

Tratamiento de las neoplasias vesicales por instilación de antitumorales

Doctores: H. Pagliere, E. Soldano, C. Scorticati y E. Franetovich.

Servicio de Urología
Policlínico de San Martín
Ruta 8 y Diego Pombo, Prov. Buenos Aires.

"La quimioterapia de los cánceres urológicos ha recibido insuficiente atención". J. Glenn

El tratamiento del cáncer por aplicación local de sustancias químicas se remonta a Hipócrates, según referencia de Haagensen; numerosas tentativas se hicieron a fines del siglo pasado y a principios del corriente con diversas sustancias cáusticas, en ocasiones con éxito. Un significativo avance en el tratamiento de las neoplasias por agentes químicos corresponde al uso de la mostaza nitrogenada y sus derivados. Ya en 1931 Adais y Bagg utilizaron este producto para tratar neoplasias tegumentarias por sugestión de Ewing, a quien le había llamado la atención el carácter de las reacciones histológicas observadas durante su empleo en la primera guerra mundial. De los 13 pacientes tratados por estos autores en 4 se trataba de cáncer de pene, y los resultados en todos fueron excelentes.

En 1947 Firstater refiere buenos resultados con el tratamiento con podofilino de los papilomas vesicales, desaconsejándolo en publicación posterior en el carcinoma. Semple en 1948 preconiza igualmente el podofilino, y a este autor se suele atribuir en la literatura extranjera la prioridad de su uso en las lesiones papilares de la vejiga. Kanogsky, Abelmann, Craver y Burckenal en 1948, fueron los primeros en el uso intracavitario de

iperita al practicar la instalación endo pleural de esta sustancia, forma de aplicación que, a semejanza de la intraperitoneal fue ampliamente experimentada.

Bateman en 1955 trata el cáncer de vejiga con trietilentrifosforamida, observando la desaparición de las células neoplásicas de la orina. Smith en 1959 y Russellen 1963 usan el Cloropactin intravesical en la prevención de recidivas post-electrocoagulación de papilomas; esta sustancia ha sido ampliamente usada en aplicación local en heridas quirúrgicas durante la resección de neoplasias con distintas localizaciones, siendo numerosas las publicaciones sobre su efecto inhibitor de la implantación tumoral.

En 1961 Jones y Swinney refieren el uso de trietilentioposfaramida (Thio-Tepa) en 16 pacientes con tumores vesicales, comenzando con 30 mgr. de droga y llegando a 90 mg. en instilaciones cada dos o tres días. De los 13 enfermos con tumores papilares en 11 obtuvieron resultados favorables.

En 1962 Veenema y col. presentan los resultados obtenidos en el tratamiento de neoplasias vesicales con la misma droga en 16 casos, y en dosis de 60 mgr. por aplicación. De estos 10 con lesiones grado 1-4 y estado A, logrando la desaparición total en 4 y parcial en 6. Otros 3 pacientes con grados 2-3, y estado B₁ B₂ fueron tratados combinando el Thio Tepa con roentgenterapia; y por último, 3 con lesiones 3-4 y estado C y D que no evidenciaron mejoría alguna. Consideran el tratamiento eficaz en los grados 1-2 y estado A; y juzgan que la recurrencia parece ser menor que con electrocoagulación. En los grados 2-3 y estados B₁ B₂ los resultados no son evidentes, y por nuestra parte creemos que la asociación practicada en esta serie con medios físicos puede inducir a error en la apreciación de la acción de la droga, por lo que no deberían incluirse estos casos en el total. Pahlke en 1963 refiere haber ensayado el Thio Tepa en un paciente de Mathis, debiendo interrumpir el tratamiento por la aparición de cistitis. En 1963 Jones publica los resultados obtenidos en el tratamiento de 24 tumores papilares y 4 infiltrantes con Thio Tepa. De los papilares obtuvo en 17 remisión completa o casi total; de los infiltrantes creyó observar alguna mejoría sobre la sintomatología hematórica. Harrold, Edwards Garvey en 1964 tratan con 5-Fluorouracil 4 perros con tumores vesicales inducidos por B-naftilamina, en 2 efectuaron instalaciones cavitarias y en 2 por vía endovenosa, observando la desaparición del tumor en uno de los animales tratados por instalación intravesical. Esquivel, Mac Kenzie y Whitmore en 1965 refieren el uso de Thio Tepa en 20 pacientes con dosis de 30 a 60 mgr.; en diversos tipos de neoplasias vesicales con buenos resultados en las papilares y sólo una mejoría en 7 casos de lesiones infiltrantes en estado B. En otros pacientes emplearon Actinomicin D con escaso éxito, y otro grupo de enfermos fue tratado con 5-Fluorouracil con resultados desfavorables, de donde concluyen que en casos elegidos el Thio Tepa puede ser útil. Desde 1962 hasta la fecha hemos tratado con ciclosfosfamida (Endoxán) 22 pacientes y 1 con Dichloren, eliminando 3 de los tratados con Endoxán por falta de datos, restan 20 pacientes que incluimos en este estudio.

