

## QUIMIOTERAPIA ENDOCAVITARIA EN LOS TUMORES DE LA VEJIGA

Dr. Petrone, Eduardo G.\* - Dr. Rochman, Elías J.\*\* - Dr. De Marco, José M.\*\*\* - Dr. Romano, Hugo\*

### Conclusiones

- 1) La quimioterapia endocavitaria con T. T. es útil en la prevención de las recidivas de los tumores superficiales de la vejiga.  
*Los grados de Broders más avanzados aparecieron como más sensibles a esta terapia y los estadios de menor invasión parietal evidenciaron menor número de recidivas.*
- 2) Del grupo testigo (sin T. T.) presentaron recidivas de un 73 a un 80 % y estuvieron libres de ellas de un 20 a un 27 %.
- 3) De los pacientes tratados inicialmente con T. T. sólo un 33,33 % presentó recidivas mientras que un 66,66 % estuvo libre de ellas.
- 4) Se observaron complicaciones severas inherentes al tratamiento en un 4 % de los casos.
- 5) El seguimiento endoscópico, citológico y biopsico avala los beneficios de este método terapéutico debido a:
  - a) remisiones totales en la citología exfoliativa;
  - b) modificaciones estructurales citológicas imputables al tratamiento;
  - c) ausencia de cistitis residual y fibrosis de la pared secundarias;
  - d) visualización endoscópica directa de ausencia tumoral.

### Resumen

Se tomaron 65 pacientes portadores de tumores de vejiga superficiales, evaluándose clínicamente a todos ellos según un esquema predeterminado y tratados quirúrgicamente todos.

Quince se consideraron testigos y 50 ingresaron en el plan de quimioterapia endocavitaria con T. T. con el objeto de prevenir las recidivas.

Mientras que en el grupo testigo encontramos una recurrencia de un 73 a un 80 %, en los pacientes tratados con T. T. las recurrencias que registramos fueron de un 33,33 %, con un beneficio de un 57 %, aproximadamente.

Se menciona la baja incidencia de complicaciones (4 %), sobre todo en lo referente a la depresión hemática, en comparación con otros autores.

Se realizó una correlación endoscópica, citológica e histopatológica de los pacientes tratados.

Las ventajas y límites de este método y la puesta al día de los tumores de la vejiga completan este trabajo.

### Summary

Sixty-five patients suffering of superficial bladder tumours were chosen, all of them were evaluated clinically according to a predetermined scheme, they all received surgical treatment. Fifteen were considered controls and 50 entered into the chemotherapy intracavitary plan with the object of preventing relapses.

While in the testing group we found a recurrence of a 73 to 80 percent on the patients treated with T. T., the registered recurrence was 33 percent with a benefit of approximately 57 percent.

The low incidence of serious complications (4 %) is mentioned especially in what refers to hematic depression compared to the works of other authors.

A citological, histopathological and endoscopical correlation of the patients who underwent treatment was made.

The advantages and limits of this method and the putting up-to-date of the works on bladder tumours complete this study.

Los tumores de la vejiga constituyen el 30 % de las neoplasias malignas del aparato urogenital (Gilbert) y el 99 % de estos tumores vesicales son epiteliales. Según Janet, la causa de muerte por cáncer vesical es el 3 % del total de las muertes por cáncer.

En los Estados Unidos 10.000 personas mueren por año por esta afección y todos los años se diagnostican 20.000 casos nuevos.

La incidencia de estos tumores aumenta con la edad; en los Estados Unidos por cada 100.000 habitantes 10,5 % ocurre entre los 55 y 64 años de edad, 26,2 % entre los 65 y 74 años y el 49,4 % entre los 75 y 84 años.

La distribución de acuerdo con el sexo nos muestra una frecuencia mayor en el hombre que en la mujer (4-1).

\* Jefe de Unidad 16 -Urología- del Hospital Municipal General de Agudos "Dr. Pirovano"  
Docente Libre de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires  
Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Urología

\*\* Médico de Hospital de la Unidad 16 -Urología- del Hospital General de Agudos "Dr. Pirovano"  
Jefe de Trabajos Prácticos de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires  
Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Urología

\*\*\* Médico de Hospital de la Unidad 16 -Urología- del Hospital General de Agudos "Dr. Pirovano"  
Ayudante 1º de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires  
Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Urología

• Jefe de División de Patología del Hospital Municipal General de Agudos "Dr. Pirovano"  
Docente Autorizado de Patología de la Facultad de Medicina de la U. N. B. A.  
Premio Pagliere 1979.

## Teoría irritativa

La irritación por sustancias tóxicas ya fue descrita en el año 1895 por Rehn, que publica su observación sobre la mayor incidencia de tumores vesicales entre los trabajadores de la industria de la anilina. Este hecho fue luego observado por numerosos autores, siendo para Billard-Duchenne 43 veces y para Herbut 32 veces superior al resto de la población.

También puede verse una mayor frecuencia de estos tumores entre los trabajadores de la industria textil y del caucho.

Las sustancias inhaladas tienen, como elemento común en su composición, aminas cíclicas, elemento que también se halla en el alquitrán del tabaco.

El factor irritativo es el radical 2-aminofenol, que es suífo o glucuronizado en el hígado y luego concentrado y eliminado por el riñón. Al ponerse en contacto en la orina con las enzimas sulfatasa y glucuronidasa, el radical aminofenol es liberado como sustancia irritativa del urotelio.

Estas enzimas son secretadas por la mucosa vesical, encontrándose en elevada concentración en la orina de los portadores de tumores del urotelio.

Según Boyland, el triptófano, aminoácido constituido por radicales amino-cíclicos, si sufre una alteración en su metabolismo intermedio daría lugar a una eliminación anormal de carcinogénicos.

Como factor de irritación crónica mencionaremos la esquistosomiasis o bilharziosis, infección parasitaria producida por el *Schistosoma Haematobium*, muy difundido a lo largo del valle del Nilo en Egipto.

Las larvas de este parásito llegan a la vejiga por vía venosa, depositan sus huevos que atraviesan la mucosa vesical y luego son expulsados por la orina. La lesión vesical que producen es una granulomatosis crónica, provocada por la infiltración tisular. Estas lesiones pueden sufrir su transformación maligna en especial en los casos crónicos.

Ockuly encuentra 78 pacientes con cáncer de vejiga entre 393 enfermos por bilharziosis. Otras estadísticas afirman que 80 % de los pacientes con Ca. de vejiga, en Egipto, tienen antecedentes de esta parasitosis.

Carayon, Auphian y Blanc, en 1961, manifiestan que el "Bilharzioma" si bien histológicamente difiere de los tumores benignos de la vejiga deben ser resecaados por la posibilidad de su transformación neoplásica.

## Extrofia vesical

Esta malformación congénita, donde el epitelio vesical se halla expuesto a irritaciones, puede originar la aparición de epitelomas glandulares por metaplasia.

## Teoría viral

La existencia de un virus responsable de los tumores de urotelio comenzó a cobrar importancia al aislarse una sustancia o virus relacionado con el cáncer de células transicionales (C. C. T.) que produce alteraciones malignas en células de urotelio y en cultivos de tejidos. Las mejores evidencias recogidas hasta el presente sugieren que la malignización se relacionaría, de alguna manera, con la observación de partículas en las células de piezas quirúrgicas, en las células cultivadas y en los líquidos de cultivo de C. C. T.

Estas partículas tienen ciertas características en común con los virus oncogénos de ácido desoxirribonucleico (ADN) conocidos, pero no se sabe si las partículas asociadas con el C. C. T. en realidad son virus y, además, en caso que lo fueran, si desempeñan algún papel en la patogenia del C. C. T. humano (Fraley, Lange y Hakala).

## Inmunobiología

Los estudios de estos tumores se ven dificultados por desarrollarse casi exclusivamente en el hombre; es por esta razón que la investigación se orienta cada vez más hacia el estudio del tumor humano.

Para ello se ha trabajado para establecer líneas celulares a largo plazo, derivadas del C. C. T. Los resultados de estudios inmunobiológicos sugieren que las células de una de estas líneas, la 253 J, poseen antígenos C. C. T. asociados, hallándose en los sueros de pacientes con C. C. T. anticuerpos citotóxicos complemento-dependientes, orientados contra la célula 253 J. Por otra parte, en pacientes con C. C. T. los linfocitos citotóxicos para esta línea celular fueron más frecuentes que en los pacientes sin C. C. T.

