



<https://doi.org/10.15446/cr.v10n2.109158>

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE URETRA SECUNDARIO A DIVERTÍCULO URETRAL EN UNA MUJER. REPORTE DE UN CASO

Keywords: Urethral Neoplasms; Urologic Neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell.

Palabras clave: Neoplasias uretrales; Neoplasias Urológicas; Carcinoma de Células Escamosas.

Maria Florencia Nantes-Acosta

Natalia Camejo-Martinez

Cecilia Castillo-Leska

Gabriel David Krygier-Waltier

Universidad de la República - Facultad de
Medicina - Hospital de Clínicas -
Servicio de Oncología Clínica -
Montevideo - Uruguay

Autor de correspondencia

Natalia Camejo-Martínez. Servicio de Oncología,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: ncam3@yahoo.com

RESUMEN

Introducción. El cáncer de uretra es una entidad rara que representa menos del 1% de los tumores genitourinarios. Su incidencia aumenta con la edad y, aunque su etiología no se ha esclarecido del todo, se ha establecido que los principales factores de riesgo son inflamación crónica y presencia del virus del papiloma humano. En mujeres el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, seguido por el carcinoma de células escamosas.

Presentación del caso. Mujer de 69 años que ingresó al servicio de urgencias de una institución de segundo nivel de atención de Maldonado (Uruguay) por síntomas urinarios persistentes. Al examen físico se evidenció un tumor en la uretra, por lo que la paciente fue valorada por el servicio de urología, el cual ordenó una resonancia magnética (RM) abdominal y pélvica que mostró un divertículo uretral que en su interior contenía un nódulo sólido con características sospechosas de malignidad. Dados los hallazgos, se realizó la resección completa del divertículo urotelial. El estudio histopatológico evidenció un carcinoma escamoso de uretra moderadamente diferenciado, invasor y con márgenes positivos. La paciente continuó con los síntomas y fue evaluada por el servicio de oncología, que ordenó una nueva RM abdominal y pélvica que mostró carcinoma escamoso de uretra localmente avanzado con invasión de estructuras adyacentes y compromiso ganglionar, el cual era irresecable. Se inició tratamiento concurrente con radioterapia y quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilo) con buenos resultados, pero a los 6 meses presentó progresión de las lesiones, por lo que se inició tratamiento sistémico de primera línea con paclitaxel, el cual no fue bien tolerado y, finalmente, la paciente falleció.

Conclusiones. El diagnóstico del cáncer de uretra suele ser tardío debido a que sus manifestaciones clínicas son inespecíficas. Este reporte resalta la importancia de considerar esta enfermedad en el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas urinarios persistentes, la necesidad de un enfoque multidisciplinario en su manejo y la limitada eficacia de los tratamientos para sus estadios avanzados.

ABSTRACT

Introduction: Urethral cancer is a rare disease that accounts for less than 1% of genitourinary tumors. Its incidence increases with age and, although its etiology has not been fully elucidated, it has been established that the main risk factors are chronic inflammation and the presence of human papillomavirus. In women, the most common histological type is adenocarcinoma, followed by squamous cell carcinoma.

Case presentation: A 69-year-old woman presented to the emergency room of a secondary care institution in Maldonado (Uruguay) due persistent urinary symptoms. Physical examination detected a tumor in the urethra, so the patient was evaluated by the urology department, which requested abdominal and pelvic magnetic resonance imaging (MRI) that showed a urethral diverticulum

containing a solid nodule with suspicious features suggestive of malignancy. Given the findings, she underwent complete resection of the urothelial diverticulum. The histopathological study indicated a moderately differentiated squamous cell carcinoma of the urethra, which was invasive and had positive edges. Symptoms did not improve and the patient was referred to the oncology department, which requested new abdominal and pelvic MRI, evidencing locally advanced squamous cell carcinoma of the urethra with invasion of adjacent structures and unresectable lymph node involvement. Combined radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) was started with good outcomes, but the lesions progressed after 6 months. First-line systemic treatment with paclitaxel was then initiated, but it was not well tolerated and eventually the patient died.

