

CASO CLÍNICO**Terapia conservadora de órgano en cáncer de vejiga en divertículo vesical**

Cantellano Orozco M,¹ Morales Montor G,¹ Lamm Wiechers L,¹ Viveros Elías JM,¹
Andrade Platas D,¹ Fernández Carreño A,¹ Vázquez Ortega L,¹ Recinos G,¹
Pacheco Gahbler C,¹ Calderón Ferro F¹

RESUMEN

El cáncer urotelial de vejiga es el segundo tumor maligno más frecuente en el tracto genitourinario.¹ La mayoría son superficiales y 10-20% de los casos son invasores a músculo detrusor.¹⁻³ Su presentación en un divertículo vesical es muy rara, con una incidencia aproximada de 0.8% de los casos reportados en la literatura.⁴ Se presenta el caso de un paciente masculino de 62 años que desarrolló un tumor urotelial de alto grado en un divertículo vesical, el cual fue tratado inicialmente con resección transuretral y una dosis postoperatoria de mitomicina C. Se continuó su manejo con cistectomía parcial, con diagnóstico de cáncer urotelial invasor de alto grado en músculo detrusor, por lo que recibió adyuvancia con quimioterapia (gemcitabina + carboplatino) y radioterapia, con adecuada evolución.

Palabras clave: cáncer urotelial, divertículo vesical, terapia conservadora de vejiga, quimioterapia, radioterapia, gemcitabina, carboplatino, cistectomía parcial.

SUMMARY

The urothelial bladder cancer is the second most frequent malignant tumor in the urinary tract. The majority they are superficial and 10-20% of the cases are invasive to bladder muscle. Presentation in a bladder diverticulum is rare, with an approximate incidence of 0.8% of the cases brought in the literature. We report a case of a 62 years old masculine patient who developed a high grade urothelial tumor in a bladder diverticulum, which was handled initially with transurethral resection and a single dose 40 mg of mitomycin C postoperative. Continuing his handling with partial cystectomy, with diagnosis high grade urothelial cancer with focal invasion of bladder wall, by what it received adjuvant chemotherapy (gemcitabine + carboplatin) and radiotherapy, with suitable evolution.

Key words: urothelial cancer, bladder diverticulum, bladder conservative therapy, chemotherapy, radiotherapy, gemcitabine, carboplatin, partial cystectomy.

1 Divisiones de Urología y Patología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México D.F.

Correspondencia: División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México D.F., Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra. Del. Tlalpan, CP 14000. Tel.: 5665-3511 ext. 173, fax 5665-7681. Correo electrónico: mcantellanomd@yahoo.com.mx.

Abreviaturas

• TAC: tomografía computarizada, • RMN: resonancia magnética nuclear, • RTUP: resección transuretral de próstata, • RTUV: resección transuretral de tumor vesical, • CIS: carcinoma *in situ*, • RT: radioterapia, • QT: quimioterapia, • Ca: cáncer, • APE: antígeno prostático específico, • BCG: bacillus Calmette-Guérin, • H y E: hematoxilina y eosina, • UE: urografía excretora.

INTRODUCCIÓN

El cáncer urotelial de vejiga es el segundo tumor maligno más frecuente en vías urinarias y sigue siendo la segunda causa de muerte más común entre los tumores genitourinarios.¹ La mayoría se presentan de forma superficial (70-80%) y 10-20% de los casos son invasores a músculo detrusor.^{2,3} La forma invasora tiene una historia natural que lleva a la muerte en 90% de los casos a 2 años, sin recibir tratamiento.^{4,5} Su patrón de progresión posterior a una cirugía radical es local-regional y se presenta en 3-15% de los casos.^{3,5} Los sitios más frecuentes de metástasis son pulmones, hígado, huesos y anecdóticamente el sistema nervioso central.³

