

<sup>1</sup>Departamento de Urología,  
Pontificia Universidad Católica de  
Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Urología, Hospital  
Sótero del Río. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió  
financiamiento.  
Los autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Recibido el 12 de enero de 2021,  
aceptado el 8 de octubre de  
2021.

Correspondencia a:  
Ignacio F. San Francisco.  
Departamento de Urología.  
Pontificia Universidad Católica  
de Chile.  
Diagonal Paraguay 362, Santiago,  
Chile.  
Código postal: 8330077.  
isanfrancisco@med.puc.cl

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

PABLO A. ROJAS<sup>1,2</sup>, JUAN CRISTÓBAL BRAVO<sup>1</sup>, HÉCTOR GALLEGOS<sup>1</sup>,  
ÁLVARO ZÚÑIGA<sup>1</sup>, IGNACIO SAN FRANCISCO<sup>1</sup>

### Prognostic factors in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing nephro-ureterectomy

**Background:** Upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) represents 5-10% of urothelial carcinomas. It is managed with nephroureterectomy (NUR); however, kidney-sparing techniques are growingly used. **Aim:** To report the results of a 20-year series of NUR conducted in an academic center. **Patients and Methods:** Review of clinical and pathological characteristics of patients undergoing NUR between 1999 and 2020. Patients were followed for 63 months. Global survival curves (OS) and mortality predictors were established through Cox regression. **Results:** We included 90 patients with a median age of 68 years undergoing NUR, of whom 68 (75%) had a pelvic tumor and 22 (25%) had a proximal ureteral tumor. A laparoscopic NUR was performed in 60 patients (66%). Thirty-three patients (37%) had tumors confined to the urothelium (pTa), penetrating the lamina propria (pT1) or carcinoma in situ (CIS), 10 patients (11%) had a tumor spreading to the muscle layer (pT2) and 47 (52%) had a tumor spreading to nearby organs (pT3 / T4). Average tumor size was 3.69 cm, nodal disease (pN) was present 12 patients (13%). Twelve patients (13%) received adjuvant chemotherapy. A higher mortality was observed among smokers (Hazard ratio (HR) 8.79, 95% confidence intervals (CI) 1.5-49.0,  $p = 0.01$ ), patients with tumors classified as  $pT \geq 2$  (HR 1.09, 95% CI 0.01-1.0,  $p = 0.04$ ) and those with tumors larger than 2 cm (HR 14.79, CI 95% 1.5-272,  $p = 0.01$ ). **Conclusions:** Smoking patients, those with invasive tumors (T2-T4) and greater than 2 cm have higher mortality. Therefore, they should not be candidates for conservative management.

(Rev Med Chile 2022; 150: 172-177)

**Key words:** Carcinoma; Nephroureterectomy; Urothelium.

Los tumores de urotelio alto (UTUC), que incluyen lesiones desde los cálices renales hasta el uréter distal, comprenden 5-10% de los tumores de urotelio<sup>1</sup>. Pese a ser una entidad rara, pareciera que ha aumentado su diagnóstico<sup>2</sup>,

y aunque se describe que 60% se pesquiza en etapas avanzadas<sup>3</sup>, actualmente ha aumentado el diagnóstico en etapas no-músculo invasoras, llegando hasta 56% entre 2005 y 2011<sup>4</sup>, 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<sup>4</sup>, que puede realizarse abierta o mínimamente invasiva. La NUR alcanza una sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 75-84%<sup>5,6</sup> y una sobrevida cáncer específica a 5 años de 78%<sup>5</sup>. Raman et al.<sup>5</sup> describieron factores pronósticos de mortalidad en una serie de NUR, destacando el estadio T patológico (HR 25,58, IC95% 9,854-66,445,  $p < 0,001$ ) y el grado histológico (HR 1,697, IC95% 1,100-2,617,  $p = 0,017$ ). La localización (uréter proximal o pelvis) y los ganglios positivos no afectarían la mortalidad a largo plazo<sup>7</sup>.

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<sup>7</sup>. 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<sup>8</sup>.