Conclusions: Urethral cancer is often diagnosed late because its clinical manifestations are nonspecific. This case report emphasizes the importance of including this disease in the differential diagnosis of patients with persistent urinary symptoms, the need for a multidisciplinary approach for its treatment, and the limited efficacy of treatments for advanced stages.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de uretra es una neoplasia rara que representa menos del 1% de los tumores del tracto genitourinario, tiene mayor incidencia en hombres y aumenta con la edad (1-3). Si bien su etiología no se ha esclarecido del todo, se ha establecido que sus factores de riesgo son multifactoriales y pueden variar entre hombres y mujeres, de este modo, se ha descrito que en los hombres la inflamación crónica por antecedentes de infecciones de transmisión sexual, la estenosis uretral, la irritación por cateterismo intermitente y los antecedentes de radioterapia aumentan el riesgo de cáncer de uretra, mientras que en las mujeres, las infecciones de transmisión sexual, la inflamación e irritación crónicas causadas por las infecciones del tracto urinario y los divertículos uretrales se asocian con un mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer (3,4). Además, se ha reportado que un factor de riesgo importante en ambos sexos para el desarrollo de cáncer de uretra es la infección por virus del papiloma humano (3,5-7).

El carcinoma urotelial es el tipo histológico más común de cáncer de uretra (54-65%), seguido del carcinoma de células escamosas (16-22%) y el adenocarcinoma (10-16%) (8,9). Sin embargo, se ha establecido que en hombres el carcinoma de uretra secundario es el tipo más común (78%), seguido del carcinoma de células escamosas (12%) y el adenocarcinoma (5%), mientras que en las mujeres predomina el adenocarcinoma (38-47%), seguido del carcinoma de células escamosas (25-28%) y el carcinoma urotelial (25-28%) (8,9).

El diagnóstico de cáncer de uretra suele ser tardío ya que sus manifestaciones clínicas son inespecíficas y los síntomas urinarios pueden confundirse con infecciones urinarias recurrentes, además, la confirmación depende de la uretrocistoscopia con biopsia y citología urinaria (8,9). Asimismo, dada su baja frecuencia,

no existen guías terapéuticas definidas y el tratamiento se basa en emplear estrategias utilizadas en otros tumores genitourinarios. En la mayoría de casos las respuestas obtenidas son parciales con bajas tasas de supervivencia (8-10).

Este artículo presenta el caso de una paciente con carcinoma de células escamosas de uretra secundario a un divertículo uretral, el cual destaca los desafíos diagnósticos y terapéuticos en el manejo de esta patología poco frecuente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años quien en febrero de 2023 ingresó al servicio de urgencias de una institución de segundo nivel de atención de Maldonado (Uruguay) debido a la presencia de síntomas urinarios (nicturia, polaquiuria y disuria) durante los últimos 6 meses. Antes del ingreso a la institución, la paciente ya había consultado de forma ambulatoria en múltiples oportunidades por los mismos síntomas.

Al ingreso, la paciente no presentaba hematuria, fiebre, secreción vaginal ni otros síntomas, y no reportó antecedentes familiares a destacar. Como antecedentes personales informó gastritis en tratamiento con omeprazol y patología benigna de columna en manejo con tramadol y tizafen. La mujer informó haber notado una tumoración vaginal pequeña y dolorosa durante su higiene tres meses antes del ingreso.

Al examen físico de ingreso se encontró un tumor pétreo y ovalado de aproximadamente 3cm en la uretra, que se extendía por encima del introito vaginal de forma proximal (3cm) y distal (1cm). No se palparon adenopatías inguinales. Ese mismo día la paciente fue valorada por el servicio de urología, el cual solicitó una resonancia magnética (RM) abdominal y pélvica que mostró un divertículo uretral de aproximadamente 2.7cm que en su interior contenía un nódulo sólido de 2.4cm con características sospechosas de malignidad. En este estudio no se evidenció compromiso ganglionar ni invasión de estructuras adyacentes.

Ante estos hallazgos, el servicio de urología recomendó realizar la resección completa del divertículo urotelial mediante hidrodisección con cierre de la uretra sobre una sonda siliconada y reconstrucción de la pared vaginal. No se realizó uretrocistoscopia ya que la RM proporcionó información suficiente para una adecuada planificación quirúrgica de la intervención, la cual fue realizada tres semanas después del ingreso de la paciente debido a inconvenientes logísticos inherentes al centro hospitalario que retrasaron la coordinación del procedimiento. Dada la sospecha de cáncer, el divertículo resecado fue sometido a un examen histopatológico que evidenció un carcinoma escamoso de uretra moderadamente diferenciado, invasor y con márgenes positivos. No se reconoció epitelio remanente del divertículo.

