

EL TRATAMIENTO DEL CANCER SUPERFICIAL DE LA VEJIGA

MARK S. Soloway.

Departamento de Urología, Universidad de Tennessee. Centro para ciencias de la salud, Memphis, Tennessee. Traducción: Dr. Mario E. Sember.

Extracto de la conferencia pronunciada el 20 de octubre de 1978 en el curso de oncología urológica organizado por la Sociedad Argentina de Urología.

El cáncer superficial de la vejiga incluye tumores confinados a la mucosa y lámina propia. Estos pueden ser papilares o sésiles. Los confinados a la mucosa incluyen papilomas, carcinomas papilares o carcinoma in situ. Es remarcable la falta de homogeneidad cuando se consideran diferentes tipos y grados histológicos. La terapia debe ser condicionada para cada paciente, tomando en consideración el tipo histológico, el grado citológico, localización, número, antecedentes y la presencia de atipia o carcinoma in situ. Desde que los promedios de sobrevida de 5 años son satisfactorios (62-88 por ciento) el 48 a 70 por ciento de incidencia de tumores subsiguientes requiere vigilancia permanente. Los esfuerzos corrientes para reducir estos índices de recidiva están principalmente orientados a la utilización de quimioterapia intravesical. Numerosas drogas han sido sugeridas tanto para terapia intravesical definitiva como la profiláctica. Thiotepa, epodyl y mitomicina C han demostrado su efectividad aunque faltan suficientes estudios randomizados. Procedimientos quirúrgicos, como resección transuretral, implantación transvesical de radio, cistectomía segmentaria y cistoprostatectomía tienen sus propias indicaciones y es el cirujano el que debe indicarlas.

Palabras Clave

1) Cáncer de vejiga, 2) Carcinoma de células transicionales, 3) Carcinoma in situ, 4) Quimioterapia intravesical y 5) Thio-tepa.

El carcinoma superficial de la vejiga urinaria incluye neoplasma confinados a la mucosa y lámina propia (etapas CIS, O, A ó T₁). Este no es de una clase homogénea, hay subclases importantes que son críticas con respecto a la historia natural del tumor y así pueden diferenciarse por la clínica.

Hay tres tipos histológicos principales: células transicionales, adenocarcinoma, células escamosas. Tumores de células transicionales representan el 90 por ciento del grupo y entre los patólogos se subdividen en papilomas verdaderos y carcinomas. La terapia es idéntica para las dos clases. Si bien el carcinoma de células escamosas puede aparecer como superficial, estos tumores son habitualmente invasores aun cuando sean diagnosticados precozmente y el pronóstico es pobre. Carcinomas de células escamosas de la vejiga podría ser usualmente abordado como si el tumor invadiera el músculo.

Adenocarcinoma de la vejiga puede ser solitario o multifocal y el pronóstico también es pobre del momento que la mayoría de los tumores son invasores al momento del diagnóstico.

El adenocarcinoma aislado localizado en la cúpula y originado desde el uraco

puede ser abordado como un tumor invasor. Así el manejo del cáncer superficial de vejiga varía según los tipos histológicos. El manejo de TCC (transicional) superficial depende del conocimiento exacto del grado citológico y de la extensión del tumor. El urograma excretor, el exámen bimanual bajo anestesia, citología urinaria y biopsias seriadas de la mucosa, contribuyen al logro de una decisión terapéutica definitiva. Aunque estos factores pueden no alterar el tratamiento inicial, ellos pueden arrojar una duda sobre la etapa clínica presuntiva o proveer una indicación de recidiva o progresión hacia una enfermedad invasora. Así un paciente con un tumor de alto grado o biopsias de mucosas anormales requiere una evaluación más frecuente, quimioterapia intravesical más agresiva y el conocimiento de que la cistectomía es tomada en consideración a la primera evidencia de invasión muscular, multifocal, carcinoma in situ sintomático, etc.

El tratamiento endoscópico inicial varía con la clase de neoplasma. En proximidad de un tumor amplio sésil, el endoscopista debería empezar por un márgen y reseca progresivamente la lesión. Una muestra separada debería ser tomada de la base para confirmar una remoción completa y permitir una mejor clasificación. La base o al menos 5-10 mm de urotelio adyacente debería ser fulgurado a menos que su localización lo impida, ej.: orificio ureteral.

