

GHIDURILE EAU PRIVIND CARCINOMUL UROTELIAL DE TRACT URINAR SUPERIOR (UTUC)

(Actualizare limitată a textului, martie 2023)

M. Rouprêt, P. Gontero (Chair), E. Birtle, E.M. Compérat, J.L. Dominguez-Escrig, F. Liedberg, P. Mariappan, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, B.W.G. van Rhijn, T. Seisen, S.F. Shariat, E.N. Xylinas

Reprezentanți ai pacienților: I. Gürses Andersson, R. Wood

Asociați ai ghidurilor: O. Capoun, B. Pradere, B.P. Rai, F. Soria, V. Soukup

Epidemiologie

Carcinoamele uroteliale de tract urinar superior (UTUC) sunt mai puțin frecvente, reprezentând doar 5-10% din carcinoamele uroteliale (CU). Acestea au histologie similară cu cea a carcinoamelor vezicale și aproape toate sunt de origine urotelială.

Recomandări	Nivel
Se evaluează istoricul pacientului și cel familial pe baza criteriilor Amsterdam pentru a identifica pacienții cu carcinom urotelial de tract urinar superior.	Scăzut
Se evaluează expunerea pacientului la fumat și la acidul aristolochic	Scăzut

Stadializare și grading tumoral:

Pentru stadializare se utilizează clasificarea TNM conform UICC (Union for International Cancer Control) din 2017, pentru pelvisul renal și ureteră (Tabelul 1).

Gradingul tumoral

Clasificarea WHO din 2022 face distincția între tumorile neinvazive:

- neoplasmul urotelial papilar cu potențial malign scăzut;
- carcinomul urotelial papilar cu grad scăzut;
- carcinomul urotelial papilar cu grad ridicat;

De asemenea, definește leziunile plane (carcinom *in situ*) și carcinomul invaziv.

Tumorile de tract urinar superior cu potențial malign scăzut sunt foarte rare.

Tabelul 1: Clasificarea TNM 2017

T – Tumoră primară	
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi de tumoră primară
Tis	Carcinom <i>in situ</i>
Ta	Carcinom papilar neinvaziv
T1	Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial
T2	Tumora invadează musculara proprie
T3	(Pentru pelvisul renal) Tumora depășește stratul muscular și invadează țesutul adipos peripelvic sau parenchimul renal (Pentru ureter) Tumora depășește stratul muscular și invadează țesutul adipos periureteral
T4	Tumora invadează organele adiacente sau ajunge în țesutul adipos perirenal, trecând prin parenchimul renal
N – Ganglioni limfatici regionali	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali

N1	Metastaze într-un singur ganglion limfatic locoregional, cu dimensiunea maximă de 2 cm
----	--

N2	Metastaze într-un singur ganglion limfatic locoregional, cu dimensiunea peste 2 cm, sau în mai mulți ganglioni limfatici locoregionali
M – Metastaze la distanță	
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

Diagnostic

UTUC sunt diagnosticate imagistic, cistosopic, prin examen citologic urinar și ureterscopie de diagnostic. Uro-CT-ul are cea mai mare acuratețe diagnostică dintre tehnicile imagistice disponibile. Dacă se ia în considerare o intervenție chirurgicală conservatoare, este necesară o evaluare ureterscopică preoperatorie.

Recomandări	Nivel
Se efectuează o uretrocistoscopie pentru a exclude diagnosticul de tumoră vezicală.	Ridicat
Se efectuează un Uro-CT pentru diagnostic și stadializare.	Ridicat
Se efectuează ureterscopie de diagnostic (preferabil fără biopsie), dacă examenul imagistic și/sau examenul citologic al urinei nu sunt suficiente pentru diagnosticarea și/sau stratificarea riscului la pacienții cu suspiciune sau evidență de UTUC.	Ridicat

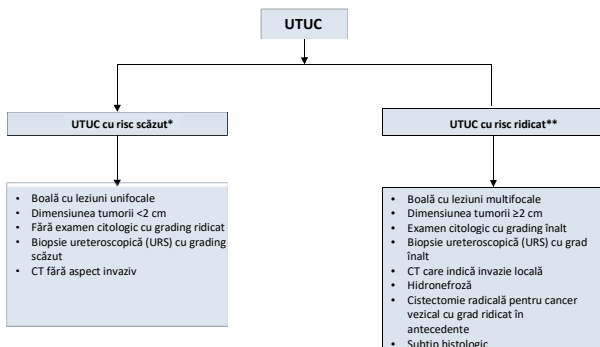
Pentru a evalua eventualele metastaze [ganglionare], dar există contraindicații pentru CT, se poate utiliza Uro-RM-ul sau tomografia cu emisie de pozitroni.	Scăzut
--	--------

Prognostic

De obicei, UTUC invazive au un prognostic foarte rezervat.

