

Fístulas urinarias postirradiación

ALEJANDRO DE LA TORRE TOMÁS

Servicio de Oncología Radioterapia
Clínica Puerta de Hierro

INTRODUCCIÓN

La Radioterapia (RT) se utiliza, hoy día, casi exclusivamente en el tratamiento del cáncer, y solo en unos pocos procesos benignos rigurosamente seleccionados. Los médicos que a principios de siglo comenzaron su uso terapéutico, fueron simultáneamente precisando y estudiando sus efectos secundarios, debido al estrecho margen que muchas veces se apreciaba entre el control de la enfermedad tumoral y la yatrogenia.

El cuerpo de doctrina creado con los conocimientos de los efectos que las radiaciones tienen en tumores y tejidos sanos humanos y de otros mamíferos (Radiobiología), y por otro lado, las mejoras tecnológicas, que de forma incesante, en los últimos treinta años han puesto en nuestras manos máquinas y métodos capaces de administrar la radiación con enorme precisión, han hecho de la RT un tratamiento muy seguro para erradicar la enfermedad tumoral, sin secuelas definitivas para la vida, permitiendo una supervivencia funcionalmente satisfactoria en la mayoría de los pacientes.

En el momento actual, en la mayor parte de las situaciones clínicas el riesgo de complicaciones severas secundarias a RT es aceptable, menor del 5% y en condiciones técnicas óptimas alrededor del 1%. Sin embargo cuando existe enfermedad avanzada la «agresividad terapéutica» combinando distintos tratamientos (radioquimioterapia) o aumentando la dosis (intensificación) en un intento de mejorar las posibilidades de curación, hacen que el riesgo de observar toxicidad grave se incremente.

Se analizará aquí, un aspecto de la toxicidad tardía de las radiaciones en terapéutica, las fistulas urinarias, pormenorizando sobre sus mecanismos fisiopatológicos de producción, los factores de los que depende su aparición y por tanto las formas de evitar su formación. Su tratamiento pertenece a otros capítulos.

La toxicidad que puede producir la RT en las vías urinarias tiene gran trascendencia, no solo por el riesgo de mortalidad y morbilidad, sino por el número de pacientes a los que puede afectar, ya que un 20% de los tumores diagnosticados en la mujer y un 30% en el hombre se originan en el volumen pélvico (vejiga, próstata, recto, útero y ovario)¹.

LESIONES CAUSADAS POR LA RT

La irradiación de cualquier órgano o sistema produce una respuesta que depende casi totalmente de la muerte celular inducida.

La calidad y cantidad de la respuesta está en función de:

1. La radiación. Características específicas de la radiación (naturaleza de la radiación con su correspondiente Efecto Biológico Relativo y energía) y factores terapéuticos (dosis, tiempo de administración y fraccionamiento).
2. La naturaleza y volumen del tejido irradiado.

Así, diferentes formas de radiación como son los fotones o los electrones, diferentes esquemas de administración en una sola dosis o en varias dosis diarias, producen efectos que pueden ser similares o distintos en el mismo tejido. Por el contrario dosis similares con fraccionamientos idénticos de los mismos tipos de radiación provocan efectos distintos en los diferentes tejidos que atraviesen. La magnitud del efecto guardará una estrecha relación con el volumen de órgano implicado.

Los efectos de la radiación en la materia viva, a nivel molecular, celular y tisular se estudian dentro de la Radiobiología, y ésta se encarga de analizar los complejos mecanismos por los que las células mueren frente a las radiaciones o sobreviven a ellas. La muerte y la supervivencia celular a la irradiación se produce de una forma protocolizada, lo cual ha permitido la elaboración de una serie de modelos matemáticos capaces de predecir los efectos en función de la radiación y del tejido u órgano afectado. Se orienta así, la búsqueda de esquemas de administración de la dosis, capaces de discriminar más, entre tejidos sanos y tumorales, para producir la mayor muerte tumoral y la mínima toxicidad posible.

Entrar en profundidad en estos aspectos excede a la intención de este capítulo haciéndolo seguramente demasiado extenso y complejo.

EFFECTOS AGUDOS Y TARDÍOS

Clínicamente, los efectos causados por las radiaciones se han separado desde siempre en agudos y tardíos. Agudos serán aquellos que se pro-

ducen en algunos minutos o días desde la administración de la dosis y tardios aquellos que aparecen después de meses e incluso años.

Efectos agudos. Están más en descendencia del tejido irradiado que con la radiación ya que los tejidos altamente proliferantes, tejidos llamados de «respuesta precoz» los presentan antes y clínicamente de forma más evidente. Estos tejidos están representados por todos los epitelios, los tejidos germinales y la médula ósea. La base para este tipo de respuesta rápida está en su propia estructura. Son «tejidos jerarquizados» en los que las células madres (stem cell), mas indiferenciadas y con alta actividad mitótica, generan al resto de células más maduras y especializadas. Las células madres, sensibles a las radiaciones se lesionan antes en rangos de dosis relativamente bajos. Su muerte causará una alteración en el tejido en un tiempo predeterminado que será el que tarden en alcanzar los compartimentos maduros fisiológicamente activos. Esto es muy evidente en la mucositis oral radioinducida que no se hace clínicamente evidente hasta 14-20 días desde el comienzo del tratamiento. El uroelio normal tiene una actividad proliferativa baja y aunque el paciente pueda presentar síntomas inflamatorios durante la irradiación los cambios morfológicos se manifiestan más tarde.

Con la intención de comprender la patofisiología de las fistulas urodigestivas puede tener interés comentar las lesiones agudas a nivel intestinal. El intestino delgado presenta la mayor radiosensibilidad de todos los epitelios del tracto digestivo con el ciclo celular más corto de todos ellos. Las radiolesiones aparecen pocas horas después de administrar una dosis única de 10 Gy., como a veces se utiliza en la irradiación corporal total incluida en los programas de transplante de médula ósea^{2,3,4}. Inicialmente se produce un cese de la actividad mitótica y posteriormente, unas 8 h. después, necrosis celular con perdida de material celular a la luz intestinal. Las células que no han sido destruidas se estimulan a proliferar lo que sucede entre las 8 y 24 h., además se aplanan para cubrir una mayor espacio de lámina propia y esto se traduce en un acortamiento de los «villi» y en una menor profundidad de las criptas^{2,3}. Si la dosis es superior a 10 Gy las radiolesiones de la mucosa pueden hacerse persistentes produciéndose malabsorción y enteropatía pierde proteínas.

