, negativo \_\_\_)
- Numero de ganglios linfáticos resecaados (\_\_\_)

- Numero de ganglios linfáticos con metástasis (\_\_\_)

De las laminillas seleccionadas de cada caso que se utilizaron las áreas del tumor de mayor grado histológico, se obtuvieron los bloques de parafina para la realización de micro-arreglo de tejido (TMA), en las áreas seleccionadas se extrajo el tejido manualmente usando técnica por sacabocados para lo cual se utilizó el instrumento para toma de biopsia de piel Biopunch de 3.0mm de la marca Fray Products.

Inmediatamente después de la extracción del tejido, todos los casos fueron colocados en un bloque de parafina sólida y se realizó el mapa de los casos anexo.

Una vez obtenidos los bloques del micro-arreglo de tejidos se realizaron cortes de 4 micras con tejidos con controles positivos y negativos. Estos se colocaron en laminillas previamente cargadas positivamente en las cuales posteriormente se realizó técnica de inmunohistoquímica para EGFR con valoración de la intensidad de la reacción (0, 1+, 2+, 3+) se tomó como valor negativo (0, 1+) y positivo (2+, 3+) (Figura 8).

## **INMUNOHISTOQUIMICA PARA EGFR**

Una vez obtenidas las laminillas, se desparafinaron con calor a 45°C por 30 minutos e hidratan con alcoholes a diferentes diluciones hasta buffer PBS 1x. La recuperación antigénica se realizó con calor (heat retrieval antigen HRA) en olla de presión por 20 minutos, en EDTA 0.1 M a pH alto, se dejaron enfriar las laminillas por 20 minutos, se retiraron las laminillas y lavar con PBS twin. Se bloqueó la peroxidasa endógena con peróxido de oxígeno al 6% y metanol a 3% por 10 minutos.

Posteriormente se añadió anticuerpo primario, se empleó el anticuerpo EGFR a dilución 1:100 clona EGFR1 (Dako) en cámara húmeda y se dejó incubar por 30min a temperatura ambiente para posteriormente usar el sistema de detección ABC (avidin-biotina-cromógeno) y valorar su expresión bajo microscopio convencional de luz.

Para la valoración de la expresión de EGFR se valoró por dos patólogos con escala semicuantitativa considerándose la reacción negativa si ninguna de las células expresaban los anticuerpos, 1+ si las células expresaban de 5-24%, 2+ con la expresión de 25-49% y 3+ si las células del tejido analizado se consideraba que expresaban más del 50%.

Así mismo se valoró la intensidad de la reacción (+) si esta fue leve, (++) moderada y (+++) intensa. Para el análisis estadístico se consideró como negativo (0,+) y positivo como (++,+++).

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se evaluó la correlación entre las variables clínicas y patológicas con la expresión de EGFR usando la prueba de  $X^2$ , la prueba exacta de Fisher o la prueba U Mann-Whitney. La supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia libre de muerte se evaluó con curvas de Kaplan-Meier comparada con la prueba de Log Rank. Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los valores se consideraron estadísticamente significativos con valores de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En los archivos se encontraron 32 casos completos con bloques de parafina y seguimiento clínico, además de 5 casos solo con laminillas teñidas con HE y seguimiento clínico. Las características clínicas y patológicas se resumen en cuadro 3.

De los carcinomas uroteliales de tracto urinario superior examinados, la relación hombre-mujer fue 1 - 0.5.

Treinta (81.0%) de ellos se localizaron en pelvis renal, 5 (13.5%) se encontraron en ambas localizaciones al momento del diagnóstico y se encontraron solo 2 (5.5%) solo confinados al uréter.

En cuanto a la evaluación de pTNM, la infiltración del tumor primario (T) se encontró 9 pacientes en T1 (25%) (Figura 6), 5 en T2 (15%) (Figura 7), 7 en T3 (20%) (Figura 8) y 14 en (40%) T4 (figura 9). Las metástasis ganglionares se identificaron en 4 (12.5%) y 28 pacientes sin metástasis (87.5%), los cuales 2 casos correspondieron a T4, 1 caso a T3 y 1 caso a T2.

En cuanto al tamaño del tumor iban desde 0.2-13.9cm, los que tenían mayor tamaño se asociaron a mayor recurrencias, mas metástasis ganglionares y a distancia con disminución importante de la sobrevida además de un grado histológico de alto grado con invasión a través del riñón.

En el análisis de asociación entre la expresión de EGFR y características clínicas y patológicas resultó estadísticamente significativo el estadio clínico ( $p=0.034$ ), grado histológico ( $p=0.043$ ) y muerte ( $p=0.046$ ) (cuadro 4) (Figura 9).

En el análisis de supervivencia libre de recurrencia, las variables independientes que resultaron estadísticamente significativas correspondieron al estadio clínico ( $p=0.001$ ) (Cuadro 7), el tumor primario pT ( $p=0.024$ ), metástasis a ganglios linfáticos ( $p=0.029$ ) y las metástasis a distancia ( $p=0.003$ ). Y las variables independientes patológicas estadísticamente significativas resultó el grado histológico ( $p=0.010$ ) (Cuadro 5-8).

En el análisis de supervivencia libre de muerte, las variables independientes estadísticamente significativas fueron el estadio clínico ( $p<0.001$ )(Cuadro10), el grado de infiltración del tumor primario ( $p=0.014$ ), las metástasis a distancia ( $p=0.002$ ), grado histológico ( $p=0.044$ ) (Cuadro 11) y la expresión de EGFR (Cuadros 6-12). El análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox con el método enter el estadio clínico mostró tendencia a la significancia ( $p=0.063$ ) y con el método forward el estadio fue la variable mas significativa ( $p=0.019$ ) (cuadro 7).

## DISCUSION

La frecuencia del carcinoma urotelial de tracto urinario superior es baja<sup>1,4,6,8,9,19</sup> En 25 años se identificaron 37 casos. El carcinoma urotelial de tracto urinario superior más frecuente en pelvis renal. La histología es diferente hasta ahora la forma de estadiar los carcinomas de tracto urinario superior es diferente que los carcinomas uroteliales de vejiga, diversos grupos de trabajo han propuesto una nueva clasificación de estadije (pTNM) para carcinomas uroteliales de pelvis y de uréter<sup>18,19</sup>

Debido al mayor numero de recurrencia, metástasis y muerte en los carcinomas localizados en uréter, se han propuesto diferencia en el tratamiento para estos tipos de neoplasias.<sup>3,6,9,10,11</sup>

Hasta ahora los factores pronósticos en análisis uni y multivariados no han tenido mucho impacto, el factor pronostico individual mas fuerte es el grado de infiltración del tumor primario. Durante mucho tiempo se pensó que el grado histológico era el factor pronostico mas fuerte, ahora sabemos que no es así, sin embargo también se puede afirmar que correlaciona con el grado de infiltración, es decir generalmente tumores con un grado de infiltración mas profundo presentan grado histológico alto, mientras que los tumores primarios con poca infiltración son de grado bajo.