Todas estas investigaciones tienden a aclarar la importancia de la respuesta inmune antitumoral en el ser humano y a encontrar una aplicación en la detección del cáncer y en la inmunoterapia.

## Anatomía patológica

Los tumores de la vejiga evolucionan con lentitud, tienen un origen multifocal con tendencia a la recidiva y pueden tener diversos grados de malignidad en un mismo individuo, en distintos períodos de su evolución. Es difícil establecer una neta separación entre la benignidad y la malignidad de estos tumores.

Boeminghaus refiere que "las transiciones histológicas desde el papiloma benigno a las formas con atipia celular de mostrable y los tumores vellosos malignos, son casi insensibles. La evolución en tal sentido es constante, pero los plazos de degeneración varían considerablemente de unos sujetos a otros. Todos los tumores epiteliales de la vejiga deben ser considerados potencialmente malignos y tratados en consecuencia, incluso cuando se demuestra su tectónica histológica inicialmente libre de atipias celulares debe contrastarse con una degeneración inmediata o tardía. Los papilomas, histológicamente benignos, poseen una tendencia recidivante muy marcada, lo que da a tales tumores una característica propia, que sin ser la malignidad histológica la hace muy análoga".

Debe destacarse en forma muy especial la tendencia multicéntrica de estos tumores, la que invalidaría, en la gran mayoría de los casos, la denominación de recidivas para aquellos que reaparecen en cualquier otra ubicación de la vejiga. Esta característica hace que resulte difícil para el anatomopatólogo valorar el potencial maligno de todo el epitelio vesical a partir del examen microscópico de una lesión papilífera superficial.

Estos conceptos deben tenerse en cuenta, pues el seguimiento de estos pacientes, a los que se les ha tratado un tumor epitelial no infiltrante, no nos proporciona una idea sobre la evolución de ese tumor, sino de la evolución de cualquier otra zona del epitelio vesical en el que se produce la recidiva; la misma puede ser una nueva manifestación de un urotelio anormal o bien, como puede suceder en algunos casos, una implantación de células del tumor tratado.

Dicho mecanismo de implantación explicaría la aparición de estos nuevos tumores en lugares no habituales, como ser la cúpula vesical, contrariamente a la localización en los casos no tratados, que en un amplio porcentaje se los encuentra en el trigono y las zonas periureterales.

De acuerdo con su aspecto macroscópico debemos describir la siguiente forma de tumores de la vejiga:

- *pediculados*, únicos o múltiples con pedículo delgado y finas arborizaciones; la mucosa que rodea a la base de implantación es de aspecto normal, sin signos de infiltración; pueden alcanzar un tamaño considerable o tapizar la totalidad de la vejiga;
- *sésiles*, con base de implantación ancha, con alteraciones de la mucosa periférica y signos de infiltración; pueden tomar el aspecto de un tumor sólido y presentar áreas de necrosis;
- *infiltrantes*, con desarrollo en superficie, signos de infiltración y alteración de la mucosa circundante; pueden presentarse desde un principio o corresponder a la evolución de un tumor papilomatoso.

Histológicamente el epiteloma papilífero se presenta como una evaginación del epitelio vesical normal que en su crecimiento y posterior ramificación arrastra el correspondiente

eje conjuntivo-vascular. La pérdida de la arquitectura normal del epitelio se traduce por un aumento irregular del espesor y la aparición de elementos celulares atípicos que se tendrán en cuenta para la determinación del grado de malignidad.

Brodens distingue los siguientes grados:

Grado I: 0 a 25 % de células atípicas.

Grado II: 25 a 50 % de células atípicas.

Grado III: 50 a 75 % de células atípicas.

Grado IV: 75 a 100 % de células atípicas.

Franksson considera como elemento de clasificación el porcentaje de atipia celular e incluye el estado de la membrana basal, dividiéndolos en *infiltrantes* y *no infiltrantes*, según que el proceso haya sobrepasado o no dicha membrana.

La clasificación de Jewell-Strong, modificada por Marshall, está basada en el grado de infiltración tumoral; los estadios son:

Estadio 0: localización en la mucosa (ca. *in situ*).

Estadio A: localización en la submucosa.

Estadio B<sub>1</sub>: localización en la muscular superficial.

Estadio B<sub>2</sub>: localización en la muscular profunda.

Estadio C: localización perivesical.

Estadio D<sub>1</sub>: invasión y fijación pélvica del tumor.

Estadio D<sub>2</sub>: metástasis a distancia.

Para unificar las clasificaciones la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) utiliza el sistema T. N. M. de la siguiente forma:

Estadio T<sub>0</sub>: carcinoma *in situ*; localización mucosa.

Estadio T<sub>1</sub>: localización submucosa.

Estadio T<sub>2</sub>: localización en la muscular superficial.

Estadio T<sub>3</sub>: localización en la muscular profunda hasta la perivejiga.

Estadio T<sub>4</sub>: fijación pélvica o invasión de órganos adyacentes.

Estadio N: metástasis ganglionares.

Estadio M: metástasis a distancia.

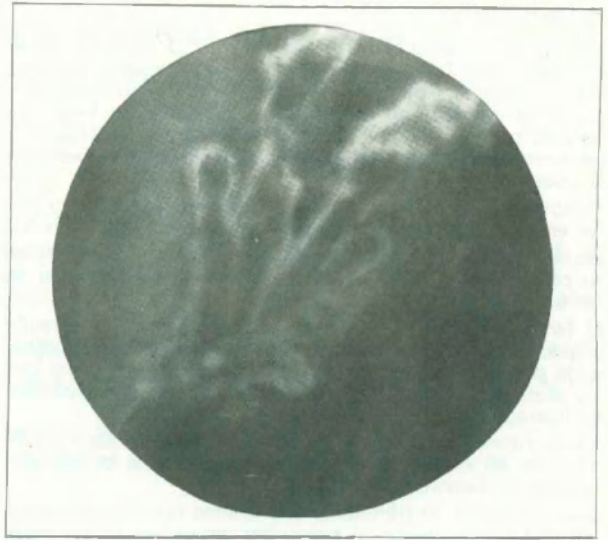


Figura 2. Imagen endoscópica de pólipo vesical. Pedículo largo y fino.

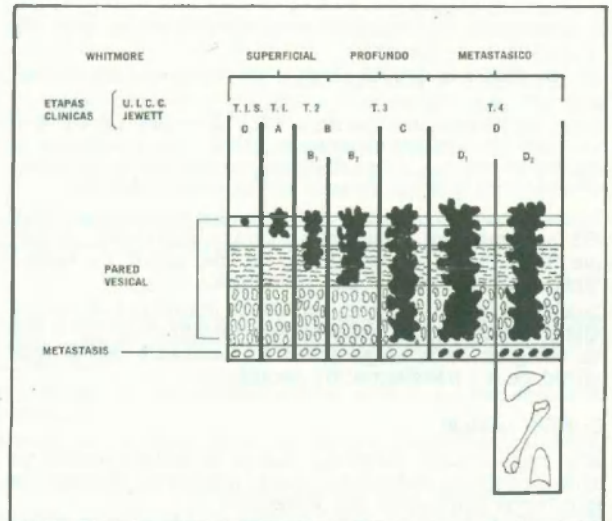


Gráfico 1

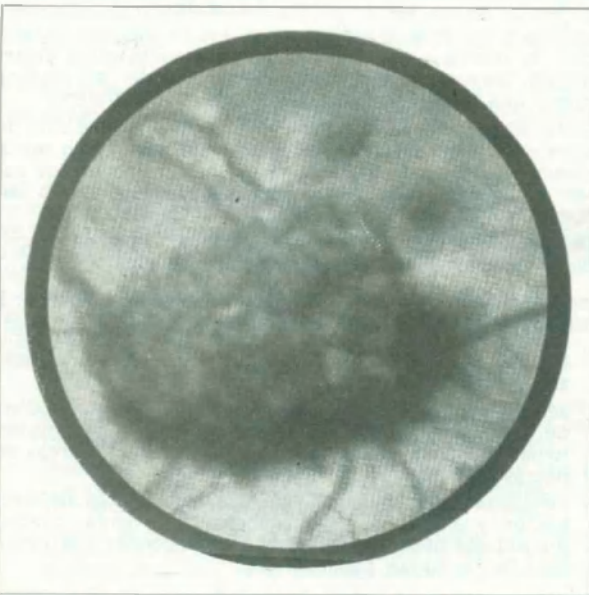


Figura 1. Imagen endoscópica de pólipo vesical. Pedículo corto y grueso.