Los tumores papilares pequeños pueden ser fulgurados utilizando el asa del resectoscopio o un electrodo puntiforme. Esta técnica minimiza el trauma sobre la vejiga. Hay que puntualizar que el manejo transuretral de tumores múltiples es un proceso cuidadoso y el endoscopista debería utilizar periódicamente lentes de ángulo recto para asegurar la erradicación de todo el tumor.

Hay que prestar mucha atención a las regiones más difíciles de visualizar, ej.: pared anterior del cuello de la vejiga. Una suave presión en el bajo vientre facilita la visualización de toda la cúpula. La vejiga debería ser examinada tanto vacía como llena.

Los tumores superficiales localizados adyacentes al orificio ureteral pueden ser usualmente tratados transuretralmente si bién con especial precaución. El urograma excretor sería normal desde que la ectasia del ureter indicaría un tumor obstructivo dentro del ureter o un tumor invasor obstruyendo el ureter intravesical. En cualquiera de los dos casos la resección transuretral sola no es una terapia adecuada.

Si el urograma excretor es normal, el tumor en el orificio podría ser reseca pero la fulguración debería ser mínima. La colocación de un catéter por dos o tres días luego de la resección disminuiría la obstrucción por edema. La importancia sobre un subsiguiente desarrollo de reflujo vesicoureteral no debería demorar la resección transuretral.

La sobrevida para pacientes con papiloma de vejiga es la equivalente a la esperada para esas edades con tal que no se produzca subsiguientemente un carcinoma. Lerman y col., informaron sobre un promedio de sobrevida de cinco años en un 88 por ciento de 125 pacientes con papiloma. La incidencia de un carcinoma subsiguiente fue 9,6 por ciento (5,6 por ciento invasor, 4 por ciento carcinoma papilar no infiltrante). La sobrevida por cinco años en este grupo fue del 18 por ciento. Deming y col. informaron sobre una incidencia del 7 por ciento de carcinoma subsiguiente en pacientes con papiloma. La sobrevida en pacientes con cáncer superficial de vejiga es también buena.

Barnes y col., informaron sobre una sobrevida de cinco años para un 80 por ciento con lesiones grado I y 39 por ciento para lesiones grado II.

O' Flynn y col., informaron una sobrevida de cinco años en el 62 por

ciento sobre un total de 126 pacientes con tumores T₁. Un informe de la clínica Mayo indicó un 80 por ciento de sobrevida de cinco años para grado I, lesiones T₁S.

Nichols encontró una sobrevida del 82,6 por ciento para grados bajos y 76,5 por ciento para tumores de alto grado.

Williams y col., reseñaron su experiencia con 167 pacientes con tumores de vejiga T₁ y observaron un 72 por ciento de sobrevida al cabo de cinco años.

Hubo una pequeña diferencia en la sobrevida en pacientes con tumores únicos o múltiples aunque hubo una mayor incidencia de invasión subsiguiente en la lámina propia, en aquellos con tumores múltiples que en aquellos con tumores únicos, (44 por ciento versus 21). La invasión muscular ocurrió en el 7,8 por ciento de todo el grupo y el pronóstico en este grupo fue pobre. Análisis histológicos del neoplasma inicial en este grupo revelaron una mayor velocidad mitótica y pleomorfismo.

Green y col. reseñaron 100 casos consecutivos de TCC grado I y observaron mayor recurrencia en pacientes con ambos tumores: únicos (68 por ciento) y múltiples (88 por ciento).

El 10 por ciento de los pacientes desarrollaron invasión desde los tres meses hasta los trece años del diagnóstico inicial (todos desarrollaron metástasis y murieron). El promedio de sobrevida de cinco y diez años para todo el grupo fue del 88 y 65 por ciento. La presencia de atipia o de carcinoma in situ en el urotelio adyacente a un neoplasma de grado bajo aumenta el riesgo de invasión subsiguiente. Se hallaron doce casos de carcinoma in situ en el urotelio y 10 de estos pacientes desarrollaron cáncer invasor en los cuatro años.