Los factores pronósticos de inmunohistoquímica han demostrado en otras series una sólida evidencia incluso con propósitos de tratamiento dirigido, en nuestra serie la expresión de EGFR se presentó en las neoplasias con

mayor infiltración, mayor grado histológico y menor sobrevida, resultando en el análisis univariado con una significancia estadística razonable, sin embargo se necesitan mas casos con su respectivo seguimiento clínico e inmunohistoquímico, para poder validar estos resultados.

En conclusión, el estadio clínico-patológico es el factor pronóstico mas importante para la recurrencia y muerte en pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario superior. Adicionalmente la expresión de EGFR es un factor de mal pronóstico para muerte en pacientes con carcinoma urotelial de trato urinario superior.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Enver MK, Millar PD, Chinegwundoh FI. Upper tract surveillance in primary bladder cancer follow-up. *BJU International* 2004; 94:790-792
- 2.- Wu WJ, Liu LT, Huang CN, Huang H, Huang CL, Chang LL. The clinical implication of telomerase activity in upper tract urothelial cancer and washings. *BJU international* 2000; 86:213-219
- 3.- Nishino Y, Yamamoto N, Komeda H. Bacillus Calmette-Guérin instillation treatment for carcinoma *in situ* of the upper urinary tract. *BJU international* 2000;86:799-801
- 4.- Miyake H, Hara I, Arakawa S. A clinicopathological study of bladder cancer associated with upper urinary tract cancer. *BJU international* 2000;85:37-41
- 5.- Ohtsuka Y, Kawakami S, Fujii Y. Loss of uroplakin III expresión is asociated whith a poor prognosis in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU International* 2006;97:1322-1326
- 6.- Sved PD, Gomez P, Nieder AM. Upper urinary tumor alter radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *BJU international* 2004;94: 785-789
- 7.- Zigeuner R, Ratschek M, Langner C. Kit (CD117) immunoreactivity is rare in renal cell and upper urinary tract transitional cell carcinomas. *BJU International* 2005;95:315-318
- 8.- Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract *BJU International* 2005;95:791-793

- 9.- Racioppi M, D'Addessi A, Alcini A. Clinical review of 100 consecutive surgically treated patient with upper urinary tract transitional tumor. *British Journal of Urology* 1997;80:707-711
- 10.- Okubo K, Ichioka K, Terada N. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long term follow-up and natural course in case of failure *BJU International* 2001;88:343-347
- 11.- Miyake H, Hara I, Gojhi K. The significance of lymphadenectomy in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Br J Urol* 1998;82:494-498
- 12.- Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T. Bladder tumor development alter urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumor location. *BJU International* 2006;98:1191-1196.
- 13.- Kamai T, Kawakami S, Koga F. RhoA is associated with invasion and lymph node metastasis in upper urinary tract cancer *BJU International* 2003;91:234-238
- 14.- Terakawa T, Miyake H, Muramaki M. Risk factors for intravesical recurrence alter surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract *Urology* 2008;71:123-127
- 15.- Oku S, Higashi M, Imazono Y. Overexpression of cyclooxygenase-2 in high- grade human transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *BJU International* 2003;91:109-114
- 16.- Leibl S, Zigeuner R, Hutterer G. EGFR expresión in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease progresion and metaplastic morphology *APMIS* 2008;116:27-32
- 17.- Sözen S, Eskicorabci S, Özen H. Urinary markers for urothelial cancer. *BJU International* 2003;92:531-533

- 18.- Langner C, Hutterer G, Chromecki T. pT classification, grade and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Modern Pathology* 2006;19:272-279
- 19.- Gupta R, Paner GP, Amin MB. Neoplasm of the upper urinary tract a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Advances in Anatomic Pathology* 2008;15:127-139
- 20.- Oshima M, Dinchuk JE, Kargman S. Supresión of intestinal polyposis in APC knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996;87:803-809
- 21.- Jawhari AU, Farthing JG, Pgnatelli. The E-cadherin/epidermal growth factor receptor interaction: a hypothesis of reciprocal and reversible control of intercellular adhesion and cell proliferation. *J Pathol* 1999; 187:155-157.
- 22.- Hoschuetzky H, Aberle H, Kemler R. Beta-catenin mediates the interaction of cadherin-catenin complex with epidermal growth factor receptor. *J Cell Biol* 1994;127:1375-1380.
- 23.- Shiosaky H, Kadowaky T, Doky Y. Effect of epidermal growth factor on cadherin-mediated adhesión in a human oesophageal cancer cell line. *Br J Cancer* 1995;71:250-258.
- 24.- Al Moustafa AE, Yansouni c, Alaoui-Jamali MA. Up regulation or E-cadherin by an anti epidermal growth receptor monoclonal antibody in lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 1999;5:681-686.
- 25.- Sorcher SM, Russack V, Graziano S. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin and epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Mod Pathol* 1995;8:450-455.

## **Cuadro 1. Clasificación histológica del carcinoma urotelial (WHO/ISUP 2004)**

### **Neoplasias uroteliales**

#### **Carcinoma urotelial infiltrante**

- Con diferenciación escamosa
- Con diferenciación glandular
- Con diferenciación trofoblástica
- Anidada
- Microquística
- Micropapilar
- Tipo linfoepitelioma
- Tipo linfoma
- Plasmocitoide
- Sarcomatoide
- Células gigantes
- Indiferenciado

#### **Neoplasias uroteliales no infiltrantes**

- Carcinoma urotelial in situ
- Carcinoma urotelial papilar no invasor de alto grado
- Carcinoma urotelial papilar no invasor de bajo grado
- Carcinoma urotelial papilar no invasor de bajo potencial maligno
- Papiloma urotelial
- Papiloma urotelial invertido

#### **Neoplasias escamosas**

- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma verrucoso
- Papiloma epidermoide

### **Neoplasias glandulares**

- Adenocarcinoma
  - Entérico
  - Mucinoso
  - Células en anillo de sello
  - Células claras
- Adenoma vellosa

### **Tumores neuroendocrinos**

- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoide
- Paraganglioma

### **Tumores melanocíticos**

- Melanoma
- Nevo

### **Tumores mesenquimatosos**

- Rabdomiosarcoma
- Leiomiosarcoma
- Angiosarcoma
- Osteosarcoma
- Histiocitoma fibroso maligno
- Leiomioma
- Hemangioma

### **Tumores hematopoyéticos y linfoides**

- Linfoma
- Plasmocitoma

## **Cuadro 2. Clasificación TNM de los carcinomas de pelvis renal y uréter**

### **T Tumor primario**

- TX Tumor primario no puede ser medido
- T0 No evidencia de tumor primario
- Ta Carcinoma papilar no invasor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor invade tejido conectivo subepitelial
- T2 Tumor invade la muscular
- T3 (Pelvis) tumor penetra la muscular grasa peripelvica o parénquima renal  
(Uréter) penetra la muscular hacia la grasa periureteral
- T4 Tumor invade órganos adyacentes a través del riñón a la grasa perirrenal