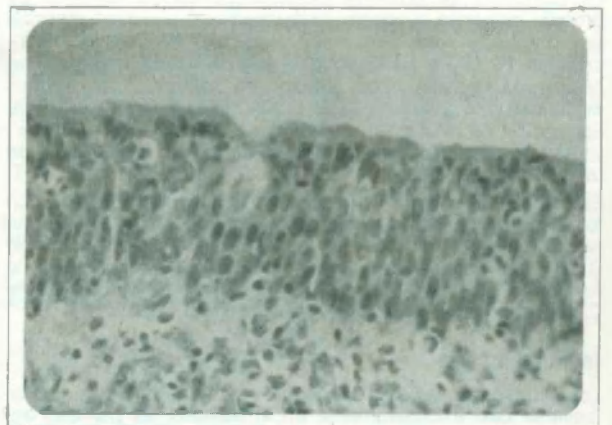


Figura 3. Carcinoma *in situ* de mucosa vesical. Grado I.

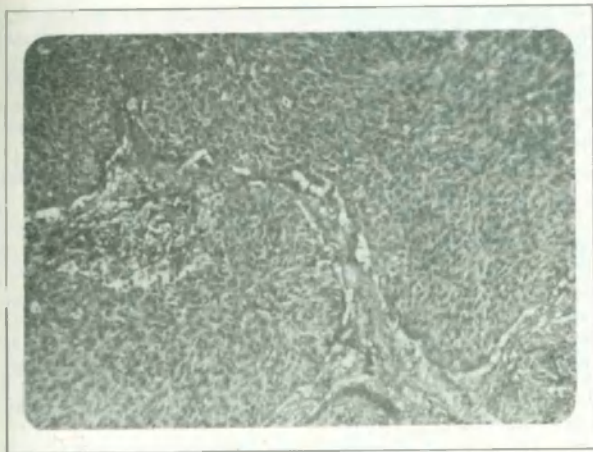


Figura 4. Corte histológico de C. C. T. H-E. 100 X. Estadio B<sub>1</sub>. Grado II.



Figura 7. C. C. T. Estadio A.

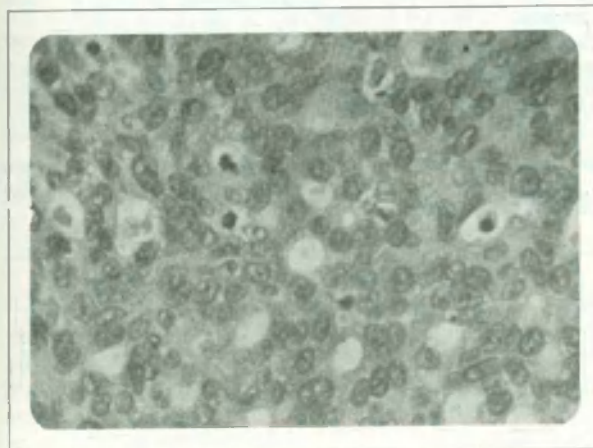


Figura 5. Corte histológico de C. C. T. H-E 450 X. Grado III.

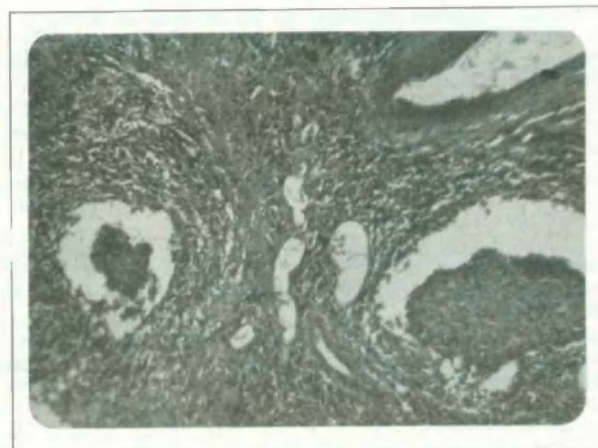


Figura 8. Corte histológico de C. C. T. H-E 100 X. Estadio D<sub>1</sub> con émbolos neoplásicos linfáticos.

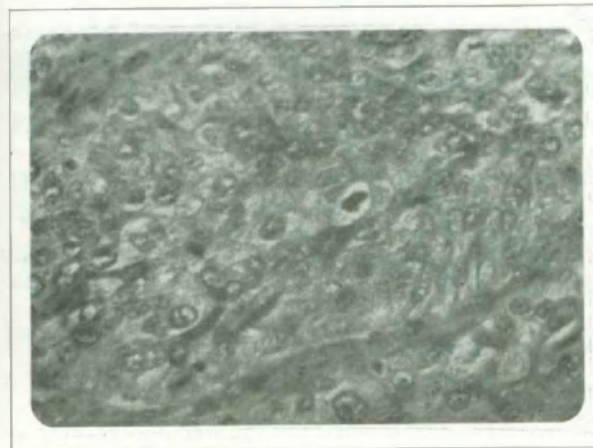


Figura 6. Corte histológico de C. C. T. H-E 450 X. Grado IV.

El encasillamiento dentro de los diferentes estadios se realiza en base a los siguientes estudios:

- la exploración radiográfica;
- la endoscopia con palpación bimanual bajo anestesia;
- la biopsia endoscópica;
- el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria.

### Sintomatología

El síntoma principal de los tumores de la vejiga es la *hematuria*; se presenta en el 90 % de los casos, macro o microscópicamente.

Por lo general es el único signo en los tumores pequeños. Cuando el tumor es infiltrante o de gran tamaño se agregan síntomas de cistitis (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, ardor miccional, incontinencia de urgencia).

La infiltración en la región trigonal puede llegar a producir una ectasia en la vía urinaria alta y en casos avanzados anular la función renal uni o bilateralmente.

De lo expuesto se deduce que el arma más eficaz para realizar el diagnóstico precoz es el estudio exhaustivo de todo paciente con hematuria con o sin síntomas agregados, especialmente en el hombre por encima de los 40 años.

### Diagnóstico

Se efectúa por medio de un trípede basado en:

- examen clínico: palpación hipogástrica, tacto rectal o vaginal;
- examen radiográfico: alteraciones del contorno vesical con imágenes lacunares y las alteraciones obstructivas a nivel del uréter inferior;
- examen endoscópico: visualización directa del tumor y su aspecto macroscópico.

## Tratamiento

Siguiendo una metódica evaluación del paciente por 2 miembros del equipo encasillamos al tumor de acuerdo con el grado y estadio siguiendo la recomendación de importantes grupos de trabajo para así obtener resultados terapéuticos estadísticamente comparables.

Esquemáticamente el tratamiento es:

**Tumores no infiltrantes o superficiales:** si el tamaño, ubicación y número lo permiten se realiza la endorresección y/o la electrocoagulación endoscópica. Si sobrepasa las posibilidades de la cirugía endoscópica se resuelve a cielo abierto con una cistectomía parcial submucosa o cistectomía parcial de todo el espesor de pared.

**Tumores infiltrantes o profundos:** cistectomía parcial con resección de 2 cm de tejido sano o cistectomía total con derivación urinaria (vejiga ileal).

Si el tumor invade el tejido pelviano se realiza una terapia paliativa con cobaltoterapia y/o quimioterapia por vía sistémica.

## Introducción

El origen multifocal (Melikow) de los tumores de la vejiga y la tendencia a la recidiva hacen necesaria una terapéutica efectiva poco agresiva con un bajo índice de morbimortalidad para el enfermo.

Por ello nos fijamos un objetivo: *la prevención de las recidivas de los tumores vesicales superficiales, mejorando así el pronóstico, la sobrevida y el confort del paciente.*

Es importante recalcar la referencia a la superficialidad del tumor (estadio), porque los profundos escapan a las intenciones de este trabajo.

El porcentaje de recurrencia de los tumores papilíferos oscila de un 70 a un 75 %. De este grupo, el 65 % ocurre dentro del primer año, un 20 % al segundo año y un 10 % del segundo al quinto año.

Nosotros, utilizando la quimioterapia endocavitaria (trietilfosforamida), hemos reducido la recurrencia a un 33,33 %, es decir que el beneficio real es de un 60 %, aproximadamente.

