Artículo de Investigación

Tabaquismo y tumores mayores de 2 centímetros son predictores de mortalidad en pacientes sometidos a nefro-ureterectomías por carcinoma de urotelio alto.

Predictores de mortalidad en tumores de urotelio alto.

Pablo A. Rojas 1,2 ; Juan Cristóbal Bravo 1; Héctor Gallegos 1 ; Álvaro Zúñiga 1 ; Ignacio San Francisco 1.

1 Departamento deUrología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

2 Serviciode Urología, Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile

Autor corresponsal: Ignacio F. San Francisco. Departamento de Urología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 362, Santiago, Chile. Código postal: 8330077. Teléfono: 02-23543468. E-mail: isanfrancisco@med.puc.cl

Fuentes financiamiento: ninguna

N° tablas: 3

N° figuras: 3

N° palabras: 1705

**Resumen**

Introducción: El carcinoma urotelial del tracto urinario superior (UTUC) representa un 5-10% de los carcinomas uroteliales. Actualmente, el gold estándar de manejo es la nefro-ureterectomía (NUR), sin embargo, se han desarrollado técnicas conservadoras de riñón cada vez más incipientes. Nuestro objetivo es presentar los resultados de una serie de 20 años de NUR realizadas en un centro académico.

Pacientes y métodos: Se obtuvieron características clínicas y anatomo-patológicas de NUR realizadas entre los años 1999 y 2020. Se establecieron curvas de sobrevida global (SG) y predictores de mortalidad mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 90 pacientes sometidos a NUR, de los cuales 68/90 (75%) pacientes tenían tumor de pelvis y 22/90 (25%) tumor de uréter proximal. Edad promedio 68 años. En 60/90 pacientes (66%) se realizó NUR laparoscópica. Treinta y tres pacientes (33/90, 37%) presentaron pTa, CIS o pT1, 10/90 (11%) presentaron pT2 y 47/90 (52%) presentaron pT3/T4. Promedio de tamaño del tumor 3.69 cm. pN+ en 12/90 (13%). Doce pacientes (12/90, 13%) recibieron quimioterapia adyuvante. Seguimiento promedio 63 meses. Los pacientes con tabaquismo (HR 8.79, IC 95% 1.5-49.0, p=0.01), pT≥2 (HR 1.09, IC 95% 0.01-1.0, p=0.04) y con tumores mayores de 2 cm (HR 14.79, IC 95% 1.5-272, p=0.01) tienen mayor mortalidad.

Conclusiones: De acuerdo a nuestros resultados, los pacientes tabáquicos, con tumores invasores (T2-T4) y mayores de 2 cm tienen mayor mortalidad, por lo que no deberían ser candidatos a manejo conservador, resultados que concuerdan con las recomendaciones de manejo actual.

**Palabras clave:** smoking, upper tract urothelial carcinoma, nefro-ureterectomy.

Smoking and tumors larger than 2 centimeters are predictors of mortality in patients undergoing nephro-ureterectomies for upper urothelial carcinoma.

**Abstract**

Introduction: Upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) represents 5-10% of urothelial carcinomas. Currently, the gold standard for management is nephro-ureterectomy (NUR); however, there is an incipient growth in the development of kidney-sparing techniques. Our goal is to present the results of a 20-year series of NUR conducted in an academic center.

Patients and methods: Clinical and anatomopathological characteristics were obtained for NUR performed between 1999 and 2020. Global survival curves (OS) and mortality predictors were established through Cox regression.

Results: 90 patients undergoing NUR were included, of which 68/90 (75%) patients had pelvic tumor and 22/90 (25%) proximal ureter tumor. Average age was 68 years. Laparoscopic NUR was performed in 60/90 patients (66%). Thirty-three patients (33/90, 37%) presented pTa, CIS or pT1; 10/90 (11%) presented pT2 and 47/90 (52%) presented pT3 / T4. Average tumor size was 3.69 cm, pN + in 12/90 (13%). Twelve patients (12/90, 13%) received adjuvant chemotherapy. Average follow-up was of 63 months. Patients who smoke (HR 8.79, 95% CI 1.5-49.0, p = 0.01), present pT≥2 (HR 1.09, 95% CI 0.01-1.0, p = 0.04) and have tumors larger than 2 cm (HR 14.79, CI 95% 1.5-272, p = 0.01) have higher mortality.

Conclusions: According to our results, smoking patients, with invasive tumors (T2-T4) and greater than 2 cm have higher mortality, so they should not be candidates for conservative management, results that are consistent with current management recommendations.