Efectos tardíos. Aunque histológicamente las lesiones tardías no tienen semejanza con las agudas en buena lógica el mecanismo fisiopatológico tiene por fuerza que estar relacionado ya que la causa es común. Cuál es la relación entre uno y otro es más complejo. Rubin⁵, expone una teoría en su modelo de toxicidad pulmonar «la cascada de citoquinas». En ella se postula que el blanco, la diana no es la propia célula sino la conversación intercelular en cuanto a órdenes de activación o inhibición de determinadas funciones, lo cual se lleva a cabo a través de citoquinas (interleuquinas, interferones, etc). El período silente entre el efecto

agudo y el tardío no lo sería tal ya que inmediatamente a la exposición a la radiación comenzaría la emisión de mensajes entre distintas células que finalmente explicaría la transición de la fase inflamatoria o aguda a la fase fibrogénica o tardía.

Aunque cada órgano puede presentar lesiones características tardías frente a la radiación existen lesiones uniformes² que se resumen en:

1. En epitelios y parénquimas: Afrofia, ulceración y necrosis.
2. En el tejido conjuntivo: Fibrosis, fibroblastos atípicos y necrosis.
3. En vasos y capilares: Daño endotelial, proliferación de la íntima, ate-romatosis y trombosis.

La combinación de estas lesiones epiteliales-parenquimatosas, del estroma y de los vasos puede finalizar en la destrucción de órganos o estructuras anatómicas determinadas. De la severidad del daño dependerá la extensión de la lesión y en el caso de intestino y vías urinarias determinar la aparición de fistulas enteroentéricas, enterogenitales, urodigestivas y urogenitales.

Generalmente, hasta tres meses después de la irradiación de la vejiga urinaria no se observan alteraciones en las capas intermedia y basal del urotelio que se resumen en irregularidades de los núcleos, edema celular e incremento de elementos citoplasmáticos⁶. El incremento de la actividad proliferativa sólo se hace evidente después de 4-6 meses⁷. La proliferación endotelial aparece después de 6 meses y la fibrosis perivascular de 6 a 12 meses⁸. Si esto se produce la oclusión vascular y la isquemia puede ocurrir.

La lesión crítica a nivel digestivo y de vías urinarias es pues, la endarteritis progresiva que evoluciona hacia la necrosis punteada y focal, perdiéndose la mucosa y su músculo liso. Se produce así finalmente la fistula por destrucción de toda la pared.

TOLERANCIA DE LOS ÓRGANOS A LAS RADIACIONES

Independientemente del factor substrato, las radiolesiones tardías están en función de dos factores fundamentales dependientes del tratamiento: dosis y volumen.

El efecto de la dosis ha sido extensamente estudiado a través de las TD_{5/5} y TD_{50/5} (dosis de tolerancia que producen un 5% o un 50% de lesiones a 5 años). Existen tablas de tolerancias para dosis única y para dosis fraccionada de 1.8-2.0 Gy/diera^{9,10} y relacionadas a su vez con todo el órgano o sólo una parte del mismo¹¹. Estas dosis están calculadas para órganos normales, sin enfermedades colaterales, sin manipulaciones quirúrgicas ni con tratamiento quimioterápico previo o simultáneo y excluyen

niños y ancianos. En estas condiciones es evidente que su inestimable valor puede verse reducido por la frecuencia con que en la actualidad se emplean tratamientos oncológicos multidisciplinarios y en estas situaciones deben utilizarse con cautela.

El otro factor fundamental es el volumen de órgano irradiado. De la misma forma que para la dosis se han definido las TV_{5-30} , que sería la tolerancia que se expresa después de una irradiación del 5 al 30% de un órgano y las TV_{60-90} cuando se ha irradiado de un 60 a un 90% del volumen del órgano¹². Estos datos sobre tolerancia del volumen se relacionan a su vez con la $TD_{5/5}$ y $TD_{50/5}$ y se puede obtener una información muy precisa sobre la probabilidad de desencadenar complicaciones en una planificación de tratamiento determinada¹¹.

Por ejemplo una dosis de 50 Gy fraccionada a un tercio de intestino delgado supone un riesgo del 5% de producir lesiones graves mientras que este riesgo se alcanza con 40 Gy a todo el intestino.

Con estos datos se han elaborado diagramas de tolerancia para cada órgano. En la Fig. 1 se muestra el correspondiente para la vejiga urinaria. Se ve fácilmente como entre 50 y 65 Gy se pueden esperar un 5% de complicaciones cuando se irradia un 30% o menos del volumen total de la veji-

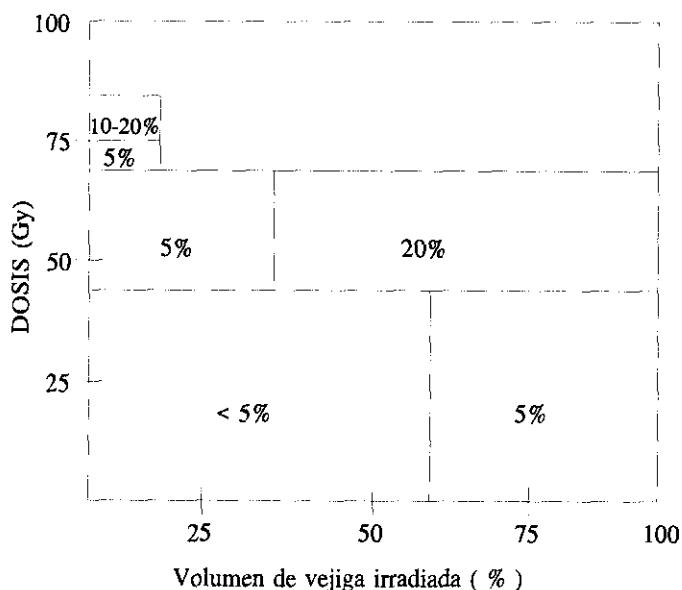


Fig. 1. Diagrama esquemático de las relaciones dosis/volumen para complicaciones en la irradiación de la vejiga urinaria. Con permiso del editor.

ga mientras que se llegará al 20% de secuelas si el volumen irradiado está entre el 30 y el 100% del órgano, para la misma dosis¹³.