La vía endocavitaria para el tratamiento de los tumores de vejiga fue comunicada por primera vez en 1948 por Semple, y luego, en 1950, por Dukworth; ambos utilizaron podofilina.

En 1961, Jones y Swinney utilizan Thio-Tepa (T. T.) como terapéutica para los tumores vesicales.

Veenema y col., en 1962, publican su experiencia terapéutica y en 1964 la evaluación al cabo de 3 años con el uso de T. T.

Esquivel y col., en 1965, asocian al T. T. el 5-fluoracilo y la actinomicina. D. Harvo y col., en 1975, publican su experiencia asociando al T. T. la urokinasa para lograr mayor difusión de la droga.

Es Wescott, en 1966, y nuevamente Veenema y col., en 1969, que utilizan el T. T. como *profilaxis de las recidivas* en los tumores de bajo estadio.

*Estos dos trabajos son los que inspiraron nuestra investigación, que comenzó en el año 1971 y en forma sistematizada a partir de 1973.*

En nuestro país, sólo el trabajo de Mocellini Iturralde y col., publicado en 1970, refiere el uso del T. T. intraluminal con fines terapéuticos.

Mencionaremos, finalmente, las publicaciones de los últimos años usándose otros productos: Epodyl (Riddle, 1973), Mitomycin-C (Mishina, 1975), B. C. G. (Morales, 1976) y Doxorubicin (Bauks, 1977).

## Farmacología

La *trietileno-tio-fosforamida*, T. T., es un polvo blanco, soluble en agua, inodoro, cuyo nombre comercial en nuestro país es: Thio-Tepa u Onco-Tepal.

Su acción es antiblastica, perteneciente al grupo de alquilantes derivados de la etilenimina.

Las sustancias alquilantes son aquellas que sufren cambios químicos generando iones que se unen con sustancias nucleoproteicas de gran importancia biológica, ya que interfiere el mecanismo de crecimiento, diferenciación y mitosis de las células.

Comenzó a usarse en clínica en 1953, en linfomas, cáncer de ovario, de mama y cavidades serosas.

En Urología se lo usó en cáncer de vejiga por vía sistémica y por vía endocavitaria desde 1961.

El principio de citotoxicidad intravesical se basa en la absorción diferencial entre el epitelio normal y el patológico, siendo este último mucho más absorbente (Bruce, 1967).

Yeates, en 1960, trabajando con sulfamidas determinó que las sustancias introducidas en la vejiga, con un peso molecular mayor de 200, no se absorben, mientras que las que están por debajo de ese tamaño se difunden de acuerdo con el gradiente de concentración entre la sangre y la orina, actuando la mucosa vesical como membrana semipermeable (Maluf, 1953).

El T. T. tiene un peso molecular de 189, absorbiéndose al cabo de 3 horas  $\pm$  un 30 % (Jones y Swinney).

Lunglmayr y Czech realizaron un estudio de la absorción del T. T. en 31 pacientes con epitelio sano y patológico (véase cuadro).

De estos 31 pacientes:

23 casos con tumores papilares no infiltrantes;

6 casos con vejiga normal;

2 casos luego de la electrocoagulación;

en todos los casos instiló 60 mg de T. T. diluidos en agua y obtuvo muestras de sangre hasta 5 horas. Los resultados pueden observarse en el cuadro.

Vejiga con:	Absorción en mg/%	
Epitelio normal	11 mg	19 %
Cistitis	47 mg	78 %
Tumores pequeños	23 mg	38 %
Tumores grandes	38 mg	63 %
Electrocoagulación	54 mg	91 %
Papilomatosis diseminada	58 mg	97 %

Riddle y Wallace, en su trabajo publicado en el British Journal of Urology en 1971, consideran que un agente ideal para la instilación endocavitaria será aquel que reúna las siguientes características:

- mínimos efectos tóxicos sistémicos;
- mínima reacción vesical local;
- simplicidad del tratamiento;
- simplicidad en la administración;
- respuesta terapéutica satisfactoria;
- repetir el tratamiento las veces necesarias;
- que no dañe al epitelio sano.

De acuerdo con nuestra experiencia con T. T. esta droga se ajusta bastante a este esquema.

## Plan terapéutico

Comenzamos utilizando Thio-Tepa 60 mg disueltos en 60 cm<sup>3</sup> de agua destilada o solución fisiológica, pero luego, por razones de menor costo y fácil adquisición del medicamento, continuamos con Onco-Tepal, cuyas ampollas por caja traen 50 mg que diluimos en 50 cm<sup>3</sup> de agua; de esta forma realizamos la mayoría de los casos de esta experiencia.

La instilación de la dosis mencionada se efectúa preferentemente a través de la uretra, o en los casos que existe una hipertonia esfinteriana, se realiza por cateterismo uretral;

previamente el paciente debe evacuar su vejiga; la solución permanecerá en la vejiga durante 2 horas mientras el paciente en posición acostada rota cada ½ hora sobre sí mismo (decúbito ventral, dorsal, costado derecho e izquierdo, respectivamente) para que la medicación entre en contacto con toda la superficie de la mucosa vesical.

Las instilaciones se realizan una vez por semana durante 6 semanas, que comprende la 1ª serie, para continuar luego con una aplicación mensual en forma ininterrumpida mientras no se presenten recidivas.

Si durante los controles endoscópicos se presenta una recidiva, se procede a la remoción del pólipo y luego de un intervalo de 6 semanas se reinicia la serie como la primera vez.

Este proceder reduce las posibilidades de absorción porque durante el intervalo se produce la cicatrización y epitelización del lecho cruento.

Nosotros no utilizamos el T. T. como medio terapéutico por sí solo, sino como complemento para evitar recidivas.

Antes de cada instilación realizamos hemogramas de control.

Este trabajo de investigación clínica comenzó hace 7 años con un promedio de seguimiento de 5,5 años, con pacientes provenientes, en un 86 %, del Hospital Pirovano, cuyo número total asciende a 65 enfermos.

Durante este período se efectuaron 851 endoscopias con un total de 211 intervenciones quirúrgicas, 45 a cielo abierto y 166 por vía endoscópica (154 electrocoagulaciones y 12 resecciones endoscópicas).

En resumen diremos que:

Las ventajas que ofrece este método terapéutico consisten en:

- 1) Disminución de las recidivas:
  - a) mejorando el pronóstico del tumor;
  - b) mejorando el confort del enfermo por la baja morbilidad del método terapéutico.
- 2) Bajo costo:
  - a) del medicamento;
  - b) es ambulatorio (no requiere internación);
  - c) tiempo utilizado breve (2 horas).
- 3) Fácil obtención del T. T.
- 4) Fácil administración (por uretra con o sin sonda).
- 5) Pocos controles (hemogramas).
- 6) No es un tratamiento agresivo.
- 7) Hay participación activa del paciente.
- 8) Está al alcance de todo urólogo, en cualquier lugar donde ejerza.
- 9) No es incompatible con otros tratamientos.
- 10) Poca incidencia de reacciones secundarias.

Mencionaremos a continuación los límites del uso del T. T. local:

- 1) No es curativo.
- 2) No es efectivo en el 100 % de los casos.
- 3) Requiere la colaboración y la constancia del enfermo en el seguimiento.
- 4) No evita el control endoscópico periódico.
- 5) Existe la posibilidad de reacciones secundarias:
  - a) infecciones;
  - b) hematurias;
  - c) depresión hemática por absorción del medicamento.

## Material y método

Los 65 pacientes en estudio se dividieron en 3 grupos:

1er. grupo: 15 pacientes, testigos puros, que fueron tratados por medios quirúrgicos (a cielo abierto o endoscópicos) y que no recibieron T. T.

2do. grupo: 26 pacientes, tratados durante un tiempo como el grupo testigo y luego con T. T. endocavitaria.

3er. grupo: 24 pacientes; luego de la primera intervención quirúrgica comienzan con T. T. endocavitaria a las 6 semanas.

Las edades oscilaron entre 38 y 84 años (cuadro 1).

CUADRO 1

Edades	Con tratamiento	Testigos
31-40 años	3 (6 %)	0
41-50 años	7 (14 %)	1 (6,66 %)
51-60 años	17 (34 %)	6 (40 %)
61-70 años	17 (34 %)	7 (46,66 %)
71-80 años	6 (12 %)	1 (6,66 %)

La distribución de acuerdo con el sexo muestra un neto predominio del masculino sobre el femenino; relación 9:1 (cuadro 2).

