



Universidad de Valladolid

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

**IMPACTO DE LA URETEROSCOPIA
SOBRE LA RECURRENCIA DEL TUMOR
VESICAL EN PACIENTES SOMETIDOS A
NEFROURETERECTOMÍA POR TUMOR
DE VÍA URINARIA**

**FACULTAD DE MEDICINA
VALLADOLID**



Autora: Ana Núñez Carranque

Tutor: Juan Ramón Torrecilla García-Ripoll

Cotutora: Sofía López Rojo

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. OBJETIVOS	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4.1 Protocolo	8
4.2 Análisis estadístico	9
5. RESULTADOS.....	10
6. DISCUSIÓN.....	13
7. CONCLUSIONES.....	17
8. AGRADECIMIENTOS.....	17
9. BIBLIOGRAFÍA.....	18
10. ANEXOS.....	20
10.1 Anexo I: Tablas	20
10.2 Anexo II: Figuras	21

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los resultados del análisis descriptivo de los principales factores de riesgo para la recurrencia intravesical. Elaboración propia.	11
Tabla 2. Resumen del análisis descriptivo de la historia de tumor vesical previo, sincrónico o ambos. Elaboración propia.....	12
Tabla 3. Tabla de contingencia entre la recurrencia intravesical y la realización de ureteroscopia previa a la nefroureterectomía. Elaboración propia.	13
Tabla 4. Tabla de contingencia entre la recurrencia intravesical y los distintos grupos de pacientes (sin URS, URS sin biopsia, URS con biopsia). Elaboración propia.	13
Tabla 5. Resumen de los distintos estudios más relevantes acerca del impacto de la ureteroscopia diagnóstica en la recurrencia intravesical y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Elaboración propia.	16
Tabla 6. Regresión logística univariante de los posibles factores de riesgo para la recurrencia intravesical. Elaboración propia.	20

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la recurrencia intravesical según la modalidad diagnóstica.	12
Figura 2. Resultado de la anatomía patológica en la biopsia tomada mediante URS. Elaboración propia.....	21
Figura 3. Resultado del grado en la biopsia tomada mediante URS. Elaboración propia.	21
Figura 4. Resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica. Elaboración propia.	21
Figura 5. Resultado del grado de la pieza quirúrgica. Elaboración propia.	22
Figura 6. Resultado de la anatomía patológica de la recidiva intravesical. Elaboración propia.	22
Figura 7. Resultado del grado de la recidiva intravesical. Elaboración propia.	22
Figura 8. Resultados de la anatomía patológica y del grado del tumor vesical previo. Elaboración propia.....	23
Figura 9. Resultado de la anatomía patológica y del grado tumoral del tumor vesical sincrónico. Elaboración propia.	23

1. RESUMEN

Introducción: la ureteroscopia (URS) constituye un pilar fundamental en el diagnóstico de tumores uroteliales de vía urinaria superior. No obstante, existe cierta controversia sobre si su realización pudiera aumentar el riesgo de recidiva intravesical. Por tanto, es importante determinar el grado de asociación entre ambas con el fin de mejorar el pronóstico y supervivencia de los pacientes afectos.

Objetivo: determinar el impacto en la recidiva intravesical que conlleva realizar una ureteroscopia diagnóstica previa a la nefroureterectomía en los carcinomas de vía urinaria superior. El objetivo secundario consiste en analizar si la asociación es debida a la realización de la ureteroscopia en sí misma o a la toma de una biopsia durante dicha técnica.

Material y métodos: se ha diseñado un estudio de casos y controles, observacional y retrospectivo en el que se incluyen 146 pacientes a los que se les practicó una nefroureterectomía por tumor de vía urinaria superior entre 1994 y 2023 en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se han analizado 46 variables de interés recogidas mediante la historia clínica electrónica. Se ha realizado una regresión logística univariante mediante el programa estadístico SPSS, considerando estadísticamente significativa una $p < 0,05$. La supervivencia libre de recurrencia intravesical ha sido comparada con una curva de Kaplan-Meier.

Resultados: no podemos rechazar la hipótesis de que la ureteroscopia no aumenta la recidiva intravesical ($p=0,059$) aunque sí muestra tendencia. Tampoco podemos afirmar la existencia de relación entre la biopsia ureteroscópica y el aumento de recidiva intravesical ($p=0,074$).

Conclusiones: debido al limitado tamaño muestral no hemos obtenido resultados concluyentes acerca del impacto de la ureteroscopia diagnóstica ni de la toma de biopsia en dicha prueba. Sin embargo, la realización de la ureteroscopia con biopsia del tumor antes de la nefroureterectomía es un factor de riesgo de recidiva intravesical tras el tratamiento. La supervivencia libre de recurrencia intravesical de los pacientes con URS + biopsia es inferior comparada con los pacientes sin URS y los pacientes con URS sin biopsia.

Palabras clave: tumor urotelial de vía urinaria superior, ureteroscopia, biopsia, nefroureterectomía, recidiva intravesical.

ABSTRACT

Introduction: the ureteroscopy (URS) is an essential pillar in the upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosis. However, there is some controversial as to whether execution can increase the risk of intravesical recurrence. Therefore, it's important to determinate the grade of association between both events in order to improve the prognosis and survival of the patients.

Objective: to determinate the impact that a diagnostic ureteroscopy in upper urinary tract urothelial carcinoma before the nephroureterectomy has on intravesical recurrence. The secondary objective will be to analyse whether the association is due to the performing of the ureteroscopy itself or due to the performing of a biopsy during the technique.

Material and methods: we've designed a retrospective and observational case and control study that includes 146 patients with an upper urinary tract urothelial carcinoma who underwent nephroureterectomy between 1994 and 2023 in the Urology department of the Valladolid University Clinical Hospital. A total of 46 variables of interest collected from the electronic health records were analysed. Univariate logistic regression was performed using the SPSS statistical programme, with $p < 0.05$ being considered statistically significant. Intravesical recurrence-free survival was compared with a Kaplan-Meier curve.

Results: we cannot reject the hypothesis that ureteroscopy does not increase intravesical recurrence ($p=0.059$) although it does show a trend. Nor can we affirm the existence of a relationship between ureteroscopic biopsy and increased intravesical recurrence ($p=0.074$).

Conclusions: due to the limited sample size, we have not obtained conclusive results on the impact of diagnostic ureteroscopy or biopsy during the same. Nevertheless, performing an ureteroscopy with tumour biopsy prior to nephroureterectomy is a risk factor of intravesical recurrence after treatment. Intravesical recurrence-free survival of patients with URS + biopsy is lower compared to patients without URS and patients with URS without biopsy.