Los programas actuales de dosimetría en tres dimensiones (3D) incorporan Histogramas Dosis-Volumen (HDV), que ofrecen información de estos parámetros para todas las planificaciones de tratamiento posibles en cada paciente, con lo que se facilita la elección del menos toxicó, minimizando así la aparición de secuelas tardías. Los HDV se generalizarán en los próximos años y serán una herramienta más del trabajo diario en los servicios de Oncología Radioterápica.

Las modalidades terapéuticas con técnica de intensificación de la dosis como la braquiterapia o la radioterapia intraoperatoria (RIO), introducen factores de riesgo al contraer el tiempo de irradiación sobre los tratamientos estándar.

Otros factores no menos importantes, que añaden riesgo para el desarrollo de complicaciones tardías son los que dependen del substrato sobre el que se aplica el tratamiento. Se incluirían aquí la edad del paciente, que existan o no enfermedades previas que aumenten la probabilidad de presentar radiolesiones o que condicionan una peor tolerancia, como son aquellas que han producido un daño vascular previo, diabetes y enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado etc).

Cabría incluir aquí la existencia de cirugía previa sobre cavidad abdominal que al fijar a las asas intestinales, con mucha frecuencia impiden el movimiento fuera del campo de irradiación de las mismas, asegurando la total absorción de la dosis por estas.

La propia enfermedad tumoral condiciona el volumen a irradiar implicando volúmenes mas extensos y dosis mayores para su control a medida que es más avanzada (estadio), provocando además alteraciones de la anatomía normal que es causa de una situación inflamatoria-infecciosa local, con lo que la irradiación actuará ya sobre tejidos a veces muy alterados, como sucede en tumores extensos ginecológicos y de vejiga urinaria.

Ya se ha comentado antes la importancia que puede tener la aplicación de quimioterapia previa o concomitante, frente a la cual los propios datos de TD y TV son poco fiables y para la que habría que elaborar tablas nuevas que incluyeran la modificación de la dosis y del volumen que puede inducir cada fármaco y/o su combinación en cada órgano irradiado. De igual forma el empleo terapéutico de radiosensibilizantes u otros modificadores de la respuesta biológica (BRM), estimuladores o inhibidores de la muerte celular por radiaciones, influirán seguramente en la producción de secuelas y modificarán los datos de tolerancia de dosis y volumen.

En la fig. 2 se muestran esquemáticamente todos los factores que pueden condicionar la aparición de secuelas tardías y por lo tanto la aparición de fistulas urinarias.

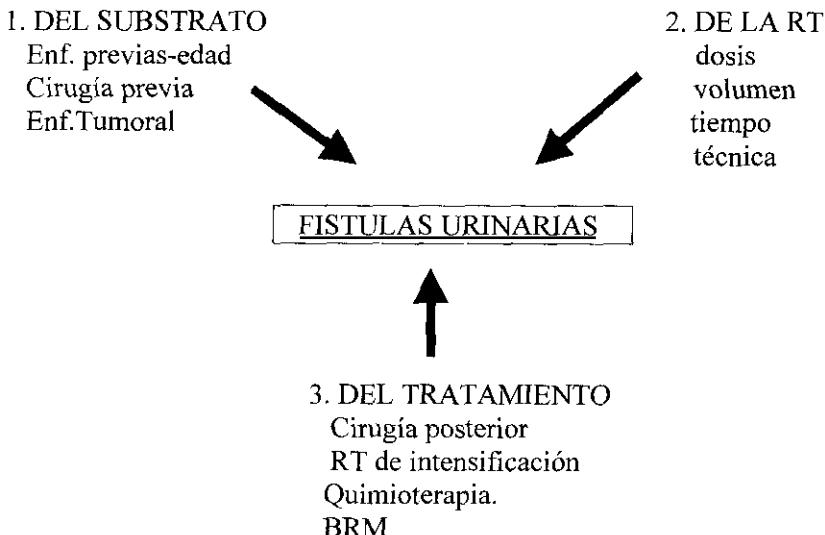


Fig. 2. Factores que intervienen en el desarrollo de complicaciones (fistulas) de vías urinarias.

ESCALAS DE TOXICIDAD TARDÍA

La Oncología Radioterápica actual, consciente de la tremenda importancia que tiene la aparición de radiolesiones tardías en la calidad y a veces en la cantidad de vida de los pacientes que sobreviven a la enfermedad tumoral, crea a través de una conferencia de consenso celebrada en San Francisco (USA) en 1992 y publicadas en 1995, las escalas SOMA (Subjective, Objective, Management criterio with Analytic laboratory and imaging proc e dure s) para cada órgano o sistema, sobre los LENT (Late Effects Normal Tissues), que son producto de la cooperación internacional de las dos organizaciones mas importantes en Oncología Radioterápica: RTOG en USA y EORTC en Europa^{14,15}. En la tabla I se reproduce la escala SOMA para vejiga urinaria, para poderse hacer una idea de lo minucioso del sistema. Una vez analizados y clasificados los datos sobre todos los ítem que se exigen se divide por el número de ellos y se obtiene así el grado definitivo de la complicación observada. Se instaura así un completo sistema de recogida de las complicaciones tardías que sirva como marco sólido donde establecer comparaciones fiables entre los distintos estudios y protocolos terapéuticos de unos grupos y otros. Es de desear que su exhaustiva contemplación del problema no entrañe en si misma un obstáculo para su uso.