### **N Ganglios linfáticos regionales**

- NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluables
- N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis a un ganglio linfático menor a 2cm
- N2 Metástasis a un ganglio linfático mayor a 2cm pero no mas de 5cm o  
múltiples ganglios linfáticos no mayores a 5cm
- N3 metástasis a un ganglio linfático mayor de 5cm

### **M Metástasis a distancia**

- Mx Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

**Cuadro 2 (continuación). Clasificación TNM de los carcinomas de pelvis renal y uréter**

**Estadio clínico**

Estadio 0a	Ta	N0	M0
Estadio 0is	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IV	T4	N0	M0
		Cualquier T	M0
		Cualquier T	M1

**Cuadro 3.- características clínicas y patológicas de 37 pacientes con carcinoma urotelial de tracto urinario superior en el INCMNSZ.**

Caso	Edad (años)	Genero (M/F)	T	N	M	Estadio	Sitio*	Tamaño (cm)	Grado** (B/A)	Seguimiento (meses)	Recurrencia (meses)	Muerte (meses)
1	-	M	1	NO	No	I	P	0.2	B	-	-	-
2	64	M	4		Si	IV	P	5	A	-	-	-
3	-	M	4		Si	IV	P/U	-	A	-	-	-
4	71	M	3	No	No	II	P	3.3	A	-	-	-
5	-	M	4	No	Si	IV	P	2.5	A	96	30	96
6	-	-	1	No	No	I	P	-	B	-	-	-
7	-	M	3	No	No	III	P/U	-	A	-	-	-
8	82	M	3	Si	Si	IV	U	-	A	36	NO	36
9	64	M	4	Si	Si	IV	P	9.3	A	19	NO	19
10	77	F	4	Si	No	III	P	2.4	A	-	-	-
11	84	F	4	No	Si	IV	P	7.4	A	1	NO	1
12	37	F	1	No	No	I	P/U	-	B	110	NO	NO
13	-	M	1	No	No	I	P	1.4	B	132	NO	NO
14	-	F	3	No	No	II	P	3	A	72	NO	NO
15	56	M	3	No	No	II	P	4.3	A	118	37	NO
16	79	M	2	No	No	I		2.7	A	-	-	-
17	74	M	2	No	No	I	P	5.5	B	45	NO	NO
18	74	F	4	No	No	IV	P/U	3.6	A	-	-	SI
19	53	F	4	No	Si	IV	P	-	A	3	NO	3
20	78	M	2	No	No	IV	P	4.2	B	-	-	-
21	38	F	4	No	Si	III	P	4.5	A	77	77	20
22	-	-		No	No	-		-	-	-	-	-
23	84	F	4	No	No	IV	P	2.1	A	-	-	-
24	-	M	3	No	No	II	P	2.5	A	84	84	NO
25	76	F	3	No	No	III	P	4.5	A	-	-	-
26	57	M	4	No	No	IV	P	5.7	A	2	NO	2
27	-	-	1	No	No	I	P	-	B	-	-	-
28	81	M	4	No	No	III	P	6	A	14	14	NO
29	73	F	1	No	No	I	U	4.2	A	-	-	-
30	-	-		-	-	-		-	-	-	-	-
31	73	M	4	No	No	IV	P	13.9	A	-	-	-
32	71	M	1	No	No	I	P	0.8	B	-	-	-
33	72	F	1	No	No	I	P	-	B	216	NO	NO
34	45	M	2	No	No	II	P/U	6.7	A	84	NO	NO
35	66	M	2	Si	No	II	P/U	-	A	-	-	-
36	59	F	1	-	Si	IV	P	2.2	A	34	34	NO
37	56	M	4	-	no	IV	P	-	A	12	12	SI12

\*P= pelvis renal , U= Uréter, P/U= Ambos, \*\*B= bajo grado, A= alto grado

**Cuadro 4. Asociación entre características clínico-patológicas y expresión de EGFR**

	EGFR negativo(0-1+) n= (%)	EGFR positivo(2-3+) n= (%)	p
<b>Edad</b>			0.557
<65 años	5 (35.7)	3 (42.9)	
>65 años	9 (64.3)	4 (57.1)	
<b>Genero</b>			0.085
Masculino	14 (73.7)	4 (40)	
Femenino	5 (26.3)	6 (60)	
<b>Estadio</b>			<b>0.034</b>
I	4 (20)	3 (27.3)	
II	6 (30)	1 (9.1)	
III	6 (30)	0 (0)	
IV	4 (20)	7 (63.6)	
<b>Tumor (T)</b>			0.609
T1	5 (25)	2 (18.2)	
T2	3 (15)	1 (9.1)	
T3	6 (30)	2 (18.2)	
T4	6 (30)	6 (54.5)	
<b>Ganglios linfáticos (N)</b>			0.553
N0	17 (85)	10 (90.9)	
N1	3 (15)	1 (9.1)	
<b>Metástasis (M)</b>			0.281
M0	16 (80)	7 (63.6)	
M1	4 (20)	4 (36.4)	
<b>Tamaño del tumor (cm)</b>			0.560
<4cm	8 (50%)	5 (55.6)	
>4cm	8 (50%)	4 (44.4)	
<b>Bordes quirúrgicos</b>			0.669
Positivo	14 (70)	7 (70)	
Negativo	6 (30)	3 (10)	
<b>Grado histológico</b>			<b>0.043</b>
Bajo	6 (30)	0 (0)	
Alto	14 (70.0)	11 (100)	
<b>Recurrencia</b>			0.439
Si	4 (33.3)	1 (16.7)	
No	8 (66.7)	5 (83.3)	
<b>Muerte</b>			<b>0.046</b>
Si	8 (66.7)	1 (16.7)	
No	4 (33.3)	5 (83.3)	

