

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tumores de la uretra en el adulto

URETHRA TUMORS IN ADULTS

Laura Velarde Ramos, Reynaldo Gómez Illanes

Servicio de Urología, Hospital del Trabajador, Santiago de Chile

■ RESUMEN

Los tumores de uretra, benignos y malignos, en adultos de ambos sexos, son una entidad poco frecuente. La sintomatología, el examen físico y los estudios complementarios nos permitirán realizar una orientación diagnóstica inicial, pero será la biopsia la que nos dé el diagnóstico definitivo que nos permitirá diferenciar entre un tumor benigno y el cáncer de uretra, cuyo concepto es primordial para la decisión terapéutica ulterior.

En general, los tumores uretrales suelen tener una sintomatología común. Los benignos son candidatos para resección quirúrgica, siendo importante considerar aquellas entidades cuyo comportamiento es potencialmente neoplásico ya que deberán tener un seguimiento más estrecho.

En cuanto al cáncer uretral hay que considerar que el pronóstico está determinado fundamentalmente por la ubicación anatómica, el tamaño y la profundidad invasora de la neoplasia siendo la histología de menor importancia en la respuesta terapéutica y en la sobrevida. El primer paso terapéutico es el control locoregional quirúrgico de la enfermedad con un margen libre de tumor de 2 cm, debiendo plantearse tratamiento adyuvante con quimioterapia y / o radioterapia en aquellos casos en los que no se pueda conseguir este margen. En casos seleccionados la radioterapia puede ser indicada en monoterapia con intención curativa.

Palabras clave: Tumor uretral, cáncer uretra.

■ ABSTRACT

Benign and malignant urethral tumors, in adults of both sexes, are a rare entity. Their symptoms, physical examination, and additional studies will allow us to perform an initial diagnostic approach, but it is the biopsy what will differentiate a benign tumor from cancer.

In general, urethral tumors often have common symptoms. Benign tumors can usually be managed with surgical resection, but it is important to consider those entities whose behaviour is potentially neoplastic requiring a closer follow up. The prognosis of urethral cancer is determined mainly by the anatomical location, the size and depth of invasion of the tumor. Histology is of second importance in terms of therapeutic response and survival. The first step in treatment is surgical locoregional control of the disease with a tumor-free margin of 2 cm. Adjuvant chemotherapy and / or radiotherapy should be considered in those cases where this margin cannot be obtained. In selected cases, radiation therapy may be given as monotherapy with curative intent.

Keywords: Tumor urethral, urethral cancer

■ CONTENIDOS

Anatomía uretral

- Uretra masculina

Divisiones de la uretra

Vascularización

Inervación

Drenaje linfático

Histología

- Uretra femenina

Divisiones de la uretra

Vascularización

Inervación

Drenaje linfático

Histología

Tumores benignos

- Pólipo fibroso
- Hamartoma
- Quiste periuretral de Skene
- Divertículo uretral
- Papiloma de células escamosas
- Papiloma invertido
- Leiomioma
- Hemangioma
- Carúncula
- Condilomas acuminados

Tumores malignos

- Epidemiología
- Tipos histológicos
- Diagnóstico
- Factores predisponentes
- Presentación clínica
- Examen físico
- Estudios complementarios
- Patrones de diseminación

Local

Linfática

A distancia

- Etapificación
- Tratamiento
- Uretra masculina
- Uretra anterior
- Uretra posterior

- Uretra femenina
- Segmento proximal
- Segmento distal

- Cáncer uretral asociado a carcinoma vesical invasivo

- Factores pronósticos

Referencias

■ ANATOMÍA URETRAL

Uretra Masculina

Divisiones de la uretra masculina

Desde el punto de vista urológico, la uretra se divide en varios segmentos que tienen diferente significado fisiopatológico, clínico y quirúrgico 1,2

La uretra masculina se extiende desde el cuello vesical hasta el meato uretral. Es el conducto excretor común del aparato urinario - permitiendo el paso de orina durante la micción - y del aparato reproductor permitiendo el paso del líquido seminal. La longitud dependerá de la edad y del tamaño peneano pero, en general, con el pene en flaccidez mide unos 18 cm. El calibre es variable en estado de flaccidez y alcanza unos 9 mm de diámetro durante la micción. El diámetro uretral es mayor en los segmentos prostático, bulbar y en la fosa navicular 3,4.

El diafragma urogenital es el plano músculo aponeurótico del periné y divide la uretra en Uretra Posterior (proximal a éste) y Uretra Anterior (distal a éste) (Fig 1):

A.- Uretra Posterior (Fig 1): Se extiende desde el cuello vesical hasta el diafragma urogenital terminando en el bulbo del cuerpo esponjoso. Su longitud es de unos 4 cm. A su vez la Uretra Posterior se divide en 4,5:

i. Uretra Preprostática: Se extiende desde la base de la vejiga hasta la glándula próstata, mide aproximadamente 1 cm de longitud. A este nivel se localizan las glándulas periuretrales que pueden contribuir a la hiperplasia benigna de la próstata y el mecanismo del esfínter interno (lisoesfínter, esfínter involuntario)4.

ii. Uretra Prostática: Se localiza entre el lisoesfínter proximalmente y el esfínter externo (rabdoesfínter, esfínter voluntario) distalmente, finalizando en la uretra membranosa. Atraviesa la próstata en toda su longitud formando un ángulo de unos 35° hacia anterior. Su longitud aproximada es de 3-4 cm. Los conductos eyaculadores desembocan en la parte media posterior a ambos lados del veru montanum, localizado en la parte media de la cresta uretral 4.

