Complicaciones post cistectomía en pacientes irradiados

Post-cystectomy complications in patients irradiated

Gustavo Villoldo, Fernando Caumont, Juan Pablo Caprini, Alberto Villaronga

Instituto Oncológico Alexander Fleming. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La radioterapia pelviana (RTP) previa a la cistectomía radical (CR) está asociada a mayores complicaciones especialmente relacionadas con la confección de una neovejiga ortotópica. El objetivo de nuestro trabajo es demostrar el índice de complicaciones en nuestra institución asociado a CR post RTP pelviana.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de las cistectomías realizadas desde enero de 2003 a enero de 2013. Se evaluaron las complicaciones inmediatas, tempranas y tardías. Se compararon los pacientes irradiados con los no irradiados.

Resultados: Fueron operados 67 pacientes de los cuales 17 (25%) habían recibido RTP con intento de conservación vesical o por cáncer de próstata. El promedio de edad entre los mismos fue 54,4 años y el 100% presentó carcinoma transicional. Entre los no irradiados, la edad promedio fue de 61 años y el 86% presentó carcinoma transicional. Los tipos de reservorio en los pacientes irradiados como no irradiados fueron neovejiga ileal ortotópica, ileal ostómica continente y no continente, ileocecal ostómica, conducto ileal y otras derivaciones.

Si bien no encontramos diferencias estadísticamente significativa entre el hecho de estar irradiado y tener más complicaciones, observamos que los pacientes irradiados presentaron más complicaciones cuando tuvieron un tiempo de latencia entre la RTP y la cirugía mayor a 24 meses.

Evaluamos la relación entre tener comorbilidades y la aparición de complicaciones. El hecho de tener algún antecedente personal, aumentaba el riesgo de complicación 3,5 veces [IC 95% 1,3-25] (p=0,01).

Discusión: Tradicionalmente la alternativa de derivación urinaria post irradiación era un conducto ileal u otra derivación ostómica, pero publicaciones más recientes describen mortalidad y morbilidad aceptable, utilizando neovejigas ortotópicas.

Este trabajo es pionero en la descripción de complicaciones en pacientes irradiados previo a la cistectomía por cualquier causa, ya sea por tumores pelvianos no vesicales o en el contexto de conservación vesical.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga, cistectomía, radioterapia pelviana, neovejiga.

Introduction: Pelvic radiotherapy (PRT) prior to radical cystectomy (RC) is associated with major complications especially in the making of an orthotopic neobladder. The objective of our work is to demonstrate the complication rate in our institution associated with pelvic PRT CR post. Material and methods: A retrospective analysis of cystectomy from January 2003 to January 2013 was performed. Immediate, early and late complications were evaluated. Irradiated patients with non-irradiated were compared.

Results: 67 patients were operated of which 17 (25%) had received PRT with intent to bladder preservation or prostate cancer. The average age among them was 54.4 years and 100% had transitional cell carcinoma. Among the non-irradiated the average age was 61 years old and 86% presented transitional cell carcinoma.

Reservoir types in irradiated and non-irradiated patients were orthotopic ileal neobladder, ileal ostomy continent and non-continent ostomy ileocecal, ileal conduit and other derivations.

Although we found no statistically significant differences between the fact of being irradiated and having more complications, we noticed that irradiated patients with complications had a latency period of more than 24 months between PRT and surgery.

We evaluated the relationship between having co-morbidities and occurrence of complications. The fact of having a personal history increases the risk of complications 3.5 times [95% Cl 1.3 to 25] (p=0.01).

Discussion: Traditionally, the alternative for urinary diversion after irradiation was an ileal conduit diversion or other ostomy, but more recent publications describe mortality and acceptable morbidity using orthotopic neobladder.

This work is a pioneer in the description of complications prior to cystectomy in patients irradiated for any reason, either for non bladder pelvic tumors or in the context of preserving bladder.

KEY WORDS: Bladder cancer, cystectomy, pelvic radiotherapy, neobladder.