TABLA I

| | GRADO 1 | GRADO 2 | GRADO 3 | GRADO 4 |
|------------------------------|--|---|---|----------------------------------|
| Subjetiva | | | | |
| Disuria | ocasional | intermitente | persistente | refractaria |
| Frecuencia | cada 3-4 h. | cada 2-3 h. | cada 1-2 h. | cada hora |
| Hematuria | ocasional | intermitente | persistente | refractaria |
| Incontinencia | < semanal | < diarios | 2 pañales/día | refractaria |
| Flujo urinario | | disminuido | obstr. Interm. | obstruido |
| Objetiva | | | | |
| Hematuria | microscópica | macroscópica Intermitente | macroscópica persistente | refractaria |
| Endoscopia | atrofia puntif. o telangiect. | Atrofia confl. Telangiect+H | ulceración en músculo | perforación fistula |
| Vol. Vesical. | 300-400 cc | 200-300 cc. | 100-200 cc. | <100 cc |
| Residuo | 25 cc | 25-100 cc | >100 cc. | |
| Seguimiento | | | | |
| Disuria | ocasional no narcótico | regular no narcótico | regular narcótico | cirugía |
| Frecuencia | alcalinización | antiespasm. ocasional | regular narcótico | cistectomía |
| Hematuria/ telangiectasia | ferroterapia | transfusión ocasional o cauterización | transfusión frecuente o coagulación | cirugía |
| Incontinencia | uso de pañal ocasional | uso intermitente | uso regular o autosondaje | sonda permanente |
| Flujo | | sonda : 1 vez/día | dilatación o sonda > 1 vez/día | sonda permanente. Cirugía. |
| Analítica | | | | |
| Cistografía | Estado de la mucosa | | | |
| Análisis volumétrico | Capacidad vesical en mm. | | | |
| Cistografía | Constatación de ulceras, capacidad y contractilidad | | | |
| Ultrasonidos | Espesor de la pared, fistulas. | | | |
| Electromiografía | actividad del esfínter, presión de contracción y curvas de volumen | | | |

En esta misma conferencia se analizó en profundidad el problema del diagnóstico de la complicación instruyendo una serie de pasos obligados antes de llegar al mismo. Es preciso recordar algunos de gran importancia como son: Establecer el diagnóstico diferencial con la recidiva tumoral y con los segundos tumores, la importancia de señalar la existencia de enfermedades degenerativas y la obligatoriedad de obtener biopsia para llegar al diagnóstico definitivo de la complicación.

LOCALIZACIONES TUMORALES

Como la aparición de fistulas urodigestivas y urogenitales postirradiación está lógicamente condicionada por la localización del tumor tratado, vamos a revisar los datos bibliográficos de que se dispone de forma ordenada según el tumor de origen.

CÁNCER GINECOLÓGICO. El volumen pélvico completo que es preciso irradiar para cubrir la eventual extensión de la enfermedad a los ganglios iliacas y las elevadas dosis como sobredosificación que se pueden alcanzar mediante dispositivos endouterinos y vaginales, hacen que volumen y dosis sean importantes y se manejen al límite de la tolerancia en vejiga, uréteres, recto-sigma e intestino delgado en una importante proporción de pacientes. Por otra parte la efectividad del tratamiento en una enfermedad muchas veces locorregional consigue la curación de gran número de pacientes, por lo que se encontrarán en riesgo de presentar complicaciones años después.

Eifel y cols.¹⁶, encuentran en 1784 pacientes tratadas con cáncer de cérvix en estadio Ib con RT inicial, un 14.4% de complicaciones mayores de vías urinarias a 20 años, con un incremento del 0.3% anual desde el tratamiento. Este riesgo se incrementó a razón del 0.7% anual los tres primeros años, decreciendo posteriormente al 0.25 anual hasta los 25 años. El riesgo de formación de fistulas fué el doble en las pacientes sometidas a histerectomía. 5.3 vs 2.6% a 20 años.

Lanciano y cols¹⁷, observan una tasa del 14 % de complicaciones mayores en 1558 pacientes tratados con RT relacionada con la dosis, menor edad y el hecho de presentar cirugía previa.

Maier y cols.¹⁸, en 10.709 pacientes tratadas con RT y Cirugía entre 1972 y 1993, encuentran 35 fistulas urinarias (0.3%), con una media de 2.7 años en un periodo de observación de 22 años. 22 fueron tratadas con éxito mediante cierre, diversión y reimplante ureteral y en las otras 13 el tratamiento quirúrgico no fué efectivo.

Pérez y cols.^{19,20} entre 1292 pacientes tratadas por cáncer de cérvix en todos los estadios, encuentran 22 fistulas vesicovaginales y 1 ureterovagi-

nal (1.7%), con un tiempo de mayor frecuencia de aparición 3-4 años después. La incidencia aumentó con el estadio y la dosis.

Emmert²¹, refiere un 1.8% de fistulas entre 2096 pacientes tratadas por cáncer de cérvix de las que más del 50% fueron urinarias.

Li y cols²², relacionan la cistitis postirradiación que presentan 378 pacientes irradiadas por cáncer de cérvix con la aparición de fistulas urinarias que aparecerían en el 1.1% de estas pacientes.

Resbert²³, refiere 1 fistula urinaria (2.5%), en 40 pacientes tratadas con RT hiperfraccionada, QM simultánea con DDP y 5Fu, y con cirugía.

Rutledge²⁴ en 47 pacientes hysterectomizadas en situación de persistencia o recidiva postirradiación encuentra un 26% de fistulas.

Monk²⁵, encuentra un 10% de fistulas urinarias practicando hysterectomía post-RT en 28 pacientes con cáncer de cérvix avanzado.

Ralph²⁶, en 320 pacientes sometidas unas a cirugía y otras a cirugía y RT postoperatoria por cáncer de cérvix en estadios Ib y IIb, encuentra un 3.4 % en las irradiadas y un 1.7% en las no irradiadas. Con tratamiento conservador se controlaron algunas de las no irradiadas mientras que las irradiadas tuvieron que ser intervenidas todas.

Hedlund²⁷ advierte también del más difícil control de las fistulas cuando las pacientes han sido irradiadas.

Monaghan²⁸ en 498 pacientes tratadas con cirugía y RT postoperatoria encuentra un 1.2% de fistulas.

Lee²⁹, encuentra un 6% de fistulas en 303 mujeres en las que la RT estuvo implicada.

Kutzner³⁰ encuentra un 0.8% de fistulas urinarias en 770 pacientes tratadas con RT con o sin cirugía.

Finalmente es conveniente recordar que la aparición de fistulas urinarias no sólo está relacionada con la RT. Tancer³¹, refiere que el 91% de las fistulas urogenitales son secundarias a cirugía y que en el 72% de los casos no se asoció factor de riesgo previo.

Magrina³² en 375 pacientes tratadas con hysterectomía por varias enfermedades ginecológicas refiere un 0.6% de fistulas urinarias, cifra similar a las descritas post-RT.

Bladou³³, encuentra un 7% de fistulas siguiendo exenteración pélvica en 97 pacientes , de las que 80 habían sido irradiadas.