iii. Uretra Membranosa: Se inicia en el ápex prostático, atra-

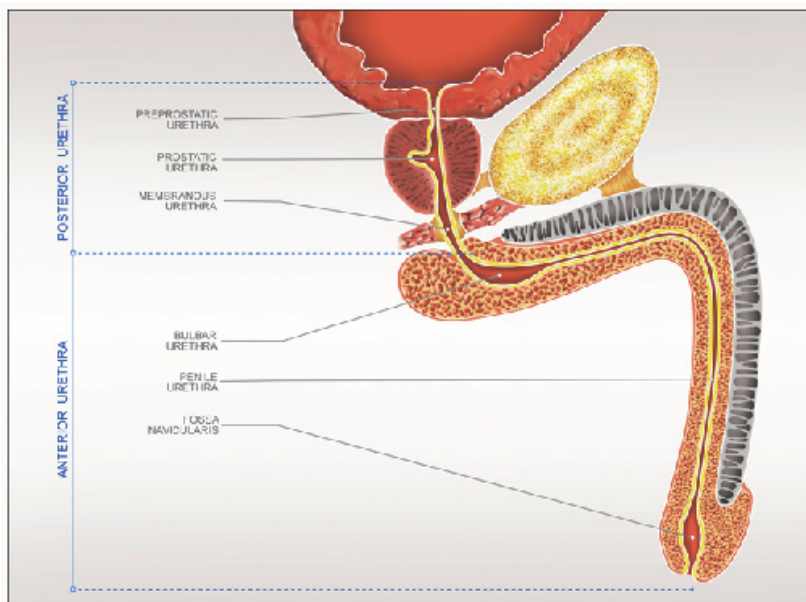


Fig 1: Divisiones de la uretra masculina

viesa el diafragma urogenital en su parte anterior y termina en el bulbo del cuerpo esponjoso. Su longitud aproximada es de 1,5-2 cm.

B.- Uretra Anterior (Fig 1): Está rodeada por el Cuerpo Esponjoso en toda su longitud; se extiende desde el bulbo hasta el meato uretral externo y mide unos 13 cm. A su vez la Uretra Anterior se divide en 4:

- i. Uretra Bulbar: Desde el diafragma urogenital hasta la unión penoescrotal. A este nivel desembocan las glándulas bulbouretrales.
- ii. Uretra Peneana: Desde la unión penoescrotal hasta la fosa navicular.
- iii. Fosa Navicular: Atraviesa el glande hasta el meato uretral y presenta una expansión del diámetro uretral.

RELACIONES ANATÓMICAS

- La uretra está fijada al pubis por el ligamento pubouretral (formado por el ligamento suspensorio del clítoris, el ligamento de la fascia endopélvica y un ligamento intermedio que resulta de la fusión de los 2 anteriores)⁸

- Clítoris: El tejido eréctil del clítoris rodea por la cara posterior a la uretra formando el complejo uretrovaginal que le da soporte. Los cuerpos bulbares del clítoris progresan anteriormente a la uretra hasta unirse en la parte ventral.

Vascularización⁸

La vascularización arterial es a través de la arteria pudenda interna y el drenaje venoso es a través del plexo pélvico.

INERVACIÓN⁸

Existe una inervación mixta para la mucosa y la submucosa. Las fibras musculares lisas y estriadas están íntimamente relacionadas, lo cual dificulta la identificación de las fibras nerviosas que inervan cada estructura. Sin embargo la mayoría de las fibras nerviosas para la musculatura lisa son autonómicas y para la musculatura estriada son somáticas.

DRENAJE LINFÁTICO⁷

El segmento distal (tercio distal) drena hacia los linfonodos inguinales superficiales mientras que el segmento proximal (dos tercios proximales) drena hacia linfonodos de la cadena iliaca externa, iliaca interna y obturadora.

HISTOLOGÍA

El tercio proximal está revestido por un epitelio de transición similar al de la vejiga. Pueden encontrarse también zonas de epitelio pseudoestratificado o cilíndrico estratificado. Hay que recordar que en el triángulo femenino pueden encontrarse células escamosas, debido a una mayor tendencia al desarrollo de metaplasia escamosa, considerada como una variante histológica normal a este nivel⁹. Los 2/3 distales de la uretra femenina están revestidos por epitelio escamoso no queratinizado.

La uretra femenina se rodea de una capa circular de músculo liso en el tercio proximal y dos capas circulares – una de músculo liso y la otra de músculo estriado – en el tercio medio. Por su parte, en el tercio distal la uretra está rodeada

de una capa circular de músculo liso y una capa externa de músculo estriado que tiene forma de omega abierto hacia posterior. Esta musculatura así dispuesta constituye el complejo esfinteriano, cuyo componente liso está a cargo del control urinario involuntario y el componente estriado está implicado en el control urinario voluntario¹⁰.

La musculatura uretral va disminuyendo de espesor a medida que se hace más distal incorporando además fibras de tejido conectivo.

A ambos lados del meato uretral externo se localizan las glándulas de Skene, homólogos rudimentarios de la próstata. Estas glándulas drenan directamente a la luz uretral y secretan un material mucoso ante la estimulación sexual, el cual cumple una función lubricante durante el coito.

■ TUMORES BENIGNOS

Pólipo fibroso: Se trata de un tumor de estirpe epitelial, poco frecuente, también denominado pólipo fibroepitelial, simple o pedunculado. Se puede encontrar en ambos sexos, pero es más frecuente en varones lactantes y en niños pequeños, siendo extremadamente raro en adultos.

Su localización más frecuente es en la uretra posterior en el varón y en el meato en la mujer¹¹.

Su presentación habitual suele ser hematuria terminal o uretrorragia (lo más frecuente en el adulto) o síndrome obstructivo bajo debido a su morfología pediculada (lo más frecuente en el niño). En mujeres suele ser asintomático.

Histológicamente se compone de un tejido fibrovascular y músculo liso, sin estructuras glandulares prostáticas, revestido por epitelio transicional que, en ocasiones, puede mostrar áreas de metaplasia escamosa¹². En el 50% de los casos se asocia con otras anomalías del tracto urinario siendo la más frecuente el reflujo vesicoureteral.

Para su diagnóstico, la ecografía describe una lesión yuxtacervical bien delimitada de origen uretral, la uretroscopia visualiza una lesión sólida pediculada posterior al veru montanum y hacia la vejiga pero el mejor estudio lo proporciona la uretrocistografía retrógrada y miccional que da información tanto de la morfología de la lesión (defecto de repleción en la uretra prostática) como de su movilidad y carácter obstructivo durante la micción¹³.

El diagnóstico diferencial incluye otros tumores epiteliales benignos de la uretra, como la carúncula uretral (fundamentalmente la granulomatosa), el papiloma escamoso y el condiloma acuminado. El diagnóstico definitivo se establece por anatomía patológica.

El tratamiento del pólipo fibroepitelial en el adulto es la resección por vía transuretral, a diferencia del pólipo fibroepitelial en el niño que generalmente se aborda por vía transvesical. Tras la resección el pronóstico de estas lesiones es excelente pues la recidiva es infrecuente.

