

Adenocarcinoma mucinoso primario de uretra femenina, un gran desconocido. Exposición de un caso

Primary mucinous adenocarcinoma of the female urethra: a rare condition. Case report

Sonia Pérez González, M^a Luz Picazo García, Alfredo Aguilera Bazán, Carlos Álvaro Polo López, Javier De la Peña Barthel

Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la uretra femenina es una entidad poco frecuente, representando aproximadamente el 0,02% de las neoplasias que se desarrollan en la mujer y menos del 1% de las encontradas en el tracto genitourinario. De todos los tumores que se hallan en el sistema urinario, el carcinoma de uretra es el único cuya incidencia es mayor en la mujer que en el hombre (aproximadamente la relación es de 4:1). La edad media de aparición se encuentra entre los 60 y los 70 años. Los tipos histológicos más frecuentes son los tumores de origen epitelial seguidos con mucha menor frecuencia de los melanomas, los linfomas y los sarcomas^{1,2,4-9}.

Se han postulado como factores de riesgo implicados en el desarrollo del cáncer de uretra la inflamación crónica, la estenosis de uretra, la instrumentación previa, las infecciones frecuentes del tracto urinario, las enfermedades de transmisión sexual como el virus del papiloma humano serotipo 16 y 18 y el cáncer vesical previo o concomitante. Hay indicios, pero no existe una clara evidencia, de que la carúncula uretral o la metaplasia escamosa sean lesiones premalignas^{1,2,4,8}. Además, se ha visto que existe relación entre los divertículos uretrales y los adenocarcinomas de células claras y mucinosos, en estos últimos en menor medida^{3,5,6,9}. (ampliar el concepto)

La uretra femenina es un conducto de unos 25-40 mm de longitud que puede dividirse en dos partes en función del tipo de epitelio que forma parte de su mucosa, siendo de tipo urotelial en su tercio proximal y escamoso estratificado no queratinizado en sus dos tercios distales. Existen diferentes tipos de glándulas periuretrales, cuya secreción es drenada a la uretra a lo largo de toda su longitud^{4,6,7,10}. La localización más frecuente del carcinoma uretral es en la uretra media y distal, y suele debutar tardíamente como una lesión excrecente o ulcerada, con síntomas urinarios como hematuria, disuria o dolor suprapúbico, siendo extremadamente raro el debut con síntomas obstructivos^{2-5,7-9}. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas y se localiza fundamentalmente en la uretra distal. Le siguen en frecuencia el carcinoma urotelial y el adenocarcinoma y ambos se localizan preferentemente en la uretra proximal⁴. Los adenocarcinomas se clasifican en dos grupos: por un lado, los adenocarcinomas de células claras y por otro, los adenocarcinomas sin células claras que incluirían por orden de frecuencia al tipo mucinoso, cribiforme y el de células en anillo de sello.

Los carcinomas de uretra son tumores muy agresivos localmente, siendo muy frecuente que en el momento del diagnóstico estén invadiendo a nivel periure-

Aceptado en Noviembre de 2011
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on November 2011
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: soniapego2005@hotmail.com

tral por lo que la supervivencia está relacionada con la localización y el estadio del tumor al diagnóstico.

Presentamos el caso de una paciente que fue diagnosticada en nuestro Hospital de adenocarcinoma mucinoso de uretra distal. Se trató con cirugía conservadora. Tras una remisión completa de la enfermedad de cinco años de duración, desarrolló una recidiva tumoral que ha sido controlada mediante tratamiento con quimioterapia (QT) y radioterapia concomitantes (RT).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 81 años de edad, estudiada en el Hospital La Paz desde finales del año 2003. Como único antecedente personal, relata una cirugía de hemorroidectomía, y en los antecedentes familiares tiene tres familiares de primer grado afectados de cáncer de páncreas, mieloma múltiple y cáncer gástrico, respectivamente. Acude a consulta de ginecología por aparición reciente de una lesión excrecente a nivel vulvar que sangra con facilidad al roce. Dicha lesión está localizada en el meato uretral, teniéndose alta sospecha de que se trate de un tumor uretral por lo que la paciente es derivada a la consulta de urología. Se realiza una uretrocistoscopia, evidenciándose una vejiga sin alteraciones. En el cuello vesical se observa un quiste glandular. La uretra es normal hasta el meato, donde se visualiza una neoformación en el labio posterior del mismo. Macroscópicamente, el tumor mide aproximadamente 1 cm de diámetro, tiene una superficie papilar, ovalada, indurada, sangra fácilmente al ser palpada y está parcialmente cubierta por material mucinoso. Se toma una biopsia diagnóstica de la lesión, en la que se objetiva un adenocarcinoma mucoide. Se propone para cirugía previo estudio de extensión mediante una TAC que no muestra diseminación tumoral local ni a distancia.