FORMA DE APLICACION: El Dichloren se usó en dosis de 5 mgr. por vez, diluidos en 20 cc. de agua en aplicación día por medio con un total de 15.

El Endoxán en dosis de 100 mgr. diluidos en 50 cc. de agua y dos o tres veces por semana, aconsejando al paciente retener la micción el máximo posible y completando 10 a 20 aplicaciones con los resultados que se exponen a continuación.

	sin variación	disminución	desaparición
Tumor papilar pediculado	3	3	-
Tumor papilar sesil	2	3	2
Tumor sólido	1	1	-
Tumores papilares múltiples	1	3	1

CONSIDERACIONES: Es curioso de que la vejiga, órgano intracavitario el más accesible a la terapia por instilaciones de las neoplasias que en ella se desarrollan no haya atraído mayor interés sobre esta posibilidad. Creemos que esto obedece al hecho de que justamente por ser también favorable al tratamiento endoscópico por medios físicos, se ha preferido continuar, en el caso de las neoplasias no infiltrantes, con la electrocoagulación endoscópica, de resultados conocidos y en general ampliamente favorables en la experiencia urológica, aún cuando susceptible de serias críticas desde el punto de vista cancerológico. En cuanto a las lesiones infiltrativas, aparentemente poco cabe esperar de un tratamiento que solo actúa en superficie.

Sin embargo la posibilidad de que las sustancias instiladas en la vejiga sean reabsorbidas y pasen a la circulación general se encuentra sólidamente probada para algunas de ellas, como lo ha demostrado Maluf al obtener urogramas por la intilación intravesical de Urokon. Yates, estudiando la reabsorción de sulfamidas relaciona este proceso con el peso molecular, encontrando que puede ocurrir cuando éste es inferior a 200. Raine estableció la posibilidad de la reabsorción del Thio Tepa a través de la mucosa vesical siendo difícil de determinar en qué medida la droga puede actuar por mediación de la circulación general. La leucopenia, observada en algunos de nuestros pacientes, y señalada en otras publicaciones, es una evidencia de que la droga se absorbe a través de la vejiga. Jones y Swinney consideran que un tercio de ésta pasa a la circulación general.

Georgacopulo y Stancarelli utilizando Thio Tepa marcado comprobaron la mayor fijación a nivel de la mucosa y sub-mucosa, así como también en la muscular y en los ganglios linfáticos regionales.

Con respecto a la droga empleada por nosotros en la mayoría de los casos debemos señalar que en principio, y dentro de la teoría, no sería una de las más indicadas para uso tópico por tratarse de un compuesto que a los efectos de disminuir su toxicidad se encuentra bajo una forma de transporte, por lo que es relativamente inactiva "in vitro", apareciendo su efecto en la intimidad de los tejidos tumorales por la acción de las fosfatasa y fosfamidasas que en mayor cantidad se encuentran en las células neoplásicas; sin embargo los resultados obtenidos no justifican esta objeción.

De las complicaciones posibles, inherentes a la droga, la de mayor trascendencia por su gravedad sería la leucopenia, observada en escaso grado en 3 pacientes. La intolerancia por fenómenos de cistitis química no es frecuente, y según Fontana Donatelli y Pasquinucci no hay paralelismo entre los síntomas subjetivos y las lesiones citológicas observadas, el agregado de soluciones anestésicas de superficie permite superar fácilmente este inconveniente aumentando la tolerancia, en un solo de los pacientes fue necesario interrumpir el tratamiento, en otros por el contrario se produjo una mejoría de la sintomatología irritativa que ya padecía. Resulta difícil apreciar el efecto sobre las hematurias, por su conocida irregularidad, pero tenemos la impresión de que actúa en forma beneficiosa.