**Keywords:** smoking, upper tract urothelial carcinoma, nefro-ureterectomy.

**Introducción**

Los tumores de urotelio alto (UTUC), que incluyen lesiones desde los cálices renales hasta el uréter distal, comprenden el 5-10% de los tumores de urotelio (1). Pese a ser una entidad rara, pareciera que ha aumentado su diagnóstico (2), y aunque se describe que un 60% se pesquisa en etapas avanzadas (3), actualmente ha aumentado el diagnóstico en etapas no-músculo invasoras, llegando hasta el 56% entre 2005 y 2011 (4), lo que hace plantear alternativas de tratamiento más conservadoras.

El gold estándar de manejo de los UTUC de pelvis y uréter proximal corresponde a la nefro-ureterectomía (NUR) y extracción en bloque con resección de uréter distal (4), que puede realizarse abierta o mínimamente invasiva. La NUR alcanza una sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 75-84% (5, 6) y una sobrevida cáncer específica a 5 años de 78% (5). Raman et al. (5) describieron factores pronósticos de mortalidad en una serie de NUR, destacando el estadio T patológico (HR 25.58, IC 95% 9.854–66.445, p<0.001) y el grado histológico (HR 1.697, IC 95% 1.100–2.617, p=0.017). La localización (uréter proximal o pelvis) y los ganglios positivos no afectarían la mortalidad a largo plazo (5).

Por su parte, la terapia preservadora renal (KSS) ha sido clásicamente una alternativa de manejo en pacientes monorrenos, con tumores bilaterales, enfermedad renal crónica o con múltiples comorbilidades (7). Sin embargo, como mencionábamos previamente, la mayor frecuencia y diagnóstico en etapas tempranas, abriría la posibilidad de ofrecer KSS a más pacientes, sin afectar su pronóstico oncológico (8).

Nuestro objetivo es presentar una serie de 20 años de NUR realizadas en nuestro centro y establecer si existen factores predictores de mortalidad, que pudieran definir qué pacientes son candidatos adecuados a NSS.

**Material y métodos**

Pacientes

Se incluyeron pacientes con UTUC (por tumores de pelvis o uréter proximal) sometidos a NUR en un centro académico entre los años 1999 y 2020. Se incluyeron cirugías abiertas y laparoscópicas, con y sin linfadenectomía asociada. Estudio aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, red de salud UC-Christus.

Variables en estudio

Se describen variables clínicas, como edad, tabaquismo, hemoglobina, índices de neutrófilos/linfocitos (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL), albúmina, creatinemia, filtración glomerular (VFG), uso de quimioterapia adyuvante, entre otros. Además, se describen variables anatomo-patológicas de la pieza operatoria como el estadio pTNM, grado histológico y el tamaño tumoral.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas. Sobrevida global (SG) mediante curvas Kaplan-Meier y test log-rank. Análisis multivariado para establecer predictores de mortalidad mediante curvas de Cox. Se consideraron significativos valores p<0.05. Se utilizó el software SPSS v22.0.

**Resultados**

Se incluyeron 90 pacientes sometidos a NUR en el periodo descrito, de los cuales 68/90 pacientes (75%) tuvieron tumor de pelvis y 22/90 (25%) tumor de uréter proximal. La edad media de la cohorte fue de 68 años. Un 44% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo (Tabla 1). Sólo 1/90 paciente (1%) recibió neoadyuvancia con gemcitabina-cisplatino.

Respecto a la técnica quirúrgica (Tabla 1), en 60/90 pacientes (66%) se realizó NUR laparoscópica. La resección del uréter distal se realizó de manera extravesical en 54/90 pacientes (60%) y en 36/90 (40%) de manera intravesical. No se realizó manejo con desinserción endoscópica.

La tabla 2 describe las variables anatomo-patológicas de la biopsia definitiva. La biopsia confirmó tumor en la totalidad de los pacientes, de los cuales el 93% (82/90 pacientes) presentó tumores de células transicionales, mientras que sólo 5/90 pacientes (5%) presentaron diferenciación espinocelular y 2/90 (2%) diferenciación sarcomatoide. Siete pacientes (7/90, 7%) presentaron pTa, 4/90 pacientes (4%) presentaron Cis y 22/90 (24%) pacientes presentaron pT1. Por su parte, respecto a tumores invasores, 10/90 pacientes (11%) presentaron pT2, mientras que más del 50% de los pacientes (47/90) presentó pT3-T4. Treinta y cuatro pacientes (37%) presentaron tumores de alto grado y 8/90 pacientes (9%) tenían tumor de bajo grado. Se desconoce el grado en 48/90 pacientes (54%). Doce pacientes (12/90, 13%) presentaron ganglios positivos en la biopsia.

Doce pacientes (12/90, 13%) recibieron quimioterapia adyuvante con gemcitabina-carboplatino (5/12) o gemcitabina-cisplatino (7/12).

