ARTÍCULO ORIGINAL

Estenosis de la anastomosis vesicouretral tras prostatectomía radical y radioterapia postoperatoria

D. Muñoz*, A. Vicens y F. García-Montes

Servicio de Urología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Recibido el 16 de diciembre de 2010; aceptado el 2 de enero de 2011

Accesible en línea el 9 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Estenosis anastomosis
vesicouretral;
Cáncer de próstata;
Prostatectomía
radical;
Radioterapia

Resumen

Objetivo: conocer la incidencia de la estenosis de la anastomosis vesicouretral en pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical. El objetivo secundario fue analizar si la radioterapia postoperatoria incrementa el riesgo de presentar una estenosis de la anastomosis.

Material y métodos: se revisaron retrospectivamente las historias de los pacientes sometidos a prostatectomía radical como tratamiento primario entre enero 2000 y diciembre del 2008, con un seguimiento clínico mínimo de 12 meses. Del total de pacientes 258 cumplían los requisitos anteriores. De ellos 25 (9,6%) recibieron radioterapia postoperatoria, 12 (48%) de forma adyuvante y 13 (52%) de rescate. La edad media de los pacientes irradiados fue 64 (46-77) años. La mediana del PSA pre-radioterapia fue 2,3 (0,04-26,1) ng/ml. El tiempo medio entre la cirugía y la radioterapia fue 17,4 (3-72) meses. La dosis media administrada fue 68 (58-70) Gy. El seguimiento medio fue 50,5 (15-117) meses.

Resultados: de 25 pacientes prostatectomizados que recibieron radioterapia 4 (16%) desarrollaron estenosis de la anastomosis vesicouretral. El tiempo medio desde la finalización de la radioterapia hasta la aparición de la estenosis fue de 4 meses (1-22). Por otro lado, 36 (15,4%) pacientes prostatectomizados que no recibieron radioterapia postoperatoria presentaron esta misma complicación. Comparativamente no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,599$).

Conclusiones: en nuestra revisión retrospectiva, la radioterapia postoperatoria no incrementó de forma significativa la incidencia de estenosis de la anastomosis vesicouretral.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.munoz@ssib.es (D. Muñoz).

KEYWORDS

Vesicourethral
anastomotic
stricture;
Prostate cancer;
Radical
prostatectomy;
Radiotherapy

Vesicourethral anastomotic stricture following radical prostatectomy with or without postoperative radiotherapy

Abstract

Objective: To know the incidence of vesicourethral anastomotic stricture in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. Our secondary aim was to verify if postoperative radiotherapy increases the risk of presenting anastomotic stricture.

Materials and methods: We retrospectively checked the clinical records of patients that had undergone radical prostatectomy as their primary treatment between January 2000 and December 2008, with a minimum clinical follow-up of 12 months. Of the total patients, 258 met the foregoing requirements. Of them, 25 (9.6%) received postoperative radiotherapy, 12 (48%) received adjuvant radiotherapy and 13 (52%) received salvage radiotherapy. The mean age of the patients that received radiotherapy was 64 (46-77) years. The mean pre-radiotherapy PSA was 2.3 (0.04-26.1) ng/ ml. The mean time between surgery and radiotherapy was 17.4 (3-72) months. The mean dosage administered was 68 (58-70) Gy. The mean follow-up was 50.5 (15-177) months.

Results: Of 25 prostatectomized patients that received radiotherapy, four (16%) developed vesicourethral anastomotic stricture. The mean time from the completion of the radiotherapy until the appearance of the stricture was 4 months (1-22). On the other hand, 36 (15.4%) of the prostatectomized patients that did not receive postoperative radiotherapy presented the same complication. Comparatively, we did not note significant differences between both groups ($p=0.599$).

Conclusions: In our retrospective review, postoperative radiotherapy did not significantly increase the incidence of vesicourethral anastomotic stricture.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Diversos trabajos han puesto de manifiesto los beneficios que sobre la progresión del PSA y la recidiva local tiene la radioterapia administrada después de la prostatectomía radical¹⁻³. Sin embargo, este tratamiento no está exento de complicaciones tal y como atestiguan estas mismas series en las que se observaba un incremento de la toxicidad radioinducida tanto a nivel genitourinario (GU) como gastro-intestinal (GI). Una de estas potenciales complicaciones es la obstrucción del tracto urinario inferior que puede ser debida a una estenosis de la uretra o más frecuentemente a una estenosis de la anastomosis vesicouretral. Esta complicación puede provocar en el paciente una situación de retención urinaria que aunque se pueda resolver inicialmente con un sondaje uretral, cateterismo suprapúbico o dilataciones, en ocasiones requerirá de una nueva intervención para resolver de forma definitiva el problema con el consiguiente incremento del riesgo de incontinencia postoperatoria.