Hamartoma¹³: Es un grupo de tumores polipoideos de estirpe epitelial localizados a nivel de la uretra prostática que se distingue de los pólipos fibrosos por la presencia de elementos epiteliales característicos de la glándula prostática (muestran positividad para tinción de PAS, PAP y

PSA). Tienen posibilidad de recurrencia y en algunos casos comportamiento potencialmente neoplásico. A este grupo pertenecen los pólipos vellosos, el tejido prostático ectópico de uretra, la carúncula uretral, la metaplasia adenomatoide de uretra prostática, los pólipos adenomatosos, los pólipos epiteliales (benignos), los pólipos uretrales prostáticos, el adenoma papilar y la hiperplasia epitelial prostática papilar. Para su diagnóstico se utiliza la ecografía, la uretroscopia y la uretrocistografía retrógrada y miccional. Su tratamiento es la resección transuretral y la exéresis quirúrgica en el caso de la carúncula uretral.

Carúncula uretral¹⁴: Es exclusiva de la mujer y suele presentarse en edad postmenopáusicas. La localización más frecuente es en el meato uretral y se cree que se trata de un prolapso de la mucosa uretral favorecido por la laxitud de la submucosa y la carencia estrogénica, asociado a inflamación crónica de la mucosa. Según el predominio de los componentes histológicos se diferencian 4 tipos de carúnculas: papilomatosa, angiomatosa, mucinosa y granulomatosa. El tratamiento usualmente es expectante, con la escisión reservada para casos que requieran alivio sintomático o en que se deba descartar carcinoma.

Quiste o absceso de las glándulas de Skene¹⁴: Las glándulas de Skene son bilaterales y se localizan a ambos lados del meato uretral externo. Representan homólogos rudimentarios de la próstata que drenan directamente a la luz uretral y secretan un material mucoso ante la estimulación sexual, el cual cumple una función lubricante durante el coito. Estas glándulas pueden desarrollar dilataciones quísticas por retención de secreción debido a obstrucción inflamatoria de los conductos de Skene, presumiblemente secundaria a gonorrea. Estos quistes están revestidos por epitelio estratificado escamoso, son muy poco frecuentes y plantean diagnóstico diferencial con el divertículo uretral. Para su diagnóstico se realiza uretrocistoscopia y RM que permite determinar si existe comunicación entre la lesión y la uretra. Son de tratamiento quirúrgico si son sintomáticos o de gran tamaño. La infección aguda es una contraindicación para su exéresis y deben manejarse mediante incisión y drenaje.

DIVERTÍCULO URETRAL¹⁵

La etiopatogenia más aceptada de su formación es por infecciones repetidas de las glándulas periuretrales que producen su obstrucción evolucionando a un divertículo uretral. Los gérmenes más frecuentes son *Escherichia Coli*, *Neisseria Gonorrhoeae* y *Chlamydia Trachomatys*. La inflamación crónica genera una marcada fibrosis y adherencia de la pared diverticular a las estructuras vecinas. Los divertículos uretrales femeninos pueden malignizarse en un 8,3% de casos siendo el adenocarcinoma el subtipo histológico de malignización más frecuente. Otras lesiones asociadas a los divertículos uretrales femeninos son el adenoma nefrogénico y la endometriosis. El diagnóstico se realiza mediante uretroscopia, uretrocistografía retrógrada y miccional y RM que permite determinar la comunicación con la uretra. El tratamiento es quirúrgico mediante exéresis completa del

divertículo. En la mujer se realiza a través de la pared vaginal anterior con éxito en el 96%. Los raros casos de malignización requieren cirugía radical.

Papiloma invertido¹⁶: Es una lesión proliferativa secundaria a una inflamación crónica de la mucosa u obstrucción crónica del tracto vesical de salida. Se presenta en la edad media de la vida y es excepcional en niños. Se ha reportado que el global podría corresponder al 2,2% de las lesiones de la vía urinaria y su localización más frecuente es en el cuello vesical y en el trigono, siendo mucho más raro en la uretra (fundamentalmente en uretra prostática). Existe un caso descrito en la uretra anterior.

Se caracteriza por un crecimiento invertido hacia el estroma fibrovascular, recubierto por urotelio normal o asociado a cistitis quística o metaplasia escamosa. La manifestación clínica más frecuente es la sintomatología obstructiva y/o uretrorragia autolimitada.

La uretrocistografía retrógrada y miccional objetiva un defecto de repleción en la luz uretral y en la uretroscopia una formación polipoidea recubierta de mucosa normal. La resección endoscópica de la lesión nos permite realizar el diagnóstico anatomopatológico definitivo y a la vez el tratamiento.

A pesar de ser una lesión benigna tiene la característica de poder recidivar y de asociarse a carcinoma de células transicionales. La potencialidad proliferativa se puede cuantificar mediante el antígeno Ki-67 y su presencia generalmente es desfavorable. Debido a su actividad proliferativa ha sido clasificado como una neoplasia de bajo grado de agresividad y por este motivo además de la resección endoscópica algunos autores han propuesto quimioterapia endocavitaria¹⁷. Otros sin embargo consideran que existiría una forma benigna y otra con potencial maligno¹⁸. En todo caso todos coinciden que estas lesiones requieren seguimiento endoscópico anual. **Leiomioma:** Es un tumor de origen mesenquimatoso, compuesto por células musculares lisas. El primer caso fue descrito por Buttner en 1894. Es muy infrecuente y sólo existen 8 casos descritos en el varón y alrededor de 100 casos en mujeres¹⁹. Se le ha encontrado con más frecuencia durante el embarazo, por lo que se cree que podría tener cierto grado de dependencia estrogénica. Sin embargo su aparición durante la menopausia, la no involución de la lesión preexistente y la aparición en varones sanos hacen dudar de esta asociación y se piensa en una etiología multifactorial²⁰. La localización habitual es en la cara posterior de la uretra proximal. En el varón, la localización más frecuente es en la uretra bulbar y la edad media de presentación es de 42 años. Suele manifestarse con síntomas obstructivos aunque puede comportarse de forma asintomática.

Los estudios complementarios útiles para su diagnóstico son la uretrocistografía retrógrada y miccional en la que se observa un defecto de repleción en la luz uretral y la uretroscopia en la que se visualiza una lesión redondeada de bordes lisos, de consistencia firme, sesil o pediculada, coloración rosada o grisácea y tamaño entre 1 a 3 cm. Para el diagnóstico definitivo y tratamiento es preciso realizar su resección endoscópica

en lesiones proximales y exéresis en lesiones distales. No existen casos descritos de degeneración maligna.