Recibido en Junio de 2014 - Aceptado en Julio de 2014 Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia

Email: villoldo@hospitalitaliano.org.ar

Received on June 2014 - Accepted on July 2014 Conflicts of interest: none

INTRODUCCIÓN

La cistectomía radical (CR) con derivación urinaria (DU) es la terapia estándar para el tratamiento del carcinoma transicional de vejiga músculo invasivo. El porcentaje de complicaciones reportadas es entre 25% y 35%¹. Existe un grupo de pacientes que previo a la realización de una cistectomía radical han recibido radioterapia pelviana previa (RTP), ya sea debido a cáncer de próstata, colon, neoplasias ginecológicas o intento de conservación vesical². El esquema clásico de conservación vesical consiste en resección de vejiga previa (RTU-V) tratando de llegar a R0 seguido de quimio/radioterapia (QRT)³⁻⁶. La terapia trimodal ha alcanzado resultados de sobrevida comparables con las series de CR, permitiendo que entre 35% y 45% de pacientes puedan conservar su vejiga nativa^{7,8}. Si bien el esquema de preservación vesical puede variar, el protocolo clásico de conservación consiste en QRT de inducción seguido de re evaluación a través de RTU-V. Solo aquellos que logran respuesta completa deben concluir con el protocolo de conservación con QRT de consolidación, el resto de los pacientes sin repuesta completa, es decir, con persistencia de enfermedad en la RTU-V deben realizar CR con intento curativo^{4,6,8} (Gráfico 1).

CONSERVACIÓN VESICAL

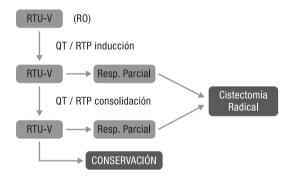


Gráfico 1. Terapia trimodal.

La irradiación pelviana produce reacción desmoplásica, e isquemia pudiendo afectar los tejidos y órganos vecinos⁹, generando un terreno desfavorable para la posterior confección de la DU. La RTP pelviana genera mayor morbilidad y mortalidad postoperatoria. Los porcentajes de complicaciones reportados en pacientes irradiados con 60 Gy previo a la CR, es de 6% a 33%^{10,11}, siendo más altos que los reportados en pacientes no irradiados, que va por encima del 4%^{12,13}. Dado que los trabajos publicados previamente sugieren que la radioterapia previa a la CR está asociada a

mayores complicaciones, especialmente en la confección de una neovejiga ortotópica, el objetivo de nuestro trabajo es demostrar en un análisis retrospectivo el índice de complicaciones en nuestra institución asociado a CR post RTP pelviana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas del Instituto Alexander Fleming, de las cistectomías radicales realizadas desde enero de 2003 a enero de 2013, aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación. Se identificaron los pacientes que realizaron QTP y/o RTP pelviana previo a la cistectomía como tratamiento de conservación vesical de aquellos que se cistectomizaron sin tratamiento previo. Se buscó antecedentes personales, fechas de inicio de tratamiento, dosis y tipo de radioterapia, histología, tipo de DU, estadio patológico y complicaciones separadas en tres grupos diferentes. Se consideró complicaciones inmediatas a aquellas ocurridas durante la internación, complicaciones tempranas a las ocurridas antes de los 90 días post cistectomía y tardías a las que sucedieron posterior a los 90 días. Dado que el análisis es retrospectivo, algunos datos no se encontraron, por lo que no se analizarán. Se realizó comparación del grupo de pacientes irradiados versus los no irradiados.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IPSS y se realizó T test para el análisis de las variables continuas y Chi2 y Test de Fisher para las variables categóricas. Se analizó análisis uni y multivariado de las variables de interés realizando para esto último un modelo de regresión logística.

