

## QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER DE VEJIGA

Por los Dres. Trabucco, Armando y Ocariz, Medardo Enrique  
Hospital Rawson, Sala XIII. Cátedra de Urología

### I) INTRODUCCION

El objeto de esta comunicación es presentar un grupo de 30 pacientes portadores de tumores epiteliales de la vejiga de grados III y IV, que fueron tratados con dos agentes quimioterápicos asociados: el Natulán y el 5-Fluorouracilo.

Se trata de dos drogas antiblasticas que actúan por diferentes mecanismos y aparentemente complementarias entre sí.

El 5-FU es un antimetabolito, o sea que interfiere en la biología de ciertos elementos indispensables para la función celular. Las células neoplásicas utilizan de preferencia la molécula de uracilo para la síntesis de sus ácidos nucleicos, el 5-FU es de estructura similar al uracilo, por lo tanto bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico en ácido timidílico, interviniendo fundamentalmente en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y en grado menor del ribonucleico (ARN). Su integración con ambos, provoca un desequilibrio metabólico y muerte celular. La falta de ADN y ARN afecta en mayor grado a las células de rápido crecimiento: tumores, médula ósea y de la mucosa intestinal.

El Natulán es un derivado de la metilhidrazina que tiene una acción celular similar a los rayos X: despolimerizando el ácido desoxirribonucleico.

Se ha pensado pues, que la asociación de ambas drogas aumentaría su efecto antitumoral al actuar simultáneamente en dos etapas diferentes: una, interfiriendo e impidiendo la síntesis del ácido nucleico y la otra, destruyéndolo cuando ya ha sido sintetizado.

### II) MATERIAL Y METODOS

De los 30 pacientes en consideración, 28 fueron hombres y 2 mujeres. Las edades oscilaron entre 46 y 84 años, con una edad promedio de 65,3.

Diez y siete casos fueron tumores primarios y 13 recidivados (10 recidivas locales y 3 a distancia). El tipo histológico de todos ellos fué epiteloma papilar o infiltrativo.

La quimioterapia se efectuó en 15 enfermos como tratamiento único (por estar contraindicado o haber fracasado anteriormente algún otro tratamiento convencional) y en los 15 casos restantes fué asociada a cirugía: en el pre-operatorio de 11 casos, intraoperatorio en 2, y como complemento postoperatorio en 2 casos.

Se empleó la vía endovenosa en 28 enfermos y en 2, la vía intraarterial.

Las dosis fueron iguales para ambas drogas y progresivas, según la tolerancia del paciente; se inició con 3 a 5 mg./kg./día, aumentando hasta 10 mg./kg./día para cada una, diluidas en 300 cm<sup>3</sup>. de solución dextrosada isotónica y a un goteo de 25 a 30 por minuto. La hiperglucemia transitoria obtenida estimula la glicolisis aeróbica y la producción de ácido láctico, principalmente en el tejido tumoral que reduce así su pH intracelular, este hecho favorece la acción del 5-FU (droga básica de pH 8) haciéndola teóricamente más activa.

Las series administradas fueron de alrededor de 5 g. para cada droga en la mayoría de los pacientes; se lograron con 10 a 15 perfusiones que se efectuaban diariamente o en días alternados, según la tolerancia. Esta se vigiló mediante controles clínicos y de laboratorio (recuento de leucocitos y de plaquetas 2 a 3 veces por semana), las cifras consideradas como críticas y por debajo de las cuales se suspendió el tratamiento fueron:

3.000 leucocitos y 70.000 plaquetas. Aunque esto es sólo esquemático, porque se ha comprobado que en el curso de pocas horas, un mismo enfermo puede tener cifras variables y que hay una desaparición transitoria de las plaquetas en la sangre periférica hasta algunas horas después de la perfusión.

### III) RESULTADOS SL. 1º

#### A) Respuesta Terapéutica: (cuadro N° 1).

En el primer grupo de enfermos (15 casos), que recibió Natulán y 5-FU como único tratamiento: fallecieron 6 pacientes (40%), 3 siguieron igual, 5 enfermos tuvieron mejoría leve y 1 paciente (6,5%) mejoría notoria.

El segundo grupo de casos (15 pacientes) fue objeto de quimioterapia asociada a cirugía de resección: 11 de ellos fueron infundidos con los antiblásticos en el preoperatorio, 1 falleció en el postoperatorio inmediato y el resto vive actualmente (llevan entre 4 y 20 meses de operados). Otros 2 pacientes recibieron las drogas como complemento postoperatorio y ambos viven sin signos de recidiva (llevan 12 y 14 meses) y los 2 restantes fueron perfundidos por vía arterial intraoperatoria: uno falleció en el postoperatorio inmediato y el otro 5 meses más tarde.

