

Valor de la linfadenectomía regional en pacientes con cáncer de urotelio de la vía urinaria superior

The role of regional lymphadenectomy in patients with urothelium carcinoma of the upper urinary tract

Dres. Secin, F. P.;¹

Romero Otero, J.;²

Bochner, B.³

En memoria del Dr. Miguel Tufiño, un gran colega y amigo.

El tratamiento “patrón” en pacientes con cáncer de urotelio de la vía urinaria superior (CU-VUS) sigue siendo la nefroureterectomía con resección de manguito vesical (NU). Mayor grado histológico y/o estadio T patológico más avanzado están asociados con recidiva y muerte por la enfermedad.¹ Incluso la presencia de metástasis ganglionares (N+) al momento de la NU, son también predictores significativos de mortalidad específica por cáncer según estudios realizados en una serie de 255 pacientes con CU-VUS en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (datos no publicados aún).

Comunicaciones recientes sugieren que la quimioterapia perioperatoria, particularmente cuando se realiza en forma neoadyuvante, tiene un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga. Esta ventaja es más notoria en pacientes con estadios localmente más avanzados.²

No sería ilógico extrapolar dichos hallazgos hacia el carcinoma de urotelio alojado en la vía urinaria superior. Incluso, siguiendo dicha línea de pensamiento, resulta razonable pensar que la linfadenectomía regional (LND) pudiera también impactar positivamente en la supervivencia de dichos pacientes.^{3 4, 5, 6-8}

Lamentablemente, no hay estudios prospectivos que evalúen el beneficio de la LND en pacientes con CU-VUS. El único análisis posible se debe basar en datos retrospectivos de pacientes sometidos a NU, en quienes la LND no fue practicada de rutina. Incluso, no hay acuerdo entre las instituciones académicas sobre indicaciones, criterios y extensión de la LND. Según series a cielo abierto, la LND se practica entre un 44%⁹ y un 67%¹⁰ de los casos. En series de cirugía mínimamente invasiva¹¹⁻¹⁵, esta proporción cae a aproximadamente un 15%.

Se acepta que la principal vía de diseminación de CU-VUS incluye en una proporción desconocida de pacientes las cadenas ganglionares regionales retroperitoneales y pelvianas, pero dicho patrón es ignorado en detalle. Por límites de espacio se remite al lector a los trabajos de *Paul Poirer* y *Bernard Cúneo* en contribución al libro titulado *Anatomía General de los Linfáticos* publicado por *Gabriel Delamare* en 1875,¹⁶ y a los de *Alice Parker* publicados en 1935¹⁷ para ver los detalles del drenaje linfático renal y ureteral en condiciones normales.

El beneficio de la LND podría ser doble. Por un lado, la LND puede optimizar la estadificación y la evaluación pronóstica de los pacientes, y permitir seleccionar enfermos para protocolos de terapia adyuvante. Esto puede ser de particular interés dado el incipiente desarrollo de agentes quimioterápicos menos nefrotóxicos.^{18,19}

Por otro lado, la LND podría tener un papel potencialmente terapéutico.^{7, 20, 21} En

1 Fellow de Oncología Quirúrgica del Departamento de Urología del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), New York, USA.

2 Residente de Urología del Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

3 Médico Asociado al Departamento de Urología del MSKCC.

un marco teórico, la LND podría complementar la remoción de todas aquellas células tumorales potencialmente alojadas en los ganglios y que a menudo escapan a la detección histopatológica del espécimen. *Miyake y cols.*²¹ publicaron una serie de 72 pacientes tratados con NU por CU-VUS entre 1986 y 1995, a 35 de los cuales se les realizó la LND. Si bien los autores no encontraron una diferencia significativa en la supervivencia específica por cáncer entre pacientes con y sin LND, la misma fue significativamente mayor en un subanálisis de 44 individuos que no presentaban invasión linfovascular en la pieza operatoria. La supervivencia fue del 86% entre los 19 sujetos a quienes se les había practicado la LND frente a un 50% de los 25 enfermos a quienes no se les había practicado la misma. Los autores concluyen que la LND podría ofrecer una ventaja terapéutica en pacientes con CU-VUS en ausencia "evidente" de invasión linfovascular.

Habiendo dicho esto, cabe preguntarse cómo hacer para identificar preoperatoriamente pacientes de riesgo de manera que puedan no sólo ser seleccionados para quimioterapia neoadyuvante, sino además, para realizarles una LND más exhaustiva. La realidad es que resulta muy dificultoso lograr una estadificación preoperatoria certera con los elementos diagnósticos disponibles en la actualidad.