RESULTADOS

Un total de 67 pacientes fueron operados en nuestra institución desde enero de 2003 a enero de 2013. Se observa en la **Tabla 1** un resumen de las características de los pacientes. La cantidad de pacientes irradiados fue de 17 (25%) y los no irradiados de 50 (75%). Todos los pacientes irradiados fueron hombres, y entre los no irradiados hubo 40 pacientes de sexo masculino y 10 de sexo femenino. El promedio de edad de los pacientes irradiados fue 54,4 años (entre 36 y 81 años) y entre los no irradiados 61 años (entre 35 y 75 años). Cuando evaluamos los antecedentes personales, la distribución de los mismos en cuanto a los porcentajes fue similar, encontramos un 70% (12 pacientes) de tabaquistas entre los irradiados y 64% (32 pacientes) entre los no irradiados, los hipertensos fue-

PARÁMETRO	RTP	SIN RTP
Nº de pacientes	17 (25%)	50 (75%)
Hombres	17	40
Mujeres	0	10
Edad	54,4 (36-81)	61 (35-75)
Antecedentes		
Tabaquismo	12 (70%)	32 (64%)
HTA	11 (64%)	28 (56%)
Dislipemia	5 (29%)	15 (30%)
DBT	2 (11%)	5 (10%)

Tabla 1. Características de los pacientes.

ron del 64% (11 pacientes) en el grupo de irradiados y 56% (28 pacientes) en los no irradiados, hubo un 29% (5 pacientes) de dislipémicos en los irradiados y 30% (15 pacientes) en los no irradiados. Finalmente, encontramos 2 pacientes diabéticos (11%) y 5 (10%) entre los irradiados y no irradiados, respectivamente.

Cuando se analizó el parámetro histología, vimos que el 100% de los pacientes del grupo de radioterapia presentaron diagnóstico de carcinoma transicional y entre los no irradiados, el 86% (43 pacientes) tuvieron carcinoma de células transicionales, 10% de adenocarcinoma (5 pacientes) y 4% (2 pacientes) carcinoma escamoso; datos mostrados en la **Tabla 2**.

PARÁMETRO	RTP	SIN RTP
Histología		
Ca. Escamoso	0 (0%)	2 (4%)
Ca. Transicional	17 (100%)	43 (86%)
Adenocarcinoma	0 (0%)	5 (10%)
Anillo de sello	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 2. Evaluación histológica.

La **Tabla 3** refleja los tipos de reservorios en cada grupo. En el grupo de los pacientes irradiados hicimos neovejigas ilegales ortotópicas en 7 pacientes (41,2%), ileal ostómica continente en 3 pacientes (17%), ileal ostómica incontinente en 2 pacientes (11%), otras derivaciones se realizaron en 3 pacientes (4,5%). En el grupo de los no irradiados, realizamos neovejigas ileales ortotópicas en 21 pacientes (42%), ileal ostómica continente en 9 pacientes (13,4%), ileal ostómica incontinente en 2 (8%), ileocecal ostómica en 4 pacientes (8%), conducto ileal en 1 paciente (2%) y otras derivaciones en 13 pacientes (26%).

PARÁMETRO	RTP	SIN RTP
Tipo de DU		
lleal ortotópica	7 (41,2%)	21 (42%)
lleal ostómica cont.	3 (17%)	9 (13,4%)
lleal ostómica incont.	2 (11%)	2 (4%)
lleocecal ostómica	2 (11%)	4 (8%)
Conducto ileal	0 (0%)	1 (2%)
Otras	3 (4,5%)	13 (26%)

Tabla 3. Tipo de reservorio.

La **Tabla 4** muestra la relación entre cada grupo de complicación entre los pacientes que se irradiaron y los que no. No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el hecho de estar irradiado y tener más complicaciones, independientemente de si ellas son inmediatas, tempranas o tardías. Solo encontramos una diferencia significativa en el análisis univariado cuando comparamos a los que hicieron RTP más QTP como intento de conservación vesical (fueron 27 pacientes), pero no mostró diferencia en el multivariado.

Comp. Inmediatas	Valor "p"	OR	IC 95%
RTP	P=0,11	-	-
Qt/RTP	P=0,01	3,7	[1,32-10,41]
Comp. Tempranas < 90 d.			
RTP	P=0,22	-	-
Qt/RTP	P=0,92	-	-
Comp. Tardías > 90 d.			
RTP	P=0,3	-	-
Qt/RTP	P=0,7	-	-

Tabla 4. Relación entre complicaciones y RDT.