Keywords: upper urinary tract urothelial carcinoma, ureteroscopy, biopsy, nephroureterectomy, intravesical recurrence.

2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial es el sexto cáncer en frecuencia en los países desarrollados, pudiendo localizarse en el tracto urinario superior (cavidades pielocaliciales y uréter) o inferior (vejiga y uretra). A diferencia del tumor de vejiga que representa el 90-95% de los carcinomas, siendo el tumor maligno del tracto urinario más frecuente [1], los carcinomas de vía urinaria superior son inusuales, con una frecuencia del 5-10% del total.

El hallazgo del carcinoma urotelial de tracto urinario superior puede ser incidental o tras el estudio de síntomas como hematuria (siendo el síntoma más frecuente), dolor en el flanco o una masa renal. En caso de presentar afectación sistémica, el pronóstico se ensombrece, ya que la existencia de metástasis es más probable.

Realizar un estadiaje es difícil, por lo que la Guía Europea de Urología 2023 ha establecido dos categorías en función del riesgo de progresión de la enfermedad para así emplear el mejor tratamiento posible [1]:

Se consideran carcinomas localizados de bajo riesgo de progresión aquellos que cumplan las siguientes características: unifocales, tamaño inferior a 2 cm, citología de bajo grado, bajo grado en la biopsia ureteroscópica y no presentar signos de invasión en las imágenes de TC. En estos tumores se buscan medidas que preserven el órgano, ya que reducen la morbilidad asociada a una cirugía radical, siendo la primera línea de tratamiento la ablación endoscópica mediante ureteroscopia (URS).

Por otro lado, los carcinomas localizados de alto riesgo son aquellos multifocales, con un tamaño superior a 2 cm, citología de alto grado, biopsia ureteroscópica de alto grado, invasión local en las imágenes de TC, hidronefrosis, cistectomía radical previa por carcinoma de vejiga de alto grado y subtipo histológico. El tratamiento de elección en estos pacientes es la nefroureterectomía radical con rodete vesical, ya que tanto la vejiga como el uréter distal son localizaciones con alto riesgo de recurrencia.

La recurrencia intravesical tras tratamiento de los carcinomas de tracto urinario superior se sitúa en torno al 22-47%, por ello es importante determinar los factores de riesgo asociados.

Se han encontrado algunos predictores de riesgo relacionados con la recurrencia intravesical tras el tratamiento del tumor de vía urinaria superior [2]:

- Factores asociados al paciente, tales como sexo masculino, fumadores, antecedentes de cáncer de vejiga e insuficiencia renal preexistente.
- Factores ligados al tumor, como multifocalidad, afectación ureteral, citología preoperatoria positiva, necrosis y estadio igual o superior a pT2.

- Factores asociados al tratamiento, a saber, márgenes quirúrgicos positivos, abordaje laparoscópico y exéresis del rodete vesical.

Estos factores han sido estudiados en numerosas ocasiones, pudiendo determinar de esta manera su impacto en la recurrencia intravesical, sin embargo, también es relevante determinar el papel de la ureteroscopia en el pronóstico y supervivencia de los pacientes afectados antes de realizar una nefroureterectomía radical, así como el mayor riesgo de recidiva intravesical que puede suponer llevar a cabo esta técnica.

Este tema no ha sido bien definido y se han realizado pocos estudios acerca de esta cuestión [3]. Por ello, hemos considerado diseñar este trabajo, pues la ureteroscopia diagnóstica está ganando importancia en el estudio de los tumores de vía urinaria superior.

La ureteroscopia diagnóstica se emplea en casos de duda donde las pruebas de imagen y las citologías no son concluyentes acerca de la presencia de un tumor de vía urinaria superior. Esta técnica permite la visualización del uréter y la pelvis renal, así como realizar la toma de biopsia de lesiones sospechosas de malignidad. Esto posibilita también seleccionar aquellos pacientes con tumor de bajo grado para realizarles un tratamiento conservador.

De manera adicional, existe cierta controversia en la realización de ureteroscopia bajo estas circunstancias, ya que se realizaron estudios que concluían la existencia de un aumento de la recurrencia vesical tras el empleo de dicha técnica. Posteriormente, otros estudios han determinado que este incremento solo se observa al realizar la ureteroscopia junto con la toma de una biopsia, en cambio sin biopsia no apreciaron tal riesgo [4].

A pesar de todo, no se conoce con exactitud la patogénesis de la recurrencia intravesical, habiéndose postulado varias hipótesis. Por un lado, se propone la posibilidad de implantación de células tumorales por siembra intraluminal descendente y, por otro lado, la presencia de un defecto del campo panurotelial, siendo probable que ambos mecanismos estén implicados [2]. Existen datos sugerentes de la diseminación de células tumorales desde los tumores uroteliales de vía urinaria superior hasta el urotelio distal. Se ha realizado secuenciación genómica en pacientes con recurrencia intravesical, determinando que en el 94% de las ocasiones la recurrencia tumoral está relacionada clonalmente con el tumor primario [5]. Por ello, la Guía Europea de Urología recomienda, con un nivel bajo de evidencia, el empleo de una única dosis intravesical de quimioterapia tras la ureteroscopia diagnóstica y/o terapéutica [1].

3. OBJETIVOS

Nuestro objetivo principal es analizar si existe un mayor grado de recurrencia intravesical en los pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial de tracto urinario superior a los que se realizó ureteroscopia antes de la nefroureterectomía radical frente a la no realización de la ureteroscopia.

Además, como objetivo secundario, pretendemos determinar si el aumento de la probabilidad de recidiva vesical se debe a la realización de la ureteroscopia o si estaría asociada a la toma de una biopsia durante la prueba.

Adicionalmente, estudiaremos otras variables de interés, posteriormente mencionadas, para establecer su implicación en la recidiva intravesical.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Protocolo

Se ha diseñado un estudio de casos y controles, observacional y retrospectivo en el que se incluyen 146 pacientes a los que se les practicó una nefroureterectomía por tumor de vía urinaria superior entre 1994 y 2023 en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Como criterios de inclusión hemos considerado los siguientes:

- Pacientes con tumor de vía urinaria superior de origen urotelial.
- Tumor primario.
- Pacientes sometidos a nefroureterectomía con o sin realización de ureterorrenoscopia.