HEMANGIOMA

El primer caso descrito de hemangioma uretral data de 1895 y hay unos 32 casos descritos. Son extremadamente raros. Se sugiere un origen congénito proveniente de remanentes embrionarios de células unipotenciales angioblásticas que fallaron en su transformación a vasos sanguíneos. Suelen asociarse a hemangiomas de otras localizaciones. La edad de aparición más frecuente es en la infancia y entre los 30 a 60 años.

Los síntomas más frecuentes son la uretrorragia en las lesiones distales, la hematuria en las lesiones proximales y la retención urinaria. Pueden ser únicos o múltiples y su tamaño es variable. La uretroscopia es la técnica diagnóstica más útil.

El tratamiento dependerá de la localización, número y tamaño del tumor, así como del estado general del paciente. En lesiones pequeñas puede realizarse resección transuretral con o sin uso de láser. También se ha descrito tratamiento mediante esteroides orales, inyección intralesional de nitrato de plata, embolización selectiva y crioterapia. Puede recidivar y conducir a estenosis uretral²¹.

Condilomas acuminados: Los condilomas son causados por el virus del papiloma humano, del cual existen más de 70 tipos diferentes. Se trata de proliferaciones benignas de aspecto verrucoso, únicos o múltiples. Se transmiten preferentemente por la piel y mucosas durante el acto sexual. Pueden aparecer precozmente a los 15 días de la infección o incluso muchos años después. Frecuentemente pasan desapercibidos cuando son pequeños. En mujeres pueden sospecharse tras la positividad en un frotis cervical realizado como examen de rutina. Histológicamente se caracteriza por una proliferación arborescente de epitelio estratificado queratinizado sobre un estroma fibroso con distintos grados de acantosis, paraqueratosis, hiperqueratosis coilocitosos y atipias. La alternativa terapéutica depende del tamaño de la lesión y la localización. Es necesario efectuar uretroscopia para descartar compromiso de la uretra proximal. El tratamiento suele ser largo y la pareja debe ser informada y tratada. La terapia puede ser local con cremas, ungüentos o inmunomoduladores, o quirúrgico con láser, crioterapia o electrocoagulación. Cuando hay compromiso del prepucio se recomienda la circuncisión para evitar las recidivas.

■ TUMORES MALIGNOS (CÁNCER URETRAL)

EPIDEMIOLOGÍA

El Carcinoma Uretral en el hombre fue descrito por Thiaudierre en 1834 y en la mujer por Boiven en 1833²².

Es una entidad poco frecuente, corresponde <1% de las neoplasias genitourinarias.

Se presenta generalmente en la quinta década de la vida. Clásicamente se ha estimado que la frecuencia era mayor en mujeres que en hombres con una relación 4:17. Sin embargo, en un estudio realizado por Swartz y cols en el que se analiza la experiencia de 9 centros estadounidenses entre 1973 y

2002, se encontró que el 67% de los casos eran varones. La incidencia de carcinoma uretral primaria durante el período de estudio fué de 4,3 casos/millón en los hombres y 1,5 casos/millón en mujeres, con mayor incidencia en hombres afroamericanos (5 casos/millón)⁹. El carcinoma de la uretra femenina representa el 0,02% de todos los cánceres femeninos y menos del 1% de los cánceres en el tracto genitourinario femenino⁷.

Existen circunstancias que se asocian con más frecuencia a la aparición de estos carcinomas, tales como las enfermedades de transmisión sexual, la infección por virus del papiloma humano, las enfermedades inflamatorias crónicas de la uretra y la estenosis uretral.

TIPOS HISTOLÓGICOS

Tradicionalmente se pensaba que el subtipo histológico más frecuente, tanto en hombres como en mujeres, era el carcinoma de células escamosas. Sin embargo, el estudio de Swartz y cols. demostró que en varones el 55% de los casos correspondían a carcinoma urotelial, el 22% a carcinoma de células escamosas, el 16% a adenocarcinomas y un 5,3% a subtipos poco comunes (1,4% melanoma y no clasificados 1.7%). Por su parte, un estudio epidemiológico en el Registro Nacional de Cáncer de los Países Bajos demostró que en mujeres el 45% correspondía a carcinoma urotelial, 29% adenocarcinoma, y el 19% a carcinoma de células escamosas⁹. **Carcinoma urotelial o de células transicionales:** Es el más frecuente y representa el 55% de los casos en varones y el 45% en mujeres. Su localización más frecuente es en la uretra posterior.

Carcinoma de células escamosas: Corresponde al 22% de los casos en varones y al 19% en mujeres. Su localización más frecuente es en la uretra membranosa; menos frecuente en uretra bulbar y en uretra peneana.

Adenocarcinoma: Es más frecuente en mujeres con una frecuencia del 29% con respecto al 16% en varones. Puede aparecer en cualquier localización uretral. Se asocia con divertículos uretrales y con el adenocarcinoma prostático, por lo que siempre se debe descartar su origen extrauretral.

MELANOMA²³

Se trata de una variante muy infrecuente de melanoma. A nivel uretral su comportamiento es más agresivo que a nivel cutáneo; aproximadamente 1/3 de los casos tienen afectación linfática al momento del diagnóstico y la supervivencia global a 5 años es menor al 30%. Puesto que tienen distinto comportamiento biológico, los melanomas de la uretra no se etapifican utilizando la clasificación de Breslow. En la práctica, se clasifican en estadio I-II para la enfermedad localizada, estadio III cuando hay afectación linfática regional y estadio IV para la enfermedad metastásica. Los estadios I-III son potencialmente curables mediante control locoregional quirúrgico con margen de seguridad al menos de 2 cm y agregando linfadenectomía en el estadio III. En los casos con enfermedad residual o en afectación linfática se puede utilizar inmunoterapia adyuvante con interferón

alfa-2b en dosis de 20 millones de UI/m² cinco días por semana, durante 4 semanas, seguido de tratamiento de mantención con dosis de 10 millones de UI/m² durante tres días por semana, durante 48 semanas. En los estadios IV el tratamiento de elección es la quimioterapia con intención paliativa, siendo la dacarbazina o la temozolamida la primera línea y sorafenib+paclitaxel y carboplatino como segunda línea, aunque con pobres respuestas y baja supervivencia. Otros: Se han reportado otros tipos muy infrecuentes tales como el carcinosarcoma²⁴, paraganglioma²⁵, localizaciones secundarias de linfoma, carcinoma prostático²⁶, carcinoma renal²⁷ y el compromiso uretral por extensión de un carcinoma vesical infiltrante.