Del total de las complicaciones inmediatas en cada uno de los grupos, las más frecuentes fueron infección urinaria, ileo, infección de la herida y fístula urinaria en el grupo que no se irradió previamente; en la Tabla 5 se muestra los porcentajes. También es importante destacar a aquellas que si bien no son muy frecuentes son muy importantes por su gravedad, como la fístula entérica, perforación rectal y re operación. Si bien el análisis de las complicaciones inmediatas en general no había revelado significancia estadística, la comparación entre cada una de las complicaciones tampoco arrojó diferencia estadísticamente significativa. La descripción de los re operados se muestra en la Tabla 6; de los 8 pacientes re operados, 4 (50%) fueron irradiados previamente y 4 no (p > 0.05). Un paciente con enfermedad vascular previa, tuvo que someterse a una amputación de un miembro inferior por isquemia severa. Con respecto a las complicaciones intestinales, 4 pacientes presentaron fístula entérica y 1 perforación rectal. De estos pacientes, 3 fueron irradiados y 2 no. De los 5 pacientes con complicaciones intestinales,

	Cistectomía radical	Cistectomía post RTP
Infección urinaria	6 (9%)	2 (3%)
lleo	4 (6%)	3 (4,5%)
Infección herida	4 (6%)	2 (3%)
Fístula urinaria	4 (6%)	2 (3%)
Fístula entérica	2 (3%)	2 (3%)
Re-operación	4 (6%)	4 (6%)
Perforación rectal	0 (0%)	1 (1,5%)

Relación entre RTP vs. no RTP P: no significativa (Chi2, Fisher)

Tabla 5. Complicaciones inmediatas.

Nº	Complicación	Irradiación previa
1	Fístula entérica	SI
2	Evisceración	SI
3	Uroperitoneo	NO NO
4	Amputación MI	NO
5	Fístula entérica	NO
6	Uroperitoneo	SI
7	Necrosis de neovejiga	NO
8	Perforación rectal	SI

4 Pacientes RTP previa

Tabla 6. Pacientes re operados debido a complicaciones inmediatas.

3 fueron re operados y 2 casos se trataron en forma conservadora y las fístulas cerraron sin necesidad de cirugía. Si bien no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el hecho de estar irradiado y tener complicaciones intestinales, vimos que los 3 pacientes irradiados que se complicaron tenían un tiempo de latencia entre la RTP y la cirugía mayor a 24 meses (84, 36 y 24 meses).

Con respecto a las complicaciones tempranas (Tabla 7), cada una de las evaluadas fueron mayor en los pacientes no irradiados, relacionados con el "n". Llama la atención el 22% de infecciones urinarias entre los pacientes no irradiados. Lo mismo hecho en el caso de las complicaciones inmediatas, se evaluó a cada complicación individualmente y no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, es decir, no hubo diferencia entre estar irradiados y tener más complicaciones tempranas.

	Cistectomía radical	Cistectomía radical post RTP
Número de pacientes	50 (74,6%)	17 (25,4%)
Infección urinaria	15 (22%)	3 (4,5%)
IRA sin diálisis	7 (10,4%)	0 (0%)
Hidronefrosis	4 (6%)	1 (1,5%)
Litiasis urinaria	1 (1,5%)	0 (0%)

Relación entre RTP vs. no RTP P: no significativa (Chi2, Fisher)

Tabla 7. Complicaciones tempranas post cistectomía.

En la ocurrencia de complicaciones tardías (Tabla 8), tampoco encontramos diferencia estadísticamente significativa entre cada una individualmente y el hecho de haber sido irradiado previamente. Del total de las complicaciones, evaluamos si la estenosis de la anastomosis y estenosis del reimplante estaban relacionadas con el tipo de reservorio o con la confección de un colgajo, chimenea o la utilización de sutura mecánica. No observamos diferencia estadísticamente significativa (Tabla 9).