El seguimiento promedio de la cohorte fue de 63 meses. Los pacientes tabáquicos tienen menor SG que los pacientes no tabáquicos (150 vs 50 meses respectivamente, p= 0.01, Figura 1). Del mismo modo, los pacientes con tumores localizados (pTa/CIS/pT1) tienen mayor SG que los con tumores avanzados (pT2-4) (180 vs 50 meses respectivamente, p <0.05, Figura 2). Por su parte, los pacientes con tumores menores de 2 cm no tendrían diferencia significativa en SG al compararlos con los pacientes con tumores ≥2 cm (p= 0.09, Figura 3).

De acuerdo a la regresión de Cox (Tabla 3), los pacientes con tabaquismo (HR 8.79, IC 95% 1.5-49.0, p=0.01), pT≥2 (HR 1.09, IC 95% 0.01-1.0, p=0.04) y con tumores mayores de 2 cm (HR 14.79, IC 95% 1.5-272, p=0.01) tienen mayor mortalidad.

**Discusión**

Presentamos los resultados de una serie de 20 años de nefroureterectomías por UTUC en nuestro centro. De acuerdo a nuestros resultados, destaca que más de un 60% de las cirugías se realizaron laparoscópicas con resección del uréter distal de manera extravesical. Actualmente, gracias a los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva, la NUR ha dado un giro a la laparoscopia, siempre que las características del tumor y el paciente lo permitan. Desde su introducción en los 90’s, la NUR laparoscópica ha demostrado menor pérdida sanguínea, menos dolor, estadías más cortas y menor tiempo de recuperación que la cirugía abierta (4). Respecto a la resección de uréter distal, aún no existe consenso sobre la técnica más adecuada, ya que se describen técnicas extravesical, intravesical con vejiga abierta o endoscópicas. Sin embargo, una reciente revisión sistemática de Lai et al. (9) con más de 4 mil pacientes, muestra que la técnica intravesical abierta tiene menor recurrencia vesical que las otras técnicas mencionadas (HR=1.45, p<0.01), pero no hay diferencia en sobrevida cáncer específica ni sobrevida global entre ellas.

Otro de los aspectos que destaca es la baja utilización de quimioterapia, tanto neoadyuvante (sólo 1% de la serie) como adyuvante (13%), probablemente relacionado con la antigüedad de la cohorte. Actualmente no existen estudios randomizados que confirmen la utilidad de la neoadyuvancia, sin embargo, varias revisiones sistemáticas de estudios retrospectivos, demuestran respuestas patológicas entre 11-43% (10), con un beneficio de 56% en sobrevida global (8, 10), comparado con quienes no recibieron neoadyuvancia. Por su parte, respecto a la adyuvancia, el reciente estudio POUT (11) mostró que en pacientes sometidos a NUR con pT2-4 o pN+, no metastáticos, la quimioterapia con gemcitabina-cisplatino/carboplatino dentro de los primeros 90 días post operatorios, mejoraba la sobrevida libre de recurrencia (HR 0.45, IC 95% 0.30–0.68; p=0.0001) comparado con pacientes que no recibieron terapia adyuvante. De acuerdo a nuestros resultados, sólo un 13% de los pacientes presentaron pN+, los que fueron sometidos a adyuvancia, logrando, probablemente, los mayores beneficios en sobrevida, sin embargo, en el análisis multivariado, la adyuvancia no mostró disminuir la mortalidad (Tabla 3).

Del mismo modo, en nuestra serie no se describe el uso de quimioterapia intravesical post operatoria, ya que no se cuenta con registro de la información. Actualmente, existe una revisión Cochrane (12) que concluye que una aplicación de quimioterapia intravesical (mitomicina o epirubicina) luego de la NUR, reduce la recurrencia vesical (que puede llegar hasta 70%) comparado con no instilar (HR 0.51, IC 95% 0.32-0.82, p= 0.36), con mínimos riesgos, por lo que debería ser una terapia de rutina luego de la cirugía.

Respecto a los predictores de mortalidad, se han descrito que ciertos marcadores sanguíneos como INL (HR 1.66, IC 95% 0.34-2.06), IPL (HR 1.68, IC 95% 1.30-2.17), y la VFG (HR 1.52, IC 95% 1.19-1.94), entre otros (13), se relacionan con sobrevida cáncer específica. En nuestra serie (Tabla 3), ninguno de los biomarcadores descritos en la literatura sería útil para predecir mortalidad por UTUC. Por su parte, en nuestros resultados destaca que la historia de tabaquismo es un predictor potente de mortalidad, con un HR 8.79 (IC 95% 1.5-49.0, p=0.01). Previamente, se ha descrito que la historia de tabaquismo aumenta hasta 7 veces el riesgo de tumores de urotelio, principalmente explicado por el efecto tóxico de las aminas aromáticas inhaladas (14). Además, el tabaquismo se ha asociado con mayor recurrencia vesical luego de NUR (HR, 1.38; 95% CI, 1.11–1.71; p = 0.003), sin embargo, de acuerdo a nuestro conocimiento, no se había asociado con mayor mortalidad, global ni cáncer-específica (15).