La paciente fue dada de alta 5 días después de la cirugía; sin embargo, en control postoperatorio con urología se constató que los síntomas urinarios persistían, por lo que se ordenó interconsulta con el servicio de oncología. En

dicha consulta, la cual se realizó a los 20 días de la intervención, se solicitó una tomografía computarizada (TC) de tórax que no mostró lesiones secundarias y una RM de abdomen y pelvis en la que se observó un engrosamiento estenosante irregular de las paredes de la uretra con compromiso total, así como una señal intermedia en T2 y restricción en difusión que evidenció un engrosamiento irregular de aproximadamente 28X36x40mm que infiltró el septo vesicovaginal, la pared anterior de la vagina, el piso vesical y el esfínter externo (el cual no se reconoció). En la RM también se observó un probable compromiso del uréter izquierdo en la unión ureterovesical dado que las paredes de este se encontraban engrosadas y una adenomegalia de 19mm con bordes irregulares en la cadena ilíaca interna izquierda; en la cadena ilíaca interna derecha se percibieron ganglios de hasta 6mm con características similares.

El caso se discutió en el comité de tumores y, ante la presencia de un carcinoma escamoso de uretra localmente avanzado con invasión de estructuras adyacentes y compromiso ganglionar irresecable, se planteó tratamiento concurrente con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

En marzo del 2023, 20 días después de la consulta con oncología, la paciente inició tratamiento de RT con dosis de 45Gy en pelvis y 60Gy en tumor y territorios ganglionares administrada en 25 fracciones de lunes a viernes durante 5 semanas. Además, de forma concurrente recibió QT con cisplatino y 5-fluorouracilo administrada en la primera y última semana del tratamiento de RT. La mujer, quien presentó aceptable tolerancia y una respuesta positiva clínica e imagenológica, permaneció en controles clínicos e imagenológicos y tuvo su último control con el servicio de oncología en agosto del 2023.

En noviembre del 2023 la paciente presentó progresión de las lesiones ya conocidas, por lo que se inició tratamiento sistémico de primera línea: paclitaxel semanal a dosis de 80mg/m² durante 2 meses con criterio paliativo; sin embargo, tuvo mala tolerancia, deterioro clínico, progresión lesional y falleció a causa de su enfermedad en enero de 2024.

DISCUSIÓN

El carcinoma primario de uretra es un tumor raro cuya incidencia es más alta en hombres que en mujeres y que se presenta con mayor frecuencia en la sexta década de la vida (1,2), tal como en el caso de la paciente reportada. La mayoría de mujeres a las que se les diagnostica carcinoma primario de uretra (más de 70%) informan infecciones recurrentes del tracto urinario, síntomas de micción irritativa y dispareunia (4), tal como ocurrió en la paciente del presente caso. Esto es de gran importancia ya que, como se mencionó previamente, la inespecificidad de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad dificultan y retrasan su diagnóstico (10).

El diagnóstico definitivo del carcinoma uretral primario requiere de uretrocistoscopia con biopsia (3,8,9,11); sin embargo, en la paciente del presente caso

no fue necesario la realización de este examen debido a que la RM proporcionó información suficiente para una adecuada planificación quirúrgica de la resección completa del divertículo urotelial. Las imágenes transversales (TC, RM y tomografía por emisión de positrones) se emplean para evaluar la extensión local, regional y a distancia de la enfermedad (3).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más común de cáncer de uretra en las mujeres, en el presente caso, el examen histopatológico del tumor reveló que la paciente tenía un carcinoma de células escamosas, que representa el segundo subtipo más frecuente en mujeres (9). En lo que refiere a la extensión de la lesión, Sui *et al.* (12), en un estudio de cohorte que incluyó 2 131 pacientes con cáncer uretral primario (1 268 hombres y 869 mujeres), reportaron que las mujeres presentaban con mayor frecuencia tumores de alto grado, enfermedad localmente avanzada ($\geq cT2$) y ganglios linfáticos positivos, lo cual es consistente con el caso reportado, en el cual la paciente presentó un carcinoma escamoso de uretra localmente avanzado con invasión de estructuras adyacentes y compromiso ganglionar irresecable.