Figura 1 prezintă principalii factori care trebuie luați în considerare pentru stratificarea riscului.

Figura 1: Stratificarea riscului în UTUC nemetastatice



CT = tomografie computerizată; URS = ureteroscopie;

UTUC = carcinom urotelial de tract urinar superior.

**Trebuie să fie prezenți toți acești factori.*

***Poate să fie prezent oricare dintre acești factori.*

Stratificarea riscului

Deoarece este dificil să se realizeze o stadializare clinică în cazul UTUC, este mult mai utilă o clasificare a acestora în tumori cu risc scăzut și cele cu risc crescut, pentru a identifica pacienții cu o probabilitate mai mare de a beneficia de tratamentul conservator. Factorii de prognostic pot fi utilizați pentru a consilia pacienții în ceea ce privește urmărirea și administrarea chimioterapie perioperatorii (a se vedea Figura 1).

Recomandare	Nivel
Se vor utiliza factorii de prognostic pentru a stratifica pacienții în funcție de gradul de risc, în vederea alegerii abordării terapeutice optime.	Scăzut

Tratament (a se vedea și Figurile 2 și 3)

Boala localizată

Chirurgia conservatoare

Chirurgia conservatoare trebuie luată în considerare în cazul tuturor tumorilor cu risc scăzut, indiferent de starea rinichiului contralateral. Aceasta permite evitarea morbidității asociate cu chirurgia radicală deschisă, fără a compromite rezultatele oncologice și funcția renală.

De asemenea, chirurgia conservatoare poate fi luată în considerare și la pacienții cu insuficiență renală sau cu rinichi unic (indicație imperativă).

Recomandări	Nivel
Chirurgia conservatoare ca opțiune de tratament primar pentru pacienții cu tumori cu risc redus.	Ridicat

Instilațiile cu BCG sau cu mitomicină C în tractul urinar superior prin nefrostomie percutanată sau prin intermediul unui stent ureteral sunt fezabile din punct de vedere tehnic după o operație conservatoare sau pentru tratamentul carcinomului *in situ*. Beneficiile nu au fost însă confirmate.

Boala nemetastatică cu risc ridicat

Nefroureterectomie totală

Nefroureterectomia totală deschisă (RNU), cu excizia peretelui vezical ce include implantarea uretero-vezicală, este tratamentul standard pentru UTUC cu risc ridicat, indiferent de localizarea tumorii. Abordările minim-invazive (de exemplu, RNU exclusiv laparoscopică și/sau RNU asistată robotic) au demonstrat echivalență oncologică atunci când au fost utilizate de specialiști cu experiență în domeniu.

- Chimioterapia neoadjuvantă a fost asociată cu *downstaging* semnificativ la momentul intervenției chirurgicale și, implicit, cu o rată mai mare de supraviețuire în comparație cu RNU singură.
- Chimioterapia adjuvantă a fost asociată cu un oarecare beneficiu al supraviețuirii globale la pacienții diagnosticați cu cancer urotelial, dar principala limitare a utilizării ei în cazul UTUC avansat rămâne capacitatea limitată de a administra o schemă completă bazată pe cisplatin după RNU, având în vedere că această procedură chirurgicală este susceptibilă de a avea un impact asupra funcției renale.
- La pacienții cu invazie a ganglionilor limfatici regionali, care nu pot fi tratați cu cisplatin după RNU, chimioterapia de inducție cu evaluare radiologică și apoi intervenția chirurgicală radicală reprezintă o opțiune de tratament.
- Chimioterapia instilațională intravezicală (cu mitomicină C, pirarubicină) la 2-10 zile după intervenția chirurgicală reduce riscul de recidivă tumorală în vezica urinară, în primii ani după RNU.
- Datele preliminare au arătat o îmbunătățire a ratei de supraviețuire disease-free în cazul imunoterapiei adjuvante (cu nivolumab).