Se excluyeron aquellos pacientes con tumor bilateral, sometidos a cistectomía, tratados mediante técnicas percutáneas y pacientes con enfermedad metastásica.

Las variables recogidas en la base de datos para analizar son las siguientes:

- Demográficas: edad en años (cuantitativa discreta), sexo (categórica dicotómica: mujer/varón), estatus (vivo/muerto), muerte relacionada con la enfermedad (sí/no), tiempo de seguimiento en meses.
- Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo (sí/no/exfumador), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA).
- Características del tumor: lateralidad (izquierdo/derecho), localización (distal/medio/proximal/pielocalicial/múltiple), tamaño en centímetros (variable

cuantitativa continua), multifocalidad (sí/no), presencia de hidronefrosis en el TC (sí/no).

- Realización de ureteroscopia previa a la intervención quirúrgica con toma de biopsia (sí/no), tiempo en meses y resultado anatomopatológico.
- Características de la nefroureterectomía: tipo de cirugía (abierta/laparoscópica), desinserción ureteral (sí/no), linfadenectomía (sí/no), márgenes quirúrgicos afectados (sí/no).
- Características anatomopatológicas de la pieza quirúrgica: estadio T, estadio pN, grado y presencia de carcinoma in situ (CIS) asociado.
- Tratamiento adyuvante: quimioterapia intravenosa, quimioterapia intravesical, radioterapia; son variables categóricas dicotómicas (sí/no).
- Afectación vesical previa (sí/no) y anatomía patológica del tumor y tiempo en meses desde el tumor vesical hasta la afectación de las vías urinarias.
- Afectación vesical sincrónica (sí/no) y anatomía patológica del tumor.
- Recidiva del tumor intravesical (sí/no), tiempo en meses hasta la recidiva y anatomía patológica del tumor.

La fuente de datos ha sido la historia clínica electrónica (Jimena). Dado que se trata de un estudio retrospectivo delimitado únicamente a las variables que son objeto de estudio, consideramos que la firma del consentimiento informado no es necesaria.

No obstante, el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento y del Consejo, de 27 de abril, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Previamente al inicio del estudio, este fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de las Áreas de Salud de Valladolid para la realización del trabajo fin de grado con número de referencia PI-24-38-C.

4.2 Análisis estadístico

Se han recogido las diferentes variables y sus valores en una base de datos Excel, siendo codificados cuantitativa y discretamente antes de ser tratados.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables recogidas. También se ha realizado una regresión logística univariante para determinar la influencia de las distintas variables en la recurrencia intravesical. Mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson se ha analizado la asociación de las variables cualitativas recurrencia intravesical (sí/no)

y la ureteroscopia (no URS/URS sin biopsia/URS con biopsia), donde la hipótesis nula (H_0) es que no existe asociación entre la ureteroscopia diagnóstica y la recidiva intravesical, y la hipótesis alternativa (H_1) que dicha asociación sí existe. Esto ha sido llevado a cabo mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

La supervivencia libre de recurrencia intravesical en función de la realización de la ureteroscopia asociando o no la toma de biopsia ha sido analizada mediante una curva de Kaplan-Meier con la extensión XLSTAT para Excel, empleando el test log-rank para determinar la significación estadística.

Hemos determinado como significativo un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$ en los análisis llevados a cabo.

5. RESULTADOS

En el análisis se incluyeron 146 pacientes. El 81,5% de los pacientes eran varones y el 18,5% mujeres. La edad media de los participantes fue de 77,73 años. El tiempo medio de seguimiento ha sido de 70,27 meses.

El tiempo medio desde la realización de la URS hasta la nefroureterectomía ha sido de 28,039 meses. Además, el tiempo medio desde la nefroureterectomía hasta la recurrencia intravesical ha sido de 16,31 meses.

En cuanto al tabaco como factor de riesgo, 95 pacientes (65,1%) de la muestra eran fumadores, 31 pacientes (21,2%) no lo eran y en 20 casos (13,7%) no fue posible recoger el dato por pérdida del mismo.

De los 146 pacientes, se les realizó una URS pre-nefroureterectomía a 52 (35,6%) frente a 94 (64,4%) a los que no se les practicó. De los pacientes con una ureteroscopia previa, se tomó biopsia en 29 pacientes (53,7%). Los resultados obtenidos en la anatomía patológica y el grado de dicha biopsia, los podemos encontrar en las *Figura 2* y *Figura 3* (anexo II).

Atendiendo a las características del tumor, en 69 casos (47,3%) era derecho y en 77 (52,7%) era izquierdo. Además, el tumor se ha localizado en uréter proximal en 7 pacientes (4,8%), en uréter medio en 6 pacientes (4,1%), en uréter distal en 23 pacientes (15,8%), en el sistema pielocalicial en 83 pacientes (56,8%) y presentado múltiple localización en 27 casos (18,5%).

En cuanto a la multifocalidad, ha sido observada en 23 pacientes (15,8%), mientras que en 123 (84,2%) el tumor era unifocal.

Además, se llevaron a cabo citologías prequirúrgicas en 103 pacientes (70,5%); de las cuales 26 (24,3%) fueron positivas, 58 (54,2%) fueron negativas y en 23 (21,5%) se encontraron datos de atipia.

En relación al tipo de cirugía, en 74 pacientes (50,7%) se llevó a cabo una nefroureterectomía abierta, mientras que en 72 (49,5%) se realizó por vía laparoscópica. La desinserción ureteral se realizó en 135 pacientes, siendo en 104 (71,2%) de manera endoscópica y en 31 pacientes (21,2%), abierta. A 11 pacientes (7,5%) no se les llevó a cabo la desinserción ureteral.

Tras obtener la pieza quirúrgica en los 146 pacientes, los resultados de la anatomía patológica y el grado se recogen en las *Figura 4* y *Figura 5* (anexo II). De igual modo, se encontró un Cis asociado en 31 pacientes (21,4%) frente a 113 (77,9%) que no lo presentaban, habiéndose perdido un dato por error de codificación.

En cuanto al margen quirúrgico, se encontró afecto por el tumor en 8 pacientes (5,5%) frente a 138 (94,5%) en los que se encontraba libre de él.

La administración de tratamiento adyuvante no se ha realizado de forma sistemática ni generalizada, por lo que no se han analizado los datos, pese haberse recogido.