Dada la baja frecuencia y complejidad del cáncer uretral primario, así como la necesidad de un tratamiento multidisciplinario, se recomienda disponer de un equipo de atención interdisciplinario que incluya urólogos, oncólogos médicos y oncólogos radioterapeutas (13). En el presente caso se destaca que la selección del tratamiento fue discutida en el comité de tumores.

El tratamiento del cáncer uretral primario se basa en lo reportado en pequeñas series de casos y revisiones de la literatura (9,14) y en la extrapolación del manejo de otros tumores urinarios (3,14), como el de vejiga (10), ya que la literatura al respecto es escasa y se limita a reportes de caso. En este sentido, los métodos para tratar estos tumores varían ampliamente e incluyen cistectomía, resección transuretral, urectomía (parcial o total), prostatectomía, penectomía, cistoprostatectomía más uretrectomía, RT, QT, entre otros (4,14-17). Además, estos métodos se pueden utilizar solos, es decir, como monoterapia (cirugía o radiación) o combinados como terapia multimodal, que puede ser dual (cirugía+radiación, cirugía+quimioterapia o quimioterapia+radiación) o triple (cirugía+radiación+quimioterapia) (14,15).

En casos de tumores localmente avanzados, como el de la paciente reportada, se ha establecido que el tratamiento primario de los pacientes con ganglios linfáticos no sospechosos consiste en quimiorradiación y posiblemente cirugía, QT neoadyuvante con cirugía consolidativa o monoterapia con RT, mientras que en los pacientes con metástasis de ganglios linfáticos clínicamente positiva la cirugía consolidativa se considera opcional en combinación con QT y/o RT (14). En el presente caso, luego de su evaluación en el comité de tumores y tal como se establece en la literatura, se definió como tratamiento la realización de RT y QT concurrente con posibilidad de cirugía posterior, con lo cual la paciente tuvo una respuesta positiva parcial de corta duración, pues a los seis meses de finalizado el

tratamiento (noviembre de 2023), presentó progresión local de las lesiones.

La literatura sobre el tratamiento de recaída y metástasis en casos de carcinoma primario de uretra es escasa y reporta que los pacientes suelen tener un mal pronóstico y su manejo se basa en el tratamiento multimodal (4). Asimismo, se ha descrito que en pacientes con carcinoma de células escamosas primario localmente avanzado de uretra el tratamiento con fluorouracilo y mitomicina C con terapia de irradiación externa concurrente es una opción para considerar (8). En el presente caso, tras la progresión de la enfermedad, se utilizó un esquema basado en paclitaxel semanal que la paciente no toleró y con el que no se logró la respuesta esperada, destacando la agresividad del carcinoma escamoso de uretra y las dificultades terapéuticas asociadas a este tipo de tumores avanzados.

Es importante tener en cuenta que, a pesar de que se ha establecido que los factores pronósticos independientes para la supervivencia y el control local del cáncer de uretra incluyen la afectación de toda la uretra, el tamaño y las características histológicas del tumor y el estadio, el estado ganglionar y el sitio de la enfermedad (18), la información sobre la relación entre los factores pronósticos y los resultados del tratamiento es escasa dada la rareza de este tipo de cáncer (17,18); por tanto, las autoridades sanitarias internacionales han buscado optimizar el tratamiento del cáncer de uretra avanzado con el objetivo de mejorar la eficacia oncológica y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad (17).

CONCLUSIONES

El presente caso resalta la dificultad diagnóstica del carcinoma de células escamosas de uretra en mujeres dada su presentación inespecífica y la ausencia de guías clínicas estandarizadas. En esta paciente el diagnóstico se realizó tardíamente debido a que las manifestaciones clínicas eran síntomas urinarios que suelen asociarse a patologías benignas, lo que refuerza la importancia de considerar esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas urinarios persistentes.