Urotelio normal adyacente al tumor resecaado fue hallado en 41 pacientes y solamente un 7 por ciento desarrolló tumores invasores subsiguientes.

Aunque el pronóstico para pacientes con cáncer superficial de vejiga es satisfactoria, la atención debe ser dirigida al alto grado de recidivas que va desde el 48 por ciento y 70 por ciento y consta en muchos trabajos.

Hay probablemente dos etiologías separadas para esta alta incidencia. El mapeo histológico a partir de muestras de cistectomías muestra carcinoma multifocal o carcinoma in situ (CIS) en el 80 por ciento de las vejigas. Aunque la mayoría de estas vejigas contienen tumores invasores este hallazgo sugiere que la recurrencia que surge en un sitio distante del tumor original representa zonas de mucosa vesical ya sea atípica o CIS con un progreso eventualmente hacia la neoplasia franca. Una mayor evidencia de etiología multifocal, aparece en estudios en los cuales las biopsias han sido obtenidas a partir de mucosa normal en sitios distantes del tumor. Schade mostró un 40 por ciento de incidencia de CIS en estas biopsias de zona selecta. Eisemberg y col., detectaron un 20 por ciento de incidencia de lesiones proliferativas adyacentes a tumores papilares. Estudios más recientes demostraron un 46 por ciento de incidencia de atipia, 14 por ciento de CIS y 10 por ciento de carcinoma en mucosa que aparece normal cistoscópicamente. Murphy y col., obtuvieron biopsias de zonas elegidas cada tres semanas en un grupo de pacientes con tumores de vejiga y hallaron una incidencia del 38 por ciento de cáncer subsiguiente en pacientes con hiperplasia epitelial, atipia o CIS en al menos una de estas áreas, distantes de la lesión inicial, comparada al 16 por ciento de incidencia en aquellos sin estos hallazgos.

Células tumorales viables fueron colocadas en una vejiga cuyo epitelio había sido modificado previamente con N-metil-N-nitrosourea intravesical. En un esfuerzo por simular más cuidadosamente la fulguración recientemente do-

cumentamos la misma propensión para la implantación, cauterizando el epitelio y exponiéndolo a células tumorales transicionales. En el hombre, exfolian regularmente células transicionales a partir de un carcinoma de células transicionales y parece razonable que la superficie urotelial traumatizada por la instrumentación y resección, permita una superficie fértil como para la implantación.

Este concepto que fue inicialmente por Albarrán e Imber-Holland se refirió el papel de la implantación tumoral en su trabajo sobre papilomas, observando un 3 por ciento de incidencia de tumores uretrales, a la vez que los compara con sólo un 0,3 por ciento como tumores iniciales. Una mayor evidencia fue el 10 por ciento de lesión recurrente siguiendo 224 procedimientos de fulguración transversal, 19,5 por ciento siguiendo 118 resecciones segmentarias. Franksson informó recurrencia del cuello de la vejiga en 23 de 434 pacientes. Todos habían sufrido previamente cirugía transuretral. Boreham y col. también enfatizaron en la implantación luego de un trauma en el urotelio por su experiencia con recurrencia de cuello de vejiga. Green y col. no pudieron documentar una mayor incidencia de recidiva de tumores de vejiga en pacientes con resección simultánea transuretral de un tumor de vejiga y próstata, no obstante este estudio no prueba que todas las recurrencias se deben a un trauma endoscópico.

Boyd y col., proveyeron evidencias adicionales favoreciendo el concepto de implantación. Observaron una mayor incidencia de tumores recidivados localizados solamente en la cúpula de la vejiga 18 por ciento, comparados a esta localización como la evidencia inicial de tumor, 3,1 por ciento ($p < 0,25$).