#### B) Efectos secundarios: (cuadro N° 2).

No hubo efectos secundarios en 20 pacientes y los trastornos producidos en los restantes se clasificaron en: leves (si no obligaron a suspender el tratamiento) y graves (causales de suspensión del tratamiento).

Hubo efectos colaterales leves en 5 casos (náuseas, vómitos, etc.) y graves también en 5 casos (2 leuco y plaquetopenia, 1 anemia hemolítica, 1 severa diarrea y 1 vómito incoercible).

### IV) COMENTARIOS

#### A) Sobre la respuesta terapéutica:

De los 15 pacientes cuyo único tratamiento fue la infusión de una o más series de antiblásticos, fallecieron 6 mientras se hallaban en plena quimioterapia y por causas no atribuibles a la misma: 3 pacientes murieron por diseminación neoplásica (casos N°s. 3, 26 y 30), 1 por septicemia (caso N° 5) pues tenía un flemón difuso del flanco, 1 por infarto de miocardio (caso N° 17) y otro (caso N° 21) tuvo una muerte súbita cuya causa no pudo establecerse: se trataba de un enfermo que estaba internado en la Sala de Dermatología por una grave micosis fungoide (además de su epiteloma de vejiga de grado III) y que luego de la tercera perfusión quimioterápica había mejorado de sus lesiones cutáneas tanto como no se había podido conseguir con ningún tratamiento anterior; la influencia recibida por el tumor de vejiga no hubo ocasión de costarla. Como puede apreciarse se trataba de casos graves y que en su mayoría habían sido tratados con múltiples procedimientos, sin resultados. (Radiografías N°s. 1 y 2) SL. 2º y 3º.

No hubo influencia alguna en 5 casos (Nos. 14, 18, 19, 23 y 17), en ellos cesó la hematuria temporariamente pero el tamaño de las lesiones no varió (objetivado esto por la endoscopia y la cistografía). Uno de estos pacientes (caso N° 14) fue tratado con 5 series de 10 g. cada una, era un tumor irreseccable en un enfermo de 84 años, que si bien no redujo mayormente su tamaño, tampoco progresó ni tuvo hematurias en el curso de un año al cabo del cual falleció por caquexia (Radiografías Nos. 3-4 y 5-6). SL. 4º y 5º.

Un caso tuvo mejoría franca (caso N° 22), se trataba de una recidiva ganglionar inguinal, sin lesión vesical aparente, con gran edema por obstrucción venosa del miembro inferior derecho. Recibió una serie de 6,5 g. de Natulán y otro tanto de 5-FU y reposo con sobre-elevación del miembro durante 15 días, al cabo de ellos el edema desa-

pareció y el tamaño de las adenopatías redujo parcialmente. Para determinar qué parte del éxito correspondía al reposo y cual a la quimioterapia, se ordenó el paciente que retornara a su actividad habitual, comprobándose luego de varios días un pequeño edema maleolar, apenas perceptible. Este paciente continúa con tratamiento (desde marzo de 1967): 250 mg. de cada droga por semana, hallándose en buenas condiciones.

Entre el grupo de 15 enfermos que recibieron quimioterapia y cirugía, cabe señalar que ninguno sufrió intercurencias postoperatorias atribuibles a las drogas; 2 de ellos fueron perfundidos en el postoperatorio (casos Nos. 10 y 13) y 11 en el preoperatorio (casos Nos. 1, 2, 4, 9, 11, 12, 15, 16, 20, 24 y 27), todos fueron cistectomizados (2 totales y el resto parciales). Falleció un paciente en el postoperatorio inmediato por intoxicación digitalica y el resto vive, siendo controlados periodicamente todos ellos; dos enfermos fueron perfundidos por vía intraarterial (hipogástrica) durante la operación, uno de ellos (caso N° 7) en el cual se complementó más tarde por vía endovenosa, falleció 5 meses después con invasión por el tumor de la pared abdominal (previamente había sido operado dos veces y cobalteado) y el otro caso (N° 29) falleció una semana después de operado por insuficiencia cardíaca aguda y en la autopsia se comprobó que el tumor vesical tenía extensas áreas de necrosis y hemorragia, probablemente por acción del citostático, a pesar de ello, en los vasos submucosos persistían vitales trombos neoplásicos. SL. 6° y 7°.

#### B) Sobre los efectos secundarios:

En general la tolerancia de las drogas fue bastante buena pues no se observaron efectos colaterales en el 66 % de los pacientes (20 enfermos).

Los trastornos leves de 5 pacientes fueron: náuseas, vómitos, astenia y/o anorexia que se resolvieron favorablemente con antieméticos, antiespasmódicos y sobre todo, alejando las infusiones de los horarios de comidas.