La dificultad principal para establecer el efecto de la medicación reside en el criterio aplicado para juzgar el carácter de las neoplasias. Hemos usado una clasificación macroscópica semejante en parte a la propuesta por Francsson, basada en el aspecto y abundancia de las vellosidades, y en la amplitud de la base de implantación; agregando la categoría de los papilomas múltiples por creer que revisten caracteres particulares. Es indiscutible que la biopsia previa, que por otra parte efectuamos en 9 pacientes, permitiría una clasificación histológica más acertada en cuanto al grado y estado tumoral, pero también lo es que al extirpar parcial o totalmente la lesión cuando de lesiones pediculares se trata, induce a error en la apreciación de los resultados de la aplicación de la droga.

Debemos destacar que si bien hemos tratado tumores sólidos infiltrantes no ha sido con intención curativa, sino como tiempo previo al quirúrgico, por creer que pueden disminuir las posibilidades de implantación o recidiva. De acuerdo a nuestra experiencia en estos pacientes creemos por tanto conveniente la aplicación de drogas antitumorales en aplicación local de los tumores papilares con intención curativa o para disminuir la posibilidad de recidiva e implantación en el tratamiento quirúrgico o por electrocoagulación de todo tipo de tumor vesical.

RESUMEN: Se refiere la experiencia de los autores en el tratamiento de tumores vesicales de diverso tipo por la instalación de ciclofosfamida (Endoxán) en 19 pacientes y en 1 con Dichloren. Se aconseja su uso como curativo en los tumores papilares y con la intención de prevenir recidivas luego de la electrocoagulación o implantaciones en la resección quirúrgica de toda clase de tumores.

DISCUSION

DR. TRABUCCO.— El tratamiento de los tumores vesicales por vía intravesical, evidentemente no deja de tener gran interés y sobre todo, en ciertas formas de tumores. El año pasado comunicamos a la Sociedad de Urología un tratamiento y pedimos a los miembros que tuvieron deseos de hacerlo, que nos comunicaran el resultado de su experiencia. Habíamos quedado sorprendidos por el aldehído en el tratamiento de estos tumores. Hasta el momento no hemos publicado el trabajo, porque queríamos tener mayor experiencia. Pero podemos decir, que el beneficio en que esta forma, parece ser menos cruenta que con la aplicación de citostáticos. No es una observación solamente personal, sino de varios colaboradores, la desaparición de los tumores. También se ha podido observar, aparentemente, corrección definitiva en ciertos casos. Y estamos en condiciones de decir en este momento, que aquellos tumores que no interesan la periferia del pedículo donde están implantados, es decir, que tienen pared sana, se benefician grandemente; aún tumores grandes, del tamaño de una nuez o más.

En cambio, los resultados son prácticamente nulos en todos aquellos tumores pediculados infiltrados. En esos no hemos observado beneficio. Hemos comprobado a veces, eso sí, detención de la hematuria.

Ahora, con respecto a la absorción de los productos que se inyectan en la vejiga, evidentemente hay una razón fundamental. Cuando la vejiga está enferma, absorbe. En cambio una vejiga sana no absorbe absolutamente nada, ni los coloreantes.

Me alegro de haber oído la comunicación del doctor Pagliere, porque se puede establecer con un trabajo bien documentado, en pie de comparación con las distintas acciones. Da la impresión de que tal vez sea más eficaz una acción directa que una indirecta.

DR. CHAPPAPIETRA.- En realidad, yo hago siempre esto en los tumores vesicales, particularmente en los que llamamos de papilosis múltiple, para ver qué es lo que queda y qué parte de mucosa vesical mejora. Es indudable que las formas pediculadas que no están infiltradas, se prestan mucho.

Recuerdo un enfermo que tenía un gran tumor vesical, pero que no veía yo el pedículo. Entonces hice una cistografía -me iniciaba entonces en la urología- con yoduro de sodio. El enfermo tuvo una gran cistitis, que a mi me alarmó porque eliminaba trozos de tejido. Después, el enfermo estaba sano. Eso no lo he repetido. Ese caso lo llevé a la Sociedad cuando todavía no teníamos revista de Urología.

DR. VIGO.- Nosotros hemos realizado algunas experiencias con la forma aldehído y en seis enfermos que hemos visto, han desaparecido prácticamente.

DR. MULTEDO.- Creo haber entendido que la dosis era de cien miligramos en veinte aplicaciones. Nosotros en los problemas clínicos, en general, utilizamos dosis mucho más importantes, y casi diría que llegamos a los seis gramos de Endoxan endovenosa. La dosis que más usamos es de dos gramos día por medio. Y seguimos con el control periódico semanal o quincenal, u si no hay ninguna repercusión sobre la fórmula blanca, seguimos el tratamiento con Endoxan hasta ver o no la mejoría del paciente.