CUADRO 2

Sexo	Con tratamiento	Testigos
Masculino	46 (92 %)	14 (93,34 %)
Femenino	4 (8 %)	1 (6,66 %)

Semiológicamente, la hematuria fue el signo que caracterizó a casi todos (cuadro 3) y en ocasiones asociado con otras patologías (cuadro 4).

CUADRO 3

Signos y síntomas	Con tratamiento	Testigos
Hematuria macroscópica	49	15
Hematuria microscópica	1	0
Otros	2	4

CUADRO 4

Patología asociada	Con tratamiento	Testigos
Diabéticos	3	0
Gotosos	1	0
Quiste renal	2	0
Cardíacos	3	1
Estrechez uretral	1	0
Asmáticos	1	0
Prostáticos	4	2
Esclerosis de cuello	1	0
Totales	16 (32 %)	3 (20 %)

Respecto de los exámenes complementarios realizados nos referiremos sólo a la radiología por ser la más significativa (cuadro 5).

CUADRO 5

Radiografía	Con tratamiento	Testigos
Urograma:		
sin signos .....	39 (78 %)	11 (73,33 %)
con signos .....	11 (22 %)	4 (26,67 %)

Del total de pacientes sólo en 15 (23 %) pudieron apreciarse signos radiológicos evidentes en el cistograma, mientras que en los 50 restantes (76 %) no había evidencias del tumor.

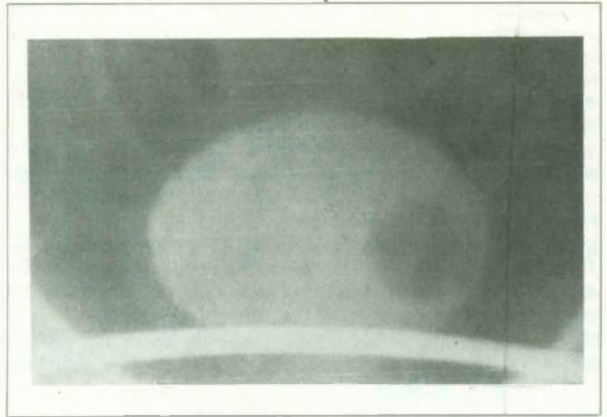


Figura 9. Cistograma con imagen lacunar.

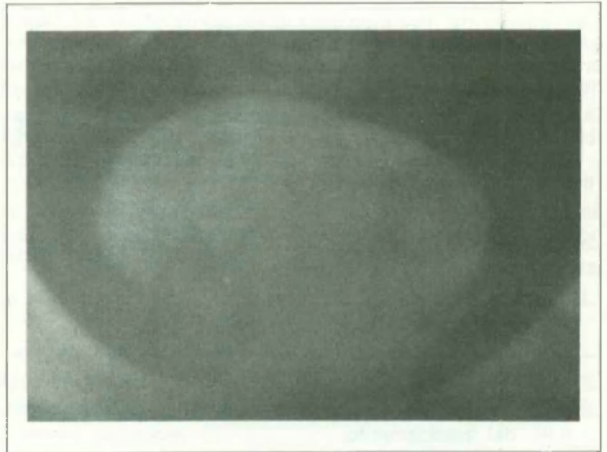


Figura 10. Cistograma normal (endoscopia: pólipo vesical).

CONCENTRACION EN PLASMA DE T.T.

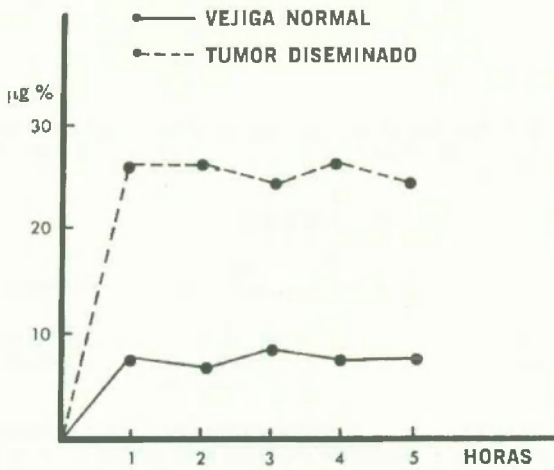
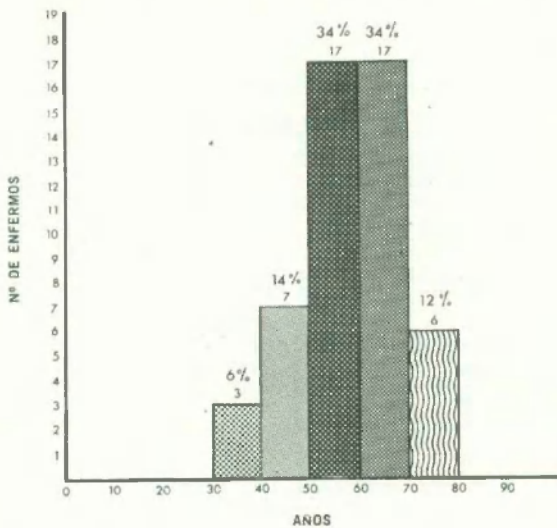


Gráfico 2

PACIENTES CON TRATAMIENTO: 50



EDADES

TESTIGOS: 15

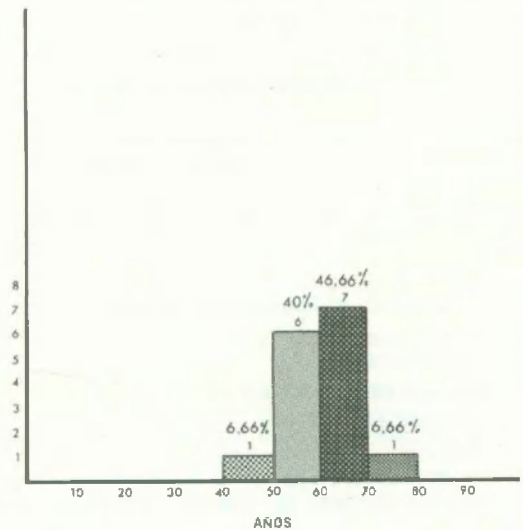


Gráfico 3

11 VITAMINAS EN ELEVADA CONCENTRACION 5 MINERALES 5 OLIGOELEMENTOS



EMBARAZO - SENECTUD - DEPORTES - ESFUERZOS FISICOS Y MENTALES

# SUPRADYN

1 GRAGEA POR DIA - FRASCO CON 30 GRAGEAS  
1 MES DE TRATAMIENTO





# 'Cal-C-Vita' Flúor

ROCHE

MODERNA CALCITERAPIA ORAL  
CON PROTECCION DENTARIA



**FLUOR**

**VITAMINA C**

**VITAMINA B<sub>6</sub>**

Comprimidos efervescentes

**CALCIO**

**VITAMINA D**

**ACIDO CITRICO**

tubo con 10

El estudio endoscópico (uretrrocistoscopia) fue positivo en el 100 % (cuadro 6).

La localización primitiva de la neoformación puede verse en el cuadro 7; en él se puede determinar la prevalencia de las caras laterales de la vejiga sobre otras zonas.

CUADRO 6

Hallazgos endoscópicos	Con tratamiento	Testigos
Pólipos únicos	44 (88 %)	12 (80 %)
Pólipos múltiples	6 (12 %)	3 (20 %)

CUADRO 7

Localización primitiva	Con tratamiento	Testigos
Cúpula	0	0
Cara lateral derecha	23 (46 %)	8 (53,33 %)
Cara lateral izquierda	28 (56 %)	5 (33,33 %)
Trígono	1 (2 %)	1 (6,66 %)
Cuello	2 (4 %)	3 (20 %)
Cara posterior	2 (4 %)	1 (6,66 %)

La visión endoscópica nos permite apreciar las características macroscópicas (tamaño, pedículo, movilidad, mucosa circundante) (cuadro 8), pero es la biopsia endoscópica la que será reveladora del grado y estadio (cuadro 9).

Microscópicamente todos los tumores de nuestra serie eran: carcinomas a células transicionales papilíferos.