Los efectos secundarios graves que obligaron a suspender definitivamente la quimioterapia con Natulán y 5-FU fueron: en dos casos leuco y plaquetopenias severas (nos. 9 y 30) cuando llevaban 2,5 y 3 g. respectivamente de ambas drogas. En un enfermo (caso N° 20) la anorexia muy marcada y los vómitos incoercibles hicieron terminar precozmente la serie en 2,5 g. de cada quimioterápico. Otro paciente (caso N° 6) tuvo diarreas muy graves que no respondieron a ningún tratamiento (incluidos opiáceos) y aunque se intentó reanudar la terapéutica en dos ocasiones, tuvo que suspenderse otras tantas; era un tumor irreseccable, sangrante, que no había respondido a la cobaltoterapia, en un paciente con buen estado general, por estas razones es que se insistió dos veces en la prueba de tolerancia. Hubo otro caso (N° 16) en el cual una semana después de cumplidos 5 g. de cada antiblástico con aparente buena tolerancia, debió ser reinternado pues presentaba una grave anemia hemolítica, con ictericia, estomatitis ulcerosa, esofagitis y laringitis, con plaquetas y leucocitos en cifras normales. Este cuadro cedió con transfusiones, hidratación parenteral, corticoides y vitaminas.

#### V) CONCLUSIONES

Esta presentación tiene carácter de informe previo o sumario porque no permite, por lo reducido del número de casos y lo exíguo del tiempo transcurrido, sacar conclusión definitiva.

Se trata de dos grupos muy distintos de enfermos y las reglas para juzgar resultados, por lo tanto, difieren: en el primer grupo se incluyen casos muy avanzados, que en su mayoría había ya recibido múltiples tratamientos con variada suerte. Para investigar resultados se tuvieron en cuenta ciertos signos objetivos como la hematuria, el aspecto endoscópico y radiológico del tumor, tamaño de las metástasis apreciables y biopsia. De los 15 enfermos solamente uno, fue beneficiado en forma muy notoria y prolongada. La influencia obtenida sobre el segundo grupo de casos, por ahora sólo puede juzgar-

se a través de la histología de las piezas resecadas, pero este es un índice muy controvertible. Quizás resulte de mayor utilidad cotejar con un grupo comparable que no haya recibido antiblásticos, transcurridos por lo menos 3 a 5 años después de la extirpación quirúrgica. (SL. restantes 8º a 13º).

VI) RESUMEN

Se presentan 30 casos de epitelomas de vejiga de grados avanzados, que fueron tratados con Natulán y 5-Fluorouracilo combinados; 15 de ellos como única terapéutica y los 15 restantes asociándola con cirugía. Se hacen comentarios sobre los resultados provisorios obtenidos, proponiendo un plan de trabajo futuro para obtener conclusiones valederas.

1

TRATAMIENTO 1º CASO	FALLIDOS		4 CASOS
	RECURRENCIA		2 CASOS
	ESTR. VESICAL		5 CASOS
TRATAMIENTO 2º CASO	RECURRENCIA		1 CASO
	PROGRESIÓN	SL	1 FALLO 1º Y 2º
		OTRO	1 FALLO
PROGRESIÓN		1	1 Y 2º

EFECTOS SUBJETIVOS	ALGO	10 CASOS
	NINGUNO	1 CASO
	OTROS	5 CASOS

Fig. 1 - Cuadros 1 y 2

Fig. 2 - Caso Nº 29, tumor de vejiga con extensas áreas de necrosis y hemorragias atribuibles a los antiblásticos.

Fig. 2'- El mismo caso. En los vasos de las tunicas submucosa y muscular persisten vitales trombos neoplásicos.