En la serie investigada en el MSKCC, solamente la presencia de adenopatías sospechosas en el TAC fue capaz de predecir la presencia de metástasis ganglionar. Sin embargo, la TAC fue sospechosa en sólo el 60% de los pacientes. Asimismo, la tasa de falsos positivos fue del 20%. (el 20% de los pacientes sin metástasis ganglionares tenían imágenes sospechosas en la TAC).

Si bien la citología urinaria podría ser de ayuda en detectar tumores más avanzados, ésta no ha sido capaz de predecir N+. Tampoco la biopsia preoperatoria ha sido de gran ayuda, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes N+ a quienes se les había practicado la misma (1/3 del total) arrojaron resultados negativos o lesiones de bajo grado. La biopsia tanto por cepillado o resección sigue teniendo diversas limitaciones técnicas e histológicas. Los estudios por imágenes ayudan a cierto número de enfermos, mientras que la citología y la biopsia siguen teniendo limitaciones que hacen que la estadificación preoperatoria siga siendo poco confiable en pacientes con CU-VUS, incluyendo la capacidad de predecir la presencia de metástasis ganglionares.

Dada la imposibilidad de predecir la presencia de N+ preoperatoriamente, el razonamiento oncológico hace que el cirujano tienda a reseccionar la mayor cantidad de tejido posible, si es que esto pudiera redundar en be-

neficio del paciente. Entonces, el segundo interrogante es, ¿quiénes serían los más beneficiados de una LND?

En teoría, pacientes con lesiones de pequeño tamaño, bajo grado o estadio, y en el otro extremo, aquellos con evidentes adenopatías o signos de enfermedad localmente avanzada no serían los más beneficiados de la LND. Mientras que los primeros poseen muy bajas chances de tener afectación ganglionar; los segundos, tienen un alto riesgo de que existan metástasis a distancia, y consecuentemente, muy poca posibilidad de supervivencia. Entre medio de ambos grupos, queda toda una gran franja de pacientes que serían potencialmente beneficiados por la LND.

Pacientes que presentan tumores de bajo grado, estadio precoz o pequeño tamaño tampoco están exentos de desarrollar metástasis a distancia. En la experiencia del MSKCC, hay 2 de 28 pacientes con N+ que presentaban un tumor primario de menos de 2 cm de tamaño. Uno de ellos desarrolló metástasis hepáticas y falleció por la enfermedad y otro fue perdido del seguimiento. *Huben y cols.*¹ observaron metástasis en 7 de sus 22 pacientes con CU-VUS de bajo grado o estadio precoz. *Cozad y cols.*²² describieron 4 de 15 pacientes con tumores de bajo grado o estadio precoz que desarrollaron recidiva en el lecho tumoral, ganglios regionales, o en el muñón ureteral. Ninguno de los 28 pacientes con N+ en la serie del MSKCC tenía enfermedad de bajo grado en la pieza quirúrgica.

Como contrapartida, también hay casos aislados de supervivencia en pacientes con N+. En la serie publicada por *Komatsu y cols.*⁷ hay dos pacientes con tumor ureteral y metástasis ganglionares (pN1 y pN2) que sobrevivieron 42 meses (sin terapia adyuvante) y 88 meses (después de dos ciclos de quimioterapia adyuvante con cisplatino) respectivamente. *Park y cols.*⁹ también observaron un paciente N+ que sobrevivió 100 meses. En la experiencia del MSKCC, ninguno de los pacientes con N+ sobrevivió más de 5 años, aunque otros autores reportan supervivencias de hasta un 26% a 5 años.^{9, 10, 21, 23}

Dado que la NU lleva a la pérdida de la mitad de la masa renal funcional en los pacientes sin previo deterioro funcional de la unidad afectada, la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino deja de ser una opción para la mayoría de este grupo de enfermos, por lo que la LND pasa a constituir prácticamente su única oportunidad de máxima exéresis de tejido tumoral. Indirecta evidencia de esto es la alta proporción de recidiva local observada por autores que no realizan la LND, la que se observa en aproximadamente 1 de cada 4 pacientes, aunque esto también puede ser resultado de sesgo por derivación de pacientes.^{1,9}

La ausencia de patrones estandarizados de LND, representa un obstáculo insalvable para poder extraer conclusiones de los estudios retrospectivos. Además, las diferencias interinstitucionales en el procesamiento de muestras, extensión de la disección, tratamientos recibidos antes o después de la cirugía, estadio de la enfermedad en la presentación, asociación con cáncer de vejiga, entre otras, hace imposible comparar los resultados.⁸

