

## QUIMIOTERAPIA INTRA VISCERO LUMINAL DE LOS CANCERES NO INFILTRANTES DE LA VEJIGA (INFORME PREVIO)

Dres J. A. MOCELLINI ITURRALDE \*, M. RAPAPORT, L. MONTENEGRO  
y A. ARRIGHI

Interesados en las posibles modificaciones que la quimioterapia intra-viscero-luminal produce en los tumores proliferativos vesicales (no infiltrantes), decidimos usarla en un grupo de nuestros enfermos.

Hay teorías que vinculan el origen de esta afección con modificaciones del urotelio, condicionados por trastornos metabólicos endógenos o exógenos y su origen en consecuencia sería multicéntrico.

Un objeto de la experiencia era comprobar la modificación del o de los tumores visibles y contemporáneos. Interesaba por otra parte el posible control de recidivas o de la evolución extemporánea de otros focos, en sectores mucosos no incluidos en el tratamiento quirúrgico tradicional y alcanzados en cambio con la quimioterapia.

Elegimos un compuesto antitumoral, de tipo alquilante por asociación a macromoléculas no enzimáticas y dentro de éstos a uno con unión por electrones compartidos (Trietilen Thiofosforamide).

Los 18 pacientes tratados incluyen a portadores de epitelomas papilares, únicos o múltiples ya intervenidos quirúrgicamente, con o sin tratamiento fisioterápico anterior y sin infiltración parietal demostrada previamente.

Sólo consideramos en este trabajo a enfermos con un año o más de evolución luego de la administración de la droga, a los fines de evaluar el control de recidivas y al total de ellos para juzgar las modificaciones del tumor, complicaciones o intolerancia al medicamento.

### *Indicaciones*

Hemos indicado esta terapéutica en pacientes con tumores epiteliales no infiltrativos, de crecimiento o recidivas de difícil control por su agresividad, luego de los tratamientos ya tradicionales: Endoscópicos, quirúrgicos y/o fisioterápicos, aislados o asociados.

### *Procedimiento seguido*

Hemos recurrido a la instilación de 60 mg de droga diluida en 500 cm<sup>3</sup> de sol. dextrosada al 5 %, en un plazo de 10 a 12 hs., día por medio, completando 10 irrigaciones. Procedimiento aconsejado por los cancerólogos Tagle y Araujo con quienes iniciamos la experiencia.

Si se considera que estas drogas son activas en la fase proliferativa de la célula, que sólo una parte de la población del tumor se encontrará en esa situación durante cada irrigación, cuanto más se la prolongue y repita, mayores posibilidades de efectividad existirán.

No hemos podido encontrar informes sobre la duración del ciclo celular neoplásico de los epitelomas papilares de vejiga.

A pesar de carecer de datos de la cinética tumoral, creemos que en 12 hs.

\* Avda. Alvear 1572, Capital.

de contacto con la droga, buena parte de las células han de transcurrir por dicha fase y en consecuencia ser tratadas en el momento oportuno.

La superficie de un epiteloma papilar por estar constituida por vellosidades, es enorme, comparada con su volumen o proporcionalmente con la pared vesical lisa, es además invariable, mientras la del reservorio se adapta al contenido.

Son estas razones que explican la particular vulnerabilidad a un baño tópico antitumoral.

### *Mecanismo de acción*

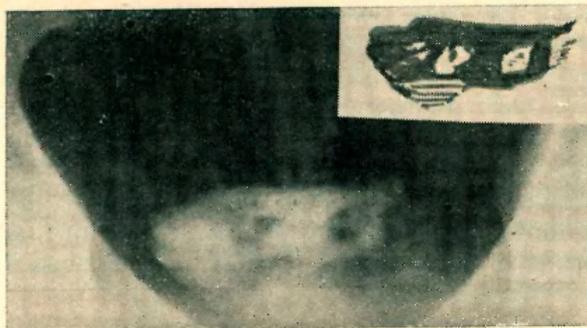
Usamos una sustancia del tiempo alquilante y de relacionada actividad con la de la mostaza nitrogenada. Se considera que la acción está en vinculación con la liberación de radicales "etilenimina", los que potencialmente pueden actuar en numerosos puntos de alquilación celular. Se acepta sin embargo que de ellos, es el DNA el que tiene mayor importancia vital.

"La alquilación se produciría en la posición 7 de la guanina, aunque otros puntos de las purinas y pirimidinas de los ácidos nucleicos son también alquilados.