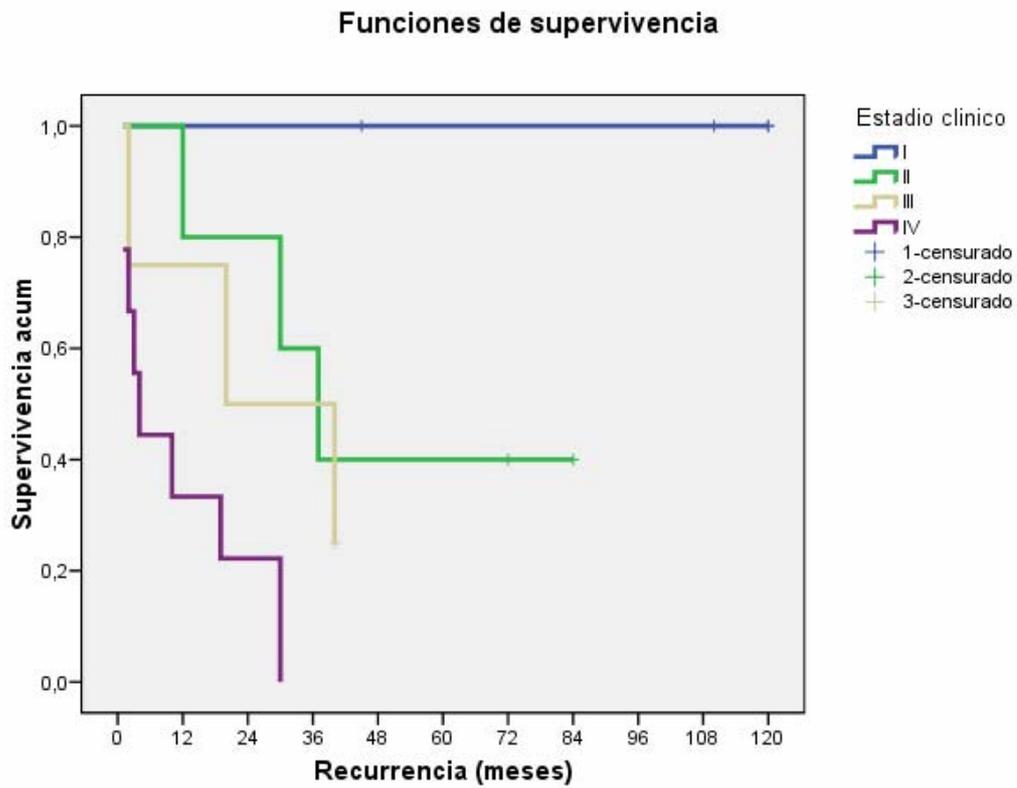
**Cuadro 5.- Análisis univariado entre variables clínicas y patológicas para recurrencia en pacientes con CUTUS (prueba de Log Rank)**

	p
<i>Variables clínicas</i>	
Edad (65años)	0.609
Genero	0.545
<b>Estadio</b>	<b>0.001</b>
<b>Tumor (T)</b>	<b>0.024</b>
<b>Ganglios linfáticos (N)</b>	<b>0.029</b>
<b>Metastasis (M)</b>	<b>0.003</b>
<i>Variables patológicas</i>	
Tamaño de tumor (<4cm/>4cm)	0.286
Borde quirurgicos	0.061
<b>Grado histologico</b>	<b>0.010</b>
<i>Inmunohistoquímica</i>	
EGFR 01-23	0.259

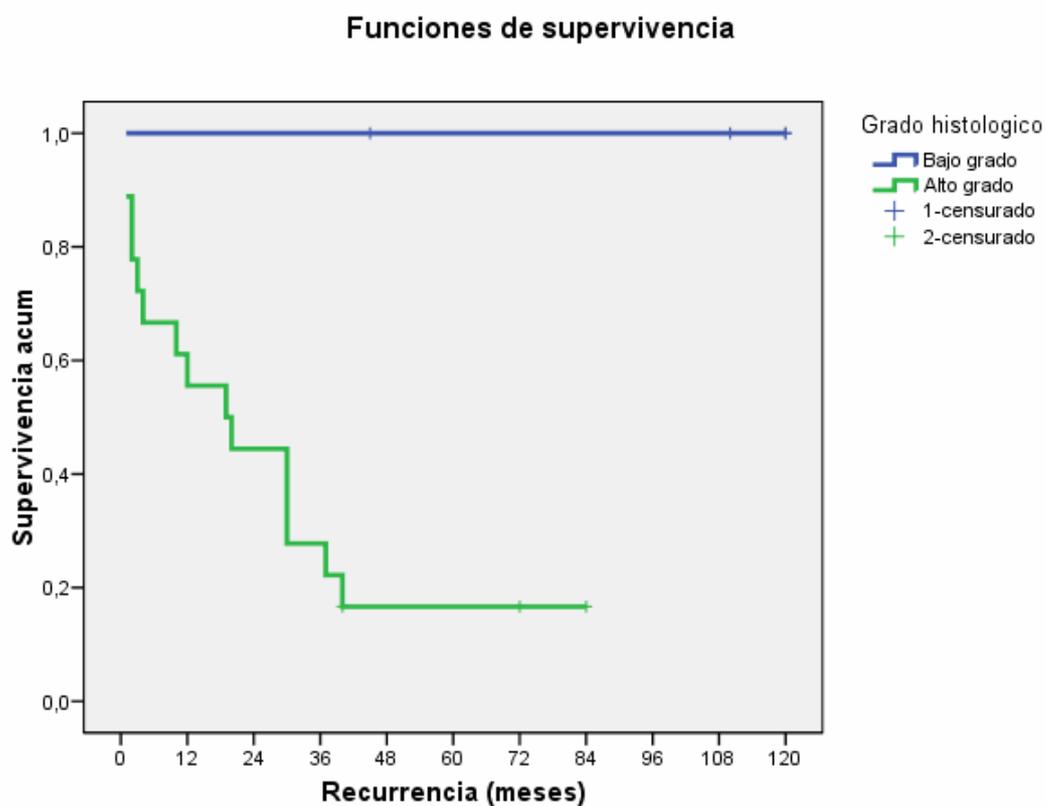
**Cuadro 6.- Análisis univariado entre variables clínicas y patológicas para muerte en pacientes con CUTUS (prueba de Log Rank)**

	p
<i>Variables clínicas</i>	
Edad (65años)	0.892
Genero	0.588
<b>Estadio</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tumor (T)</b>	<b>0.014</b>
Ganglios linfáticos (N)	0.088
<b>Metastasis (M)</b>	<b>0.002</b>
<i>Variables patológicas</i>	
Tamaño de tumor (<4cm/>4cm)	0.690
Borde quirurgicos	0.183
<b>Grado histologico</b>	<b>0.044</b>
<i>Inmunohistoquímica</i>	
<b>EGFR 01-23</b>	<b>0.049</b>