Actualmente se ha intentado precisar los pacientes candidatos a KSS, de tal manera que pueda ofrecerse terapia preservadora a un mayor número de pacientes y no sólo en las indicaciones clásicas (7), ya que hasta un 80% de los pacientes sometidos a NUR son finalmente de bajo grado y bajo pTNM (16), que en nuestra serie sólo alcanza el 36% (Tabla 2). Así, se ha definido UTUC de bajo riesgo (y por tanto candidatos a KSS) a pacientes que cumplan todas las siguientes características: tumores únicos, menores de 2 cm, de bajo grado y que no sean invasores por tomografía computada (17). Esta indicación concuerda con nuestros resultados: pacientes con tumores invasores (HR 1.09, IC 95% 0.01-1.0, p=0.04) y mayores de 2 cm (HR 14.79, IC 95% 1.5-272, p=0.01) tienen mayor mortalidad por lo que no serían buenos candidatos a KSS. Actualmente la alternativa de KSS es la ureteroscopia con resección del tumor, que ha demostrado una sobrevida cáncer específica de 92% a 5 años y sobrevida libre de recurrencia de 30%, pero con preservación renal sobre 70% (18), en pacientes que cumplan los requisitos previamente descritos. De manera adyuvante a la resección endoscópica, se ha descrito la utilización de instilaciones de BCG en la pelvis renal con recurrencias entre 40-60%, por lo que su utilidad aún se encuentra en discusión (19). Por su parte, recientemente se ha publicado el estudio OLYMPUS (16) en que se describe el uso de mitomicina en gel instilado en la pelvis renal, en pacientes con tumores de bajo grado menores de 15 mm, sin necesidad de resección, con respuesta completa en el 59% de los pacientes, pero con tasas de estenosis ureteral sobre el 40%.

A modo de conclusión, de acuerdo a nuestros resultados, los pacientes con historia de tabaquismo, con tumores invasores y mayores de 2 cm tienen mayor mortalidad, por lo que no deberían ser candidatos a manejo conservador, resultados que concuerdan con las recomendaciones de manejo actual.

**Referencias**

1. Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69: 7-34.
2. 2. David KA, Mallin K, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Surveillance of urothelial carcinoma: stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000. Cancer 2009; 115: 1435-47.
3. Petros FG, Li R, Matin SF. Endoscopic Approaches to Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urol Clin North Am 2018; 45: 267-86.
4. Braun AE, Srivastava A, Maffucci F, Kutikov A. Controversies in management of the bladder cuff at nephroureterectomy. Transl Androl Urol 2020; 9:1868-80.
5. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. Eur Urol 2010; 57: 1072-9.
6. Matsumoto R, Abe T, Takada N, Minami K, Harabayashi T, Nagamori S et al. Oncologic outcomes of laparoscopic radical nephroureterectomy in conjunction with template-based lymph node dissection: An extended follow-up study. Urol Oncol 2020; S1078-1439(20)30217-9. In press.
7. Rouprêt, M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. Eur urol 2018; 73: 111-22.
8. Leow JJ, Liu Z, Tan TW, Lee YM, Yeo EK, Chong YL. Optimal Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma: Current Perspectives. Onco Targets Ther 2020; 13: 1-15.
9. Lai S, Guo R, Seery S, Wu P, Liu J, Zhang Yet al. Assessing the impact of different distal ureter management techniques during radical nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma on oncological outcomes: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2020; 75: 165-73.
10. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. Eur Urol 2020; S0302-2838(20)30532-7. In press.
11. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2020; 395: 1268-77.
12. Hwang EC, Sathianathen NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P, Risk MC. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2019; 5: CD013160.
13. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Egawa S et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2020; 38: 315-33.
14. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol 2017; 24: 730-4.
15. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8: 7464-76.
16. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM,Gore JL, Shabsigh A, Hu B et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): a prospective single-arm phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 776-85
17. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. Eur Urol 2020; S0302-2838(20)30427-9. In press.
18. Scotland KB, Hubbard L, Cason D, Banks J, Leong JY, Healy K et al. Long term outcomes of ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol 2020; 38: 850.e17-850.e26.
19. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Rouprêt M et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol 2019; 37: 430-6.
20. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2017.