Esto puede ser doble si el agente es disfuncional produciéndose entre las dos cadenas del DNA o entre una del DNA y una protéica, un puente que une 2 posiciones 7 de la guanina". (Estevez).

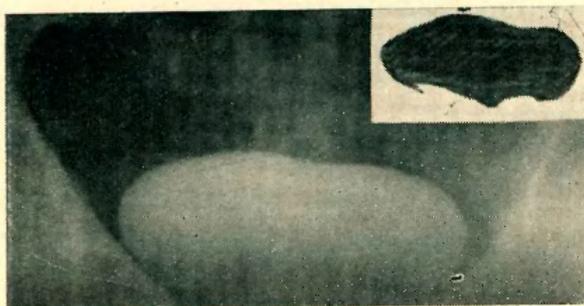
El efecto, si la administración es parenteral, se relacionará además con la vascularización del tumor, todo tratamiento previo que la comprometa dificultará la llegada y acción del citostático.

La irrigación intra-viscero-luminal en cambio actuará en forma tópica, con relativa independencia de la irrigación del tumor, si bien ésta puede estar afec-



Obs. Nº 18. Fig. 1.

*Cistografía funcional correspondiente a un paciente con tumor múltiple de vejiga. (Anterior al tratamiento con citostáticos y con confirmación por endoscopia y biopsia). Imagen de faltas de relleno vesical.*



Obs. Nº 18. Fig. 2.

*Cistografía funcional. (Misma observación anterior). Desaparición de las imágenes radiográficas de falta de relleno, posterior a la quimioterapia. Por endoscopia notable reducción de tamaño de los tumores.*

tada por fisioterapia previa lo que disminuye la dinámica de la población celular-tumoral.

Con biopsias seriadas hemos podido evidenciar este efecto tóxico, comprobando la destrucción de las capas superficiales de las vellosidades neoplásicas en contacto inmediato en la droga. En cambio las células más profundas próximas al eje conjuntivo vascular, presentaban menores signos de lesión.

Experimentalmente se comprobó que este tipo de droga es absorbido intensamente en orina alcalina. Nuestros enfermos casi todos con orina neutra o ácida, acusaron modificaciones hemáticas que ponen en evidencia que también hubo reabsorción.

### Casística

Casos tratados	Tumor desaparecido	Tumor reducido	Control recidiva	Muerte	Intolerancia
+ 1 año = 12	1	6	8	1	1
+ 1 año = 6	0	2	—(*)	0	0
Total = 18	1	8	8	1	1

(\*) No se incluyen obs. de menos de 1 año.

#### A) Desaparición del tumor

En 18 pacientes tratados hemos observado 1 desaparición total (obs. N° 14) con 2 años de evolución, a la fecha. Se trataba de un enfermo a quien después de efectuarle múltiples intervenciones quirúrgicas (carcinoma tipo 11) se le indicaron 7000 rads de telecobaltoterapia con recidivas *múltiples* luego de ella. Decidida la cistectomía total y reemplazo de vejiga con intestino, le proponemos sin mayor esperanza de éxito, un tratamiento previo con citostáticos. Con sorpresa comprobamos la total desaparición de las múltiples formaciones, con control de las recidivas hasta ahora. Sólo queda una mínima formación en la vertiente uretral del cuello (uretra posterior) en donde la irrigación no llegó y que trataremos.

#### B) Evolución local tumoral. Reducción de volumen

En 8 observaciones se comprobó una notable reducción volumétrica, con lo que se simplificó la terapéutica quirúrgica.

Obs. N° 3: Por tratarse de un tumor peri-cervical (grado 11), se pensaba efectuarle cistectomía y operación de Bricker. Luego de la quimioterapia pudimos resolver el problema con la resección endoscópica de 6 pequeños mamelones residuales.

En otros 4 pacientes la cirugía se limitó notablemente luego de la quimioterapia.

Reducciones menos trascendentes se observaron en otros 3 enfermos.

#### C) Tolerancia

La tolerancia ha sido satisfactoria, no nos ocuparemos de las propias de la sonda a permanencia. Sólo 1 paciente presentó crisis de hipertermia y sudoración profusa coincidente con la irrigación de la solución con droga, que repitió al reiniciarla y no con placebos. Se le suspendió la medicación. (Obs. N° 12).

#### D) *Complicaciones. Contraindicaciones*

Están vinculadas a la repercusión de la droga reabsorbida, sobre la médula ósea.