Los divertículos vesicales son realmente pseudo-divertículos, ya que se forman como herniaciones mucosas en sitios de debilidad de la pared muscular, secundarias a padecimientos congénitos o adquiridos, estos últimos, comúnmente debidos a un incremento en la presión intravesical.^{4,5} El desorden congénito que afecta a la unión ureterovesical y que condiciona la tríada de hidronefrosis, reflujo vesicoureteral y con divertículo asociado, constituye al divertículo de Hutch.⁴ El cáncer urotelial con presentación en un divertículo vesical es muy rara con una incidencia aproximada de 0.8% de los casos reportados en la literatura. Su manejo constituye un reto diagnóstico y terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino de 62 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, de ocupación escultor, quien cuenta con los antecedentes de tabaquismo positivo a razón de 1 cajetilla diaria desde los 15 años de edad, hasta la actualidad. Negó exposición a sustancias tóxicas. Apendicectomía hace 30 años, RTUP hace 15 años, y plastia inguinal derecha hace 3 años.

Presentó cuadro clínico de 1 mes de evolución, previamente asintomático, caracterizado por hematuria macroscópica total, intermitente, con coágulos amorfos, acompañada de sintomatología irritativa urinaria baja, predominantemente disuria, pujo y tenesmo vesical. La exploración física sin alteraciones, exploración rectal digital con próstata blanda, no sospechosa de malignidad, grado I. En su valoración inicial se realizó ultrasonido vesical,

observando una vejiga de capacidad normal, con imagen de divertículo dependiente de pared vesical, con cuello amplio, y en su interior se encontró una imagen de ecogenicidad mixta y engrosamiento de la pared lateral del divertículo (**figura 1**). Se le realizaron estudios de laboratorio, con hematuria en el examen general de orina, sin datos de infección y un APE 1.1 ng/mL.

En la valoración urológica se le solicitó urografía excretora que mostró fase nefrográfica y pielográfica sin alteraciones, con un divertículo vesical de aproximadamente 5 cm, que presenta un defecto de llenado en la pared lateral del mismo, demostrado en la placa de repleción vesical (**figura 2**).

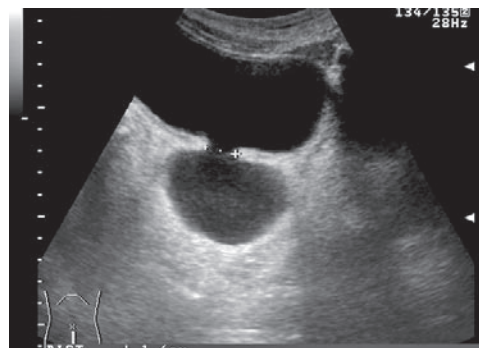


Figura 1. Ultrasonido pélvico que muestra divertículo vesical de aproximadamente 5x4 cm.

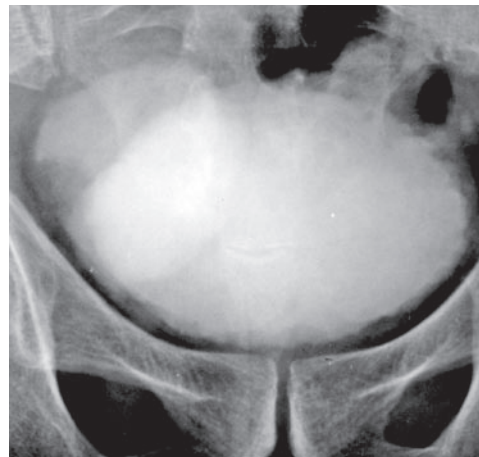


Figura 2. Placa de llenado vesical de UE con divertículo vesical derecho que muestra defecto de llenado en pared lateral derecha.



Figura 3. TAC con medio de contraste que muestra que no hay invasión de extradiverticular de la lesión tumoral. No se observan ganglios regionales.



Figura 4. Cistoscopia que muestra aspecto de divertículo vesical en pared lateral derecha de vejiga.

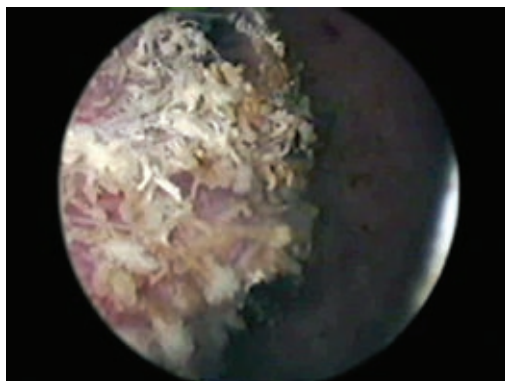


Figura 5. Aspecto de tumor intradiverticular de base ancha, con áreas de necrosis.