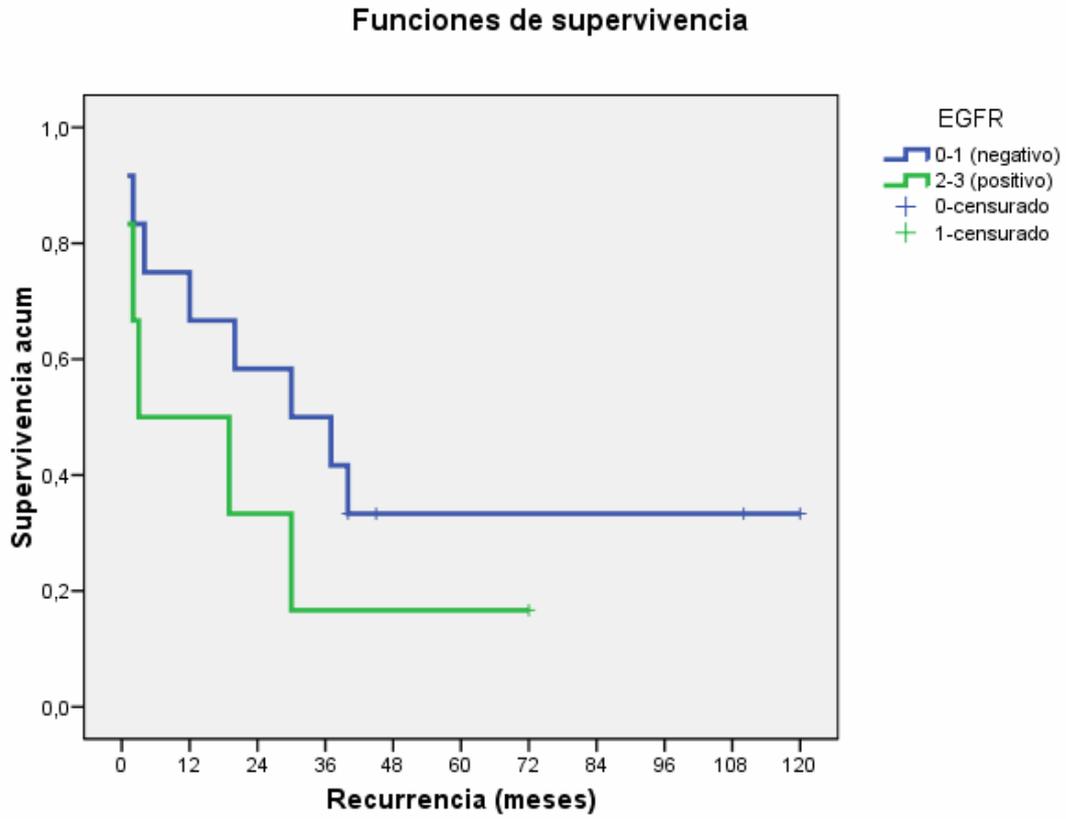
**Cuadro 7.- Curva de Kaplan-Meier entre estadio clínico y recurrencia en pacientes con CUTUS (Prueba de Log-Rank  $p=0.001$ )**



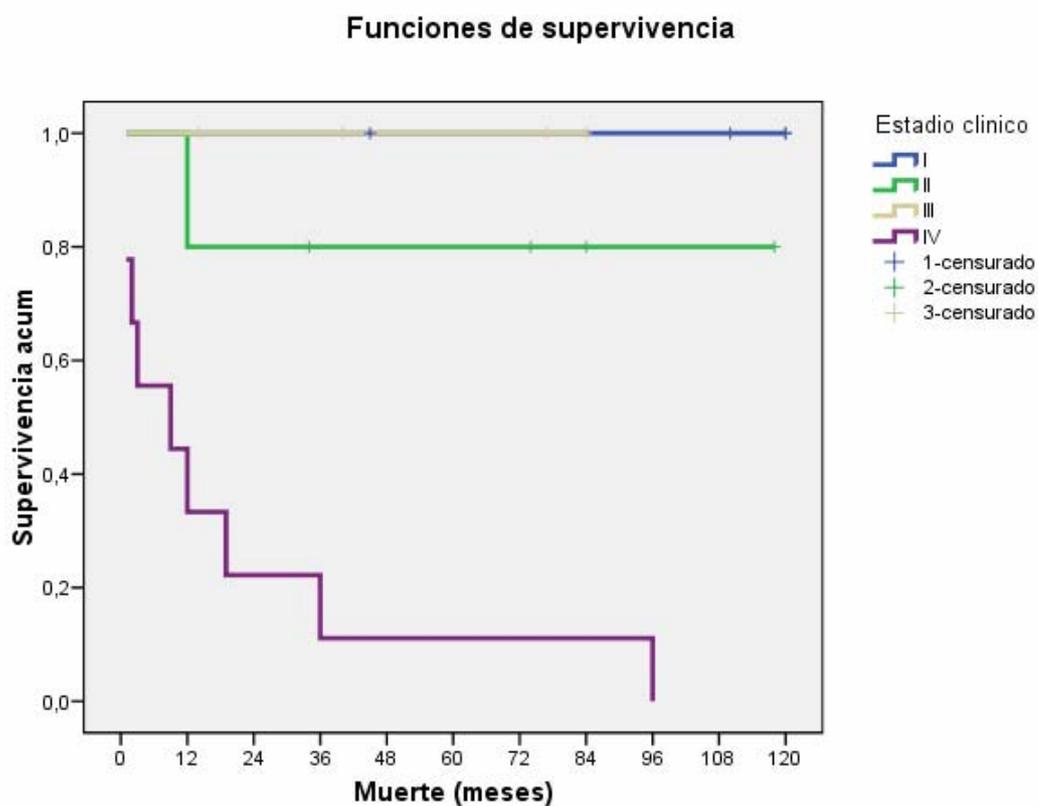
**Cuadro 8.- Curva de Kaplan-Meier entre grado histológico y recurrencia en pacientes con CUTUS (Prueba de Log-Rank  $p=0.010$ )**



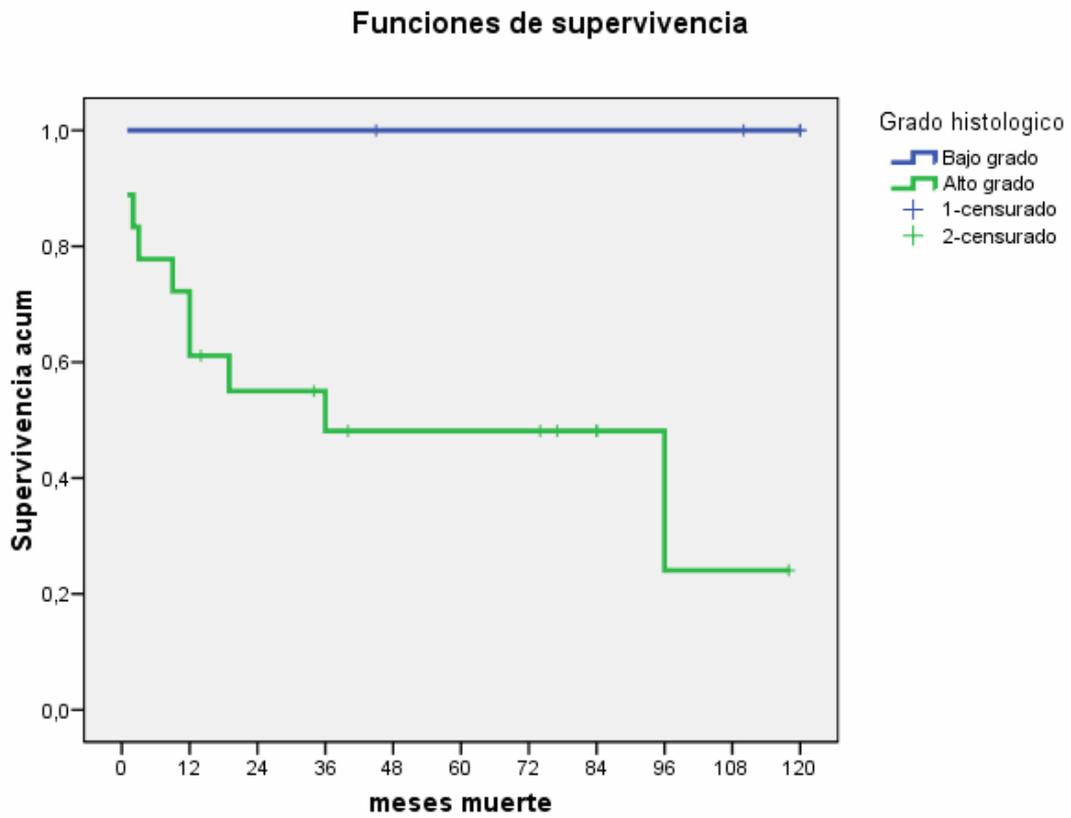
**Cuadro 9.- Curva de Kaplan-Meier entre expresión de EGFR y recurrencia en pacientes con CUTUS (Prueba de Log-Rank  $p=0.259$ )**