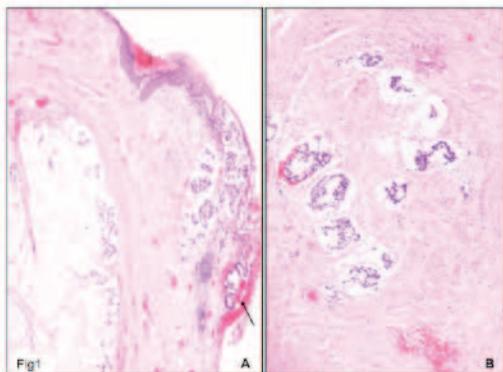


Figura 1. Pared de uretra con metaplasia intestinal focal (↑) que presenta una proliferación maligna con glándulas cribiformes, rodeadas de lagos de moco extracelular (A). Las glándulas infiltran la pared muscular de la uretra (B).

Se realiza una uretrectomía anterior bajo anestesia epidural (ASA I). La pieza es derivada al servicio de Anatomía Patológica. El estudio histológico demostró a nivel de la mucosa uretral, una proliferación de estructuras glandulares con patrón cribiforme, formadas por células cuboideas con núcleos irregulares, con citoplasmas claros vacuolados, incluidos en grandes acúmulos de material mucoide extracelular (**Figura 1A**). La tumoración infiltraba la pared muscular de la uretra (**Figura 1B**). La mucosa uretral estaba erosionada y revestida parcialmente por epitelio escamoso, con áreas focales de metaplasia intestinal (↑). Por tanto, la paciente tenía un adenocarcinoma mucoide que afectaba a la mucosa y a la pared muscular de la uretra, estadio T2N0M0 según la clasificación TNM y B según la de Grabstald. Márgenes quirúrgico?

Tras la cirugía, la paciente rechaza tratamiento coadyuvante por lo que se decide seguir control observacional mediante revisiones cada 2-3 meses, realizándose citologías de orina, cistoscopias, ecografía abdominal, vesical y renal y radiografía de tórax. Estas exploraciones han sido normales hasta mediados del año 2008, cinco años después del diagnóstico y tratamiento inicial, cuando en la exploración física se observa una pequeña lesión ulcerada en el neomeato, con leve manchado hemático ocasional, sin hematuria. Se toma una citología en la que se evidencian cambios reactivos. Ante la sospecha de recidiva local del tumor se decide hacer una biopsia bajo anestesia local en la que se diagnostica recidiva de adenocarcinoma mucoide de uretra (**Figura 2**) con infiltración de la pared muscular uretral en todos los fragmentos remitidos.

En la resonancia magnética se evidencia un proceso neoformativo a nivel de la uretra con infiltración de suelo vesical, y pared anterior de la vagina pero sin afectación ganglionar ni metástasis a distancia.

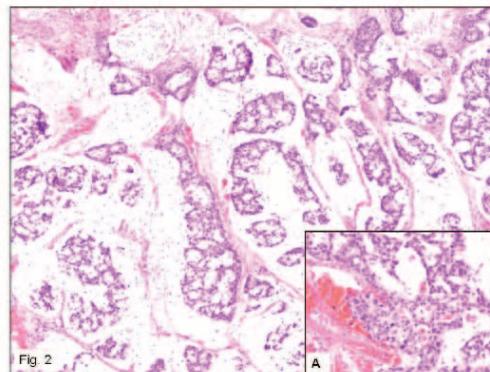


Figura 2. Recidiva del adenocarcinoma mucoide: El tumor es similar al tumor primitivo pero hay mayor atipia citológica (A).

La paciente es remitida al servicio de Oncología. Dado el buen estado general de la paciente se decide tratarla con radioterapia radical más quimioterapia con Cisplatino semanal concomitante (dada la negativa de la paciente a aceptar la cirugía) y realizar posteriormente un seguimiento con pruebas de imagen, las cuales muestran que el tumor se ha controlado ya que en los diferentes estudios realizados (RNM y PET-TAC) no se aprecian grandes cambios en cuanto a su volumen ni respecto a su diseminación a distancia a lo largo del tiempo de seguimiento hasta la última revisión en junio de 2010.

DISCUSIÓN

Los adenocarcinomas de uretra femenina son tumores infrecuentes clasificados en dos grupos: adenocarcinomas de células claras que representan aproximadamente un 40% del total de adenocarcinomas de uretra y los adenocarcinomas sin células claras que representan el 60% restante e incluirían por orden de frecuencia los tipos mucinoso, cribiforme y el adenocarcinoma con células en anillo de sello. Los adenocarcinomas uretrales representan menos del 0,03% de los tumores del aparato genital femenino y únicamente un 16% del total de cánceres de uretra en la mujer, y entre ellos la variedad mucinosa, que es la que presenta nuestra paciente, es muy poco frecuente^{5,6,8}.