Para estadificación de la masa intradiverticular se le realizó tomografía computada abdominopélvica simple y contrastada, en la que también se observó divertículo en pared vesical derecha con una imagen de defecto de impregnación intradiverticular y engrosamiento de la pared, sugestiva de tumoración. No se observó afección extradiverticular, ni afectación a órganos vecinos, y sin evidencia de compromiso a ganglios regionales (figura 3).

El paciente fue sometido a cistoscopia y RTUV: evidenciando divertículo vesical de 4-5 cm de diámetro, franqueable en el cuello y con 2 masas tumorales en su interior, la mayor de ellas en pared diverticular derecha de bordes irregulares con áreas necróticas en la fronda tumoral, con base ancha no delimitable (figuras 4 y 5). Se acompañó de pequeños implantes tumorales en el resto del divertículo, no existían lesiones tumorales en el resto de la vejiga. Se resecó gran parte de la fronda tumoral, sin llegar a la base por riesgo de perforación de la pared. Se aplicó en el postoperatorio inmediato una dosis de mitomicina C de 40 mg a las 8 hr posresección. El estudio histopatológico fue de carcinoma urotelial papilar de alto grado sin observar muscular propia.

Se programó para mapeo vesical, el cual fue negativo a carcinoma in situ. Se realizó cirugía de diverticulectomía vesical como cistectomía parcial, previa linfadenectomía pélvica (figura 6) resecando el divertículo en su totalidad, sin afección del uréter del lado derecho, con capacidad vesical postoperatoria de 300cc. El estudio histopatológico final fue de carcinoma papilar urotelial de alto grado con infiltración focal muscular en la pared del divertículo (figura 7). Borde quirúrgico con edema subepitelial sin evidencia de neoplasia. Linfadenectomía bilateral con 8 ganglios negativos.

Al reportarse una neoplasia urotelial invasora, se decide continuar manejo con terapia conservadora de vejiga, complementándose con adyuvancia por medio de quimioterapia postoperatoria con un esquema de gemcitabine + carboplatino cuatro ciclos, los cuales fueron terminados con adecuada tolerancia y con escasos efectos colaterales, el más significativo fue referido como náusea, sin otras alteraciones. Se inició esquema de radioterapia secuencial, la cual fue bien tolerada y posterior al término de la última dosis, acude a valoración en la cual se encuentra sin datos de actividad tumoral en estudio endoscópico y con citologías negativas, además de una adecuada capacidad y función vesical.

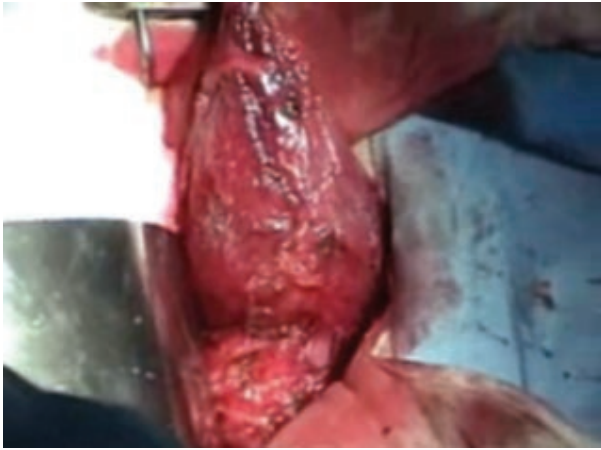


Figura 6. Aspecto macroscópico de cirugía donde se observa en parte superior a la vejiga y en parte inferior el divertículo vesical.