Recomandări	Nivel
La pacienții cu UTUC nemetastatic cu risc crescut se efectuează nefroureterectomia totală (RNU)	Ridicat
În cazul bolii fără evidența limitării la organ, se va efectua nefroureterectomie totală deschisă	Scăzut

Se va efectua limfadenectomie locoregională la pacienții cu UTUC nemetastatic cu risc ridicat.	Scăzut
Pacienții cu boală pT2-T4 și/sau pN+ au indicație de chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină după RNU.	Ridicat

Se va efectua chimioterapie instilațională intravezicală postoperatorie pentru a reduce rata de recidivă vezicală.	Ridicat
Se va avea în vedere imunoterapia adjuvantă cu nivolumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină (sau care au refuzat-o), pentru boala $\geq$ pT3 și/sau pN+ după RNU în monoterapie sau boala $\geq$ ypT2 și/sau ypN+, după chimioterapie neoadjuvantă urmată de RNU.	Scăzut
Se poate avea în vedere ureterectomia distală la pacienții selecționați, cu tumori cu risc ridicat limitate la nivelul ureterului distal.	Scăzut
La pacienții selecționați, cu risc crescut și indicație imperativă, se poate avea în vedere chirurgia conservatoare; pacientul va trebui avizat	Ridicat

Boala metastatică

Nefroureterectomia totală nu aduce niciun beneficiu în cazul bolii metastatice (M+), dar poate fi utilizată în scop paleativ.

Deoarece UTUC sunt tot tumori uroteliale, chimioterapia pe bază de săruri de platină ar trebui să ofere rezultate similare celor obținute în cazul cancerului vezical.

Încep să devină disponibile date despre tratamentele sistemice, atât în prima linie, cât și în cele ulterioare. Rezultatele încurajatoare fac posibilă emiterea de recomandări pentru o serie de medicamente.

Recomandări	Nivel
<i>Tratamentul de primă linie la pacienții eligibili pentru administrarea de cisplatin</i>	
Se va administra chimioterapie pe bază de cisplatin pacienților eligibili.	Ridicat

Se va administra chimioterapie cu gemcitabină/cisplatin sau HD-MVAC pacienților eligibili pentru administrarea de cisplatin.	Ridicat
Se va administra terapie de întreținere cu avelumab pacienților fără progresie a bolii după 4 până la 6 cicluri de gemcitabină plus cisplatin/carboplatin.	Ridicat
<i>Tratamentul de primă linie la pacienții neeligibili pentru administrarea de cisplatin sau carboplatin</i>	
Se va administra chimioterapie cu gemcitabină/carboplatin pacienților neeligibili pentru administrarea de cisplatin.	Ridicat
Se va administra pembrolizumab sau atezolizumab pacienților cu tumori PD-L1 pozitive.	Scăzut
<i>Tratamentul de linia a doua</i>	
Se propune administrarea unui inhibitor al punctelor de control imunitar (pembrolizumab) pacienților cu progresie a bolii în timpul sau după chimioterapia combinată pe bază de cisplatin.	Ridicat

Se propune administrarea de enfortumab vedotin pacienților tratați anterior prin chimioterapie cu săruri de platină și la care s-a înregistrat progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1.	Ridicat
Se propune administrarea de vinflunină pacienților cu boală metastatică ca tratament de linia a doua, dacă imunoterapia sau chimioterapia combinată nu sunt fezabile. Ca alternativă, se poate propune administrarea vinfluninei ca tratament de linia a treia sau chiar ulterior.	Ridicat
Se poate avea în vedere administrarea de erdafitinib la pacienții refractari la cisplatin, cu modificări genomice ale ADN-ului <i>FGFR</i> (mutații în <i>FGFR2/3</i> sau fuziuni <i>FGFR3</i>).	Scăzut
Se poate avea în vedere nefroureterectomia ca tratament paliativ, la pacienții simptomatici cu tumori local avansate rezecabile.	Scăzut

FGFR = receptori ai factorului de creștere a fibroblastelor;

HD-MVAC = metotrexat, vinblastină, adriamicină plus

cisplatin cu intensitate mare a dozei; PD-L(1) = ligand 1 cu rol în moartea programată a celulelor.

Monitorizarea postoperatorie

În toate situațiile, se impune urmărirea strictă după tratamentul radical pentru a detecta eventualele tumori vezicale metacrone, precum și tumorile invazive, recidiva locală și metastazele la distanță. După operațiile conservatoare, se impune o urmărire extrem de atentă a