El adenocarcinoma mucinoso de uretra presenta muchas similitudes histológicas con su homólogo colónico como la forma cilíndrica o cúbica de las células tumorales, numerosas mitosis sin atipias, vacuolas apicales con contenido mucoide y la arquitectura tubulopapilar. Por ello, es importante destacar que es preciso descartar siempre un origen extrauretral de los adenocarcinomas que aparecen en la uretra antes de establecer un origen primario de los mismos^{2,5}.

Hay mucha controversia respecto al origen del adenocarcinoma de uretra. Algunos investigadores sugieren un origen en células de las glándulas parauretrales como las de Skene, mientras que otros postulan que derivan de áreas de metaplasia glandular de la mucosa uretral, ya que las células tumorales del adenocarcinoma mucinoso expresan los mismos anticuerpos que las células del epitelio colónico normal^{5,6}.

Nuestra paciente debutó con una masa sobreelevada en la parte más distal de la uretra, prácticamente en el meato. No tenía ningún tipo de síntoma urinario a pesar de ser éstos una de las formas clínicas frecuentes de debut de la enfermedad. La recidiva se presentó como una lesión ulcerada, siendo ésta otra de las posibles presentaciones frecuentes de esta patología.

Existe gran dificultad para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que la clínica muchas veces es tardía y el tumor suele diseminarse localmente muy precozmente^{1,7}. Para el diagnóstico son de gran importancia la historia clínica, una exploración física completa, la citología de orina, las uretrografías retrógradas (mostrarán un defecto de repleción) y la uretrocistoscopia que nos permitirá tomar biopsias para identificar anatómicamente la lesión, llegando con ello al diagnóstico histológico. En el estudio de extensión se emplearán la TAC o la RM toracoabdominopélvicas, permitiéndonos estatificar la enfermedad^{1,2,3,7,8}.

Existen varios sistemas de clasificación para el estadiaje de los tumores de uretra siendo los más utilizados el TNM y la clasificación de Grabstald (1966). Grabstald divide los tumores de uretra en cinco estadios: Estadio 0 para tumor limitado a mucosa, Estadio A para tumor submucoso, Estadio B para tumor que infiltra la muscular, Estadio C para tumor con invasión de tejidos parauretrales, Estadio D cuando existen metástasis. La clasificación de Prempre es mucho menos utilizada.

Es muy importante tener en cuenta el cáncer de uretra a la hora de hacer el diagnóstico diferencial de las lesiones que nos encontramos al explorar la uretra, ya que éste puede ser erróneamente diagnosticado como carúncula uretral, pólipo, condiloma, úlceras virales dado el parecido que puede existir entre ellas^{1,4}. Esto retrasaría el tratamiento y con ello se empobrecería el pronóstico de la paciente. Por ello, ante la más mínima duda diagnóstica se debe biopsiar la lesión sin demora.

Una vez estudiado el tumor se ha de diseñar una estrategia terapéutica. En la literatura se pueden encontrar diferentes formas de abordar el tratamiento de la enfermedad, ya que debido a la poca incidencia de la misma no existe consenso en cuanto a su tratamiento. No obstante, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la estrategia terapéutica depende de la localización, extensión y comorbilidades de la paciente. En general, la terapia que engloba un tratamiento con cirugía más radioterapia/quimioterapia es la que ha demostrado una mayor supervivencia¹⁰. Los tumores que afectan a la uretra distal se diagnostican más precozmente debido a que suelen manifestarse como una lesión sobreelevada visible en la proximidad del meato uretral. Por ello, requieren en su gran mayoría tratamiento mediante una cirugía conservadora (escisión local o con láser, si es muy superficial, o con uretrectomía parcial o total), pudiendo en algunos casos determinarse suplirse ésta por RT o QT en pacientes no candidatos a cirugía. En caso de afectar a la uretra proximal, el tratamiento deberá ser en principio más agresivo pues suelen ser tumores disemi-

nados localmente, precisando una cirugía más extensa (exenteración pélvica con derivación urinaria con o sin disección inguinopélvica, cistectomía, uretrectomía) asociada a RT y/o QT. Si la enfermedad estuviese diseminada al diagnóstico, sería preciso el tratamiento con QT sistémica, siendo los agentes más utilizados el cisplatino, el 5 fluorouracilo, metotrexate y la bleomicina. En caso de recaída, la cirugía debe de ser acompañada de tratamiento RT y/o QT^{1,2,3,5,8,9,10}.