Finalmente, evaluamos la relación entre tener comorbilidades y la aparición de complicaciones (Tabla

	Cistectomía radical	Cistectomía radical post RTP
Número de pacientes	50 (74,6%)	17 (25,4%)
IRC	7 (10%)	3 (4,5%)
Infección urinaria	10 (15%)	3 (4,5%)
Fístulas	2 (3%)	0 (0%)
Hidronefrosis	6 (9%)	2 (3%)
Eventración	5 (7,5%)	2 (3%)
Litiasis	2 (3%)	0 (0%)
Estenosis reimplante ureteral	5 (7,5%)	1 (1,5%)
Estenosis anastomosis uretral	2 (3%)	0 (0%)
Nefropatía por reflujo	1 (1,5%)	0 (0%)

Relación entre RTP vs. no RTP P: no significativa (Chi2, Fisher)

Tabla 8. Complicaciones tardías post cistectomía.

Complicación	Variable
Fístula urinaria	Tipo de reservorio
Estenosis anastomosis	Sutura mecánica
Estenosis reimplante	Colgajo
Incontinencia urinaria	Chimenea

P: no significativa

Tabla 9. Complicación vs. Reservorio.

10 y Gráfico 2). El hecho de tener algún antecedente personal aumentaba el riesgo de tener alguna complicación 3,5 [IC 95% 1,3-25] veces (p=0,01), no encontramos relación con las complicaciones inmediatas y sí vimos relación con las complicaciones tempranas, OR 7,3 [IC 95% 2,4-22,1] (p=0,01) y complicaciones tardías OR 3 [IC 95% 1,1-8,3] (p=0,028). Investigamos además si las cuatro comorbilidades más frecuentes (tabaquismo, hipertensión, dispilemia y DBT) se asociaban con complicaciones, y lo que vimos es que tener cualquiera de estos cuatro antecedentes aumentaba la chance de tener complicaciones tempranas 5,7 veces [IC 95% [2-16] (p=0,001) y 2,7 veces [IC 95% 1-7,4] (p=0,047). Evaluando cada una individualmente, ser tabaquista aumentaba la chance de tener complicaciones tempranas 3,4 veces [IC 95% 1,2-9,8] (p=0,018) y ser hipertenso 4,9 veces [1,6-15] (p=0,04) igual complicación.

Antecedentes Totales	Valor "p"	0R	IC 95%
Compl. totales	p=0,01	3,5	[1,3-25]
Compl. inmediat.	-	-	-
Compl. tempranas	p=0,01	7,3	[2,4-22,1]
Compl. tardías	p=0,028	3	[1,1-8,3]
Antec. (4 import)			
Compl. inmediat.	-	-	-
Compl. tempranas	p=0,001	5,7	[2-16]
Compl. tardías	p=0,047	2,7	[1-7,4]
TBQ / HTA			
Compl. tempranas			
TBQ	p=0,018	3,4	[1,2-9,8]
HTA	p=0,04	4,9	[1,6-15]

Tabla 10. Relación entre complicaciones y antecedentes personales.

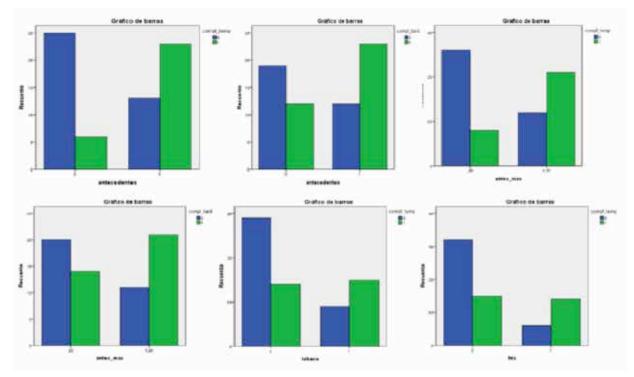


Gráfico 2. Relación entre complicaciones y antecedentes personales.