Modificaciones hemáticas fueron comprobadas en todos los enfermos, particularmente modificada resultó la serie blanca y plaquetas, la línea de eritrocitos es tardíamente afectada.

A nuestros pacientes los controlamos con hemogramas y recuentos plaquetarios cada 72 hs. y prolongamos la observación hasta 1 mes después de completado el tratamiento.

#### *Contraindicaciones*

Con cifras menores a 3000 glóbulos blancos o 100.000 plaquetas lo suspendemos.

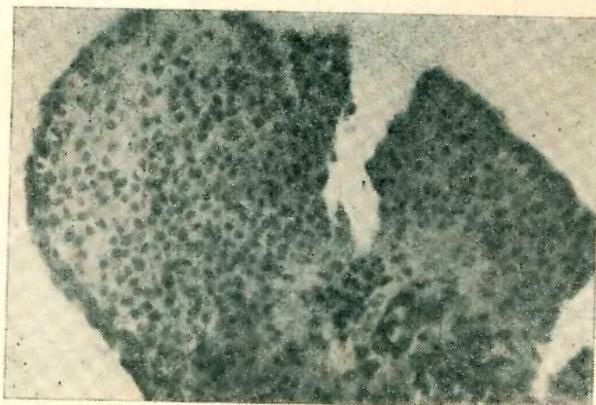
A pesar de esta supervisión constante, a los 15 días de terminar sus irrigaciones un enfermo con epiteliopapilomatosis múltiple (Obs. N° 15 - CEMIC) nos consulta por debilidad, astenia, angina séptica, similar a las observadas en las leucemias agudas, fiebre elevada. Internado se comprueba anemia y pancitopenia de aparición rápida y que no responde a tratamiento alguno. El paciente fallece días más tarde con un cuadro séptico incontrolable. No observamos manifestaciones de lesiones ulceradas de la mucosa digestiva.

En algún paciente y con carácter preventivo usamos simultáneamente Fitoheماغlutinina, sin haberse producido variación de la cifra leucocitaria. Por tratarse de una sola observación y no existiendo leucopenia previa intensa no podemos acordarle valor, ya que actúa en los casos de disminución medicamentosa de glóbulos blancos.

Cuando aparecen manifestaciones de sepsis urinaria no usamos drogas del tipo de las sulfas y cloranfenicol por su posible efecto depresor medular.

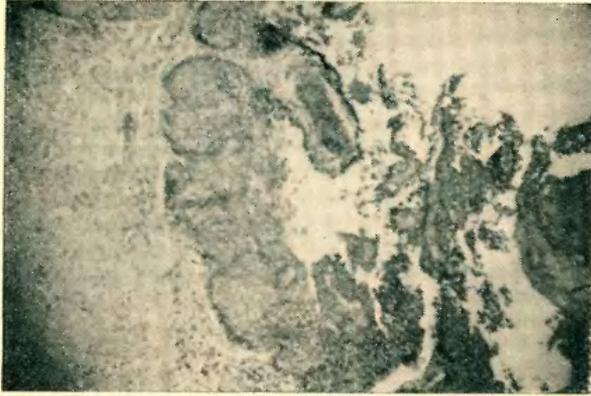
#### E) *Recidivas*

En el control de recidivas sólo hemos considerado a los pacientes con más de 1 año de tratados, lo que no permite conclusiones definitivas, si bien creemos que es en donde más se aprecia el beneficio de la quimioterapia intravesical. 8 pacientes en los que luego de cada intervención recidivaban antes de los 6 meses, están libres de ella a más de 1 año de terminar su tratamiento.



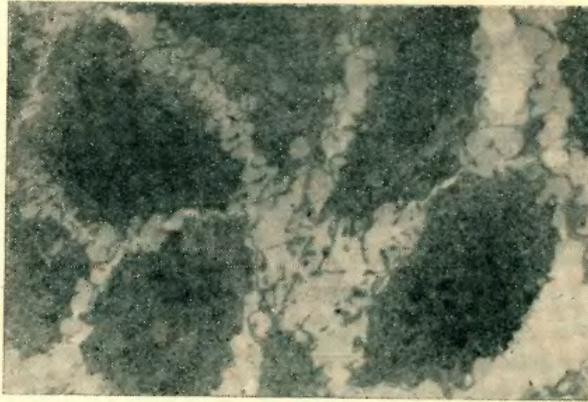
Obs. N° Fig. 3.