■ DIAGNÓSTICO

Factores predisponentes: Se han descrito una serie de factores asociados de diversa índole:

- Estenosis uretral: el 25 a 75% de los casos de tumor uretral están relacionados con estenosis cuya localización principal es en la uretra posterior.
- Procesos infecciosos crónicos asociados a uretritis por agentes de transmisión sexual. Kaplan et al reportaron que el 37% de los varones con cáncer uretral se asociaron a enfermedades de transmisión sexual²⁸.
- Infección por Papilomavirus subtipo 16, se asociado con mayor frecuencia con el carcinoma escamoso. Wiener et al reportaron que el 29% de los varones con cáncer de uretra se asociaron a positividad de DNA del virus del papiloma humano subtipo 1628.
- Lesión preneoplásica uretral (Leucoplasia, pólipo).
- Divertículo uretral
- Carúncula uretral: Lesión exclusiva de mujeres.
- Lique escleroso: Se ha sugerido una correlación entre el liquen escleroso y el carcinoma escamoso del pene, pero no hay referencias directas al carcinoma uretral propiamente tal. Nasca y cols. encontraron 8 casos de cáncer de pene entre 86 pacientes con liquen escleroso, 6 de los cuales tenían un carcinoma de células escamosas y 4 de ellos también mostraron positividad al virus del papiloma humano subtipo 16. Depasquale y cols. reportaron una serie de 522 casos de pacientes con liquen escleroso, 12 de los cuales desarrollaron un carcinoma de células escamosas (incidencia 2.3%). No hay un consenso si el liquen escleroso se relaciona con una lesión premaligna o si se presenta de forma concomitante con el carcinoma de células escamosas por lo que se recomienda un seguimiento estrecho²⁹.

■ PRESENTACIÓN CLÍNICA

El 96% de los casos son sintomáticos. En los casos de estrechez uretral la sintomatología puede ser insidiosa. Los síntomas frecuentes son: uretrorragia, uropatía obstructiva baja progresiva llegando a la retención urinaria, masa palpable e incluso visible a través del meato uretral. Otros síntomas pueden ser disuria progresiva, dolor uretral o perineal, edema peneano, absceso periuretral y fístula uretrocutánea, que cuando existe es indicio de mal pronóstico. También

se puede observar priapismo (sugiere invasión del cuerpo cavernoso), incontinencia urinaria (sugiere infiltración del esfínter estriado), masa inguinal (indica adenopatías) y síndrome constitucional (mal estado general, pérdida de peso, anemia, astenia).

Los síntomas más frecuentes en la mujer son uretrorragia, sintomatología irritativa miccional e incluso retención aguda de orina. Suelen ser confundidos con otras lesiones comunes uretrales benignas por lo que es de suma importancia tener esta entidad presente en el diagnóstico diferencial para evitar el retraso en el diagnóstico.

EXAMEN FÍSICO

En la inspección puede objetivarse edema genital e incluso exteriorización del tumor a través del meato. En el varón, hay que explorar el trayecto uretral hasta el periné y la base del pene ya que en los casos de infiltración del cuerpo cavernoso puede palparse endurecimiento del mismo. Además se debe examinar con atención la región inguinal para descartar adenopatías y efectuar un tacto rectal para descartar infiltración prostática. En la mujer es útil la palpación transvaginal, aunque tumores muy proximales pudieran no ser palpables. En ocasiones se pueden palpar tumoraciones como los divertículos uretrales y los leiomiomas.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- Uretrocistografía retrógrada y miccional: Aporta datos sobre la localización, longitud y anfractuosidad de la luz uretral pero no confirma la naturaleza neoplásica.
- Tomografía computada: Útil para evaluación de las regiones ganglionares y pélvicas e investigación de metástasis a distancia pero no es específica para el estudio de infiltración tumoral local.
- Resonancia magnética: Útil para el estudio de extensión local que permite visualizar las tunicas peneanas y su posible infiltración. En la mujer es útil en el diagnóstico diferencial entre el divertículo uretral y los quistes uretrales.
- Uretroscopia: Fundamental para el diagnóstico. Permite visualizar el aspecto macroscópico y realizar biopsia de la lesión para confirmación del diagnóstico.
- Citología: Es útil cuando es positiva, pero de uso limitado.
- Exámenes de laboratorio: Poco útiles como estudio específico. En algunos casos se ha descrito hipercalcemia o elevación del antígeno carcinoembrionario.

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Local: Los cánceres de la uretra masculina son a menudo infiltrantes y estenosantes, extendiéndose rápidamente hacia la luz uretral y el tejido esponjoso, para luego alcanzar los cuerpos cavernosos, el periné, la bolsa escrotal y el cordón. La progresión tumoral puede ser rápida al no existir barreras anatómicas entre la uretra, el cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos.

Extensión Linfática: Las lesiones de la uretra anterior drenan hacia los linfonodos inguinales superointernos superficiales y las lesiones más posteriores hacia los ganglios pélvicos. Las

metástasis ganglionares pueden ser unilaterales o bilaterales, independientemente de la localización del tumor. En tumores de la uretra peneana se describe hasta un 64% de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico y un 50% en los casos de uretra bulbomembranosa.

Extensión a distancia: Hasta el 13% de los casos pueden presentar metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, siendo su localización más frecuente ósea o pulmonar.

Etapificación³⁰

La etapificación se realiza de acuerdo a la Clasificación TNM del American Joint Comité (AJCC):

T: Tumor

Tx: tumor no se demuestra.

T0: tumor ausente.

Tis: carcinoma in situ.

Ta: lesión papilar no invasiva polipoide.

T1: tumor que infiltra el corion.

T2: tumor que infiltra el cuerpo esponjoso, la próstata o los músculos periuretrales.

T3: tumor que infiltra el cuerpo cavernoso, o sobrepasa la cápsula prostática, la cara anterior de la vagina o el cuello vesical.

T4: tumor que infiltra los órganos adyacentes.

N: Adenopatías regionales. (los tumores de uretra anterior drenan en los linfonodos inguinales y los de uretra posterior drenan en los ganglios ilíacos, presacros, sacros y pélvicos).