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 anatómo-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 período 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. El 44% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo (Tabla 1). Solo 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 anatómo-patológicas de la biopsia definitiva. La biopsia confirmó tumor en la totalidad de los pacientes, de los cuales 93% (82/90 pacientes) presentó tumores de células transicionales, mientras que solo 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

**Tabla 1. Variables clínicas de los pacientes sometidos a NUR y detalle de las cirugías**

Variables clínicas	
Media Edad (años, SD)	68 (15,7)
Antecedente tabaquismo (%)	40 (44)
Media VFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , SD)	62 (25,12)
Laparoscópica (n, %)	60 (66)
Resección uréter distal extravesical (n, %)	54 (60)
Neoadyuvancia (n, %)	1 (1)
Adyuvancia (n, %)	12 (13)

VFG: velocidad filtración glomerular.

**Tabla 2. Variables anatómo-patológicas de la biopsia definitiva**

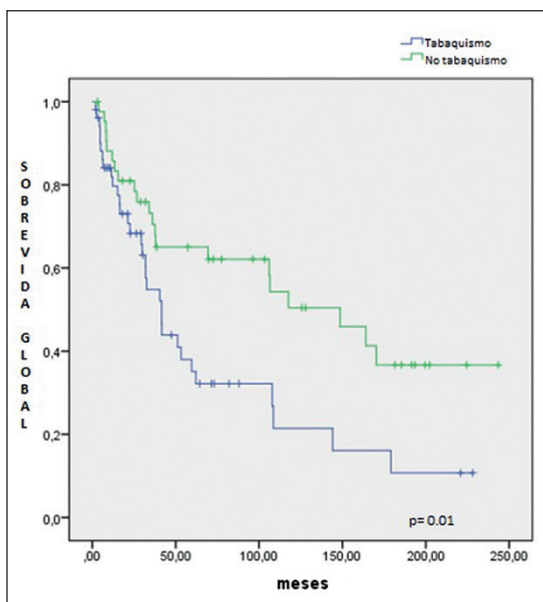
Variables anatómo-patológicas	
Diferenciación espino-celular (n, %)	5 (5)
Diferenciación sarcomatoide (n, %)	2 (2)
pTa/ CIS/ T1 (n, %)	33 (37)
pT2 (n, %)	10 (11)
pT3/T4(n, %)	47 (52)
Media tamaño (cm, SD)	3,69 (2,73)
pN+ (n, %)	12 (13)

pTNM: de acuerdo a la *American Joint Committee on Cancer (AJC)*<sup>20</sup>.

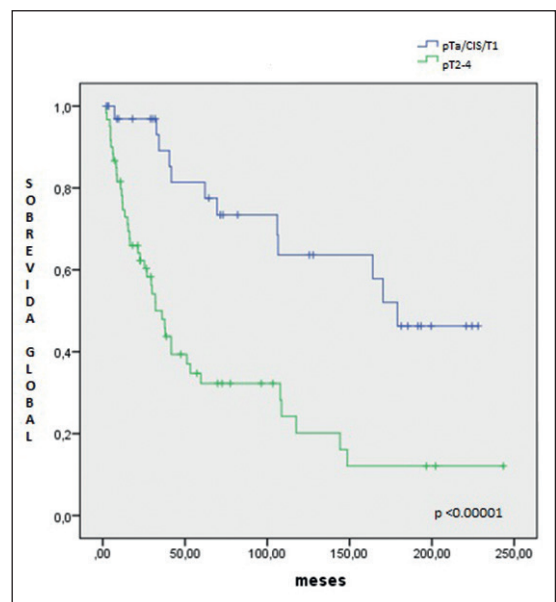
menor SG que los pacientes no tabáquicos (150 vs 50 meses respectivamente,  $p = 0,01$ , Figura 1). Del mismo modo, los pacientes con tumores localizados (pTa/CIS/pT1) tienen mayor SG que los con tumores avanzados (pT2-4) (180 vs 50 meses respectivamente,  $p < 0,05$ , Figura 2). Por su parte, los pacientes con tumores menores de 2 cm no tendrían diferencia significativa en SG

al compararlos con los pacientes con tumores  $\geq 2$  cm ( $p = 0,09$ , Figura 3).

De acuerdo a la regresión de Cox (Tabla 3), los pacientes con tabaquismo (HR 8,79, IC95% 1,5-49,0,  $p = 0,01$ ),  $pT \geq 2$  (HR 1,09, IC95% 0,01-1,0,  $p = 0,04$ ) y con tumores mayores de 2 cm (HR 14,79, IC95% 1,5-272,  $p = 0,01$ ) tienen mayor mortalidad.