Los datos parecen apoyar claramente el hecho de que las pacientes con patología ginecológica tienen un riesgo de fistulas urológicas que se incrementa cuando se practica irradiación pélvica y que éstas se producen con mayor frecuencia cuando se asocia cirugía y sobre todo cuando la hysterectomía se practica postirradiación, como tratamiento de rescate. Se pasa así del 1-2% para RT sola al 5- 10% cuando se asocia cirugía.

CÁNCER DE VEJIGA URINARIA. El tratamiento con radiaciones de la vejiga urinaria sería el que mas complicaciones de alto grado supondría

por razones evidentes, como son la propia existencia del tumor en la vejiga que de por sí altera la fisiología del órgano y la necesidad de irradiar toda la vejiga con dosis elevadas en casi todas las situaciones. Johnson³⁴, encuentra un 8% de complicaciones urológicas tardías, fundamentalmente retracción vesical en 319 pacientes tratados con RT externa exclusiva entre 1967 y 1986. Estas complicaciones aparecieron antes de los tres años y no aumentaron posteriormente.

Quilty³⁵, también obtiene un 8% de complicaciones severas urológicas entre 333 pacientes tratados con RT externa entre 1971 y 1982. En tres pacientes la complicación fué causa de muerte.

Wijnmaalen³⁶ en 66 pacientes con cáncer invasivo de vejiga, tratados con RTU y Rt externa con Ir 192 intersticial para preservación vesical, encuentran 2 fistulas vesicocutáneas que precisaron corrección quirúrgica.

Pernot³⁷, en 85 pacientes tratados con cistectomía parcial y con Iridio intersticial encuentra 4 complicaciones grados 3 y 4.

Rozan³⁸, en 205 pacientes tratados con un protocolo que incluye RT preoperatoria, cistectomía parcial e Ir 192, encuentra un 15% de toxicidad tardía donde incluye cistitis crónica y fistulas.

CÁNCER DE PRÓSTATA. El desarrollo de fistulas urológicas en cáncer de próstata tratado con RT es extremadamente raro, debido a que la



Fig. 3. Delimitaciones en TAC de todas las estructuras blanco y críticas para la construcción de las imágenes tridimensionales.

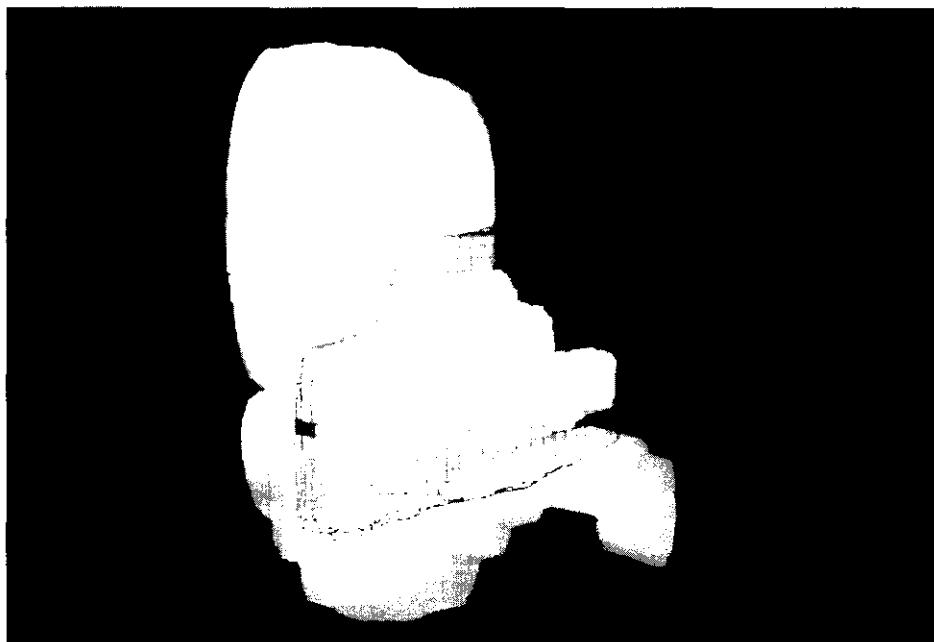


Fig. 4. Imagen tridimensional del complejo que forman vejiga, próstata y recto con las isodósisis del 100% en el volumen prostático. Obsérvese la protección de los órganos críticos.

sobredosificación para alcanzar 65-70 Gy con las técnicas habituales se aplica exclusivamente sobre la próstata, incluyendo volúmenes mínimos de la vejiga y uréteres. No ocurre así con el recto que sería el órgano crítico real en la irradiación del cáncer de próstata. En la irradiación de este tumor la técnica es crucial para el desarrollo de complicaciones, Pérez³⁹, y la moderna RT con planificaciones adecuadas y valoración tridimensional está en el camino de reducir las complicaciones vesicales y desde luego rectales al mínimo. En las figs 3, 4 y 5 se muestran algunos pasos de una planificación tridimensional en cáncer de próstata llevados a cabo en nuestro servicio para tratamiento conformacional.

Pérez y cols.⁴⁰, encuentran un 0.3% de fistulas entre 373 pacientes con estadio B. Entre los 962 pacientes del estudio la incidencia real sería del 0.1 %.

Hanks⁴¹, en 1293 pacientes encuentra una incidencia del 0.5% de complicaciones urológicas (estenosis uretral, cistitis hemorrágica y fistula vesical). Duncan⁴², en una serie de 999 pacientes tratados entre 1970 y 1985 encuentra un 0.9 % de complicaciones tardías vesicales.

Del Regato⁴³, no encuentra complicaciones tardías vesicales entre 372 pacientes tratados por cáncer de próstata en estadio C.