En 29 de 32 pacientes (91 por ciento) la cúpula fue en el mismo grado la zona de recidiva. Sugirieron que células tumorales flotan hacia la cúpula y son atrapadas allí por la tensión superficial en el márgen de la burbuja de aire. Convencidos de que la implantación o "siembra" producían recidivas en la cúpula, Burnand y col., instilaron 90 mg de thio-tepa en la vejiga inmediatamente después de la resección del tumor en un grupo de pacientes sin quimioterapia en los controles. Hubo una significativa disminución de recidivas en un año en el grupo que recibió thio-tepa (31-32 contra 11/19). Sugirieron que una única instilación de thio-tepa fue suficiente para alterar el desarrollo de nuevos tumores por lo tanto este estudio apoyó la evidencia que sugiere la implantación transvesical de radium. La recidiva es menor que en los EE.UU. Parece improbable que esta técnica erradique la formación de un nuevo tumor en zonas distantes del tumor primario. Del momento que ambos conceptos de multifocal e implantación de células tumorales probablemente contribuyen al alto grado de recidiva de tumores de vejiga parece fútil la resección transuretral para una terapia definitiva. Quimioterapia local tiene la potencia de reducir el alto grado de recidiva por destrucción de células viables tumorales que quedan en contacto con el urotelio luego de la resección endoscópica y también posiblemente por ejercer una acción citotóxica en un foco microscópico del carcinoma o CIS y así disminuir el número y/o la frecuencia de nuevas recidivas.

Agentes antineoplásicos administrados transuretralmente daban una alta concentración de droga a las células neoplásicas mientras que minimizan la toxicidad sistémica. La droga más utilizada es thio-tepa (trietilene tio foramida). Este agente alquilante fue hallado en 1953. Ha sido demostrado que es un efectivo agente intravesical ya sea para terapia definitiva de tumores superficiales de vejiga como para la profilaxis posterior a la resección y/o fulguración. Cuando se utilizó para tumores superficiales de bajo grado aproximadamente los 2/3 de los pacientes tuvieron una respuesta completa o parcial. La terapia consiste en la instilación semanal de 30-60 mg en 30-60 cc de agua

estéril por cuatro dosis, luego mensualmente. La droga debería colocarse en la vejiga vacía y se propugna un tiempo de contacto de dos horas. La mielosupresión es el efecto lateral mayor del thio-tepa y debe hacerse un recuento leucocitario y plaquetario previo a cada tratamiento.

Un recuento de células blancas entre 3500-4000 y un recuento plaquetario de 100.000 son los niveles inferiores debajo de los cuales el tratamiento debe ser impedido. Cuando se usa prófilácticamente luego de una resección local yo inicio la terapia al día siguiente de la resección o fulguración. Si la cantidad de droga absorbida está entre el 20-100 por ciento, y está relacionada a la integridad de la superficie urotelial y el intervalo de tiempo desde la cirugía, es aconsejable un período de espera de 5-7 días, si la resección es extensiva 60 mg es la dosis preferida para pacientes debajo de los 70 años.

Si existe alguna sospecha de mielosupresión se puede empezar con 30 o 45 mg en el mismo volúmen de agua y llegar hasta 60 mg en ausencia de toxicidad local o sistémica.

Se han publicado en la fecha siete estudios que demuestran una reducción significativa en el número de recurrencias y/o tiempo de recidiva (dilación) con el uso de thio-tepa luego de una resección definitiva. En la mayoría de estos estudios el tratamiento no se inició hasta una semana después de la cirugía.

Epodil (trietilenglicol digliceridil eter) es un agente alquilante que es usado para quimioterapia intravesical en Gran Bretaña.

Informes clínicos y experimentales indican una efectividad equivalente al thio-tepa con menor toxicidad, posiblemente relacionada con un mayor peso molecular y reducida absorción.

Mitomicina C está siendo investigada para quimioterapia intravesical definitiva. Mishina y col., informaron un 44 por ciento de respuesta completa y un 32 por ciento de parcial en 50 pacientes. La terapia fue 20 mg tres veces por semana.

Un informe reciente indicó una respuesta completa del 42 por ciento (5/12) y 67 por ciento para dosis de 20 a 25 mg/kg/semanal 8 respectivamente.

Adriamicina, epipodofiltoxina (VM-26) y BCG tuvieron pocos ensayos con resultados alentadores pero requieren confirmación en estudios seriados más prolongados.