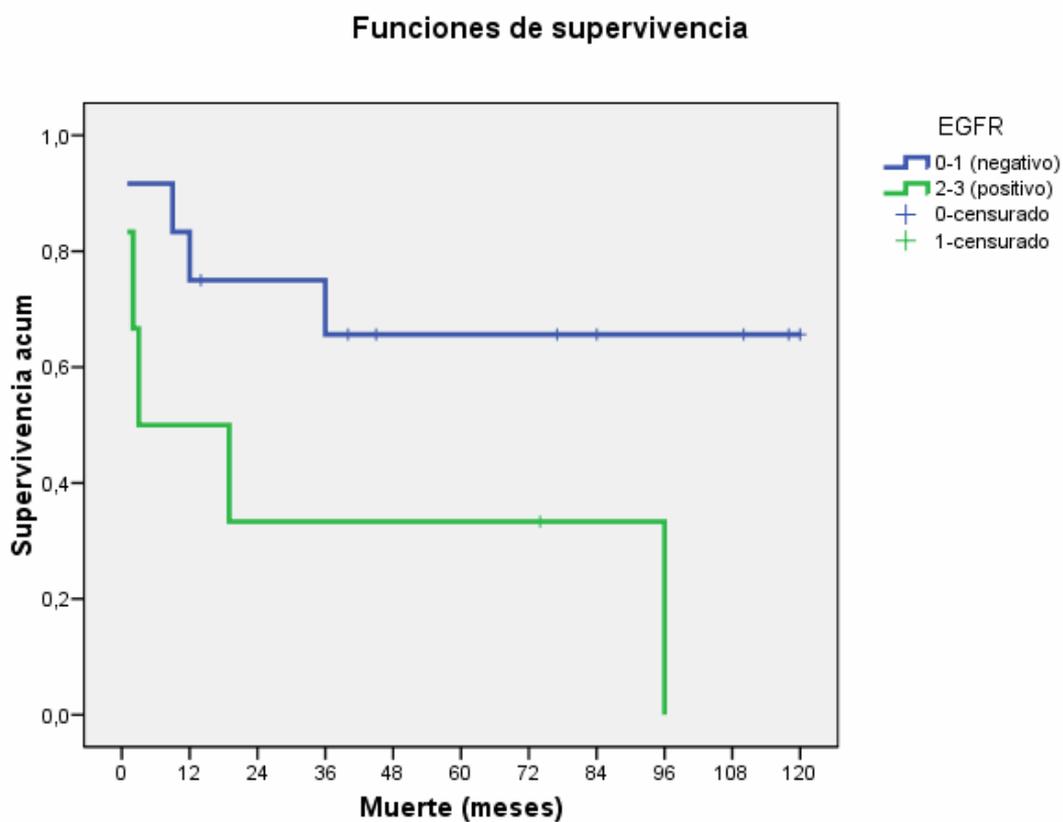
**Cuadro 10.- Curva de Kaplan-Meier entre estadio clínico y muerte en pacientes con CUTUS (Prueba de Log-Rank  $p < 0.001$ )**



**Cuadro 11.- Curva de Kaplan-Meier entre grado histológico y muerte en pacientes con CUTUS (Prueba de Log-Rank  $p=0.044$ )**



**Cuadro 12.- Curva de Kaplan-Meier entre expresión de EGFR y muerte en pacientes con CUTUS (Prueba de Log-Rank  $p=0.049$ )**



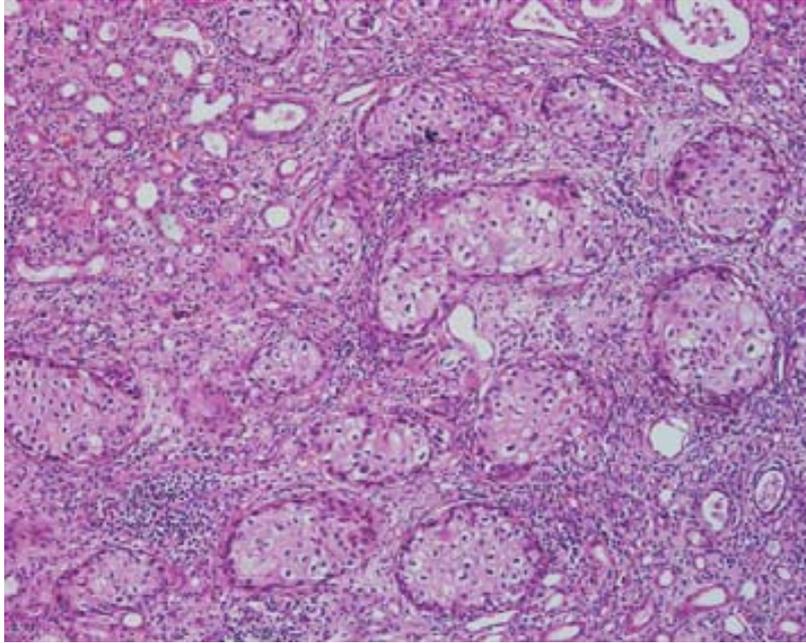
**Cuadro 13.- Análisis de riesgos proporcionales de Cox para muerte con variables estadísticamente significativas en el análisis univariado.**

<b>Método Enter</b>	<b><i>P</i></b>	<b>IC (95%)</b>
Estadio clínico	0.065	0.916-17.216
Grado histológico	0.986	-
EGFR	0.943	0.234-4.771