Nx: invasión ganglionar sin determinar.

N0: no hay invasión ganglionar.

N1: metástasis ganglionar única de menos de 2 cm

N2: metástasis ganglionar única de entre 2 a 5 cm o metástasis ganglionares múltiples de menos de 5 cm de diámetro.

N3: metástasis en uno o más ganglios de más de 5 cm.

M: Metástasis a distancia.

M0: no hay metástasis.

M1: metástasis a distancia: Pulmón, hígado, hueso.

Etapas según profundidad invasora

Etapas 0 (Tis, Ta) - limitado a la mucosa.

Etapas A (T1) - invasión submucosa.

Etapas B (T2) - músculo periuretral infiltrante o cuerpo esponjoso

Etapas C (T3) - En varones, infiltración más allá del tejido periuretral (cuerpo cavernoso, músculo, grasa, piel, hueso) o extracapsular prostática. En mujeres, infiltración periuretral (vagina, labios, clítoris, vejiga).

Etapas D1 (N+) - ganglios regionales; pélvicos e inguinales.

Etapas D2 (N+, M+) - ganglios distantes; metástasis viscerales.

■ TRATAMIENTO

El estudio de extensión es obligatorio previo a la decisión terapéutica. El pronóstico se determina por la ubicación anatómica de la neoplasia, por el tamaño y la profundidad invasora del tumor primario. La histología del tumor primario es de menor importancia en la determinación de la respuesta a la terapia y la supervivencia³¹.

El primer paso terapéutico es el control locorregional quirúrgico de la enfermedad. El objetivo de la intervención quirúrgica debe ser la escisión del cáncer con un margen libre de tumor

de 2 cm. En los casos en los que no se pueda conseguir este margen se debe plantear tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y / o radioterapia.

Tratamiento del cáncer de uretra masculina

URETRA ANTERIOR:

- Resección endoscópica: Está indicada en los casos con enfermedad localizada, de pequeño tamaño y de bajo estadio que comprometen solo a la mucosa (T0, Tis, Ta)³². Reduce el riesgo de incontinencia pero tiene mayor riesgo de recurrencia y puede desarrollar estenosis uretral.

- Resección segmentaria (uretrectomía): Indicada en cáncer muy distal y de bajo estadio (T1 o menos) y puede dar lugar a acortamiento y/o curvatura peneana. En aquellos casos en los que tras la resección no es posible realizar la reanastomosis término-terminal primaria las alternativas son dejar un meato hipospádico y realizar una reconstrucción uretral algunos meses después o bien recurrir a una uretrotomía perineal definitiva.

- Penectomía parcial/total: Indicada en cánceres distales estadio T1, T2 y T3 y con opción de obtener un margen de seguridad de 2 cm. En tumores infiltrantes de la fosa navicular podría realizarse amputación del glande. En lesiones infiltrantes de porciones más proximales de la uretra anterior es preciso realizar la amputación total del pene.

El objetivo de la penectomía parcial es la preservación de suficiente longitud peneana como para que el paciente pueda orinar de pies y con chorro dirigible. Si esto no se puede conseguir debe considerarse una penectomía total con uretrotomía perineal.

- Linfadenectomía inguinal y/o pélvica ipsilateral³¹:

Los tumores de la fosa navicular y uretra peneana comprometen los ganglios inguinales y los tumores del bulbo uretral y uretra posterior también implican a los ganglios pélvicos, lo cual debe tenerse en cuenta para la planificación de la cirugía. La linfadenectomía inguinal y/o pélvica está indicada cuando los ganglios son palpables o se demuestra su extensión linfática. No está demostrado el beneficio de la linfadenectomía profiláctica en términos de supervivencia.

- Radioterapia³³: Puede ser curativa en algunos casos utilizada como monoterapia o bien combinada con quimioterapia. Está indicada en estadios T1, T2 y T3 en pacientes que rechacen la cirugía. La técnica más comúnmente utilizada consiste en campos paralelos opuestos con el pene suspendido verticalmente por un catéter uretral. La radioterapia tiene la ventaja de preservar el pene pero con el inconveniente de posible necrosis o ulceración de la piel, estrechez uretral, o edema crónico además de no prevenir la aparición de nuevos tumores.

URETRA POSTERIOR:

- Resección genital en bloque: Indicada en el cáncer de uretra bulbomembranosa. Requiere una cistoprostatectomía radical y penectomía en bloque (pene, uretra, escroto, rama anterior del pubis y diafragma urogenital adyacente) y derivación urinaria para lograr márgenes adecuados de

resección, minimizar la recidiva local y lograr la sobrevida sin enfermedad a largo plazo.

- Linfadenectomía³¹:

Se requiere efectuar una linfadenectomía pélvica bilateral debido a la alta incidencia de ganglios positivos. Además se debe realizar una linfadenectomía inguinal ipsilateral si se objetiva adenopatía inguinal palpable.

- Radioterapia: La radioterapia de haz externo, la braquiterapia (Iridio 192 a dosis bajas) o una combinación de ambas se usan algunas veces en monoterapia en estadios <T1. En los casos de estadio >T2 puede indicarse radioterapia de haz externo (dosis de 60-70 Gy) como adyuvante a la cirugía o quimioterapia³¹.

Entre las complicaciones derivadas de la radioterapia externa se encuentran la fístula y la estrechez uretral.

- Quimioterapia⁹: Está indicada como monoterapia en la enfermedad metastásica a distancia. En los estadios localmente avanzados puede utilizarse en combinación con radioterapia o adyuvante sola o con radioterapia previa a la cirugía. Se desconoce el beneficio en la sobrevida de estas pautas de tratamiento. Dada la infrecuencia y la falta de estudios, los esquemas utilizados se extrapolaron de otros tumores. Para el carcinoma de células escamosas se han utilizado esquemas similares al cancer de pene o de ano que incluyen cisplatino, 5-fluorouracilo, bleomicina, metrotexato, irinotecán, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, mitomicina C. Para el carcinoma de células transicionales, esquemas similares al cancer vesical transicional con MVAC (Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) o CMV (Cisplatino, Metrotexato y vinblastina). Para el carcinoma urotelial metastásico el esquema de elección es gemcitabina y cisplatino. Para el adenocarcinoma los fármacos utilizados son los del adenocarcinoma de células pequeñas, es decir platino y etopósido. En cuanto a la quimioterapia utilizada en los melanomas y los linfomas se basa en las recomendaciones de cada entidad.