CUADRO 8

Aspecto macroscópico (endoscópico)	Con tratamiento	Testigos
Pedículo fino	37 (74 %)	9 (60 %)
Pedículo grueso	13 (26 %)	6 (40 %)

CUADRO 9  
Anatomía patológica

Grados	Con tratamiento	Testigos
I	9 (18 %)	1 (5 %)
II	35 (70 %)	12 (80 %)
III	6 (12 %)	2 (10 %)
IV	0	1 (5 %)

Estadio	Con tratamiento	Testigos
O --- T <sub>0</sub>	0	0
A --- T <sub>1</sub>	31 (62 %)	9 (60 %)
B <sub>1</sub> --- T <sub>2</sub>	18 (36 %)	5 (33,33 %)
B <sub>2</sub> --- T <sub>3</sub>	1 (2 %)	1 (6,67 %)
C --- T <sub>4</sub>	0	0
D <sub>1</sub> --- TN	0	0
D <sub>2</sub> --- TM	0	0

Nota: Los guiones (---) separan los tumores superficiales de los profundos.

Si relacionamos el aspecto endoscópico de los pólipos con el estadio, observamos que 19 pedículos eran gruesos pero 25 llegaban a la capa muscular, de los cuales 23 eran superficiales y 2 profundos.

Con el diagnóstico y la evaluación de los enfermos todos fueron tratados quirúrgicamente (a cielo abierto o endoscópicamente) ingresando cada grupo en el plan determinando (cuadro 10).

CUADRO 10

Tratamientos previos	Con tratamiento	Testigos
Cirugía abierta	31	6
Cistectomía submucosa	25	4
Cistectomía parcial	6	2
Reimplante ureteral	2	1
Diverticulectomía	1	—
Plástica Y-V de cuello	1	—
Adenomectomía	1	—
Cirugía endoscópica	88	9
Electrocoagulaciones	84	9
Resección endoscópica	4	0

En ningún caso usamos T.T. local como única terapéutica; en 1 enfermo (caso n° 49) con pólipos múltiples se efectuó en una sesión resección endoscópica que fue incompleta respecto de 2 pólipos. A las 6 semanas comenzó la serie con T.T. y al controlarse endoscópicamente a los 3 meses no había evidencias del tumor.

El seguimiento evolutivo se hizo con controles endoscópicos cada 3, 4, 5 a 6 meses, según los casos (promedio 4,5 meses).

Cuando se presentaron recidivas tumorales fueron tratadas antes de comenzar nuevamente con el T.T.

En el cuadro 11 pueden observarse los tratamientos posteriores y la evolución en los gráficos 4, 5, 6.

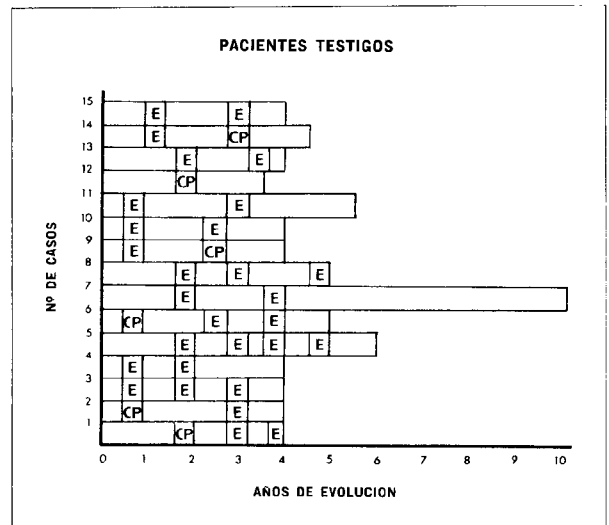


Gráfico 4

PACIENTES SIN T.T. QUE LUEGO INGRESAN AL PLAN

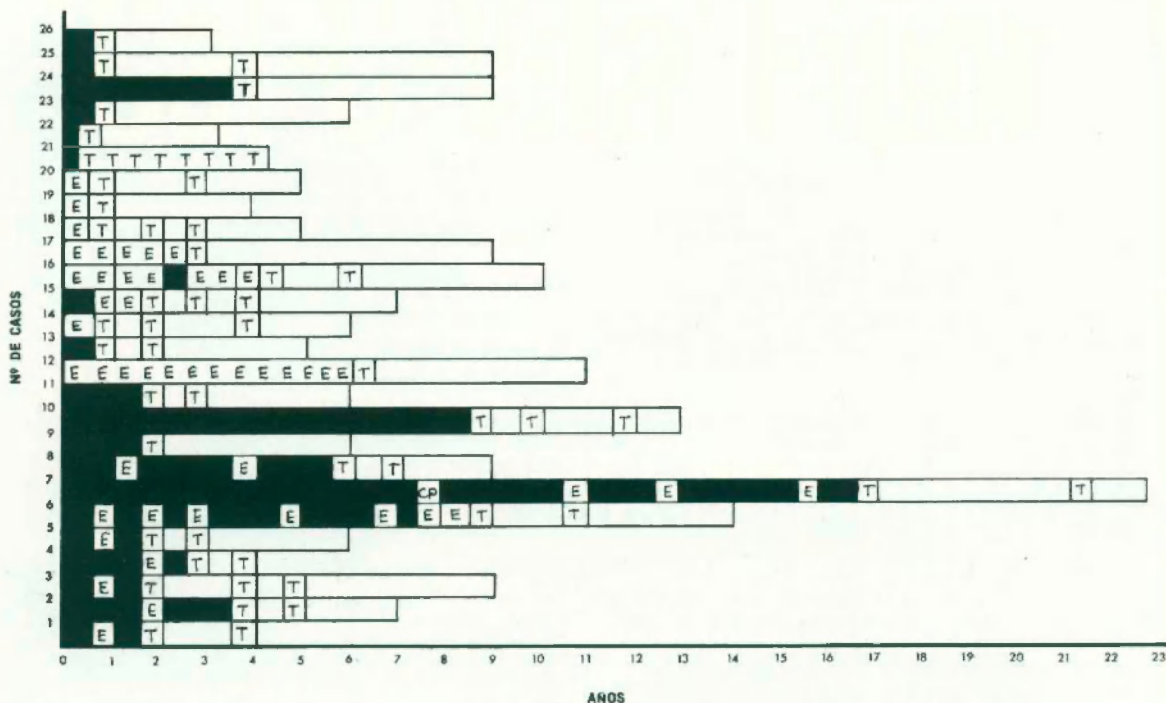


Gráfico 5

PACIENTES OPERADOS (ENDOSCÓPICOS - C. ABIERTO):  
QUE LUEGO DE 6 SEMANAS COMIENZAN CON T.T.

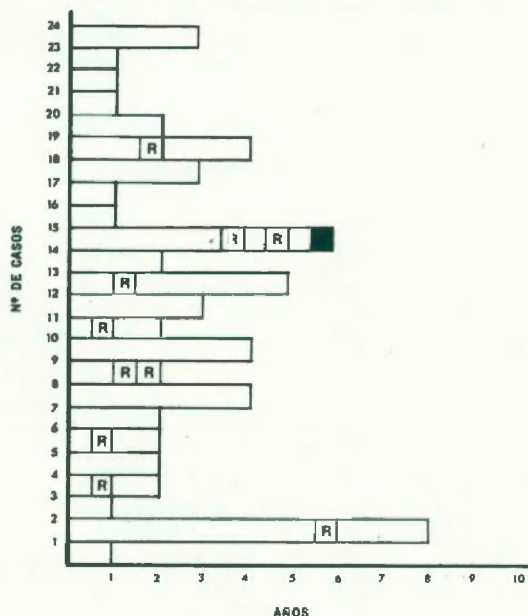


Gráfico 6

CUADRO 11

Tratamientos posteriores	Con tratamiento	Test/gos
Cirugía abierta	1	6
Cistectomía submucosa	0	2
Cistectomía parcial	1	4
Cirugía endoscópica	40	29
Electrocoagulación	37	24
Resección endoscópica	3	5

De los pacientes tratados con T. T. se tomó un grupo de 15 pacientes realizándose estudios de citología exfoliativa seriada obteniéndose un total de 73 tomas antes, durante y después de la instilación y cuyos resultados pueden observarse en los cuadros respectivos (12, 13, 14).