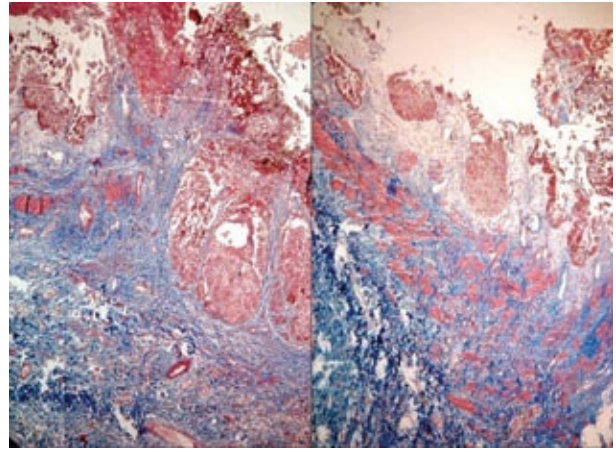


Figura 7. Microfotografía con tinción tricrómica de Masson 20x que muestra neoplasia urotelial de alto grado que infiltra muscular de divertículo vesical.

DISCUSIÓN

Los tumores uroteliales en divertículos vesicales tienen una baja incidencia, aproximadamente de 0.8-10%,^{4,6,7} según la serie analizada, su estadificación es similar a la que se maneja con los tumores uroteliales de vejiga; sin embargo, es controversial, ya que según la serie publicada por Dalbagni *et al*, la estadificación se debe dividir en tres: a) enfermedad no invasiva superficial (tumores Ta y Tis), b) enfermedad invasiva superficial confinada a divertículo (T1 que afecta lámina propia, sin evidencia de extensión extradiverticular), c) la enfermedad extradiverticular (afección de grasa perivesical) y que se hace evidente por RTUV, exploración bimanual o estudios de imagenología como tomografía computada o resonancia magnética nuclear. La falta de músculo en la pared del divertículo dificulta estratificar la profundidad, por lo que este autor sugiere pasar el manejo de los tumores pT1 hasta los tumores pT3, omitiendo las etapas pT2. Después de tratarse inicialmente con RTUV, los tumores superficiales se pueden manejar con RTUV seriadas y continuar con vigilancia estrecha, además de uso concomitante de BCG en caso de indicarse. En los casos de tumores superficiales de alto grado y lesiones extradiverticulares, el manejo de elección es la cistectomía radical *vs.* cistectomía parcial en casos seleccionados. La coexistencia de CIS refractario a BCG indica manejo

con cistectomía radical.^{2,4,7} Las lesiones no invasivas tienen una supervivencia a 5 años de 89% + - 9%, las superficiales invasivas (T1) 69% + - 7% y las extradiverticulares de 45% + - 14%.⁴

La cistectomía radical sigue siendo el “estándar de oro” para el manejo del cáncer de vejiga invasor.⁵ Las indicaciones tradicionales incluyen a lesiones estadio T1 de alto grado, que se asocien a CIS o tengan recurrencias; CIS refractario a tratamiento conservador con inmunoterapia, pacientes con mal pronóstico y Ca invasor a la pared muscular de la vejiga.^{5,6,8}

El tratamiento conservador de vejiga incluye varias modalidades terapéuticas, la más utilizada en Europa es la radioterapia, como monoterapia en los tumores T2 a T4, aplicándose una dosis de 40-60 Gy. Hay muy pocos estudios comparativos entre cistectomía radical *vs.* radioterapia, sin embargo, la sobrevida reportada posterior a la cistectomía es de aprox. 45% *vs.* 22% de la radioterapia. Si se presentan recurrencias posterior a la RT existe la alternativa de la cistectomía de salvamento, sin embargo, es una vía poco aceptada ya que es un procedimiento mórbido.^{6,9-14}

La terapia trimodal conservadora de órgano incluye la RTUV en combinación con radioterapia y quimioterapia, esta última con múltiples esquemas

como cisplatino y metrotexate, 5FU o gemcitabine en las últimas series. Los porcentajes de supervivencia a 5 años en diferentes series que utilizan estos esquemas, oscilan entre 49-63%.^{13,14} No existen actualmente estudios que comparen terapia trimodal vs. cistectomía radical, pero se considera que la supervivencia general en series de conservación de órgano con una vejiga funcional es de 54-67%.¹⁰ Las causas por las cuales esta terapia trimodal no se utiliza ampliamente en el medio urológico es porque existe el riesgo de recurrencia y afección pélvica descontrolada en 9.9% de los casos. Puede haber poco control local después de la RT y las complicaciones posradioterapia incluyen la cistitis posradiación y vejigas hipofuncionantes. La cistectomía de salvamento se realiza en 17% de los casos y el costo total del tratamiento es muy elevado.¹⁰