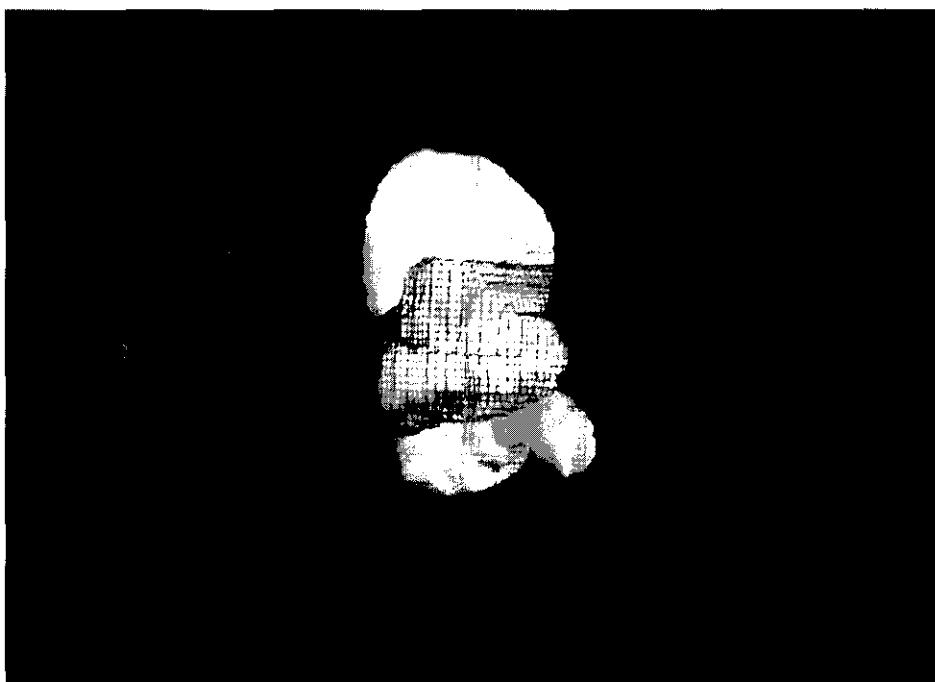


Fig. 5. Imagen tridimensional del tratamiento con la entrada de los haces de irradiación a través de las protecciones confeccionadas a medida del volumen blanco.

Se comprueba que el riesgo de aparición de fistulas urinarias radioinducidas en el tratamiento estándar del cáncer de próstata es mínimo.

OTRAS LOCALIZACIONES. En 17 niños tratados con RT y QM previas y exenteración pélvica por rabdomiosarcoma, Michalkiewitz⁴⁴, encuentra un 12% de fistulas.

El tratamiento estándar con radiaciones en cáncer de recto en situación postoperatoria provoca escasas secuelas a nivel de vías urinarias, debido a que las dosis que se manejan en esta situación se sitúan entre los 45-55 Gy. Thomas⁴⁵, Minsky⁴⁶ y Haghbin⁴⁷ no encuentran complicaciones urológicos de entidad, aún cuando todos manejan protocolos que incluyen quimioterapia asociada. En cáncer de recto recidivante Goes⁴⁸, encuentra una fistula urinaria entre 30 pacientes tratados con excisión quirúrgica del tumor y con braquiterapia intraoperatoria con Iridio o Iodo. Shaw⁴⁹, refiere un 63% de ureterohidronefrosis en 16 pacientes incluidos en un programa de RIO para tratamiento de cáncer rectal irresecable, después de RT preoperatoria y cirugía. No indican que se produzcan fistulas urinarias.

Podría concluirse, después de este repaso de una parte de la bibliografía especializada, que el riesgo de presentar complicaciones severas de las vías urinarias postirradiación con las técnicas adecuadas es bajo. Dependiendo fundamentalmente, de la dosis administrada, del volumen y de la asociación de otras terapéuticas. En el momento actual está aceptablemente bien estudiada la sumación de cirugía y RT en el incremento de su producción, pero se debe estar prevenido ante la posible influencia de las otras modalidades asociadas de tratamiento oncológico, quimioterapia y radiosensibilizantes, de las cuales no existen datos suficientemente fiables en el momento actual.

CASOS CLÍNICOS

Comentamos brevemente tres casos clínicos de fistulas urogenitales observados en nuestro servicio ilustrándolos con algunas imágenes radiológicas y analizamos las posibles causas de su producción.

CASO 1. R.H.L es una paciente de 32 años de edad en Noviembre de 1987 cuando llega a nuestro servicio. Había sido irradiada en otro centro en 1978 cuando tenía 22 años, por un carcinoma epidermoide de cérvix en estadio IIIb, administrándose 50 Gy co cobalto y radium endouterino. Presenta un segundo tumor primario de cérvix (trabajaba en una barra americana) en situación aparentemente limitada al útero pero la posibilidad quirúrgica de rescate se desestima. Como única posibilidad de tratamiento se planifica una reirradiación, que se realiza con Fotones de 18 MV, 4 campos Anteroposteriores y laterales restringidos al útero y se administran 44 Gy. Posteriormente se practican cinco aplicaciones de cesio 137 endouterinos y vaginales a bajas dosis de 655 mgh. Eq Ra. en cada una. El tratamiento finaliza en Enero de 1988. En Agosto de ese mismo año comienza con rectorragias, se objetiva comunicación recto-vaginal y se practica colostomía de descarga. Casi simultáneamente se objetiva fistula vesico-vaginal e insuficiencia renal obstructiva y se practica ureterostomía percutánea izda. (Fig. 6). En Abril de 1989 se practica derivación tipo Bicker. En Febrero y Diciembre de 1992 presenta sendos episodios de fistulización enterovaginal que precisan resección quirúrgica de intestino delgado (Fig. 7). Desde 1992 presenta neuropatía de plexo ciático izdo con atrofia de la extremidad que afecta a la deambulación.

CASO 2. M.M.S. Paciente de 64 años de edad cuando acude a nuestro servicio en 1985. Refería antecedentes quirúrgicos abdominales: Anexectomía Dcha en 1962 e ileo biliar con fistula intestinal postquirúrgica en 1979. En Enero de 1985 se le practica Histerectomía subtotal, ante la imposibilidad de liberar el útero completo, por un adenocarcinoma de endometrio GII que infiltra miométrio. Fue tratada por nosotros con 49 Gy



Fig. 6. Fístula recto-vesico-vaginal en la paciente del caso 1.



Fig. 7. Imagen de TAC en la que se aprecia la cavidad necrótica de la cloaca, atrapamiento de asas de intestino delgado en la masa fibrótica pélvica e importante edema perirectal.

(Cobalto) y tres aplicaciones de cesio 137(2700 mgh eq. Ra. endocervicales y una vaginal de 900 mgh.eq.Ra.). En Enero de 1986 comienza con rectorragias y tras diagnóstico de fistula recto-sigma-vaginal se practica colostomía. En Abril de 1986 comienza con clínica de incontinencia urinaria y se objetiva fistula vesico-vaginal (Fig. 8). No se practica manejo quirúrgico ya que la paciente se ha negado a cualquier intervención en este sentido. Ha presentado algunos episodios de suboclusión intestinal que hasta la fecha se han resuelto con medidas conservadoras.