Este caso también muestra la necesidad de un enfoque multidisciplinario y la importancia de un acceso oportuno a la evaluación especializada para optimizar el manejo del cáncer de uretra. Además, a pesar del tratamiento con QT y RT, la evolución de la paciente fue desfavorable, lo cual evidencia la limitada eficacia de las estrategias actuales de tratamiento en estadios avanzados y la urgencia de desarrollar estudios prospectivos que permitan definir mejores planes de manejo y alternativas terapéuticas de esta enfermedad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la elaboración del presente reporte de caso se contó el consentimiento informado de la paciente, quien indicó que estaba de acuerdo con el uso y la publicación de sus datos clínicos. La anonimidad de la información se garantizó en todo el documento.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno reportado por los autores.

FINANCIACIÓN

Ninguno reportado por los autores.

AGRADECIMIENTOS

A la paciente, por dar su consentimiento para la publicación de este este reporte, pues la información presentada ayudará a enriquecer el conocimiento en esta área y contribuirá a mejorar la atención y el tratamiento de esta patología en el futuro.

REFERENCIAS

1. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. 2006;68(6):1164–8. <https://doi.org/bxz8bm>.
2. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):456–64. <https://doi.org/cx34tb>.
3. Neuville P, Murez T, Savoie PH, Rocher L, Fléchon A, Ferretti L, et al. Primary urethral carcinoma: Recommendations of the oncology committee of the French Urology Association. *Fr J Urol*. 2024;34(5):102606. <https://doi.org/n452>.
4. Farrell MR, Xu JT, Vanni AJ. Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Primary Urethral Cancer: A Systematic Review. *Res Rep Urol*. 2021;13:325–34. <https://doi.org/gkbcmb>.
5. Wiener JS, Liu ET, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res*. 1992;52(18):5018–23.
6. Wiener JS, Walther PJ. A high association of oncogenic human papillomaviruses with carcinomas of the female urethra: polymerase chain reaction-based analysis of multiple histological types. *J Urol*. 1994;151(1):49–53. <https://doi.org/n45h>.
7. Zhang M, Adeniran AJ, Vikram R, Tamboli P, Pettaway C, Bondaruk J, et al. Carcinoma of the urethra. *Hum Pathol*. 2018;72:35–44. <https://doi.org/gjvds4>.
8. Gakis G, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, van der Heijden AG, et al. European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(4):424–32. <https://doi.org/kxmt>.
9. Kurniawan J, Seputra KP, Daryanto B, Anita KW. Primary urethral carcinoma in female: An extremely rare case series at a single tertiary referral hospital and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2024;121:109993. <https://doi.org/n454>.
10. Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, Guo C, Vikram R, Pagliaro LC, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int*. 2014;114(1):25–31. <https://doi.org/f572np>.
11. Stewart SB, Leder RA, Inman BA. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am*. 2010;37(3):353–67. <https://doi.org/bbq8f6>.

12. Sui W, RoyChoudhury A, Wenske S, Decastro GJ, McKiernan JM, Anderson CB. Outcomes and Prognostic Factors of Primary Urethral Cancer. *Urology*. 2017;100:180–6. <https://doi.org/n456>.
13. Stone BV, Hill SC, Moses KA. The effect of centralization of care on overall survival in primary urethral cancer. *Urol Oncol*. 2021;39(2):133.e17–26. <https://doi.org/n457>.
14. Janisch F, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, Nyirady P, et al. Current Disease Management of Primary Urethral Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2019;5(5):722–34. <https://doi.org/gjvds5>.
15. Mano R, Vertosick EA, Sarcona J, Sjoberg DD, Benfante NE, Donahue TF, et al. Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes. *BJU Int*. 2020;126(3):359–66. <https://doi.org/n458>.
16. Konnak JW. Conservative management of low grade neoplasms of the male urethra: A preliminary report. *J Urol*. 1980;123(2):175–7. <https://doi.org/n459>.
17. Gakis G, Morgan TM, Efstathiou JA, Keegan KA, Mischinger J, Todenhoefer T, et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol*. 2016;34(1):97–103. <https://doi.org/n46b>.
18. Champ CE, Hegarty SE, Shen X, Mishra M V, Dicker AP, Trabulsi EJ, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: A population-based analysis. *Urology*. 2012;80(2):374–81. <https://doi.org/f2gszz>.