Ligados al paciente	Sexo masculino	119	81,5%
	Tabaco	95	65,1%
	Cáncer vesical previo	31	21,4%
Ligados al tumor	Multifocalidad	23	15,85%
	Afectación ureteral	36	24,7%
	Citología preoperatoria positiva	52	45,8%
	Estadio \geq pT2	65	44,5%
Ligados a la cirugía	Laparoscopia	72	49,5%
	Márgenes quirúrgicos positivos	8	5,5%
	Desinserción ureteral	135	92,2%

Tabla 1. Resumen de los resultados del análisis descriptivo de los principales factores de riesgo para la recurrencia intravesical. Elaboración propia.

La recurrencia intravesical se pudo objetivar en 50 pacientes (34,2%), los resultados de la anatomía patológica del tumor vesical y su grado quedan recogidos en las *Figura 6* y *Figura 7* (anexo II).

Además, hemos analizado la historia de tumor vesical previo y/o sincrónico, cuyos resultados vemos reflejados en la *Tabla 2*. Los resultados de la anatomía patológica y el grado tumoral están recogidos en las *Figura 8* y *Figura 9* (anexo II), sin haberse apreciado diferencias entre las muestras.

No	103	70,55%
Sí	43	29,45%
Tumor vesical previo	25	58,14%
Tumor vesical sincrónico	12	27,91%
Tumor vesical previo + sincrónico	6	13,95%

Tabla 2. Resumen del análisis descriptivo de la historia de tumor vesical previo, sincrónico o ambos. Elaboración propia.

Cabe destacar que, en el momento de la recogida de datos, 78 pacientes (53,4%) habían fallecido, estando la muerte relacionada con la enfermedad en 38 de ellos (43,7%). Además, se encontró presencia de metástasis en 39 pacientes (26,7%).

Por un lado, el análisis logístico univariante no demuestra que la URS diagnóstica aumente el riesgo de recidiva intravesical, aunque sí muestra tendencia ($p=0,060$). Sin embargo, la toma de biopsia tumoral durante la ureteroscopia presenta 2,65 veces mayor riesgo de recurrencia intravesical que la no realización de la ureteroscopia ($p=0,025$). Además, la presencia de CIS asociado se relaciona con 3,07 veces mayor riesgo de recidiva intravesical que aquellos pacientes que no lo presentan ($p=0,007$). Los resultados de todas las variables analizadas quedan recogidos en la *Tabla 6* (anexo I).

La supervivencia libre de recurrencia intravesical en 96 meses (8 años) estimada mediante Kaplan-Meier dividiendo a los pacientes en tres grupos (grupo 1: no URS pre-nefroureterectomía; grupo 2: sí URS pre-nefroureterectomía sin biopsia; grupo 3: sí URS pre-nefroureterectomía con biopsia) ha sido 71,28%, 65,22% y 48,28% para cada grupo respectivamente, a pesar de que con el test estadístico log-rank no hemos obtenido la significación estadística ($p=0,1$). *Figura 1*.

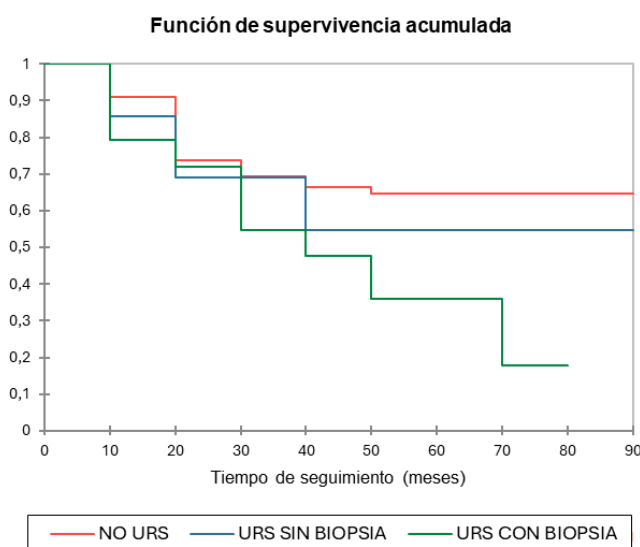


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la recurrencia intravesical según la modalidad diagnóstica.

Por otro lado, dentro de los pacientes con recurrencia intravesical tras el tumor de vía urinaria superior, se realizó la ureteroscopia previa a la nefroureterectomía al 46% y no se llevó a cabo dicha técnica al 54% (Tabla 3). No es posible rechazar la hipótesis nula de que los pacientes con ureteroscopia presentan más recidiva intravesical, ya que el p-valor de la prueba de Chi-cuadrado no es estadísticamente significativo ($p=0,059$) aunque se muestra tendente.

		Recurrencia intravesical		Total
		No	Sí	
URS pre-nefroureterectomía	No	67 (69,8%)	27 (54%)	94 (64,4%)
	Sí	29 (30,2%)	23 (46%)	52 (35,6%)
Total		96 (100%)	50 (100%)	146 (100%)

Tabla 3. Tabla de contingencia entre la recurrencia intravesical y la realización de ureteroscopia previa a la nefroureterectomía. Elaboración propia.

Por último, de los pacientes con recurrencia intravesical, al 16% se les había practicado una URS previa a la intervención quirúrgica, pero sin toma de biopsia; al 30% se les había realizado una URS pre-nefroureterectomía con biopsia y al 54% no se les llevó a cabo la ureteroscopia diagnóstica (Tabla 4). No podemos rechazar la hipótesis nula de que la biopsia ureteroscópica aumente la recidiva intravesical, ya que el p-valor de la prueba de Chi-cuadrado no es estadísticamente significativo ($p=0,074$) aunque sí muestra tendencia.

	Recurrencia intravesical		Total
	No	Sí	
No URS	67 (69,8%)	27 (54%)	94 (64,4%)
URS sin biopsia	15 (15,6%)	8 (16%)	23 (15,8%)
URS + biopsia	14 (14,6%)	15 (30%)	29 (19,9%)
Total	96 (100%)	50 (100%)	146 (100%)

Tabla 4. Tabla de contingencia entre la recurrencia intravesical y los distintos grupos de pacientes (sin URS, URS sin biopsia, URS con biopsia). Elaboración propia.

6. DISCUSIÓN

Los tumores de vía urinaria superior no presentan una elevada prevalencia, sin embargo, la aparición de recidiva intravesical tras su tratamiento se ha estimado en un 22-47% aproximadamente [1], lo que se corresponde con los resultados de nuestro estudio, ya que hemos obtenido una prevalencia de recurrencia intravesical de 34,2%.

Debida a esta elevada prevalencia, determinar los factores de riesgo asociados es de gran interés.