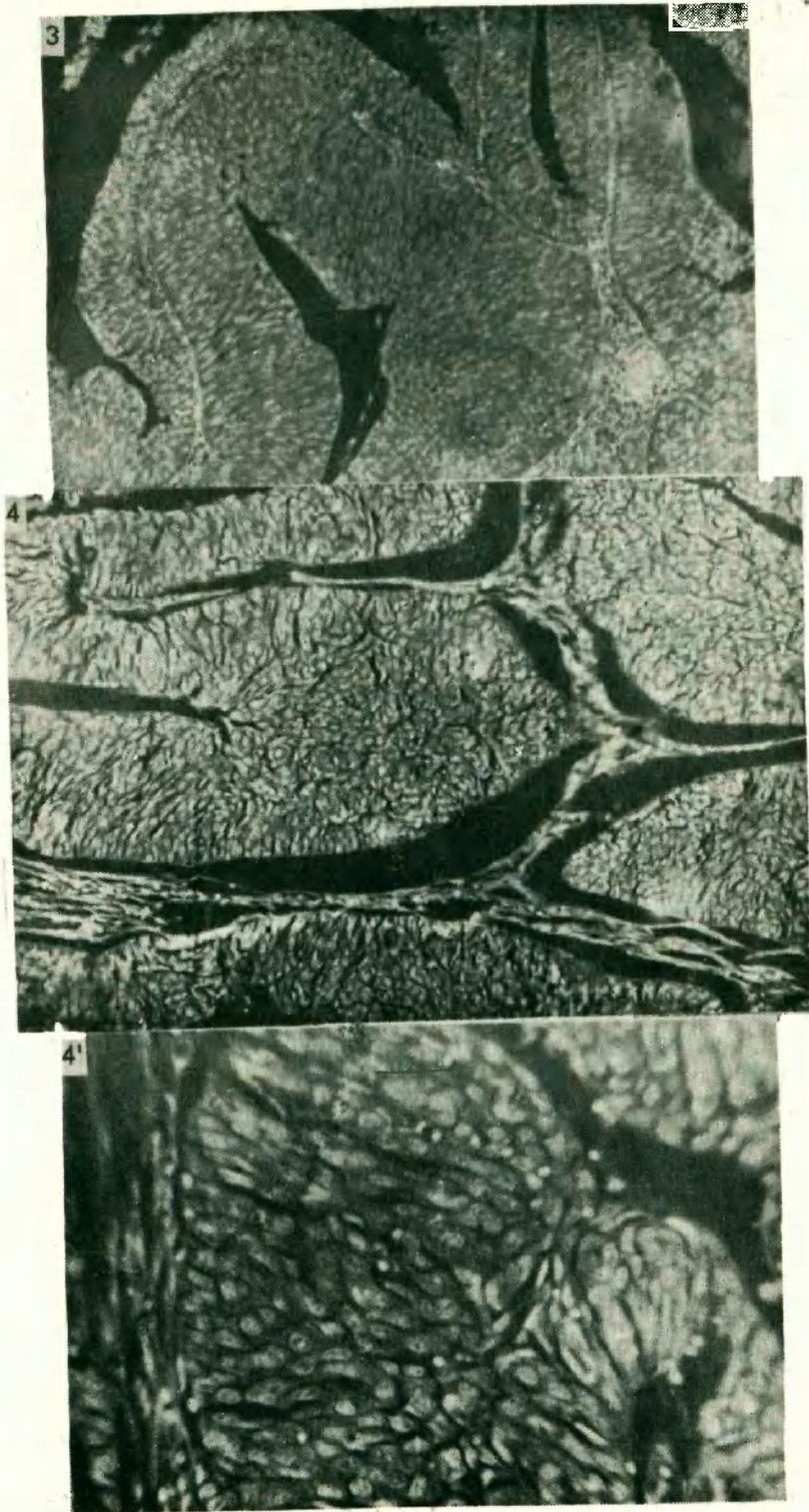


Fig. 3 - Caso N° 2 Epitelioma transicional semidiferenciado. Biopsia antes del tratamiento.

Fig. 4 - Caso No 2. Después del tratamiento con antiblásticos, se puede notar una cierta distorsión arquitectural, retracción celular (deshidratación por trastorno metabólico tóxico?)

Fig. 4'- El mismo preparado a mayor aumento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ansfield, F. J., Schroeder, J. M. and Curreri, A. R., Five years clinical experience with 5-fluorouracil. *J. A. M. A.* 181: 295, 1962.
- 2) Arduino, L. J., Quimioterapia del cáncer urológico. *Clínicas Quirúrgicas de Norte América.* 12: 1351, 1965.
- 3) Kaufman, J. J., The management tumors of the bladder. *The Pract.*, 197: 611, 1966.
- 4) Priario, J. C., Iriondo, L. S. y D'Auría, A. E., La infusión intraarterial con 5-Fluor Uracilo y Natulán (R) en el cáncer avanzado. *Día Méd.* 39: 978, 1967.
- 5) Rochlin, D. B. and Smart, C. R., An evaluatio of 51 patients with hepatic artery infusion. *Surg., Gynec. and Obst.*, 123: 535, 1966.
- 6) Sttrafond, R. H., Cancer chemotherapy in the urologic patient. *J. Urol.*, 86:159, 1961.
- 7) Watkins, E. and Sullivan, R. D., Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gynec. and Obst.*, 118:3, 1964.
- 8) Woodruff, M. W., Murphy, W. T. and Hudson, J. M., Further observations on the use of combination 5- Fluorouracil and supervoltage irradiation therapy in the treatment of advanced carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 90: 757, 1963.

## DISCUSION

Dr. Costa. En el Hospital Italiano estamos utilizando la podofilina diluída con suero fisiológico y novocaína. En algunos casos, unos pocos, se ha obtenido una mejoría subjetiva. ¿Qué nos puede decir acerca de ésto el relator?

Dr. Ocariz. Personalmente, no tengo experiencia sobre el particular.