El objetivo primario del presente trabajo fue conocer la incidencia de la estenosis de la anastomosis vesicouretral en nuestros pacientes intervenidos de cáncer de próstata. Adicionalmente se pretendió conocer si la asociación de cirugía con radioterapia aumentaba el riesgo de presentar estenosis de la anastomosis en comparación con los pacientes tratados solo mediante prostatectomía radical.

Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes intervenidos de cáncer de próstata en nuestro

centro durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2008, con seguimiento clínico mínimo de 12 meses. Del total de pacientes 258 cumplían los requisitos anteriores. De ellos 33 fueron intervenidos mediante abordaje laparoscópico (PRL) por un mismo cirujano, mientras que los restantes 225 se operaron por vía retropúbica (PRR), siendo las intervenciones realizadas por 15 cirujanos diferentes entre médicos adjuntos y residentes de los últimos años.

La irradiación del lecho quirúrgico se realizó mediante técnica conformacional tridimensional (RTC-3D) administrada por un acelerador lineal con fotones de 18 MeV en 5 fracciones por semana y a una dosis de 2.0 Gy por fracción. Las características de los pacientes tratados mediante cirugía y radioterapia aparecen recogidas en la [tabla 1](#).

El diagnóstico de la estenosis de la anastomosis vesicouretral se realizó en la mayoría de los casos a partir de la sospecha clínica, siendo confirmado endoscópicamente en todos los pacientes. Solo excepcionalmente se realizaron pruebas radiológicas preoperatorias (uretrografía retrógrada y miccional), dado que la sospecha clínica y la uretrocistoscopia permiten el diagnóstico acertado en la mayoría de los pacientes. La clasificación de los efectos adversos se realizó siguiendo la escala recogida en la versión 4.0 de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events*⁴.

Para el análisis estadístico de las diferencias en la incidencia de la estenosis de la anastomosis en cada grupo se utilizó el test exacto de Fisher. El análisis de las diferencias entre las medianas del PSA preoperatorio se realizó empleando el test no paramétrico de Man-Whitney, mientras que las diferencias en las edades medias se analizaron con el test de la "t".

Tabla 1 Pacientes tratados con cirugía asociada a radioterapia

Número de pacientes (% del total):	25 (9,6)
Edad media (años):	64 (46-77)
Seguimiento medio (meses):	50,5 (15-117)
PRR + RT (%)	22 (88)
PRL + RT (%)	3 (12)
Tiempo medio entre PR y RT (meses)	17,4 (3-72)
Radioterapia adyuvante (%)	12 (48)
Radioterapia salvamento (%)	13 (52)
Dosis media Gy	68 (58-70)
PSA medio preoperatorio (ng/ ml):	10,9 (3,4-29,9)
PSA medio postoperatorio (ng/ ml):	0,54 (0,04-4,90)
PSA medio pre-radioterapia (ng/ ml):	2,3 (0,04-26,1)
PSA $\geq$ 2 (%)	5 (20)
PSA 1-2 (%)	5 (20)
PSA < 1 (%)	15 (60)
Estadio pre-radioterapia:	
pT3a-c (%)	23 (92)
pT2a-b (%)	2 (8)
Tratamiento hormonal análogos LHRH (%):	
Neoadyuvante/ concomitante	4 (16)
Adyuvante por progresión	2 (8)

Resultados

No hubo diferencias significativas ($p=0,782$) en la edad media de los pacientes tratados mediante prostatectomía radical sola (63,5 años; rango: 46-70) y la de los tratados con prostatectomía asociada a radioterapia (64 años; rango: 46-77). La mediana del PSA antes tratamiento fue ligeramente superior entre los pacientes con cáncer de próstata tratados con cirugía y radioterapia (10,9 ng/ ml; rango: 3,4-29,9) que entre los que solo se trataron con cirugía (9,5 ng/ ml; rango: 4,0-31,2), sin que estas diferencias fueran significativas ($p=0,459$).