CASO 3. IMZ. Paciente diabética insulin-dependiente de 65 años de edad en 1988 cuando es tratada en nuestro servicio por un carcinoma epidermoide de cervix en Estadio IIb mediante cobalto, administrándose 49 Gy y 3 aplicaciones endouterinas y vaginales de Cesiol³⁷. (2600 mgh.eq. Ra.), que finaliza en Abril de 1988. En Agosto de ese mismo año, se le hace una citología vaginal que fué positiva para carcinoma y se le practica una histerectomía de rescate. No se encuentra tumor en la pieza quirúrgica. En Mayo de 1989 presenta una comunicación recto-vesico-vaginal y se lleva a cabo un Bricker y una colostomía. Posteriormente ha presentado osteomielitis en sínfisis pública y rama isquiopubiana izda. que precisó cirugía y osteomielitis del hueso sacro tratada con antibióticos IV.



Fig. 8. Oblicua de la fistula vesico-vaginal de la paciente del caso 2.

Los tres casos son ilustrativos de las causas de la complicación observada.

El primero se debe a una excesiva dosis por las dos irradiaciones con fuentes externas y las aplicaciones endovaginales que, aunque es difícil precisar, fácilmente alcanzan los 130 Gy en órganos como recto, vejiga e intestino delgado, incompatibles con su viabilidad. El 2º tratamiento y sus complicaciones eran inevitables. La enferma ha sobrevivido al cáncer y a las complicaciones.

En el segundo caso los antecedentes quirúrgicos abdominales y la hysterectomía subtotal que deja una cicatriz con poco fondo de tejido uterino que asimile las dosis de radiación administradas con la braquiterapia endocervical, hacían temer un elevado riesgo de complicaciones intestinales y vesicales. La enferma sobrevive con escasa cirugía.

En el tercer caso una mala interpretación de los datos de una citología (demasiado precoz), conlleva una hysterectomía desafortunada, que como hemos visto en la revisión bibliográfica eleva mucho el riesgo de complicaciones cuando se practica postirradiación.

Teniendo en cuenta el carácter de nuestro servicio como centro de referencia, no podemos dar estadísticas propias de estas complicaciones, ya que si lo hiciéramos seguramente estaríamos disminuyendo cifras seguramente superiores a las que podrían observarse en la realidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. BORING, C. C.; SQUIRES, T. S., and TONG, T.: Cancer Statistics. CA Cáncer J. Clin. 1991, 41:19.
2. FAJARDO, L. F.: Morphology of radiation effects on normal tissues. In Principles and practice of radiation oncology. Eds.C.A. Perez and L. Brady. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. 1997.
3. FAJARDO, L. F.: Pathology of Radiation Injury. New York. Masson 1982.
4. RUBIN, G. and CASSARETT, G. W.: Clinical Radiation Pathology. Philadelphia, WB Saunders 1968.
5. RUBIN, P.; JOHSTON, C. J.; WILLIAMS, J. P. et al.: A perpetual cascade of cytokines postirradiations leads to pulmonary fibrosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. 33:99- 109.
6. STEWART, F. A.; MICHAEL B. D.; DENEKAMP, J.: Late radiation damage in the mouse bladders measured by increased urination frequency. Radiat. Res. 1978. 75:649-659.
7. STEWART, F. A.; RANDHAWA, V. S.; MICHAEL, B. D.: Multifraction irradiation of mouse bladders. Radiother. Oncol. 1984. 2:131-140.
8. STEWART, F. A.: The proliferation and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. Radiother. Oncol. 1985. 4:353-362.

9. HALL, E. J.: Radiobiology for the Radiologist. Ed 4. Philadelphia JB. Lippincott. 1993.
10. VAETH, J. M. and MEYER, J. L.: eds. Radiation tolerance of normal tissues. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Karger. Basel. Suiza. 1989.
11. RUBIN, P.; CONSTINE, L. S.; WILLIAMS, J.: In Principles and Practice of Radiation Oncology. 3^a ed. CA Perez and LW Brady. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia 1997.
12. EMAMI, B.; LYMAN, J.; BROWN, A. et al. Tolerante of normal tissue to therapeutic irradiation. Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. 1991. 21:109-122.
13. MARKS, L. B.; CARROL, P. R. and DUGAN, T. C.: The response of the flrinary bladder, freethra and ureter to radiation and chemotherapy. Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. 1995. 31: 1257- 1280.
14. RUBIN, P.: Special Issue: Late effects of normal tissues (LENT) consensus conference, includingRTOG/EORTC SOMA scales, San Francisco, California. August 26-28,1992. Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. 1995. 31:1035-1360.
15. OVERGAARD, J. and BARTERLINK, H.: Late Effects Consensus Conference: RTOG/EORTC. Radiother. and Oncol. 1995. 35:1-82.
16. EIFEL, P. J.; LEVENBACK, C.; WHARTON, J. T. and OSWALD, M. J.: Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapyfor FIGO stage IB carcinoma of the uterine cérvix. Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. 1995, 32: 1289-1300.
17. LANCIANO, R. M.; MARTZ, K.; MONTANA, G. S et al.: Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cáncer ofthe uterine cérvix. Cáncer 1992. 69:2124-2130.
18. MAIER, U.; EHRENBOCK and HOFBAUER, J.: Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: A retrospective analysis of 10.709 patients. The Jour. of Urol. 1997, 158:814-817.
19. PÉREZ, C. A.; BREAUX, S.; BEDWINEK, J. M. et al.: Radiation therapy alone in tre-atment of carcinoma of the uterine cérvix: II. Analysis of complications. Cáncer 1984. 54:235-246.
20. PÉREZ, C. A.: Uterine cérvix. In Principles and practice of Radiation Oncology. 39 ed. Ed CA Perez and LW Brady. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997.
21. EMMERT, C. and KHOLDER, U.: Management of genital fistulas in patients with cervical cáncer. Arch. Gynecol. Obstet. 1996. 259:19-24.
22. LI, A.; SUN J. and CHAO, H.: Late bladder complications followig radiotherapy with carcinoma of the uterina cérvix. Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chih. 1995. 30:741-743.
23. RESBEUT, M.; COWEN, D.; VIENS, P. y cols.: Concomitant chemoradiation prior to sflrgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. Gynecol. Oncol. 1994. 54:68-75.
24. RUTLEDGE, S.; CAREY, M. S.; PRICHARD, H.; ALLEN H. H.; KOCHA, W. and KIRK, M. E. Conservativa surgery for recurrent or persistentcarcinoma of the cérvix following irradiation: is exenteration always necessary?. Gynecol. Oncol. 1994. 52:353-359.
25. MONK, B. J.; SOLH, S.; JOHNSON, M. T. and MONTZ, F. J.: Radical hysterectomy after pelvic irradiation in patients with high risk cervical cáncer or uterine sarcoma: morbidity and ofltcome. Eur. J. Gynaecol: Oncol. 1993. 14:506-511.