En cuanto a la edad media de los pacientes con recidiva intravesical, un aumento de la incidencia se ha correlacionado con la edad avanzada [5], lo que concuerda con los nuestros resultados, ya que hemos obtenido una media de edad de 77 años. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no son concluyentes en cuanto al género, sin embargo, la literatura describe el sexo masculino como factor de riesgo de la recidiva intravesical. Esto puede deberse a diferencias hormonales en el tumor o a una expectativa de vida disminuida en las mujeres debida al tumor, por lo que no habría tiempo de que desarrollen una recidiva intravesical [6].

El consumo de tabaco se relaciona en numerosos estudios con un incremento en el riesgo de padecer recidiva intravesical tras un tumor de vía urinaria superior [6,7], en cambio en nuestro estudio no hemos obtenido resultados concluyentes acerca de este dato. Otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, no parecen estar relacionados con la recurrencia intravesical, no habiendo datos descritos en la literatura disponible.

Numerosos estudios han demostrado que la multifocalidad está relacionada con la recurrencia intravesical, siendo actualmente el factor predictor más fiable [8,9]. Pese a lo cual, no hemos obtenido significación estadística en este parámetro como factor independiente de aumento de la recidiva intravesical, lo que podríamos explicar por el tamaño muestral limitado que presenta nuestro estudio.

En cuanto al grado del tumor, de manera general, la literatura establece que los tumores de alto grado presentan mayor asociación con la recurrencia intravesical [10,11]. No obstante, también existen estudios que relacionan los tumores de bajo grado con una mayor recurrencia intravesical [9,12]. Una explicación pudiera ser que los pacientes con tumores urinarios de vía superior de alto grado suelen fallecer por el propio tumor, lo que implica que no hay tiempo para comprobar si desarrollan una recidiva vesical posterior. En nuestro estudio no hemos encontrado que el grado tumoral afecte a la recurrencia intravesical.

El carcinoma in situ (CIS) es un carcinoma de alto grado, plano, que no sobrepasa la membrana basal, no obstante, posee una elevada agresividad y tendencia a la progresión. Su asociación con la recurrencia intravesical ha sido ampliamente descrita [3,12], Pieras et al. valoran la hipótesis de que la presencia de CIS indique la existencia de cambios en la mucosa del aparato urinario, incluso a distancia del tumor primario, lo que determinaría que es una lesión premaligna de todo el urotelio [17]. En base a los resultados obtenidos, el carcinoma in situ es un factor de riesgo para recurrencia intravesical tras la nefroureterectomía.

También hemos tratado de determinar el impacto de la localización del tumor en la recidiva intravesical, ya que en la literatura plantean la posibilidad de que sea un factor de riesgo independiente únicamente si el tumor se localiza en pelvis renal. Esto es debido a que la manipulación mediante la URS puede facilitar la diseminación de las células tumorales hacia la vejiga, sin embargo esta diseminación en tumores de uréter distal ya está incrementada debida a la proximidad anatómica y al elevado flujo urinario en el uréter, por lo que la URS no aumentaría más este riesgo [4,15]. Además, Dong Fang et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando compararon la localización en pelvis renal con el tumor en uréter distal, a pesar de que sí encontraron relación entre la localización distal y la recurrencia intravesical en el análisis univariante [12]. No hemos encontrado resultados concluyentes en base a este parámetro.

A pesar de que la literatura disponible presenta la historia de tumor vesical previo como un factor de riesgo de la recidiva intravesical tras la nefroureterectomía en pacientes con tumor de vía urinaria superior [4,6], nuestros resultados no han sido favorables. El aumento del riesgo de la recidiva intravesical en pacientes con CIS asociado podría deberse a que las células vesicales hayan sufrido mutaciones tras el tumor primario de vejiga, facilitando su transformación a células tumorales tras un nuevo tumor en la vía urinaria superior.

De igual forma, hemos analizado las características de la nefroureterectomía. Pese a que nuestros resultados no han sido concluyentes, la literatura describe la técnica laparoscópica como factor de riesgo para la recurrencia intravesical [1,4]. Esto podría explicarse porque la elevada presión aplicada para conseguir el neumoperitoneo puede diseminar las células tumorales por el tracto urinario.

El margen quirúrgico positivo se describe como factor de riesgo para la recidiva intravesical en la bibliografía disponible [18], sin embargo, con nuestro estudio, no hemos podido constatar este hecho.

Sobre los estudios realizados acerca del impacto de la ureteroscopia diagnóstica, no existen resultados homogéneos. En la *Tabla 5* encontramos un resumen de los principales estudios de la literatura acerca de esta cuestión.

Estudio	Tamaño muestral (n)	Resultado
Ishiwaka et al.	208	No evidencia significativa de recurrencia intravesical incrementada ni de menor SLE
Luo et al.	396	Evidencia significativa de recurrencia intravesical incrementada
Sung et al.	630	Evidencia significativa de menor SLE y aumento de recurrencia intravesical
Sharma et al.	834	Evidencia significativa de aumento de recurrencia intravesical
Marchioni et al.	2382	Evidencia significativa de aumento de recurrencia intravesical
Yoo et al.	387	Evidencia significativa de aumento de recurrencia intravesical en pacientes con tumor en pelvis renal y URS + biopsia
Liu et al.	664	Evidencia significativa de aumento de recurrencia intravesical incrementada
Sankin et al.	201	Evidencia significativa de recurrencia intravesical incrementada pero no evidencia significativa de menor SLE

Tabla 5. Resumen de los distintos estudios más relevantes acerca del impacto de la ureteroscopia diagnóstica en la recurrencia intravesical y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Elaboración propia.

En cuanto al tiempo medio entre la realización de la ureteroscopia hasta la nefroureterectomía en nuestro estudio ha sido de 28 meses, lo que dista bastante de lo encontrado en la literatura [13–15], que lo estiman en 1-3 semanas. Esto puede deberse a la presencia de diferentes protocolos de actuación entre nuestro hospital y los hospitales de los diversos estudios, y a la realización, en nuestro centro, de tratamientos conservadores previos a la nefroureterectomía.

En el estudio de Sharma et al. reportaron una relación significativa entre la ureteroscopia y la recurrencia intravesical, en cambio, nuestros resultados, aunque muestran tendencia a favor de un aumento del riesgo, no fueron significativos, pudiendo deberse al limitado tamaño muestral que presenta nuestro trabajo. Por otro lado, podemos determinar que la ureteroscopia diagnóstica asociada a toma de biopsia es un factor de riesgo de recurrencia intravesical tras la nefroureterectomía, lo que se corresponde con la bibliografía más reciente [5].