La cistectomía parcial se efectúa en pacientes seleccionados en conjunto con terapia multimodal de quimioterapia más radioterapia, alternativo al estándar de oro (cistectomía radical).^{7,12} Los beneficios esperados con este tipo de cirugía incluyen la preservación de los nervios perivesicales, mejoría de la imagen corporal del paciente, disminución de la morbilidad y mantenimiento del tracto urinario. El porcentaje de pacientes que se someten a cistectomía parcial con carcinoma invasor es aproximadamente 9-19% de los casos.⁹ Las indicaciones clásicas de la cirugía parcial incluyen tumor solitario en domo vesical sin CIS asociado y grado tumoral alto, además de lesiones en cara lateral de vejiga que no afecten trayecto ureteral. Se encuentra contraindicada en pacientes con CIS asociado, multifocalidad y afección a ganglios locales. En los casos de divertículos vesicales, 43% presenta recurrencia superficial de la enfermedad, 14% presenta recurrencia con enfermedad metastásica y el 43% restante se mantiene libre de recurrencias. Las complicaciones de la cistectomía parcial incluyen recurrencias tumorales en herida quirúrgica (0-55%), vejiga no funcional por capacidad vesical disminuida de los cuales a 3% se les realiza derivación urinaria.^{7,12}

El seguimiento de estos pacientes es similar al realizado en los tumores de vejiga invasores, con intervalos de 3-4 meses en el primer año, con seguimiento cistoscópico y con citologías urinarias.¹⁰

CONCLUSIONES

El manejo de las tumoraciones vesicales en divertículos vesicales constituye un reto diagnóstico y terapéutico para el urólogo, ya que existen diferentes modalidades de tratamiento que pueden ser indicadas para un adecuado control de la enfermedad. La modalidad de conservación de vejiga, constituye una opción que ofrece las ventajas de mejoramiento de la calidad de vida para el paciente, con la posibilidad de conservar su vejiga nativa. Sin embargo, son pocos los estudios relacionados a esta forma de presentación del cáncer urotelial, por lo que se tiene que realizar una valoración integral del caso y definir el adecuado apego al tratamiento y al seguimiento postoperatorio, lo cual es básico para una adecuada sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urinary bladder, in AJCC Cancer staging manual, I.D. Fleming *et al.* Lippincott-Raven: Philadelphia. 1997;241-243.
2. Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2005;32(2):133-45.
3. M.J. Droller. Primary care update on kidney and bladder cancer: a urologic perspective. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):309-28.
4. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, Sogani P, Dalbagni G. Cancer in a bladder diverticulum: Presentation and treatment outcome. *J Urol.* 2003;70:1761-64.
5. Chang SS, Cookson MS. Radical cystectomy for bladder cancer: The case for early intervention. *Urol Clin North Am.* 2005;32:147-55.
6. Brown AL JR, Zietman AL, Shipley WU, Kaufman *et al.* Organ preserving approach to muscle invading Transitional cell cancer of bladder. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001;15(2):354-58.
7. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC. Partial cystectomy: a contemporary review. Of the Sloan Kettering Cancer Experience and recommendations. *J Urol.* 2004;172:878-81.
8. Stein JP, Skinner DG. Role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin of North Am.* 2005;32(2):187-97.
9. Laufer M. Transurethral resection and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol.* 2000;18:296-9.

10. Osterlinck, Lobel et al. EAU. Bladder Cancer Guidelines, 2001.
11. Herr HW. Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2005;32(2):157-64.
12. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, Grossman HB, Dinney CP. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2006;175:2058-62.
13. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(9):859-66.
14. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* 2002; 60:62-7.