Zonas con conservación del epitelio.  
Monstruosidades nucleares en distintos períodos de mitosis.  
En profundidad alteraciones nucleares y citoplasmáticas.



Obs. N° Fig. 4.

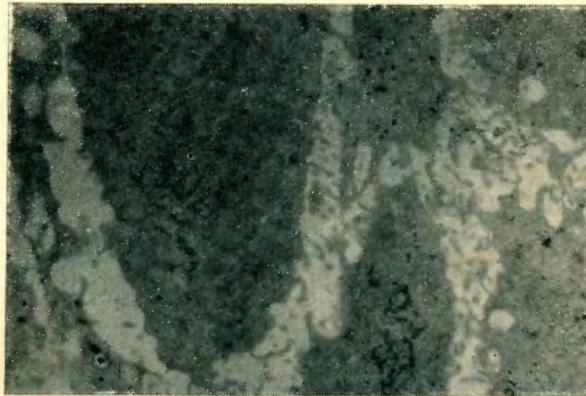
Hemorragias, necrosis y despegamientos de células aparentemente sin cohesión entre ellas.



Obs. N° Fig. 5.

*Microscopía electrónica.*

Conjunto de células neoplásicas en las que se aprecia polimorfía, alteraciones nucleocitoplasmáticas y puentes celulares.



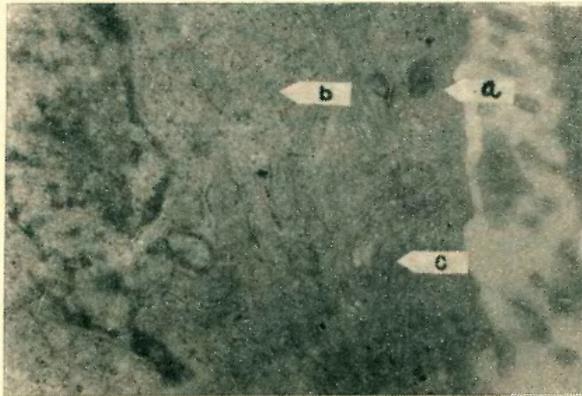
Obs. N° Fig. 6.

*Microscopía electrónica.*

A mayor aumento se aprecian detalles de las células, organelas, retículo endoplásmico y mitocondrias.

Es importante destacar que en aquellos en que la biopsia endoscópica durante la serie de irrigaciones, mostró mayor alteración celular, es en quienes observamos mejor evolución.

Interpretamos esto como efecto de la acción del citostático sólo sobre las posibles formaciones intraepiteliales multicéntricas quimio sensibles, ya que en las dosis usadas la mucosa sana de la vejiga no parece ser afectada. Por la acción sobre los focos multicéntricos se evitaría la posterior evolución de aquellos que clínicamente se manifiestan, por o como recidivas loco-regionales.



Obs. N° Fig. 7.

*Microscopía electrónica.*

Con mayor aumento, se aprecia la modificación del retículo endoplásmico, con canales y lagunas. Borramiento de estructuras por alteración de los factores enzimáticos. Mitocondrias muy afectadas.

**Conclusiones**

La respuesta del tipo de epitelomas no infiltrantes a la quimioterapia tópica, ha sido satisfactoria.

Hemos observado desaparición o reducción de los tumores coetáneos en un alto porcentaje de observaciones (55 %).

También control en la aparición de las recidivas en el 80 %, a más de 1 año de observados, cuando antes del tratamiento eran precoces.

La reducción de la magnitud de las intervenciones a efectuar es otro beneficio indirecto.

Perdimos 1 paciente por agranulocitopenia y anemia.

En síntesis: La experiencia realizada y sus resultados satisfactorios justifican la continuidad de la misma.

B I B L I O G R A F I A

*Bibliografía Nacional*

Estévez A., Chacon R., Estévez O. T. de: Quimioterapia antineoplásica sobre fases citocinéticas. Tribuna Médica, Tomo N° 7, pág. 178, nov. 1969.

Mocellini Iturralde J. A.: Trat. quirúrgico en el cáncer incipiente de vejiga. Reunión conjunta Soc. Arg. Urol. y Soc. Arg. de Cancerol. Rev. Arg. de Urol. Vol. XXXVIII, junio-agosto, 1969. N° 6-8. Pág. 49-53.