Nuestra paciente fue tratada con cirugía conservadora pues era un tumor superficial, lográndose con ello una remisión completa durante cinco años. En la literatura, hay casos de pacientes con tumor limitado a la mucosa uretral tratados bien con cirugía conservadora, bien con braquiterapia, que han conseguido una remisión completa de la enfermedad, pero pocos lo han documentado durante tanto tiempo^{5,8}.

En nuestro caso, se decidió tratamiento de la recidiva tumoral con QT y RT concomitantes sin cirugía previa, dada la edad avanzada y la decisión propia de la paciente. Pasados dos años y medio del diagnóstico y tratamiento de la recidiva, la enfermedad parece estar bien controlada. Respecto al tratamiento de las recidivas locales superficiales, se ha visto que la braquiterapia como tratamiento coadyuvante a la cirugía conservadora obtiene buenos resultados⁸. Sin embargo, los pacientes han de ser seguidos minuciosamente pues para ello se ha de evidenciar la recidiva en un estadio muy precoz y esto no es sencillo.

El pronóstico del cáncer de uretra depende de la localización, extensión y tipo histológico del tumor, aunque para algunos autores el tipo histológico no influye en el pronóstico^{1,3,7,9,10}. La supervivencia es muy variable dependiendo de las series, pero se podría hablar de una supervivencia media global del 22-27%, siendo de un 6% si el tumor asienta en la parte proximal de la uretra y del 51% si éste se localiza en la parte distal de la misma o la ocupa en su totalidad⁴. La supervivencia para el adenocarcinoma mucinoso es del 23% a los dos años¹. Los tumores uretrales son tumores que progresan muy rápidamente a nivel local y ganglionar afectando precozmente a los tejidos contiguos a la uretra, no siendo frecuentes las metástasis a distancia a nivel hepático o pulmonar¹. Es importante reseñar que cuando el cáncer de uretra femenino se acompaña de adenopatías inguinales palpables éstas serán malignas aproximadamente en el 100% de los casos, ya que en esta patología son infrecuentes las adenopatías inflamatorias.

Para concluir, diremos que el cáncer de uretra es una entidad patológica muy infrecuente en ambos sexos. Por ello, es poca la información que tenemos sobre el mismo y esto hace que no exista consenso acerca de cómo han

de manejarse los pacientes que desarrollan esta enfermedad. Esto, unido a la escasa y tardía clínica que lleva a un diagnóstico tardío, hace que el pronóstico para estos pacientes sea bastante sombrío. De nosotros depende que el conocimiento de este tumor vaya creciendo gracias a la divulgación de nuevos casos, permitiéndonos llegar a confeccionar protocolos de actuación unánimes en favor de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero Alcántara J, Carrero López S, Vázquez Blanc S, y cols. Tumores de uretra femenina: presentación de nuestros casos y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 1993; 17:8-21.
2. Segura Huerta A, Molina Saera J, Palomar Abad L, y cols. Carcinoma uretral con extensión locorregional importante. ¿Cómo manejamos una patología infrecuente? *Actas Urol Esp.* 2004; 28:57-61.
3. Kobashi KC, Hong TH, Leach GE. Undiagnosed urethral carcinoma: an unusual cause of female urinary retention. *Urology* 2000; 55:436x-436 xiii.
4. Amin MB, Young RH. Primary carcinoma of urethra. *Semin Diagn Pathol.* 1997; 14:147-160.
5. Loidon B, Meuriot TN, Uzan J, y cols. Le carcinome mucineux primitif de l'urètre féminin. *Prog Urol.* 2000; 10:1220-1223.
6. Murphy D, Pantuck A, Amenta P, y cols. Female urethral adenocarcinoma: immunohistochemical evidence of more than 1 tissue of origin. *J Urol.* 1999; 161:1881-1884.
7. Herrero Payo JA, Llorente Abarca C, Sánchez Sánchez E, y cols. Tumores de uretra femenina: dificultad en el diagnóstico precoz. *Arch Esp Urol.* 1994; 47:677-682.
8. Feltes Ochoa JA, Blanco Carballo O, Tejido Sánchez A, y cols. Adenocarcinoma de uretra femenina: Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol.* 2005; 58:677-682.
9. Young-joo K, Jung-sik H. Female urethral adenocarcinoma: an unusual cause of acute urinary retention. *J Urol.* 2008; 49:759-761.
10. Gómez Díaz ME, Castaño González-Coto D, Cuervo Calvo J, y cols. Cáncer de uretra femenino. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol.* 2002; 55:568-571.