Agentes potenciales exhibirían probablemente alguna efectividad en tumores visibles antes de ser evaluados como profilaxis. La evidencia o eficacia en el contexto final requiere una gran cantidad de pacientes con un grupo no tratado en comparación con uno tratado con thio-tepa, el agente con eficacia documentada.

El agente ideal debería tener un efecto local máximo con un mínimo de toxicidad sistémica. La falta de la combinación de resección endoscópica (o transvesical) y quimioterapia intravesical para controlar cáncer superficial requiere consideración de modalidades alternativas. La radiación como terapia no se ha mostrado efectiva y su uso puede solamente incrementar los síntomas (hematuria, males irritativos, frecuencia) y hacer la terapia subsiguiente más dificultosa.

Una técnica de presión hidrostática, sugerida por Helmstein, ha sido apoyada. Esto requiere el llenado de la vejiga con fluido o utilizar un gran globo para llevar la presión intravesical a la presión diastólica sanguínea, dando como resultado una hipoxia en el neoplasma. Se realiza bajo una anestesia epidural de larga duración.

Otro tratamiento que ha sido utilizado es implantar radio intersticial. El autor informó una supervivencia de tres años del 89 por ciento en pacien-

tes con tumores T1 con solamente un 12 por ciento de recidiva. No se observó implantación de tumores en la cicatriz. El bajo índice de recidivas y la excelente sobrevida con este método ofrece una ventaja sobre la resección transuretral y sugiere la necesidad de ser evaluado por otros.

Las indicaciones de cistectomía parcial en los estadíos O-A TCC son limitadas. El tumor podría ser menor de 6-8 mm en tamaño y localizado de modo que un margen de 2 cm de urotelio normal podría ser removido, por ej.: la cúpula, pared posterior, divertículo. La lesión es usualmente grado 2-4 del momento que lesiones grado 1 deberían ser resecadas totalmente endoscópicamente.

Zonas seleccionadas de biopsias de mucosa no deben mostrar evidencia de atipia o CIS.

Medidas preventivas demostraron reducir el riesgo de "siembra" que incluye la radiación prequirúrgica (1500 R) y/o thio-tepa intravesical. La resección de la masa del tumor previo el acercamiento segmentario limitaría la exposición de células tumorales en el momento de la cistotomía.

El área perivesical debe ser empaquetada adecuadamente previo a la cistotomía. La incisión en la vejiga debe ser bien alejada del tumor. Un catéter suprapúbico debería ser evitada en el post operatorio. En series de casos seleccionados cuidadosamente la sobrevida de cinco años luego de la cistectomía parcial es excelente, 61-69 por ciento.

Cistoprostatectomía y desviación del conducto ileal urinario es indicada para cáncer superficial de vejiga en muchas circunstancias:

- 1) Complicación extensiva de vejiga no tratable o sensible a quimioterapia y resección /fulguración.
- 2) Afección recidivante rápida (particularmente con un incremento en el grado) no obstante quimioterapia intravesical profiláctica.
- 3) Presentación de un tumor pobremente localizado de alto grado (3-4) con invasión de la lámina propia.
- 4) Invasión en la uretra prostática.
- 5) Multifocal, CIS sintomático.

Uretrectomía total es rutina en las mujeres y es indicada en el hombre cuando los tumores son multifocales, localizado en el cuello de la vejiga o extendido en la uretra prostática. El propio juicio sobre la decisión de abandonar las medidas conservadoras y someter a los pacientes a la morbilidad y potencial mortalidad de la cistectomía es muchas veces difícil y debe basarse en la comprensión del estado médico del paciente y sobrevida anticipada. La falta de proceder con una cistectomía cuando está indicada puede exponer al paciente a un riesgo mucho mayor pudiendo el tumor hacerse más invasor (estadío B-C).

La dificultad en la decisión con respecto al manejo de pacientes con cáncer superficial de vejiga son mucho mayores en la presencia de carcinoma in situ.

El aparente aumento de incidencia del CIS es un resultado del adelanto en la endoscopia, más frecuente el uso de citología exfoliativa urinaria, el aumento en los preparados examinados y el aumento del uso de biopsias de mucosa.