CUADRO 12

Número de tomas efectuadas por caso

1 toma en 2 casos =	2
3 tomas en 1 caso =	3
4 tomas en 1 caso =	4
5 tomas en 6 casos =	30
6 tomas en 3 casos =	18
8 tomas en 2 casos =	16

TOTAL = 73

CUADRO 13  
Resultados de las muestras

Clase I	48 (65,75 %)
Clase II	14 (19,17 %)
Clase III	3 (4,10 %)
Clase IV	8 (10,95 %)
<b>Total de muestras</b>	
Negativas	65 (89,04 %)
Positivas	8 (10,96 %)
<b>Total de casos</b>	
Negativos	10 (67,3 %)
Positivos	5 (32,6 %)

Los exámenes fueron efectuados con orina obtenida por micción espontánea matinal, centrifugada 20 minutos a 3.000 rpm, realizándose con el sedimento extendidos. Los mismos fueron secados antes de proceder a la fijación en alcohol o alcohol-éter y su coloración según Papanicolaou. Los elementos celulares encontrados en los extendidos fueron:

- 1) Células transiciones normales, corresponden a clase I de Papanicolaou.
- 2) Células planas sin alteraciones, de sectores de la uretra, corresponden igualmente a clase I.
- 3) Células transicionales con alteraciones, correspondientes a la clase II:
  - a) células aisladas, de núcleo ovoide, con mediana densidad cromatínica, cromocentros gruesos u homogeneización difusa de la cromatina nuclear; citoplasma escaso con basofilia o seudoeosinofilia leves;
  - b) células transicionales de forma ovoide, a las que se agregan una o más puntas o angulosidades, núcleos condensados y variable seudoeosinofilia;
  - c) células fusiformes, tipo fibra, con bastante citoplasma, núcleo pequeño con leves anomalías;
  - d) células con colas, constituidas por citoplasma, relación núcleo-plasmática conservada y núcleos de tipo hiperromático aumentados de tamaño;
  - e) células binucleadas, con núcleos de regular tamaño, cromatina de mayor densidad y citoplasma basófilo;
  - f) colgajos celulares con elementos de forma angulosa, articulados, como provenientes de zonas de metaplasia semimadura, del cuello uterino, con basofilia o seudoeosinofilia y núcleos de cromatina densa;
  - g) células de núcleos grandes, desleídos, imposibles de diagnosticar, salvo en coincidencia con otras células conservadas;
  - h) núcleos desnudos de citólisis.
- 4) Células con alteraciones intermedias, que representan dudas de significación, sea por sus características estructurales o por su escaso número. Corresponden a la clase III de Papanicolaou.

- 5) Células con francos caracteres estructurales de atipia; clase IV:
  - a) numerosas anomalías nucleares, similares a extendidos con otras células neoplásicas en otros materiales. Células con uno o más núcleos, presentando anomalías importantes de forma o estructura cromática y mitosis patológicas. Alteraciones de la relación núcleo-plasmática significativas y modificaciones de la afinidad tintorial citoplasmática, desde la basofilia intensa hasta la pseudoacidofilia;
  - b) células bizarras, con macronúcleos atípicos y formas en renacuajos con colas largas o irregulares;
  - c) células atípicas con eritrofagocitosis;
  - d) colgajos celulares atípicos, a veces insinuando estructuras papilares; todos los elementos de este grupo corresponden a células transicionales atípicas, tal el único tipo histológico de los casos estudiados por citología.
- 6) Histiocitos.
- 7) Hematíes, conservados o con hemólisis, en pocos casos.
- 8) Elementos inflamatorios de exudados: leucocitos aislados, con o sin picnosis, aislados o reunidos en compactos acúmulos de picocitos. Linfocitos.
- 9) Flora cocoide, bacilar o mixta.
- 10) Cristales.

En 7 pacientes, libres de recidivas durante 2 años y que recibían el T. T. mensualmente se hicieron tomas biópsicas (3 en cada enfermo) al azar de la mucosa, sin alteraciones endoscópicas para detectar:

- A) alteraciones del epitelio vesical por el uso crónico del T. T.;
- B) alteraciones o atipias del epitelio no detectables por la endoscopia o carcinoma *in situ*.

Todos estos casos tenían el diagnóstico de lesión neoplásica con grado y estadio desde el comienzo de la enfermedad. Las biopsias fueron fijadas en formol al 10 %, incluidas en parafina y los cortes coloreados en técnica de rutina con hematoxilina-eosina y además PAS, azul alcian, van Gieson y reticulina.

En el estudio histológico pudo apreciarse:

- a) mucosa con edema, congestión y moderada inflamación y escasos indicios de colagenización de la pared vesical;
- b) tumefacción hidrópica del epitelio vesical, especialmente en la capa profunda; negativo para la técnica del PAS;
- c) numerosas anomalías del epitelio transicional, con células grandes dispuestas en una o tres capas de forma poliédrica, con puntas tocándose entre sí, núcleos de mayor tamaño con leve hiperromasia;
- d) elementos inflamatorios y fibrosis muy escasa.

Las orinas procesadas según técnica detallada previamente, presentaban en general una aceptable cantidad de material, siendo satisfactoria la conservación de los elementos celulares exfoliados.

En uno de los casos se apreciaron numerosos elementos celulares aislados y en colgajo, con intenso pleomorfismo y con inmejorable conservación de los caracteres celulares. Los resultados de la citología y de las biopsias se discutirán más adelante.

**Correlación entre el grado de Broders para la atipia del carcinoma transicional en la biopsia, con la aparición de células neoplásicas en los extendidos urinarios**

Grado I de Broders	2 casos	– PAP. IV	2 casos = 100 % +
Grado II de Broders	10 casos	– PAP. IV	3 casos = 30 % +
Grado III de Broders	2 casos	– PAP. IV	0 caso = 0 % +
Sin consignar	1 caso		

**Correlación del estadio determinado por la biopsia según la clasificación de Jewett**

Estadio A .....	9 casos - PAP. IV .....	3 casos = 33 % +
Estadio B <sub>1</sub> .....	5 casos - PAP. IV .....	2 casos = 40 % +

**CUADRO 14**

**Correlación entre la histopatología previa y la citología exfoliativa**

<i>Biopsia:</i>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Caso Nº .....		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Grado (Broders) .....		2	2	2	?	2	2	2	3	2	1	2	1	2	3	2
Estadio (Jewett) .....		A	B <sub>1</sub>	A	?	A	A	A	B <sub>1</sub>	A	B <sub>1</sub>	A	A	B <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	A
<i>Citología:</i>																
Toma nº 1 .....		IV	II	—	—	II	—	—	—	II	II	—	—	—	II	IV
Toma nº 2 .....		—	—	—	—	—	—	III	—	—	—	—	IV	—	II	IV
Toma nº 3 .....		—	II	—	—	—	—	II	—	II	IV	—	—	III	—	IV
Toma nº 4 .....		III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	IV	—	II
Toma nº 5 .....		II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	II	—	IV	—	—
Toma nº 6 .....		—	—	—	—	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Toma nº 7 .....		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Toma nº 8 .....		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

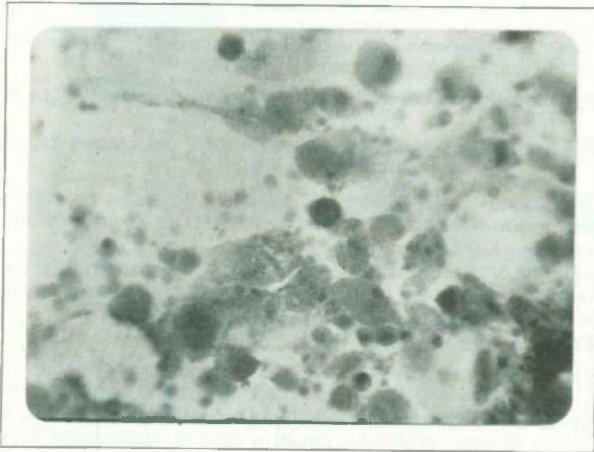


Figura 11. PAP. Extendido de elementos celulares con importante pleomorfismo y eritrofagocitosis.

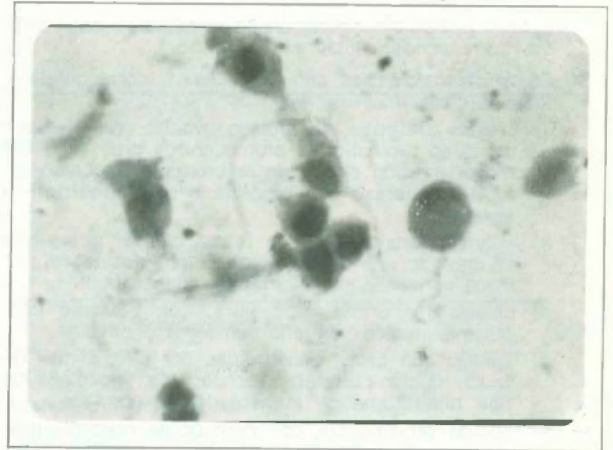


Figura 13. PAP. Células transicionales aisladas y agrupadas atípicas, algunas con largas colas.