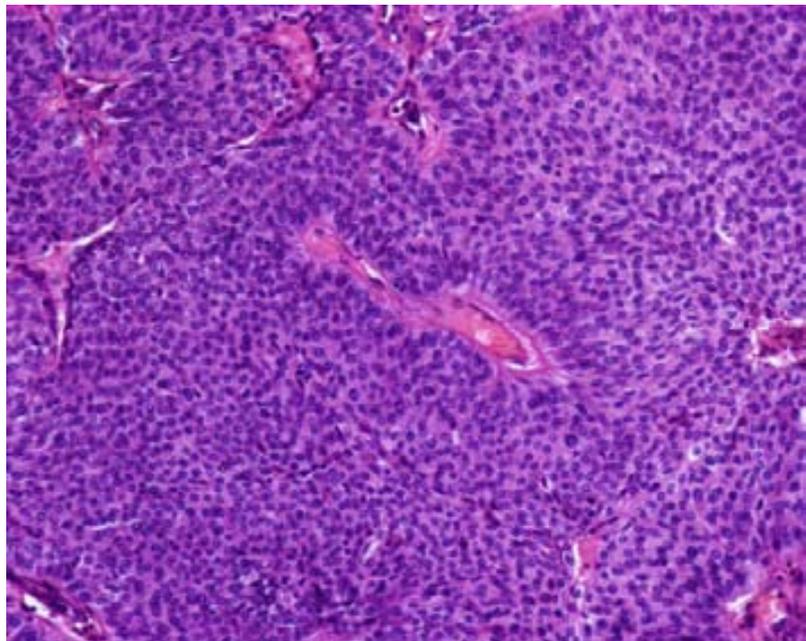
<b>Método Forward</b>	<b><i>P</i></b>	<b>IC (95%)</b>
Estadio clínico	0.019	1.285-15-705

## Figuras

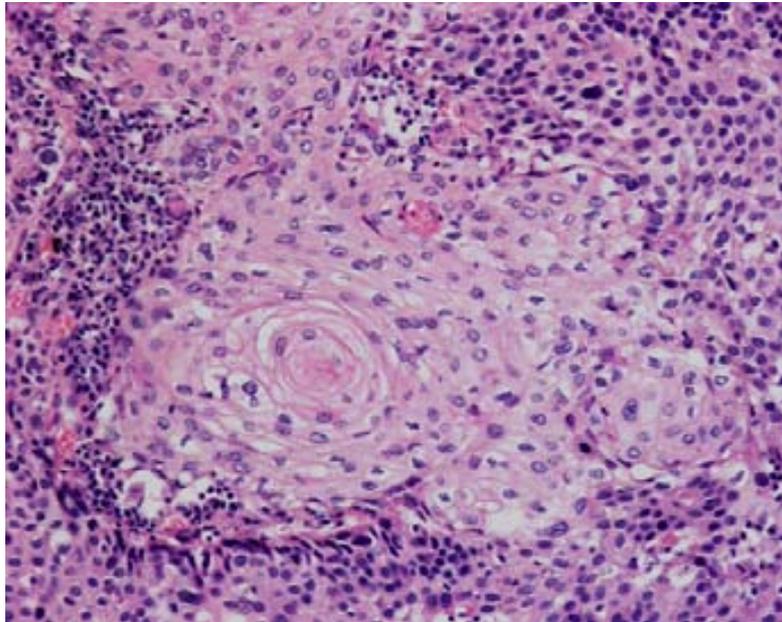
**Figura 1.-** Carcinoma urotelial de alto grado con diseminación intratubular



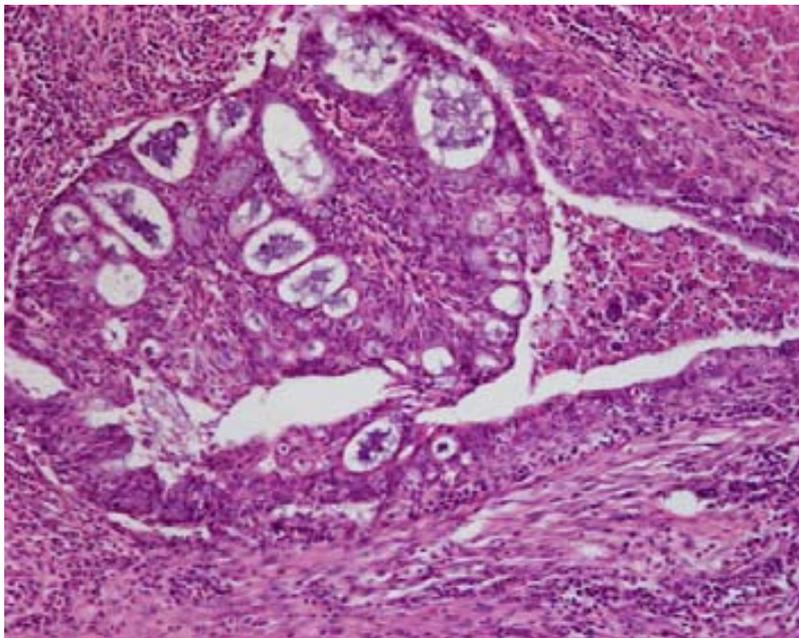
**Figura 2.-** Carcinoma urotelial de bajo grado.



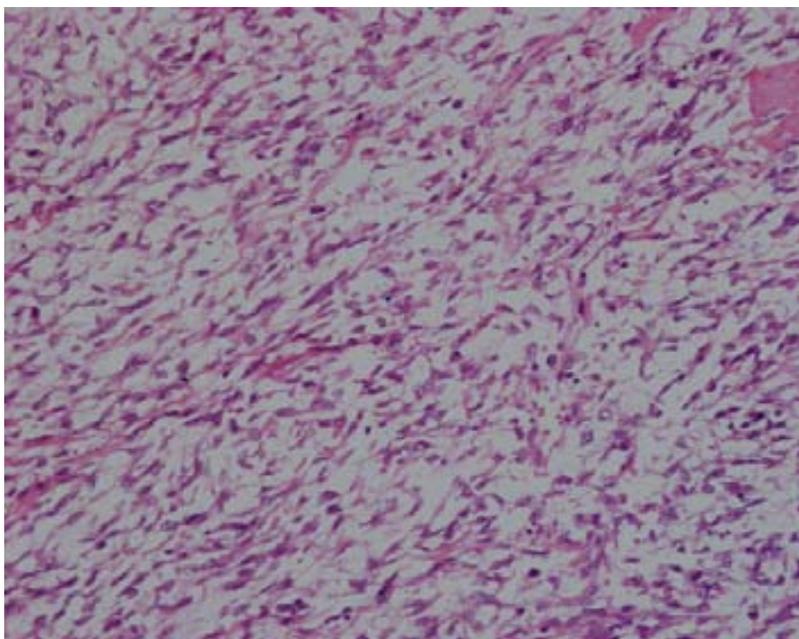
**Figura 3.-** Diferenciación epidermoide extensa