Además, determinaron que la supervivencia libre de recurrencia intravesical de los pacientes a los que se les practicó una biopsia ureteroscópica era menor frente a los que se les realizó una ureteroscopia sin biopsia, una biopsia percutánea o aquellos pacientes a los que no se les realizó ninguna de ellas [4,5]. Nosotros hemos documentado, mediante la curva de Kaplan-Meier (*Figura 1*), que los pacientes con URS + biopsia antes de la nefroureterectomía presentan una mayor tasa de recurrencia intravesical frente a los otros dos grupos; siendo también mayor la recurrencia en los

pacientes con URS sin biopsia asociada respecto a los que no se les practicó la URS antes de la nefroureterectomía.

A pesar de los resultados obtenidos, consideramos que sería interesante estudiar en sucesivos proyectos, el impacto que supondría administrar una dosis de quimioterapia intravesical tras la ureteroscopia para disminuir el riesgo de recidiva intravesical. Actualmente hay dos estudios en curso (NCT05810623 y NCT05731622) que buscan determinar protocolos de instilación de quimioterapia tras la biopsia ureteroscópica y de manera previa a la realización de la nefroureterectomía [16].

Entre las limitaciones que podemos encontrar en nuestro estudio, destacan el tamaño muestral pequeño, el hecho de que sea un estudio retrospectivo y que no puede aplicarse a aquellos pacientes a los que se les practicó una URS diagnóstica pero no se les realizó posteriormente la nefroureterectomía. Además, debido al periodo tan amplio de estudio, las recomendaciones y procedimientos han podido ir variando, lo que dificulta también la recogida homogénea de datos.

7. CONCLUSIONES

Pese a que nuestros resultados no han sido significativos estadísticamente, posiblemente debido a nuestro tamaño muestral limitado (n=146), existen indicios de que la ureteroscopia diagnóstica realizada de manera previa a la nefroureterectomía incrementa el riesgo de padecer una recurrencia intravesical.

Sin embargo, podemos afirmar que la toma de biopsia durante dicho procedimiento es un factor de riesgo, acortando la supervivencia libre de recurrencia intravesical respecto a los otros grupos de pacientes.

Por otro lado, también podemos constatar que el carcinoma in situ asociado es un factor pronóstico de riesgo de la recurrencia intravesical en pacientes con tumor de vía urinaria superior sometidos a nefroureterectomía radical.

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor el Dr. Juan Ramón Torrecilla y a mi cotutora la Dra. Sofía López Rojo por su esfuerzo y dedicación en la realización de este proyecto, así como su enorme paciencia y empatía a la hora de ayudarme, lo que ha sido determinante para completar este trabajo. También le quiero dar las gracias

concretamente a mi tutor por descubrirme, durante las prácticas de cuarto, lo bonita que es la Urología.

Por otro lado, me gustaría agradecer al Dr. Sergio Martín Martín su implicación en este trabajo, su compromiso y el tiempo que nos ha dedicado.

Por último, me gustaría agradecer a mis padres, a mis hermanos y a Sergio su apoyo y confianza ciega en mí, por no dejarme caer en los momentos más difíciles y estar siempre a mi lado. Nunca hubiese sido posible sin vosotros.

A mi abuela, que seguro que estará orgullosa de mí.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rouprêt M, Gontero P, Birtle AJ, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma [Internet]. 2023 [citado 2023 ene 3]. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2023.pdf>
2. Lonergan PE, Porten SP. Bladder tumor recurrence after urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Transl Androl Urol* 2020;9:1891-6.
3. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, Hampton LJ, Grob MB, Guruli G, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 2017;120:313-9.
4. Department of Urology, Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey, Culpan M, Cakici MC, Yalcin MY, Kargi T, Kayar R, et al. Biopsy with Ureterorenoscopy Before Radical Nephroureterectomy is Associated with Increased Intravesical Recurrence in Urothelial Cancer Located in the Kidney. *Turkish Journal of Urology* 2022;48:431-9.
5. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *Journal of Urology* 2021;206:558-67.
6. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *European Urology* 2015;67:1122-33.
7. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Lee RK, Elghouayel M, Ficarra V, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU International* 2014;114:56-61.
8. Xylinas E, Colin P, Audenet F, Phe V, Cormier L, Cussenot O, et al. Intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas: predictors and impact on subsequent oncological outcomes from a national multicenter study. *World J Urol* 2013;31:61-8.

9. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Risk Factors for Intravesical Recurrence After Surgical Management of Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Urology* 2008;71:123-7.
10. Clements T, Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. High-Grade Ureteroscopic Biopsy Is Associated with Advanced Pathology of Upper-Tract Urothelial Carcinoma Tumors at Definitive Surgical Resection. *Journal of Endourology* 2012;26:398-402.
11. Mbeutcha A, Rouprêt M, Kamat AM, Karakiewicz PI, Lawrentschuk N, Novara G, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol* 2017;35:337-53.
12. Fang D, Xiong GY, Li XS, Chen XP, Zhang L, Yao L, et al. Pattern and risk factors of intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A large Chinese center experience. *Journal of the Formosan Medical Association* 2014;113:820-7.
13. Sung HH, Jeon HG, Han DH, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, et al. Diagnostic Ureterorenoscopy Is Associated with Increased Intravesical Recurrence following Radical Nephroureterectomy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *PLoS ONE* 2015;10:e0139976.
14. Luo HL, Kang CH, Chen YT, Chuang YC, Lee WC, Cheng YT, et al. Diagnostic Ureteroscopy Independently Correlates with Intravesical Recurrence after Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3121-6.
15. Yoo S, You D, Song C, Hong B, Hong JH, Kim CS, et al. Risk of Intravesical Recurrence After Ureteroscopic Biopsy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Does the Location Matter? *Journal of Endourology* 2017;31:259-65.
16. Wang Z, Shi H, Xu Y, Fang Y, Song J, Jiang W, et al. Intravesical Therapy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Comprehensive Review. *Cancers* 2023;15:5020.
17. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Pizá P. Concomitant carcinoma *in situ* and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU International* 2010;106:1319-23.
18. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, François A, Pignot G, Arvin-Berod A, et al. Influence of Positive Surgical Margin Status After Radical Nephroureterectomy on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Survival. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3613-20.
19. Sheu ZL, Huang CP, Chang CH, Chen CH, Hong JH, Weng HY, et al. Tumor distribution affects bladder recurrence but not survival outcome of multifocal upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Sci Rep* 2021;11:19059.
20. Guo R, Hong P, Xiong G, Zhang L, Fang D, Li X, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU International* 2018;121:184-93.