En realidad, no podemos afirmar que pueda existir una verdadera acción terapéutica en estos casos, pero sí hemos observado que la sintomatología dolorosa, en alguna manera se mejora y tal vez la evolución de los tumores bajo el punto de vista clínico, entendemos que también surge un entorpecimiento en su crecimiento. Proponemos por eso el uso del Endoxan, pero en dosis más altas.

DR. PAGLIERE.- La contribución efectuada crea la misma inquietud que nosotros tenemos con respecto a lo que puede surgir de esta comunicación sobre el estudio comparativo de distintas sustancias en instilación vesical, para comparar las ventajas. Creemos que el material, en las neoplasias vesicales, es bastante amplio para permitir el estudio comparativo.

En cuanto a la complicación, el colega que se ha referido a la inyección a dosis altas por vía endovenosa, creo que esa es la tendencia actual, pero naturalmente, no se refiere a la comunicación en que sólo hacemos referencia a la aplicación local. De allí que no hayamos citado otros antecedentes bibliográficos en que se hacían algunas consideraciones incluso sobre las complicaciones a que había dado lugar el tratamiento con otras sustancias por vía intraarterial. Nos hemos ceñido únicamente al uso por vía endovenosa, de las sustancias de este tipo por considerar que la acción puede ser completamente distinta. Creemos, como lo decimos en el trabajo, que la vejiga se presta extraordinariamente, como ningún otro órgano, a la aplicación de estas sustancias, y que ese es el camino en que deben orientarse los estudios en el futuro para establecer la utilidad del procedimiento.

BIBLIOGRAFIA

- ESQUIVEL, E.; MAC KENZIE, R. and WHITMORE, W.: Treatment of bladder tumors by instillation of Thio Tapa. Actinomycin D or 5-Fluorouracil. *Invest. Urol.* 2 - 381-386, 1965.
- FIRSTATER, M.: Podophyllin in the treatment of vesical papilomas. *J. Urol.* 86 565-567 1961.
- FONTANA DONATELLI, G. and PASQUINUCCI, C.: Sull azione della ciclofosfamide a livello della mucosa vesicale normale in pazienti portatrici de neoplasie genitali (Indagine citologica). *Ann. Ostet. Ginec.* 84 954-956 1962.
- FORNI, A. M., KOSS, L. G. and GELLER, W.: Cytological study of the effect of cyclophosphamide on the epithelium of the urinary bladder in man. *Cancer Philard* 17 1348-1355 1964.
- FRANKSSON, C.: Tumors of the urinary bladder. *Acta Chir. Scand.* (Suppl. 151) 1950.
- GEORGACOPULO, P., STANCANELLI, V., FRESU, I.: Modalita de riassorbimento de una mostarda azotata marcata introdotta nella vescica studio istoautoradiografico. *Minerva Chir.* 19 693-695 1964.
- GLENN, J.: What's new in surgery (Urology) *Surg. Gynec. Obstet.* 120 294-298 1965.
- GLENN, J. F.; LATHAM, J. E. et BOYCE, N. H.: Chemotherapy of urologic malignancies. *J. Urol.* 89 603-606 1963.
- HARROLD, M., EDWARDS, C. and GARVERY, F.: Treatment of bladder tumors by direct instillation of 5-Fluorouracil. Experimental observations in dogs. *Invest. Urol.* 2 47-51 1964.
- JONES, H. C.: The topical use od citotoxic drugs for bladder cancer. *Proc. R. Soc. Med.* 56 751-752 1963.
- JONES, H. C. and SWINNEY, J.: Thio Tapa in the treatment of tumours of the bladder *Lancet* 2 615 1961.
- MALUF, N. S. R.: Absorption through bladder. *J. Urol.* 5 830-835 1955.
- MARUCCI, H. D.: The differential absorption of radioactive isotopes in artificially constructed and normal bladder in dogs. *Surg. Gynec. Obstet.* 101 285 1955.
- PAHLKE, M.: Tecnicas y vías de administración de citostáticos. 34 Congreso Arg. Cirug. 775-781 1963.
- RUSSEL, M.: Treatment of papillary tumor of bladder with clorpactin (Oxychlorosene). A. preliminary report. *J. Urol.* 89 188-191 1963.
- SMITH, R. A.: Clorpactin XCB; its use in urology in the surgical treatment of malignant neoplasms. *J. Urol.* 81 554-557 1959.
- VEENEMA, R. J. DEAN, A. L., ROBERTS, M., FINGERHUT, B., CHOWHURY, B. K. and TAROSSOLY, H.: Bladder carcinoma treated by direct instillation of Thio- Tapa. *J. Urol.* 88 60-63 1962.