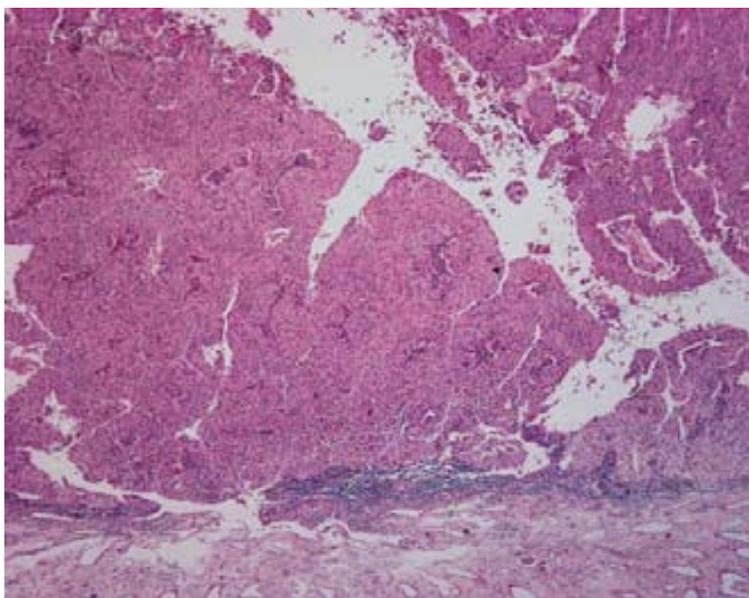
**Figura 4.-** Otras características histológicas: carcinoma urotelial de alto grado con diferenciación glandular.



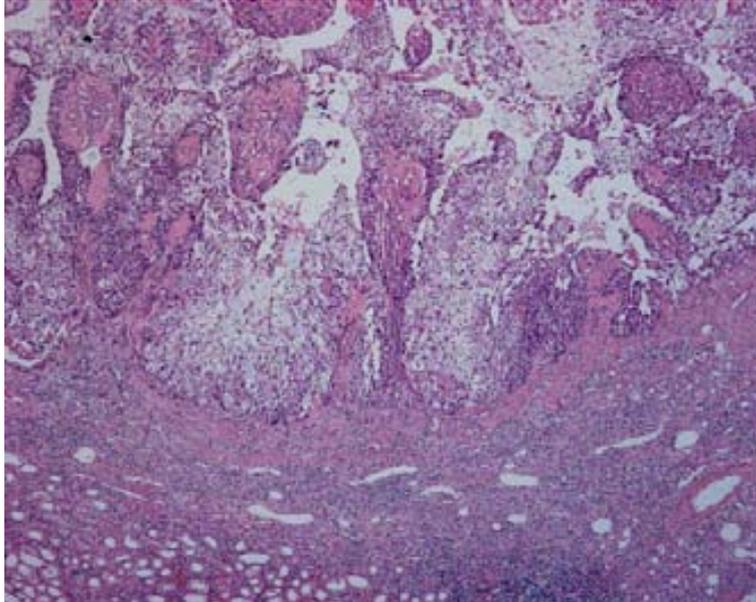
**Figura 5-** Patrón sarcomatoso



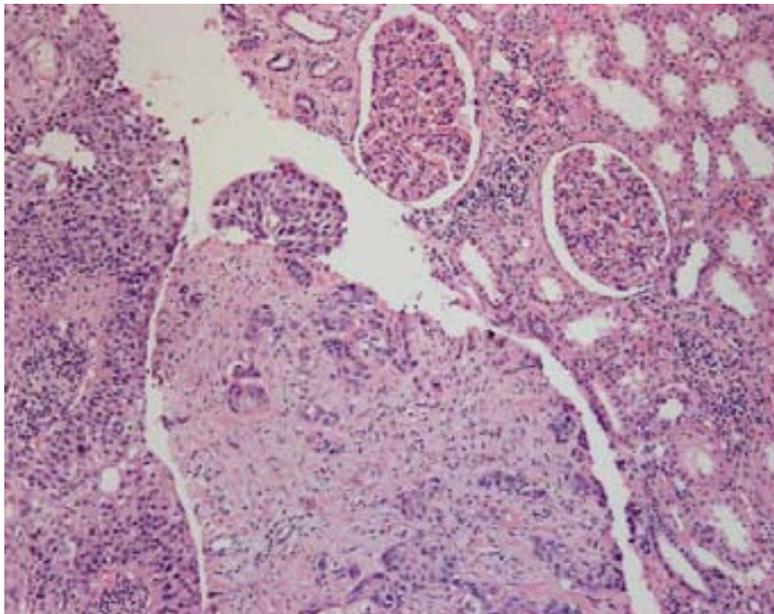
**Figura 6.-** Carcinoma urotelial papilar de bajo grado, invade tejido conectivo subepitelial de pelvis renal (pT1)



**Figura 7.-** Carcinoma urotelial papilar de alto grado, invade hasta la muscular (pT2)



**Figura 8-** Infiltración franca al parénquima renal (pT3)



**Figura 9.-** Invasión perineural extensa extrarrenal (pT4).

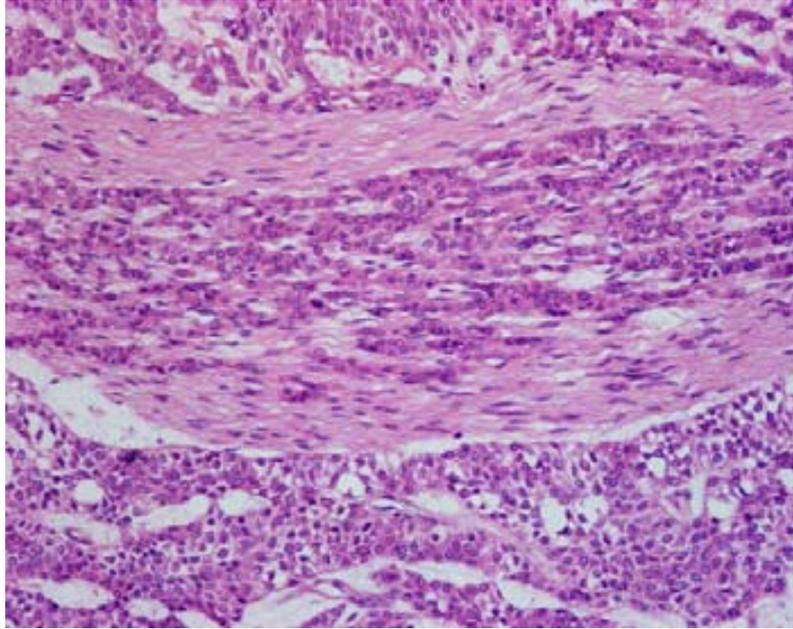


Figura 10.- Expresión de EGFR en CUTUS. La expresión de EGFR se clasificó como: 0-1+ negativo, 2+-3+ positivo