Ninguno de los pacientes tratados de forma combinada tuvo que interrumpir la radioterapia por toxicidad GU aguda, si bien en al menos 4 (16%) pacientes hubo constancia de toxicidad GI grado 2, una de ellas mal tolerada que motivó una reducción de la dosis administrada a 64,8 Gy.

Uno de los pacientes irradiados presentó la estenosis de la anastomosis vesicouretral en el postoperatorio inmediato antes del inicio de la radioterapia. Al no haber presentado nuevas recidivas 36 meses después se le incluyó en el grupo de pacientes irradiados libres de estenosis. Las características de los 4 pacientes tratados mediante cirugía y radioterapia, que posteriormente desarrollaron estenosis de la anastomosis vesicouretral, se recogen en la [tabla 2](#). La estenosis apareció 1, 5, 8 y 22 meses desde de la finalización de la radioterapia. El tratamiento en todos los casos fue la sección endoscópica de la estenosis. Dos de estos 4 pacientes presentaron una recidiva de su estenosis que requirió una nueva intervención. Tras la corrección quirúrgica de la estenosis de la anastomosis uno de los pacientes se encuentra continente sin precisar compresas, otro presenta una incontinencia grado 1 que requiere una compresa al día, y los otros dos tuvieron como secuela incontinencia

Tabla 2 Pacientes tratados con cirugía y radioterapia que presentaron estenosis de la anastomosis vesicouretral

Número de pacientes (% de este grupo de tratamiento):	4 (16)
Seguimiento medio (meses):	39 (36-42)
Tiempo medio entre fin RT y diagnóstico de estenosis (meses):	4 (1-22)
Dosis media administrada (rango):	65,5 Gy (58-70)
Tratamiento primario con sección endoscópica (%)	4 (100)
Recidiva de la estenosis tras tratamiento primario (%)	2 (50)

grado 2 y grado 3 respectivamente. El último de los casos requirió la colocación de un esfínter urinario artificial.

De los restantes 233 pacientes tratados solo con prostatectomía radical, 36 (15,4%) desarrollaron estenosis de la anastomosis vesicouretral tras un seguimiento medio de 55 meses. El tiempo medio entre la cirugía y el diagnóstico de la estenosis fue 8,1 meses (1-32). Dentro de este grupo de pacientes la incidencia de la estenosis entre los intervenidos por abordaje retropúbico fue del 15,3%, mientras que entre los intervenidos por abordaje laparoscópico fue del 13,3%. No se detectó por tanto diferencia de significación estadística entre ambos abordajes ($p=1,000$). El tratamiento definitivo de la estenosis de la anastomosis fue la sección endoscópica, presentando 11 pacientes (30,5%), al menos en una ocasión, recidiva de la estenosis. Las características de este grupo de pacientes se recogen en la [tabla 3](#).

Comparativamente no se detectan diferencias en la incidencia de estenosis de la anastomosis vesicouretral entre pacientes tratados solamente con prostatectomía radical (15,4%) y los tratados con prostatectomía más radioterapia (16%) ($p=0,599$) ([tablas 2 y 3](#)).

Discusión

La estenosis vesicouretral en pacientes con cáncer de próstata es una complicación potencial que puede aparecer tanto después de la prostatectomía radical como de la

Tabla 3 Pacientes tratados solo con cirugía que presentaron estenosis de la anastomosis vesicouretral

Número de pacientes (% de este grupo de tratamiento):	36 (15,4%)
Edad media (años):	63,5 (46-74)
Seguimiento medio (meses):	55 (12-117)
PSA medio preoperatorio (ng/ ml):	9,5 (4,0-31,2)
Complicación según abordaje (%)	
Retropúbico	32 (15,7)
Laparoscópico	4 (13,3)
Tiempo medio desde la cirugía hasta la estenosis (meses):	8,1 (1-32)
Tratamiento primario con sección endoscópica (%)	36 (100)
Recidiva de la estenosis tras tratamiento primario (%)	11 (30,5)

Tabla 4 Toxicidad genitourinaria de las principales series de radioterapia postoperatoria