10. ANEXOS

10.1 Anexo I: Tablas

		p-valor	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad (años)		0,680	0,992	0,955	1,030
Sexo (Mujer vs Varón)		0,150	2,053	0,770	5,475
Tabaquismo (Sí vs No)		0,102	2,187	0,857	5,585
DM (Sí vs No)		0,712	0,829	0,305	2,251
HTA (Sí vs No)		0,738	1,138	0,534	2,422
Localización de tumor	Uréter proximal	0,874			
	Uréter medio	0,427	3,000	0,199	45,244
	Uréter distal	0,318	3,200	0,326	31,420
	Pielo-calicial	0,289	3,222	0,370	28,068
	Multifocal	0,273	3,529	0,370	33,705
Multifocalidad (Sí vs No)		0,312	1,596	0,645	3,952
Tamaño tumor (cm)		0,824	0,985	0,859	1,128
Hidronefrosis (Sí vs No)		0,924	1,049	0,394	2,793
URS pre-nefroureterectomía (Sí vs No)		0,060	1,968	0,971	3,989
URS-biopsia	No URS	0,081			
	Sí URS, No biopsia	0,570	1,323	0,503	3,482
	Sí URS, Sí biopsia	0,025	2,659	1,131	6,248
Tipo de cirugía: Laparoscópica vs Abierta		0,640	1,178	0,594	2,334
Tipo de desinserción ureteral	Endoscópica	0,133			
	Abierta (rodete vesical)	0,244	1,624	0,718	3,671
	No desinserción ureteral	0,129	0,197	0,024	1,603
Estadio T en pieza quirúrgica	Ta-Tis	0,824			
	T1	0,539	1,333	0,533	3,337
	T2	0,457	0,615	0,171	2,215
	T3	0,815	1,111	0,459	2,691
	T4	0,422	0,400	0,043	3,737
	Sin malignidad	1,000	0,000	0,000	
Grado AP en pieza quirúrgica (Alto vs Bajo)		0,567	1,230	0,606	2,498
CIS asociado	No	0,027			
	Sí	0,007	3,074	1,358	6,959
	Dato perdido	1,000	0,000	0,000	
Estadio pN en pieza quirúrgica (Sí vs No)		0,668	1,333	0,358	4,965
Margen quirúrgico afecto (Sí vs No)		0,574	0,625	0,121	3,216
Tumor vesical previo (Sí vs No)		0,161	1,784	0,794	4,012
Tumor vesical sincrónico (Sí vs No)		0,538	0,709	0,238	2,117

Tabla 6. Regresión logística univariante de los posibles factores de riesgo para la recurrencia intravesical. Elaboración propia.

10.2 Anexo II: Figuras

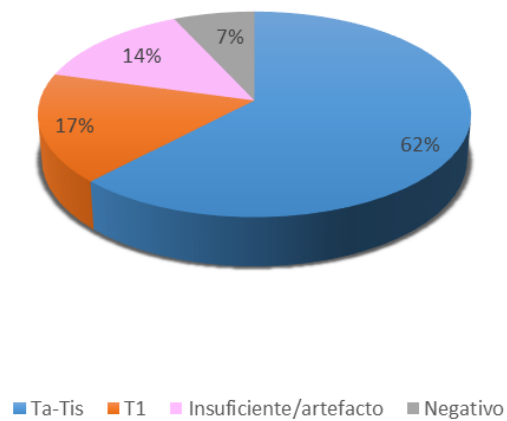


Figura 2. Resultado de la anatomía patológica en la biopsia tomada mediante URS. Elaboración propia.



Figura 3. Resultado del grado en la biopsia tomada mediante URS. Elaboración propia.

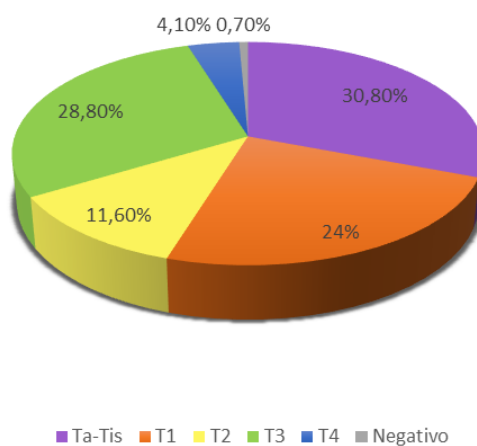


Figura 4. Resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica. Elaboración propia.



Figura 5. Resultado del grado de la pieza quirúrgica. Elaboración propia.

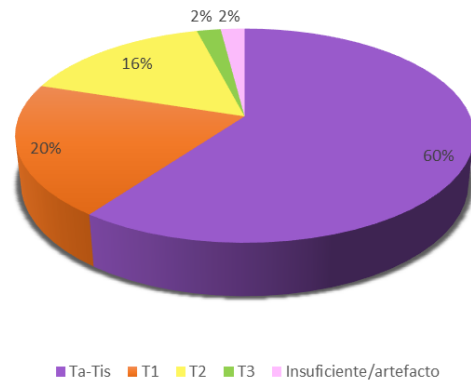


Figura 6. Resultado de la anatomía patológica de la recidiva intravesical. Elaboración propia.

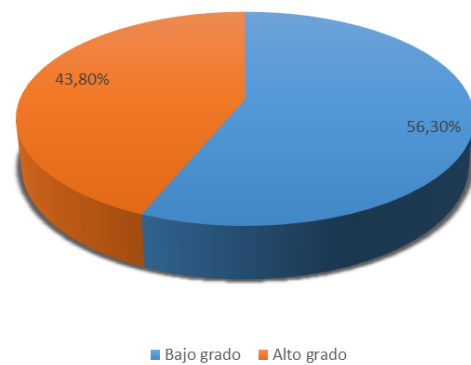


Figura 7. Resultado del grado de la recidiva intravesical. Elaboración propia.