Tampoco hay estudios prospectivos que salven esta carencia de información. En las dos últimas décadas, la línea de investigación urológica en esta área se ha focalizado en ver la forma de disminuir la agresividad del procedimiento quirúrgico y cómo tratar de salvar la unidad renal (cirugía percutánea, endoscópica, laparoscópica o mano asistida), más que intentar ver de qué forma la cirugía pueda ser más curativa.^{11, 14, 15, 20, 24-30}

Dentro de la escasa literatura que analiza el valor de la LND en este grupo de pacientes, son más los resultados que se vuelcan a favor que en contra, sin incluir los hallazgos en cáncer de urotelio vesical. De manera que hasta tanto no demostrar lo contrario a través de estudios prospectivos controlados es recomendable realizar una LND regional minuciosa y sistemática, no sólo con fines estadificatorios y pronósticos, sino además con potenciales fines terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Huben, R. P., Mounzer, A. M., Murphy, G. P.: Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer*, 62: 2016, 1988.
- Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M. y col.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 349: 859, 2003.
- Herr, H. W., Faulkner, J. R., Grossman, H. B. y col.: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, 22: 2781, 2004.
- Herr, H. W., Donat, S. M.: Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol*, 165: 62, 2001.
- Poulsen, A. L., Horn, T., Steven, K.: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol*, 160: 2015, 1998.
- Bochner, B. H.: Importance of lymph node dissection in urologic cancers. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 22: 197, 2004.
- Komatsu, H., Tanabe, N., Kubodera, S. y col.: The role of lymphadenectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 157: 1622, 1997.
- Stein, J. P., Cai, J., Groshen, S. y col.: Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol*, 170: 35, 2003.
- Park, S., Hong, B., Kim, C. S. y col.: The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 171: 621, 2004/
- Charbit, L., Gendreau, M. C., Mee, S. y col.: Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol*, 146: 1243, 1991/
- Matin, S. F., Gill, I. S.: Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J Urol*, 173: 395, 2005.
- Murphy, D. P., Gill, I. S., Streem, S. B.: Evolving management of upper-tract transitional-cell carcinoma at a tertiary-care center. *J Endourol*, 16: 483, 2002
- Bariol, S. V., Stewart, G. D., McNeill, S. A. y col.: Oncological control following laparoscopic nephroureterectomy: 7-year outcome. *J Urol*, 172: 1805, 2004.
- Stifelman, M. D., Sosa, R. E., Andrade, A. y col.: Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology*, 56: 741, 2000
- Hsueh, T. Y., Huang, Y. H., Chiu, A. W. y col.: A comparison of the clinical outcome between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *BJU Int*, 94: 798, 2004.
- Delamare, G., Poirier, P., Cúneo, B.: Lymphatics: general anatomy of the lymphatics. Chicago: W. T. Keener, pp. 182-185, 1904.
- Parker, A.: Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genitourinary system. *Amer. J. Anat.*, 56: 409, 1935.
- Bamias, A., Deliveliotis, C., Fountzilas, G. y col.: Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced carcinoma of the upper urinary tract: a study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 22: 2150, 2004.
- Czito, B., Zietman, A., Kaufman, D. y col.: Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol*, 172: 1271, 2004.
- Lee, B. R., Jabbour, M. E., Marshall, F. F. y col.: 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *J Endourol*, 13: 289, 1999.
- Miyake, H., Hara, I., Gohji, K. y col.: The significance of lymphadenectomy in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Br J Urol*, 82: 494, 1998.
- Cozad, S. C., Smalley, S. R., Austenfeld, M. y col.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: patterns of failure. *Urology*, 46: 796, 1995.
- Maulard-Durdux, C., Dufour, B., Hennequin, C. y col.: Postoperative radiation therapy in 26 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: no impact on survival? *J Urol*, 155: 115, 1996.
- Djokic, M., Hadzi-Djokic, J., Nikolic, J. y col.: [Tumors of the upper urinary tract: results of conservative surgery]. *Prog Urol*, 11: 1231, 2001.
- Elliott, D. S., Blute, M. L., Patterson, D. E. y col.: Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*, 47: 819, 1996.
- Elliott, D. S., Segura, J. W., Lightner, D. y col.: Is neph-

- roureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology*, 58: 174, 2001.
27. Iborra, I., Solsona, E., Casanova, J. y col.: Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol*, 169: 82, 2003.
 28. Keeley, F. X., Jr., Bibbo, M., Bagley, D. H.: Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol*, 157: 1560, 1997.
 29. Martínez-Pineiro, J. A., García Matres, M. J., Martínez-Pineiro, L.: Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol*, 156: 377, 1996.
 30. Yoshino, Y., Ono, Y., Hattori, R. y col.: Retroperitoneoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: Nagoya experience. *Urology*, 61: 533, 2003.