26. RALPH, G.; TAMUSSINO, K. and LICHTENEGGER, W.: Urological complications after radical hysterectomy with or without radiotherapy for cervical cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1990. 248:61-65.
27. HEDLUND, H. and LINDSTEDT, E. Urovaginal fistulas: 20 years of experience with 45 cases. *J. Urol.* 1987. 137:926-928.
28. MONAGHAN, J. M.; IRELAND, D.; MOR-YOSEF SPEARSON, S. E.; LOPEZ, A. and SINHA, D. P.: Role of centralization of surgery in stage IB carcinoma of the cervix: a review of 498 cases. *Gynecol. Oncol.* 1990. 37:206-209.
29. LEE, R. A.; SYMMONDS, R. E. and WILLIAMS, T. J.: Current status of genitourinary fistula. *Obstet. Gynecol.* 1988. 72:313-319.
30. KUTZNER, J.; KNAPPSTEIN, T.; HAGER, S. and KOCH, H.: Results of radiation therapy in cervix carcinom with reference to side effects. *Strahlenther. Onkol.* 1986. 162:549-554.
31. TANCER, M. L.: Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1992. 175:501-506.
32. MAGRINA, J. F.; GOODRICHMA; WEAVER, A. L. y cols.: Modified radical hysterectomy: Morbidity and mortality. *Gynecol. Oncol.* 1995. 59:277-282.
33. BLADOU, F.; HOUVENAEGHEL, G.; DELPERO, J.R. and GUERINEL, G.: Incidente and management of major flrinary complicationsafter pelvic exenteration for gynecological malignancies. *J. Surg. Oncol.* 1995. 58:91-96.
34. JAHSON, S.; PEDERSEN, J. and WESTEMAN, G.: Bladder carcinom-a 20 year review of radical irradiation therapy. *Radiother. Oncol.* 1991. 22:111-117.
35. QUILTY, P. M. and DUCAN, W.: Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cáncer of the bladder: an analysis of sflrvival and control. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1986. 12:853-860.
36. WIJNMAALEN, A.; HELLE, P. A.; KOPEK, P. C.; JANSEN, P. P.; HANSSENS, P. E.; BOEKEN, KRUGER, C. G. and van PUTTEN, W. L.: Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection followed by externa beam radiation and interstitial iridium- 192. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1997. 39:1043-1052.
37. PERNOT, M.; HUBERT, J.; GUILLEMIN, F.; SIX, A.; HOFFSTETTERS, PEIFFERT, D.; VERHAEGHE, J. and LUPORSI, E.: Combined sflrgery and brachytherapy in the treatment of some cancers of the bladder (partial cystectomy and iterstitial iridium 192). *Radiother. Oncol.* 1996. 38:115- 120.
38. ROZAN, R.; ALBUSSION, E.; DONNARIEIX, D. y cols.: Interstitial Iridium 192 for bladder cáncer (a multicentric survey:205 patients). *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1992. 24:469- 477.
39. PÉREZ, C. A.; MICHALSKI, J.; LOCKETT, M. A.: Radiation therapy in the treatment of localizad prostate cáncer: An alternative to an emerging consensus. *MO Med.* 1995. 82:696-704.
40. PÉREZ, C. A.; MICHALSKY, J. and LOCKETT, M. A.: Radiation therapy in the treatment of localizad prostate cáncer: An alternative to an emerging consensus. *MO Med.* 1995. 92:696-704.
41. HANKS, G. E.: External-beam radiation therapy for clinically localizad prostate cáncer: Patterns of Care Studies in the United States. *Monogr. Natl. Cancer Inst.* 1988. 7:75-84.

42. DUNCAN, W.; WARDEN, P.; CATTON, C. N.; MUNRO, A. J; LAKIER, R.; GADALLA, T.; GOSPODAROWICZ, M.: Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1993. 26:203-210.
43. DEL REGATO, J. A.; TRAILINS, A. H. and PITTMAN, D. D.: Twenty years follow-up of patients with inoperable cáncer of the prostate (stage C) treated by radiot-
therapy: report of a national cooperative study. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1993. 26:197-201.
44. MICHALKIEWICZ, E. L.; RAO, B. N.; GROSS, E. y cols.: Complications of pelvic exenteration in children who have genitourinary rhabdomyosarcoma. *J. Pediatr. Surg.* 1997. 32:1277-1282.
45. THOMAS, P. R.; LINDBLAD, A. S.; STABLEIN y cols.: Toxicity associated with adjuvant postoperative therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 1986. 57:1130-1134.
46. MINSKY, B. D.; KEMENY, N.; COHEN, A. M. y cols.: Preoperative high-dose leu-
covorin/5fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cáncer. *Cancer* 1991. 67:2859-2866.
47. HAGHBIN, M.; SISCHY, B.; HINSON, J.: Combined modality preoperative therapy in poor prognostic rectal adenocarcinoma. *Radiother. Oncol.* 1988. 13:75-81.
48. GOES, R. N.; BEART, R. W.; SIMONS, A. J.; GUNDERSON, L. L.; Grado, G. and STRE-
TERO, O.: Use of brachytherapy in management of locally recurrent rectal cáncer. *Dis. Colon Rectum* 1997. 40:1 177-1 179.
49. SHAW, E. G.; GUNDERSON, L. L.; MARTÍN, J. K.; BEART, R. W.; NAGORNEY, D. M.
and PODRATZ, K. C.: Peripheral nerve and ureteral tolerance to 14intraoperative
radiation therapy: clinical and dose-response analysis. *Radiother. Oncol.* 1990. 18:247-255.