*Bibliografía Extranjera*

<sup>1</sup> Cole D. R., Howley T., Rowan R., Dreyer B., Tan Y. L., González E. and Rousselot L. M.: Absorption and activity studies on intraluminal Thio-Tepa in the dog's bladder. J. of Urol. Vol. 94, nov. 1965, pág. 556-558.

<sup>2</sup> Abbassian A. and Wallace M.: Intracavitary chemotherapy of diffuse non-infiltrating papillary carcinoma of the bladder. J. of Urol. Vol. . . . pág.

<sup>3</sup> Woodruff M. W., Murphy W. T. and Hodson 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. of Urol. Vol. 90, pág. 747-758, 1963.

- 4 *Veenema R. J., Dean A. L., Jr., Roberts M., Fingerhut B., Chowdhury B. K. and Tarassoly H.*: Bladder carcinoma treated by direct instillation of Thio-Tepa. *J. of Urol.* Vol. 88, págs. 60-63, 1962.
- 5 *Bruce D.*: Pancitopenia y sepsis generalizada, luego de un tratamiento de cáncer de vejiga con instilaciones de Triethylene-Thiophosphoramide. *J. of Urol.* Vol. 97, mar., págs. 483-485.
- 6 *Israel L., Delobel J., Lanmard D., Bernard E.*: Mise en évidence d'un effet hematoprotecteur de la phytohémataglutinine administré en traitement continu au cours de la poléchi-miothérapie anticancéreuse. *Bull. M. Soc. Méd. Hosp. Paris.* N° 15. P. 1531, 39, 1965.

## DISCUSION

*Dr. Sáenz.* — Nosotros el año pasado realizamos una experiencia similar con el doctor Araujo, en el Centro de Tumores del Hospital Santojanni.

Nuestros resultados no fueron muy convincentes. En todos ellos, después del período de lavado con Tiotepa se hizo la biopsia de control y se pudo observar un alisamiento o pulimiento de los tumores papilares, pero desgraciadamente, todos ellos recidivaron. No pudimos observar ningún éxito.

Mantuvimos la atención de los pacientes y en uno de ellos, un papiloma de grado cero, tuvimos que seguir la terapéutica corriente con electrocoagulación.

*Dr. Vigo.* — Nosotros hemos observado mejor tolerancia haciendo una instilación previa con xilocaina y agregando ese anestésico en la solución de cistostático.

Estamos de acuerdo con el doctor Sáenz. En nuestra experiencia en el Servicio, no hemos tenido buenos resultados en general. Si hemos observado una limpieza casi absoluta de la mucosa vesical.

Quisiéramos saber de parte de los relatores si han tenido hemorragias de importancia, que las hemos observado a las 6 u 8 horas de colocado el cistostático, lo que nos ha obligado a veces, a la adopción de decisiones operativas, como nos ha ocurrido en un caso que atendimos con el doctor Gatti.

*Dr. Pagliere.* — Hace 3 ó 4 años presentamos a esta Sociedad unos 20 casos tratados con Endoxan y uno con Micloren, porque en esa época no estaba todavía en el comercio el Tiotepa.

Desde entonces, lo utilizamos y tenemos unos 50 casos. Los resultados son muy dispares, y como es de esperar, son más halagüeños cuando se trata de papilomas.

En una observación de 7 papilomas, en 3 casos apreciamos la desaparición y en 4, la persistencia. La acción es sumamente irregular e imprevisible.

Ya señalamos, cuando hicimos esa comunicación que el principal beneficio que podía obtenerse de la instilación de cistostáticos residía en la disminución de la posibilidad de recidivas y al mismo tiempo, cuando se había programado una intervención a cielo abierto, dificultar la implantación tumoral a nivel de la herida operatoria.

Con esa finalidad, lo seguimos utilizando, pero los resultados en las neoplasias infiltrantes, son desalentadores. En cambio, son dignos de mayor optimismo cuando se trata de papilomas no infiltrantes.

*Dr. Ghirlanda.* — Ante un tumor de vejiga, los problemas que más nos preocupan son las lesiones pretumorales y la determinación del estadio tumoral.

Estamos de acuerdo con los autores en el sentido de que se trata de un medio que puede impedir la evolución de las lesiones pretumorales, lo que es fundamental si el tratamiento ha sido quirúrgico.

En cuanto al estadio, quisiera preguntar a los relatores qué medios usaron para asegurar que los distintos casos eran tumores no infiltrantes, máxime si habían sido seleccionados entre individuos que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico o actínico.