La terapia para CIS sin cáncer invasor está controvertida. Muchos piensan que la presencia de CIS multifocal lleva claramente a un cáncer invasor en un corto período de tiempo y la cistoprostatectomía está indicada. El promedio de curación se acercó al 100 por ciento y ese acercamiento es seguido en seguida después del diagnóstico. En uno de sus informes iniciales Melamed y col.

reseñaron el curso de 25 pacientes con CIS y con una historia previa de cáncer de vejiga, 9 de 16 pacientes que no sufrieron cistectomía desarrollaron invasión entre los 8 y 67 meses (promedio 26 a 33 meses), 5 pacientes sufrieron cistectomía luego de recibir 4000-6000 radiaciones y CIS era todavía evidente en las muestras. Se informó que la incidencia de invasión subsiguiente era del 54 por ciento (7 de 13).

Se hallaron 10 pacientes con CIS cistoscópicamente más allá de los 72 meses y no se desarrolló invasión visible. Muchos recibieron terapia de radiación.

Se informó acerca del curso de 36 pacientes que representaban inicialmente carcinoma in situ, 23 eran sintomáticos en el momento del diagnóstico y CIS era multifocal. Invasión estuvo presente en el momento del tratamiento definitivo en 18. Todos menos uno de los 11 pacientes tratados con radiación murieron, 7 de 12 que sufrieron cistectomía vivieron, 2 con cáncer. De 13 pacientes con hematuria y síntomas mínimos el mal fue localizado y la terapia consistió en resección local, epodil o seguirlos cuidadosamente. Ninguno de este grupo murió de cáncer documentado aunque el seguimiento no se extendió más allá de los 6 años.

Puesto que CIS puede no ser una entidad aislada, la terapia debe ser individualizada. El paciente con marcados síntomas irritativos y CIS multifocal debería ser probablemente considerado para un corto ensayo de quimioterapia intravesical con citología y endoscopía con múltiples biopsias en intervalos de 2 a 3 meses. Si no hay respuesta se indica la cistectomía. Esto también es sugerido por experiencias en la clínica Mayo. Hubo un 82 por ciento de recurrencia en 62 individuos inicialmente tratados solamente con resección o fulguración. 73 por ciento de este grupo desarrolló invasión, y 21 pacientes murieron de cáncer durante los cinco años. Recientemente un grupo de 12 pacientes fue tratado con thio-tepa y solamente uno desarrolló invasión. Los autores indicaron que este último grupo fue menos sintomático y el tratamiento posiblemente comenzó en un estadio temprano en la enfermedad. Indicaciones de fulguración seguida de thio-tepa son: un área relativamente pequeña involucrada, ausencia de complicación de la uretra prostática, cuello de la vejiga u orificios ureterales, síntomas mínimos o ausentes. Es obligatorio un control cuidadoso por citología, cistoscopia y biopsia seriada. Si la lesión no mejora y los síntomas siguen o empeoran, se sugiere la cistoprostatectomía.

Uretrectomía y resección de ureteres distales es sugerida por la alta incidencia de lesiones multifocales. No hay todavía suficientes datos sobre el uso de otros agentes, por ej.: mitomicina C, epodil, adriamicina para permitir una aseveración concerniente a ensayos de una o más de estas drogas antes de abandonar la terapia. Esfuerzos de búsqueda están concentrados en muchas áreas. La evidencia que favorece carcinógenos como agentes etiológicos en el cáncer de vejiga toma importancia primaria con la identificación de muchos de estos agentes y el conocimiento creciente del público de su riesgo: cigarrillos, bencidina, ciclamato. La quimioprevención con componentes capaces de alterar la diferenciación celular ha sido sugerida. Un estudio clínico se inició para evaluar ácido cis-retinoico en individuos con tumores frecuentes de vejiga. Son necesarios estudios seriados para evaluar agentes quimioterapéuticos sugeridos para quimioterapia intravesical. Agentes capaces de proveer respuestas completas y parciales con tumores medibles deberían ser tratados como profilácticos siguiendo la resección definitiva o fulguración de tumores superficiales.

*

IMPRESO EN MARZO DE 1980

*