- Terapia multimodal: es la combinación de quimioterapia, radioterapia y tratamiento quirúrgico y está indicada en pacientes con estadio avanzado o enfermedad metastásica. Cáncer uretral asociado a carcinoma vesical invasivo⁶: Las indicaciones de uretrectomía durante la cistoprostatectomía son: tumor uretral visible, citología positiva, biopsia intraoperatoria con márgenes positivos en la uretra membranosa, tumores vesicales múltiples, carcinoma in situ con extensión al cuello vesical y a la uretra prostática proximal.

Aproximadamente el 40% de las recidivas uretrales se diagnostican durante el primer año de seguimiento tras la cistoprostatectomía, aunque se han descrito casos de recidiva uretral tardía.

Los pacientes que desarrollan carcinoma de la uretra in situ después de la derivación ortotópica pueden responder a la perfusión uretral con bacilo Calmette-Guérin. En el resto de los casos es preciso realizar la uretrectomía total. En el caso de una derivación ortotópica, se realiza una derivación urinaria cutánea con un conducto ileal o

se realiza la conversión a una derivación urinaria cutánea continente.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE URETRA EN LA MUJER 7

La mayoría de los estudios no han podido detectar diferencias en la supervivencia basado en el subtipo histológico por lo que las recomendaciones de tratamiento dependen principalmente de la localización del tumor y de su estadio clínico y no de su histología.

Al igual que en el tratamiento del cáncer uretral masculino el primer paso terapéutico es el control locorregional quirúrgico de la enfermedad con un margen libre de tumor de al menos 2 cm.

SEGMENTO ANTERIOR (TERCIO DISTAL):

- Escisión local (uretrectomía parcial): Indicado en tumores de pequeño tamaño, exofíticos y superficiales localizados en el meato o tercio distal de la uretra. Se realiza una escisión circunferencial de la uretra distal e inclusión de una porción de la pared vaginal anterior. Las complicaciones más frecuentes son la estenosis del meato uretral y la incontinencia urinaria. La tasa de curación es del 70-90%. En un estudio realizado por Dimarco y sus colegas en 2004 reportaron que el 21% de los pacientes presentaron recurrencia local.

- Coagulación con láser: Indicado en tumores distales de pequeño tamaño.

- Uretrectomía radical: Indicado en pacientes seleccionados en estadio T2 o T3. Se realiza la escisión uretral hasta el cuello de la vejiga con resección amplia de tejidos periuretrales y la pared vaginal anterior con cierre vesical y derivación urinaria tipo ileovesicostomía o apendicovesicostomía.

- Linfadenectomía ilioinguinal: La uretra distal drena principalmente en los ganglios inguinales. Está indicada en pacientes con adenopatía inguinal palpable o pélvica positiva sin metástasis a distancia o en pacientes que desarrollan adenopatías regionales durante el seguimiento. La técnica de linfadenectomía ilioinguinal es idéntica a la disección que se realiza en varones con cáncer de pene. No existe evidencia para mejorar la supervivencia después de la linfadenectomía pélvica o inguinal en pacientes con estudio negativo para adenopatías. Es un procedimiento que aumenta la morbilidad de la cirugía por lo que no se recomienda realizarlo de forma profiláctica o diagnóstica. Se han descrito recidivas ganglionares inguinales tras 7 años del tratamiento.

- Radioterapia: En mujeres, la radioterapia es una opción frecuente de tratamiento primario ya que la cirugía representa una alta morbilidad³³. Puede realizarse con haz externo con dosis recomendadas entre 55 y 70 Gy, braquiterapia, o combinadas. Las complicaciones asociadas a la radioterapia son la incontinencia urinaria, estenosis uretral, necrosis, formación de fístulas, cistitis, absceso vulvar, y celulitis.

En los casos de recurrencia, la radioterapia neoadyuvante seguida de resección local tiene ventaja sobre la radioterapia sola.

Las tasas de supervivencia a los 5 años para pacientes que

han recibido radioterapia y los tratados quirúrgicamente son similares.

- Quimioterapia: Indicada en estadios avanzados con el esquema paclitaxel, ifosfamida y cisplatino. Se puede mejorar la tasa libre de tumor asociando radioterapia.

Segmento posterior (2/3 proximales)

Los casos tratados con una sola modalidad de tratamiento tienen mayor tasa de recidiva local por lo que se recomienda la terapia de combinación.

-Exanteración anterior con derivación urinaria continente o incontinente y linfadenectomía pélvica: Indicada en lesiones proximales, afectación completa de la uretra y/o tumores invasores. La exanteración anterior incluye la exéresis en bloque de la uretra completa y la vejiga, el útero y anexos y las paredes vaginales anterior y lateral. Para dejar un margen amplio de seguridad a nivel del meato uretral se sugiere realizar una incisión en forma de U invertida sobre la pared vaginal y que se continúe anteriormente incluyendo el clítoris. La uretra media y proximal drenan en los ganglios de la cadena iliaca externa e interna y ganglios obturatrices por lo que está indicada realizar la linfadenectomía pélvica, los límites son idénticos a los del cáncer de vejiga.

Según la extensión del tumor, en ocasiones puede ser necesario ampliar la resección incluyendo la vagina en su totalidad o resección en bloque de la sínfisis del pubis y ramas pubianas inferiores.

-Radioterapia³³: No está indicada como terapia individual en tumores de uretra proximal. Las tasas de supervivencia reportadas son del 0-57%. En los casos en los que se combina con tratamiento quirúrgico la supervivencia es del 54%.

-Terapia multimodal: Es una combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía y es lo recomendado para el mejor control de la enfermedad. Para los pacientes con carcinoma de células escamosas el esquema utilizado es 5-fluorouracilo - mitomicina C, y para el cáncer de células de transición se utiliza ya sea M-VAC o un régimen de gemcitabina.

Cáncer uretral asociado a carcinoma vesical invasivo³¹

En los casos de recidiva tumoral en uretra de un cáncer vesical invasivo tratado quirúrgicamente con cistectomía y derivación urinaria es preciso realizar la uretrectomía total que incluya la anastomosis en la neovejiga. En el caso de una derivación ortotópica puede realizarse una derivación urinaria cutánea con un conducto ileal o la conversión a una derivación urinaria cutánea continente.