DISCUSIÓN

Este estudio es uno de los primeros en el país que compara complicaciones post cistectomía en pacientes irradiados versus no irradiados. La potencial duda de este estudio es el diseño retrospectivo, por lo que encontramos sesgos y pérdida de algunos datos que dificultó el análisis, sumado a esto los pocos pacientes en el grupo de radioterapia y, consecuentemente, poco poder estadístico reflejado en los anchos intervalos de confianza del 95%. Pero de todas formas, mas allá de estas aclaraciones, este trabajo es pionero en la descripción de complicaciones en pacientes irradiados, previo a la cistectomía por cualquier causa, ya sea por tumores pelvianos no vesicales o en el contexto de intentar conservar la vejiga. Nuestro estudio no evalúa sobrevida global, ya que no fue nuestro objetivo, pero diferencia las complicaciones en cada grupo.

Históricamente, la morbilidad en los pacientes cistectomizados posterior a un tratamiento radiante era de 44% a 66% y la mortalidad de 15% a 33%. De todas formas, los estudios más recientes publicaron datos conflictivos. Ramani y cols. han comparado más de 800 pacientes cistectomizados, separados en irradiados y no irradiados seguidos de DU. Describieron complicaciones post quirúrgicas que fueron similares. La mortalidad en los primeros 90 días fue de 3,8% en los no irradiados y 4,7% en irradiados sin evidenciar significancia estadística. Por otro lado, otros grupos

documentaron porcentajes mayores de complicaciones en los pacientes irradiados cuando se los comparó con los no irradiados (78% a 83%)¹⁴⁻¹⁵.

En nuestra serie, no logramos encontrar diferencia estadísticamente significativa cuando comparamos pacientes irradiados con los no irradiados, coincidiendo con las publicaciones internacionales.

Tradicionalmente, la alternativa de derivación urinaria post irradiación era un conducto ileal o una derivación colónica¹⁶, tratando de no utilizar segmentos intestinales no comprometidos por la radioterapia. Pero publicaciones más recientes describen mortalidad y morbilidad aceptables, con buenos resultados funcionales utilizando neovejigas ortotópicas^{17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

- Jiminez VK, Marshall FF. Surgery of bladder cancer. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds, Campbell's Urology, 8th edn, Vol. 4. Chapt 79. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2007:2828.
- 2. Kim HL, Steinberg GD. Complications of cystectomy in patients with a history of pelvic radiation. *Urology* 2001; 58:557-60.
- 3. Coen JJ, Zietman AL, Kaufman DS, Shipley WU. Benchmarks achieved in the delivery of

- radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25:76-84.
- 4. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5536-44.
- 5. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, y cols. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60:62-7; discussion 7-8.
- Shipley WU, Prout GR, Jr, Einstein AB, Coombs LJ, Wajsman Z, Soloway MS, y cols. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. JAMA 1987; 258:931-5.
- Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, y cols. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25:303-9.
- 8. Perdona S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, y cols. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. *Cancer* 2008; 112:75-83.
- Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. Eur Urol 2009; 57:1058-63.
- Eisenberg MS, Dorin RP, Bartsch G, Cai J, Miranda G, Skinner EC. Early complications of cystectomy after high dose pelvic radiation. J Urol 2010; 184:2264-9.
- 11. Lindell O. Salvage cystectomy. Review of 19 cases. *Eur Urol* 1987; 13:17-21.
- 12. Bostrom PJ, Kossi J, Laato M, Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2009; 103:191-6.
- 13. Hautmann RE, de Petriconi R, Volkmer BG. Neobladder formation after pelvic irradiation. *World J Urol* 2009; 27:57-62.

- 14. Tomic R, Granfors T and Modig H: Morbidity after preoperative radiotherapy and cystectomy in patients with bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31:149.
- 15. Wammack R, Wricke C and Hohenfellner R: Long-term results of ileocecal continent urinary diversion in patients treated with and without previous pelvic irradiation. *J Urol* 2002; 167:2058.
- 16. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG y cols. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol* 1988; 62:343-6.
- 17. Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC y cols. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998; 160:29-33.
- 18. Gheiler EL, Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE. Orthotopic urinary diversion is a viable option in patients undergoing salvage cystoprostatectomy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy. *Urology* 1997; 50:580-4.