**Figura 1.** Curvas sobrevida para pacientes tabáquicos y no tabáquicos.

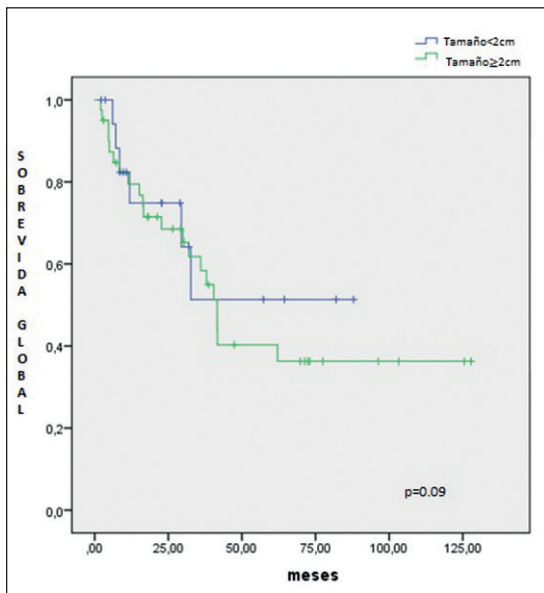


**Figura 2.** Curvas sobrevida para pacientes con tumores localizados (pTa/CIS/T1) o avanzados (pT2-4).

**Tabla 3. Regresión de Cox para establecer predictores de mortalidad**

	HR	IC 95%	Valor P
Edad	1,01	0,92-1,10	0,81
Tabaquismo no			
Tabaquismo sí	8,79	1,50-49,0	0,01
Hemoglobina preoperatoria	0,99	0,96-1,02	0,57
Índice neutrófilos/linfocitos	1,17	0,67-2,02	0,57
Índice plaquetas/linfocitos	1,00	0,98-1,02	0,62
Albúmina	1,06	0,22-4,98	0,94
Creatinemia	1,33	0,01-75,2	0,98
Velocidad filtración glomerular	0,95	0,82-1,10	0,52
pTa/CIS/pT1			
pT2-pT4	1,09	0,01-1,00	0,04
pN-			
pN+	0,28	0,03-2,08	0,21
Tumor < 2 cm			
Tumor ≥ 2 cm	14,8	1,50-2,72	0,01
Sin quimioterapia adyuvancia			
Con quimioterapia adyuvante	0,31	0,04-2,13	0,23

pTNM: de acuerdo a la *American Joint Committee on Cancer (AJC)*<sup>20</sup>.



**Figura 3.** Curvas supervivencia para pacientes con tumores menores o mayores/iguales de 2 cm.

## 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 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<sup>4</sup>. 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.<sup>9</sup> 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 (solo 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%<sup>10</sup>, con un beneficio de 56% en sobrevida global<sup>8,10</sup>, comparado con quienes no recibieron neoadyuvancia. Por su parte, respecto a la adyuvancia, el reciente estudio POUT<sup>11</sup> 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, IC95% 0,30-0,68;  $p = 0,0001$ ) comparado con pacientes que no recibieron terapia adyuvante. De acuerdo a nuestros resultados, solo 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 des-

cribe el uso de quimioterapia intravesical post operatoria, ya que no se cuenta con registro de la información. Actualmente, existe una revisión Cochrane<sup>12</sup> 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, IC95% 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, IC95% 0,34-2,06), IPL (HR 1,68, IC95% 1,30-2,17), y la VFG (HR 1,52, IC95% 1,19-1,94), entre otros<sup>13</sup>, 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 (IC95% 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<sup>14</sup>. Además, el tabaquismo se ha asociado con mayor recurrencia vesical luego de NUR (HR, 1,38; IC95%, 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<sup>15</sup>.

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 solo en las indicaciones clásicas<sup>7</sup>, ya que hasta 80% de los pacientes sometidos a NUR son finalmente de bajo grado y bajo pTNM<sup>16</sup>, que en nuestra serie solo alcanza 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<sup>17</sup>. Esta indicación concuerda con nuestros resultados: pacientes con tumores invasores (HR 1,09, IC95% 0,01-1,0,  $p = 0,04$ ) y mayores de 2 cm (HR 14,79, IC95% 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%<sup>18</sup>, 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<sup>19</sup>. Por su parte, recientemente se ha publicado el estudio OLYMPUS<sup>16</sup> 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 59% de los pacientes, pero con tasas de estenosis ureteral sobre 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. 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 Y, et 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, Sathianathan 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.