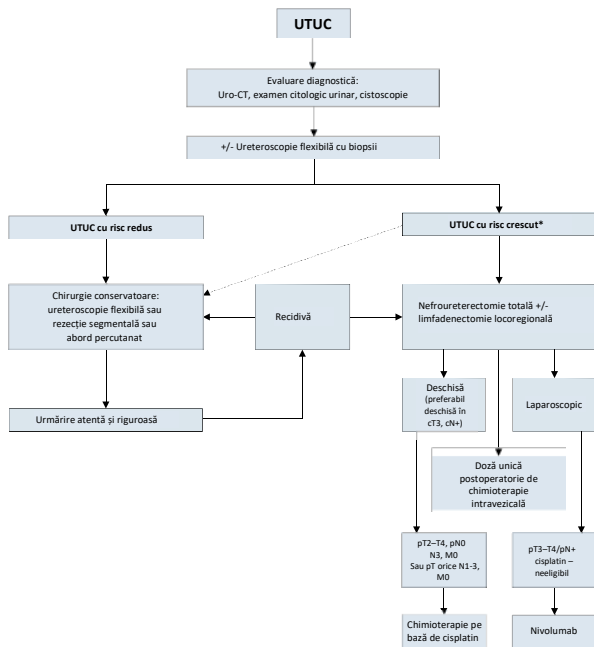
tractului urinar superior ipsilateral, deoarece există un risc ridicat de recidivă.

Recomandări	Nivel
<i>După nefroureterectomia totală</i>	
<i>Tumori cu risc redus</i>	
Se efectuează cistoscopie la 3 luni. Dacă rezultatul este negativ, se efectuează o altă cistoscopie după 9 luni, apoi anual timp de 5 ani.	Scăzut
<i>Tumori cu risc ridicat</i>	
Se efectuează cistoscopie și examen citologic urinar la 3 luni. Dacă rezultatul este negativ, se repetă cistoscopia și examenul citologic la fiecare 3 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 luni până la 5 ani și apoi anual.	Scăzut
Se efectuează Uro-CT și CT toracică la fiecare 6 luni timp de 2 ani, apoi anual.	Scăzut

După intervenții chirurgicale conservatoare	
<i>Tumori cu risc redus</i>	
Se efectuează cistoscopie și Uro-CT la 3 și 6 luni, apoi anual timp de 5 ani.	Scăzut
Se efectuează o ureteroscopie (URS) la 3 luni (dacă nu s-a efectuat ureteroscopie second-look).	Scăzut
<i>Tumori cu risc ridicat</i>	
Se efectuează cistoscopie, examen citologic urinar, Uro-CT și CT toracică la 3 și 6 luni, iar ulterior anual.	Scăzut
Se efectuează URS și examen citologic urinar <i>in situ</i> la 3 și la 6 luni.	Scăzut

Conținutul din această scurtă broșură se bazează pe Ghidurile EAU mai cuprinzătoare (ISBN 978-94-92671-19-6), disponibile pe website-ul EAU:
<http://www.uroweb.org/guidelines/>.

Figura 2: Schema propusă pentru abordarea terapeutică a UTUC

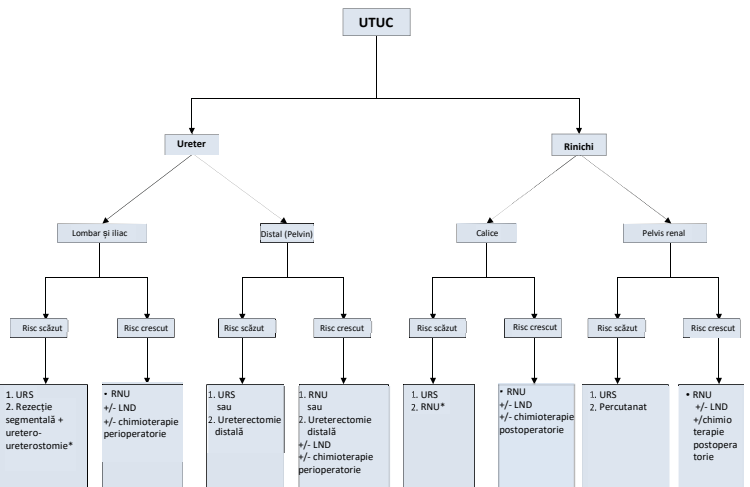


* La pacienții cu un rinichi solitar, trebuie luată în considerare o abordare conservatoare.

CTU = tomografie computerizată cu fază urografică;

RNU = nefroureterectomie totală; UTUC = carcinom urotelial de tract urinar superior.

Figura 4: Tratamentul funcție de localizarea tumorii și risc



**La pacienții cu rinichi unic, trebuie luată în considerare o abordare conservatoare.*

CTU = tomografie computerizată cu fază urografică; RNU = nefroureterectomie totală; UTUC = carcinom urotelial de tract urinar superior.