Autor (cita)	N	Seguimiento (meses)	Dosis	Toxicidad aguda (%)	Toxicidad crónica (%)
Bolla et al ¹	502	60	60 Gy	Grado 2: 18,2Grado 3: 3,3	Grado 2: NE Grado 3: 4,2
Thompson et al ²	425	120	60-64 Gy	NE	NE
Peterson et al ¹²	308	60	54-72 Gy	NE	Grado 2: 6,8 Grado 3: 1,0
Duchesne et al ¹³	115	28,7	50-70 Gy	Grado 2: 8,7 Grado 3: 3,0	Grado 2: 3,6 Grado 3: 5,4
Wiegel et al ³	114	53,7	26-66 Gy	NE	Grado 2: 2,0 Grado 3: 0,8
Wong et al ¹⁴	50	18,9	65-70 Gy	Grado 2: 8,0 Grado 3: 0,0	Grado 2: 4,0 Grado 3: 0,0
Nath et al ¹⁰	50	24	62-68 Gy	Grado 2: 14,0Grado 3: 0,0	Grado 2: 16,0Grado 3: 2,0
Monti et al ⁹	35	55	68-81Gy	Grado 2: 8,5 Grado 3: 2,8	Grado 2: 8,5 Grado 3: 8,5

radioterapia. Su incidencia después de la prostatectomía radical oscila ampliamente entre el 1 y el 60%^{5,6}. Su origen es multifactorial, interviniendo factores inherentes al propio cirujano (experiencia), al paciente (tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria), a la técnica quirúrgica (abordaje perineal, retropúbico, laparoscópico) o incluso a hechos acaecidos antes de la intervención (RTUP o radioterapia preoperatoria), durante la cirugía (sangrado intraoperatorio) o también después de la cirugía (fugas de la anastomosis, hematomas pelvianos, retención urinaria aguda postoperatoria).

La estenosis vesicouretral también se ha descrito como efecto adverso de la radioterapia aplicada al cáncer de próstata, tanto como tratamiento primario como secundario tras la prostatectomía radical. Al igual que la estenosis de la anastomosis postquirúrgica su incidencia real es difícil de conocer, máxime si se tiene en cuenta que en numerosas publicaciones aparece englobada bajo el término genérico de toxicidad genitourinaria, sin especificar si esta consiste en disuria, hematuria, estenosis o incontinencia. En otros casos la limitación viene dada al no contemplarse como complicación en la clasificación utilizada para evaluar la toxicidad actínica GU. De manera similar a lo que sucede con la cirugía, las complicaciones de la radioterapia postoperatoria (incluyendo la estenosis de la anastomosis vesicouretral) pueden depender de diversos factores, manifestándose de forma aguda o crónica. El mecanismo de las lesiones inducidas por la radiación sobre la vejiga y la uretra no se conoce con exactitud. En modelos animales se ha observado que la toxicidad era dependiente de la dosis-volumen, y que la acción ionizante podía tener lugar sobre las células uroteliales, el músculo liso, el endotelio vascular y/ o las células del estroma⁷. Una de las consecuencias finales de este proceso es el incremento de los depósitos de colágeno y de la matriz extracelular (fibrosis rádica) que conduce a una pérdida de elasticidad (*compliance*) y a la retracción de los tejidos^{7,8}.

En la literatura se hace escasa referencia a los factores que predisponen a una mayor toxicidad de la radioterapia postoperatoria, observándose en algunos casos resultados contradictorios. Así, Monti et al observaron una correlación estadísticamente significativa entre la dosis volumen y la toxicidad GU, mientras que Nath et al no encontraron relación entre la dosis administrada y la toxicidad GU posterior^{9,10}. Independientemente del pequeño tamaño de las muestras de estos trabajos, 35 y 50 pacientes respectivamente, estas diferencias pueden ser atribuibles al menor seguimiento de una de las series (22 versus 55 meses) lo