Con los medios que tenemos a mano, muchas veces se nos hace difícil poder determinar si la nueva lesión que intentamos tratar es intraepitelial o si ha invadido la capa muscular.

*Dr. Mocellini Iturralde.* — Le diré al doctor Sáenz, que hace 3 ó 4 años empezamos nuestras experiencias con los doctores Araujo y Tagle y el primer pesimista fui yo, hasta que me convencí de las modificaciones que producía ese medicamento.

Como bien dice el doctor Pagliere, los resultados son imprevisibles; en algunos enfermos no se obtiene nada.

Con los doctores Araujo y Tagle hemos tenido oportunidad de ver algunos enfermos que estaban prácticamente condenados a una cistectomía total, en los cuales después del tratamiento con Tiotepa quedaban apenas unos pequeños mamelones en el cuello de la vejiga que se resecaron por electrocoagulación.

En cuanto a los anestésicos locales previo al tratamiento y las hemorragias con las instilaciones de Tiotepa, no tuvimos problemas, porque efectuamos una irrigación constante durante 12 horas y la tolerancia fue buena.

Solamente tuvimos un caso de intolerancia, en que debió suspenderse el tratamiento. No tuvimos ningún inconveniente de orden local, excepto el proveniente de la sonda permanente.

No hemos debido lamentar hemorragias. En muchos pacientes han sido las hemorragias lo que los insta a seguir este tratamiento, que es bastante molesto y en el que no se puede asegurar el resultado a obtener.

Como no se les puede dar garantías al paciente, muchos de ellos no aceptan el tratamiento o lo interrumpen, como el caso de esa enferma a la que pertenece la cistografía que hemos proyectado, la que, al cabo de 4 sesiones se negó al tratamiento, pero después del examen endoscópico y por el entusiasmo que mostramos nosotros por el resultado, accedió a cumplir el tratamiento.

Al doctor Ghirlanda le diré que es muy difícil saber si un tumor es infiltrativo o no, sobre todo cuando se trata de tumores múltiples.

Cuando nos consta que los tumores son infiltrantes no efectuamos este tratamiento. Hacemos todo lo que está a nuestro alcance para determinar dentro de lo que podemos si no son infiltrantes. Indudablemente, que algunos de esos tumores lo serán.

Los resultados son interesantes. Al lado de pacientes que no tienen mejorías, algunos las tienen muy espectaculares.

Casi la totalidad de nuestros enfermos han controlado su recidiva hasta la fecha y tenían más de 30 formaciones dentro del reservorio.

*Dr. Ghirlanda.* — Con respecto a las monstruosidades que mostraron las biopsias, quiero avalar lo que dijo el doctor Mocellini Iturralde: las biopsias hechas en pleno tratamiento pueden ser de gran utilidad, ya sea, mediante instilaciones con cistostáticos o con medios actínicos.

La aparición de esas monstruosidades, cuando no estaban presentes en las biopsias originales, tienen que hacernos pensar en la eficacia del medio que utilizamos.

Esas monstruosidades se deben más que nada a la acción del medio que estamos tratando, que hace virar la célula hacia la finalización de su ciclo.

La utilización de la biopsia en el curso de cualquiera de estos tratamientos puede hacernos prever el éxito o la mayor eficacia de ese tratamiento. La obtención de la misma imagen en el pretratamiento puede hacernos pensar que el tratamiento que estamos utilizando no va a ser tan eficaz como pensamos que puede serlo.

*Dr. Mocellini Iturralde.* — Le damos mucha importancia a las modificaciones de las células alteradas y ha coincidido el hecho de que los pacientes que han tenido mejor evolución han sido los que han presentado mayores monstruosidades.

*Dr. Pagliere.* — Quiero referirme a la insistencia en la ventaja de la biopsia.

En su momento discutimos los problemas que puede plantear hacer la biopsia en un tumor pediculado. Si es una biopsia previa, lo más probable es que se haga una biopsia curativa y el tratamiento por cistostáticos estará condicionado a la extirpación por la biopsia misma del tumor.

*Dr. Mocellini Iturralde.* — Sí, si se tratase de tumores únicos.

Como lamentamos la muerte de una enferma, nos hemos limitado mucho en las indicaciones y no hacemos este tipo de tratamiento sino en aquellos pacientes con lesiones múltiples de tipo papilar y aparentemente, no infiltrativos.