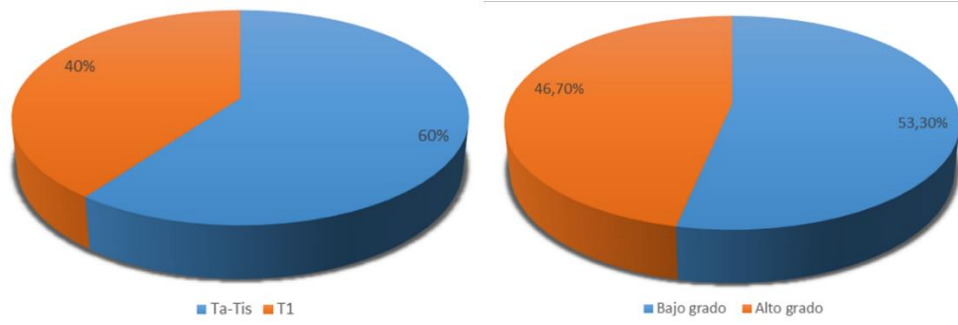


Figura 8. Resultados de la anatomía patológica y del grado del tumor vesical previo. Elaboración propia.

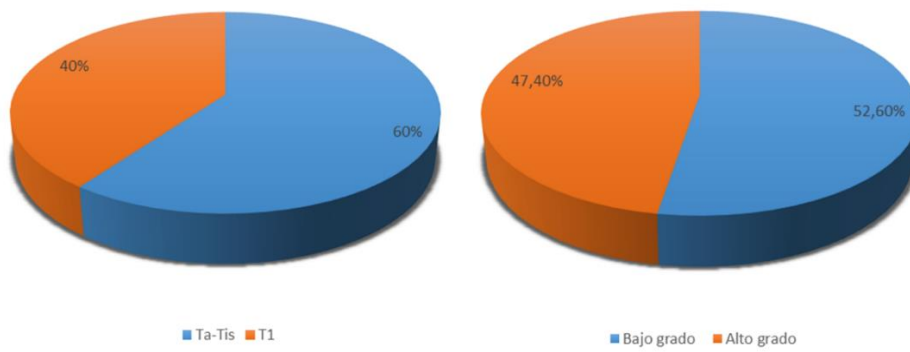


Figura 9. Resultado de la anatomía patológica y del grado tumoral del tumor vesical sincrónico. Elaboración propia.

IMPACTO DE LA URETEROSCOPIA SOBRE LA RECURRENCIA DEL TUMOR VESICAL EN PACIENTES SOMETIDOS A NEFROURETERECTOMÍA POR TUMOR DE VÍA URINARIA



Autora: Ana Núñez Carranque

Tutores: Juan Ramón Torrecilla-García Ripoll y Sofía López Rojo

Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Grado en Medicina. Curso 2023-2024



Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de vía urinaria superior son inusuales, con una frecuencia del 5-10% del total, sin embargo presentan una tasa de recurrencia intravesical tras tratamiento en torno al 22-47%, por lo que determinar los factores de riesgo asociados es muy relevante. La ureteroscopia se ha convertido en un pilar fundamental en el diagnóstico de estos tumores, pero su impacto en la recidiva intravesical aún está por determinar.

OBJETIVOS

Determinar el impacto en la recidiva intravesical que conlleva realizar una ureteroscopia diagnóstica en los carcinomas de vía urinaria superior previa a la nefroureterectomía. El objetivo secundario es analizar si la asociación es debida a la realización de la ureteroscopia o a la toma de una biopsia durante la técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio de casos y controles, observacional y retrospectivo en el que se incluyen 146 pacientes a los que se les practicó una nefroureterectomía por tumor de vía urinaria superior entre 1994 y 2023 en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Se han analizado 46 variables de interés recogidas mediante la historia clínica electrónica. Se ha analizado mediante una regresión logística univariante, considerando estadísticamente significativa una $p < 0,05$. La supervivencia libre de recurrencia intravesical ha sido comparada con una curva de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

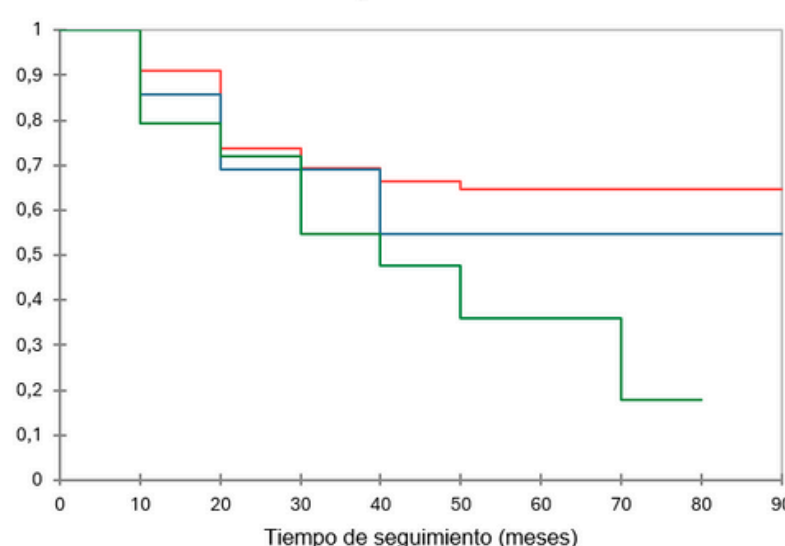
		Recurrencia intravesical		Total
		No	Sí	
URS pre-nefroureterectomía	No	67 (69,8%)	27 (54%)	94 (64,4%)
	Sí	29 (30,2%)	23 (46%)	52 (35,6%)
Total		96 (100%)	50 (100%)	146 (100%)

Tabla de contingencia entre recurrencia intravesical y la realización de ureteroscopia pre-nefroureterectomía

	p-valor	OR (IC 95%)
URS pre-nefroureterectomía	0,060	1,968 (0,971-3,989)
URS + biopsia	0,025	2,659 (1,131-6,248)
CIS asociado	0,007	3,074 (1,358-6,959)

Resumen del análisis logístico univariante de los factores de riesgo de la recidiva vesical

Función de supervivencia acumulada



Curva de supervivencia libre de recidiva intravesical en función de la modalidad diagnóstica

CONCLUSIONES

- Pese a que nuestros resultados no han sido concluyentes debido a nuestro tamaño muestral reducido, consideramos que la ureteroscopia diagnóstica realizada de manera previa a la nefroureterectomía incrementa el riesgo de padecer una recurrencia intravesical.
- La toma de biopsia mediante ureteroscopia es un factor de riesgo de recidiva intravesical, acortando la supervivencia libre de recurrencia respecto al resto de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Rouprêt M, Gontero P, Birtle AJ, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma [Internet]. 2023 [citado 2023 ene 3]. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2023.pdf>

Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. Journal of Urology 2021;206:558-67.