FACTORES PRONÓSTICOS

EN VARONES:

Mejor pronóstico: Lesión distal, tamaño < 2cm y tumor localizado. Las lesiones distales se diagnostican precozmente, siendo su sobrevida global a 5 años del 50% incluso sin evidencias de enfermedad.

Peor pronóstico: Lesiones proximales, melanoma y el carcinoma de células escamosas. Suelen ser más extensas y su sintomatología puede confundir con otras causas no malignas de uropatía obstructiva. A pesar de la cirugía extensa, la recidiva local es común. La supervivencia global a los 5 años

en esta localización oscila entre 5 y 15%.

EN MUJERES:

Mejor pronóstico: Lesión distal, < 4cm y tumor localizado, siendo su sobrevida global a los 5 años del 71%.

Peor pronóstico: Lesión proximal, > 4 cm y estadios avanzados, siendo su sobrevida global a los 5 años del 48%.

La mayoría de los estudios no han podido detectar ninguna diferencia en la supervivencia basado en el subtipo histológico.

REFERENCIAS

1. Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT). Terminologica Anatomica: International Anatomical Terminology. New York, Stuttgart: Thieme, 1998: 70.
2. Chapple C, Barbagli G, Jordan G y cols. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int* 2004; 93:1195-1202.
3. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am* 2006; 33(1):73-85.
4. Mundy AR, Glass J. En Standing S Editor. *Gray's Anatomy: 39 edition, Section 7, chapter 94, bladder, prostate and urethra, Male Urethra*. Elsevier Churchill Livingstone, 2008.
5. Descotes JL, Rambeaud JL. Tumores de la uretra en el hombre. *Encycl Méd Chir* 2002; E - 18-374-A-10
6. Sharp DS, Angermeier KW. Surgery of penis and urethral carcinoma. En: Wein AJ, editor. *Wein: Campbell-Walsh urology*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pág. 934-55.
7. Sharp DS, Angermeier KW. Female urethral cancer. Epidemiology, etiology and clinical presentation. En: Wein AJ, editor. *Wein: Campbell-Walsh urology*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pág. 934-55
8. Humphrey PA. *Genital Skin and Urethral Anatomy. Urethral reconstructive surgery*, Brandes 2008; 1:3
9. Grivas PD, Davenport M, Montie JE y cols. Urethral cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:1291-1314
10. Karam I, Droupy S, Abd-Alsamad I y cols. Innervation of the Female Human Urethral Sphincter: 3D Reconstruction of Immunohistochemical Studies in the Fetus. *Eur Urol*. 2005 May;47(5):627-633;discussion 634.
11. Congregado Ruiz P, Campoy Martínez R, Luque Barona R y cols. Pólipo fibroepitelial de uretra en mujer joven. *Actas Urol Esp*. 2001; 25 (5): 377-379
12. Carrión López P, Domínguez Hinarejos C, Serrano Durbá A y cols. Pólipos fibroepiteliales congénitos de uretra. *Cir Pediatr* 2010; 23: 7-9.
13. Lanzas Prieto JM, Menéndez Fernández CL, Pérez García FJ y cols. Pólipo fibroepitelial de uretra en un adulto. *Actas Urol Esp*. 2003;27(8): 654-656.
14. Aduay A, Salinas H, Naranjo B, Retamales B. Quistes vaginales. *Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(4): 252-258
15. Gousse A, Lorenzo-Gómez MF, Lebouef L. Divertículo uretral femenino. A propósito de un caso. *Actas Urol Esp* 2003; 27 (10): 814-821.
16. Ochoa Urdangarín O, Hermida A, Ochoa Montes de Oca J. Papiloma invertido de la uretra anterior masculina. Presentación de un caso y breve revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 2006; 59,6: 636-639.
17. Renfer LG, Kelley J, Belville WD. Inverted papilloma of

the urinary tract: histogenesis, recurrence and asociated malignancy. *J Urol* 1988;140:832

18. Asano, Koji, Miki y cols. Clinical Studies the inverted papilloma of the urinary tract: Report of 48 cases and rewiev of the literature. *J Urol* 2003;170:1209-1212.

19. Garrido Abad P, Fernández Arjona M, Herranz Fernández M y cols. Leiomioma de uretra masculina. Aportación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 2010;63(1):71-74.

20. Rodríguez Alonso A, Pérez García A, Nuñez López A y cols. Leiomioma de uretra femenina. *Actas Urol Esp* 2000;24(9): 753-756.

21. Terán Hinojosa JM, Seoane Vela MA, González GC, Valdez Colín J. Hemangiomas de la uretra masculina. Crioterapia con nitrógeno líquido. *Rev Mex Urol* 2006; 66(6): 314-317.

22. Thiaudierre PD. *Bull Gen De Therap* 1834;240.

23. Cabezón Gutiérrez L, Márquez-Rodas I, Soria Lovelle, A y cols. Melanoma de uretra masculina: caso clínico. *Actas Urol Esp*.2010; 34 :651-2.

24. Xu YM, Cai Rx, Wu P, JIN Nt. Urethral carcinosarcoma following total cystectomy for bladder carcinoma. *Urol Int*1993;50:104-107.

25. Badalament Ra, Kenworthy P, Pellegrini A, Drago Jr. Paraganglioma of urethra. *Urology* 1991;38:76-77.

26. Blanco Díez A, Ruibal Moldes J, Rodríguez-Rivera E y cols. Metástasis de carcinoma de próstata en uretra. A propósito de un caso. *Act Urol Esp* 2003;27:735-738

27. Hiroya S, Takehiko O, Hiroyuki T, Hideki W. Urethral metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* 2003;10:661-663.

28. Pisipati S, Percy R. Urethral Cancer: An Overview. *AoU* 2011.

29. Virasoro R, Jordan G: Lichen Sclerosus. LS and Squamous Cell Carcinoma. En: *Urethral reconstructive surgery*, Brandes 2008; 3, pág. 22.

30. Edge SB, Byrd DR, Compton CC y cols: En: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010, pág. 508-9.

31. Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin N Am* 2010;37, 445-457.

32. Trabulsi DJ, Gomella LG: Cancer of the urethra and penis, en: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, 2011, pág. 1272-79.

33. Koontz BF, Lee WR. Carcinoma of the urethra: radiation oncology. *Urol Clin N Am* 2010; 37 (3): 459-66.