cual puede ser un factor determinante a la hora de evaluar la toxicidad crónica atribuible a la radioterapia.^{9,10}. En esta línea, Abdalla et al observaron que para una dosis de 66 Gy la toxicidad global GU descendía del 20% durante el primer año al 8% al cuarto año. Sin embargo, para una dosis de 70 Gy esta toxicidad pasaba del 18% durante los primeros 12 meses al 46% a los 4 años, aunque el porcentaje de toxicidad grado 2-3 se mantenía por debajo del 5%¹¹. Se puede afirmar, por tanto, que en general la toxicidad GU moderada-severa (grado $\geq 2-3$) de la radioterapia postoperatoria es baja y que, dentro de esta, el porcentaje correspondiente a las obstrucciones del tracto urinario, incluida la estenosis de la anastomosis vesicouretral, todavía es menor sin que la literatura al respecto aporte una aproximación a su incidencia real. En la [tabla 4](#) se recogen los datos globales de la toxicidad GU en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia tras prostatectomía radical por diferentes autores. Se observa que la incidencia de la toxicidad aguda grado 2 oscila entre el 8 y el 18,2%, mientras que la crónica varía del 2 al 16%. Por otro lado la toxicidad grado ≥ 3 , tanto aguda como crónica, oscila entre el 0 y el 8,5%. Puesto que se trata de cifras globales la incidencia de la estenosis de la anastomosis es todavía menor que las cifras anteriormente expuestas, sin descartar que probablemente su importancia real esté subestimada; es decir, una estenosis de la anastomosis resuelta únicamente con dilataciones sería una toxicidad grado 2, mientras que si requiere una intervención quirúrgica, como la sección endoscópica, sería grado 3. Por otro lado es llamativo cómo muchos autores resuelven la estenosis de la anastomosis con dilataciones. Este hecho contrasta con nuestra experiencia, dado que nosotros hemos tenido que recurrir en todos los pacientes a la intervención quirúrgica para resolver de forma definitiva el problema.

Comparativamente nuestras cifras globales de estenosis de la anastomosis, tanto en pacientes tratados con o sin radioterapia, son superiores a muchas series publicadas en la literatura. No observamos diferencias significativas entre ambos grupos, lo que parece indicar que el impacto de la radioterapia postoperatoria en la génesis de esta complicación puede ser escaso. De manera similar, tampoco se observaron diferencias significativas en la incidencia de estenosis de la anastomosis entre los pacientes prostatectomizados no irradiados operados por vía retropúbica o laparoscópica. No obstante, estos resultados pueden estar también influenciados por diferencias de tamaño entre las muestras analizadas.

En resumen, en nuestra serie la radioterapia postoperatoria en pacientes prostatectomizados no parece conllevar

un incremento significativo en el riesgo de desarrollar estenosis de la anastomosis vesicouretral. Es posible que sean otros factores ajenos a la radiación postoperatoria los que contribuyan a la aparición de esta frecuente complicación. El carácter retrospectivo del estudio y las diferencias de tamaño de las muestras han de ser tenidas también en consideración.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366:572–8.
2. Thompson JM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:2329–35.
3. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III Postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AU = AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009;27:2924–30.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Institutes of Health. National Cancer Institute. V4.03: June 2010.
5. Erickson BA, Meeks J, Roehl KA, González CM, Catalona WJ. Bladder neck contracture after retropubic radical prostatectomy: incidence and risk factors from a large single-surgeon experience. *BJU Int*. 2009;104:1615–9.
6. Tokuc R, Basok E, Basaran A, Gocer S, Ilhan AI. The impact of early urinary drainage at the urethrovessical anastomosis on the development of bladder neck contracture after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;6(2 Suppl):55.
7. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1995;31:1257–80.
8. Yarnold J, Vozenin Brotons MC. Pathogenetic mechanism in radiation fibrosis. *Radiother Oncol*. 2010;97:149–61.
9. Monti CR, Nakamura RA, Ferrigno R, Rossi A, Kawakami NS, Trevisan FA. Salvage conformal radiotherapy for biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *International Braz J Urol*. 2006;32:416–27.
10. Nath SK, Sandhu A, Rose BS, Simpson DR, Nobienksy PD, Wang JZ, et al. Toxicity analysis of postoperative image-guided intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2010;78:435–41.
11. Abdalla I, Ignacio L, Vaida F, Mui-Hsu, Awan A, Jani A. Evolution of toxicity after conformal radiotherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5:296–303.
12. Peterson JL, Buskirk SJ, Heckman MG, Crook JE, Ko SJ, Wehle M, et al. Late toxicity after postprostatectomy salvage radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2009;93:203–6.
13. Duchesne GM, Dowling C, Frydenberg M, Joseph D, Gogna NK, Neerhut G, et al. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy: an Australian multi-center study. *Urology*. 2003;61:179–83.
14. Wong G, Palazzi-Churas KL, Hedican SP, Wegenke J, Ritter M. Salvage hypofractionated radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008;70:449–55.