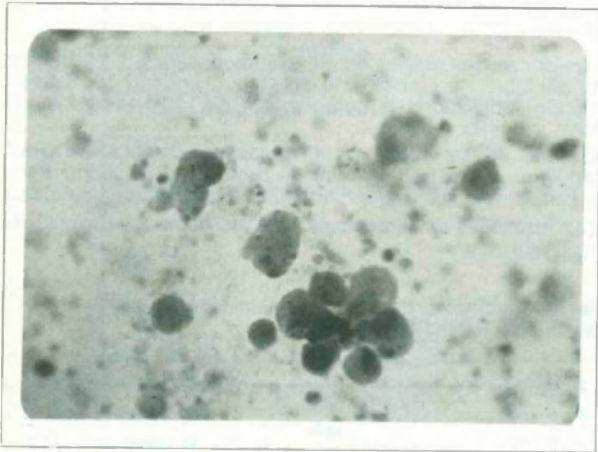


Figura 12. PAP. Colgajo de células transicionales aisladas y agrupadas con atipias; fondo hemorrágico.

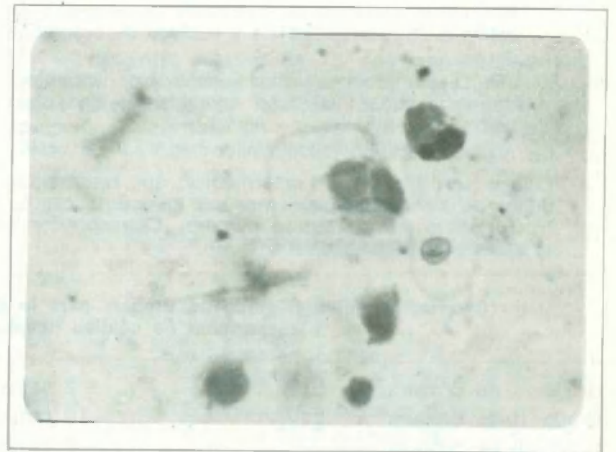


Figura 14. PAP. Células transicionales atípicas binucleadas.

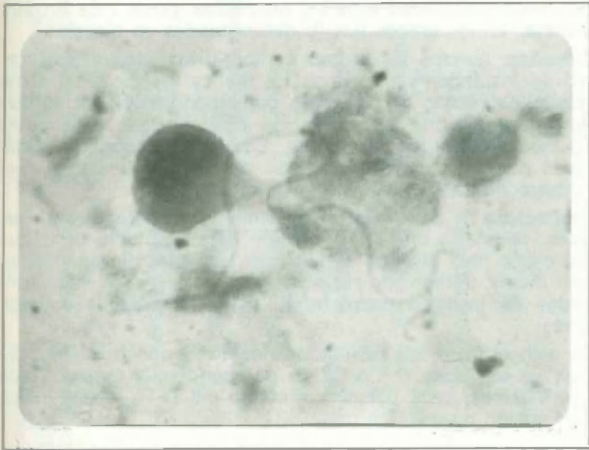


Figura 15. PAP. Células atípicas con protongaciones citoplasmáticas y núcleo con abundante pleomorfismo.

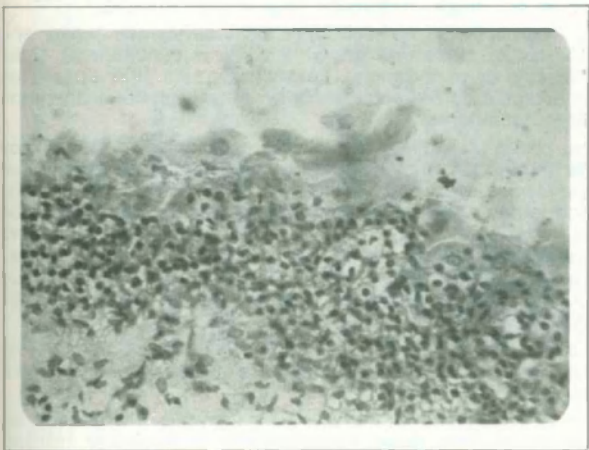


Figura 16. Biopsia. Corte histológico H-E 450 X. Pared vesical sin tumor. Células poliédricas que se toman por sus extremos, y proceso inflamatorio.



Figura 17. Células transicionales no neoplásicas que se tocan por sus puntas.

## Resultados

**1er. grupo.** De los 15 pacientes testigos: 3 (20 %) no tuvieron recidivas, mientras que 12 (80 %) tuvieron, durante el seguimiento evolutivo, 34 recidivas que fueron resueltas quirúrgicamente (6 a cielo abierto y 28 endoscópicamente).

**2º grupo.** De los 26 pacientes: 8 (30,77 %) no tuvieron recidivas, mientras que 18 (69,23 %) fueron tratados quirúrgicamente (por vía endoscópica).

**3er. grupo.** De los 24 pacientes: 16 (66,66 %) no tuvieron recidivas, mientras que 8 (33,33 %) recidivaron y fueron tratados quirúrgicamente (7 por vía endoscópica y 1 a cielo abierto) (cuadro 15).

CUADRO 15

### Resultados

Testigos	Nº de pacientes	Sin recidiva	Con recidiva
15	15 (100 %)	3 (20 %)	12 (80 %)
<i>Sin T. T. / Con T. T.</i>			
26	26 (100 %)	8 (30,77 %)	18 (69,23 %)
<i>Con T. T.</i>			
24	24 (100 %)	16 (66,55 %)	8 (33,33 %)

Si tomamos a los pacientes del 2º grupo, durante el período que no recibieron T. T., como autotestigos, los resultados son los siguientes:

	Nº de pacientes	Sin recidiva	Con recidiva
Testigos 15 + Autotestigos 26 = 41	41 (100 %)	26,83 %	73,17 %
Tratados 24 + 26 = 50	50 (100 %)	48 %	52 %

CUADRO 16

### Cuadro comparativo de recidivas entre los 3 grupos al primer año de evolución

Grupos	Nº de pacientes	Nº de recidivas	% recidiva
1º (testigos)	15	7	46,66
2º (sin T. T.)	26	16	54
(con T. T.)	26	12	46
3º (con T. T.)	24	3	12,58

## Complicaciones

Desde el comienzo de nuestra experiencia hemos observado las siguientes reacciones secundarias imputables a la quimioterapia endocavitaria con T. T.: 2 síndromes febriles (4 %); 3 hematurias (6 %), una de ellas requirió la internación del enfermo por lo copiosa de la hematuria; 1 pancitopenia (2 %); 1 con astenia y adinamia (2 %), y 9 cistitis (18 %).

En resumen, sobre 50 pacientes tratados, 16 manifestaron alguna reacción inherente a esta terapéutica (cuadro 17).

CUADRO 17

## Complicaciones

Síndrome febril .....	2 (4 %)
Hematuria .....	3 (6 %)
Pancitopenia .....	1 (2 %)
Astenia, adinamia .....	1 (2 %)
Cistitis .....	9 (18 %)
<b>TOTALES .....</b>	<b>16 (32 %)</b>

## Discusión

Consideramos que los pacientes portadores de tumores de la vejiga deben ser seguidos y controlados por el resto de sus vidas.

La histopatología (grado y estadio) tiene gran valor pronóstico, pero el común denominador es la tendencia a la recidiva durante el curso evolutivo que se eleva en forma importante durante el primer año.

Por ello, implementamos un plan con T. T. endocavitaria, con el objeto de prevenir las recidivas, lograr intervalos prolongados libres de tumor, y si éstos se presentan, resolverlos de la forma más simple posible sin necesidad de recurrir a una cirugía muy cruenta.

Este concepto es válido para los tumores superficiales con los cuales hemos trabajado, y si analizamos nuestra serie de 50 pacientes observamos que 1 solo debió ser sometido a cirugía abierta luego de ser tratado y coincidentemente es el único caso cuyo estadio era B<sub>2</sub> (caso 26).

Si analizamos los 2 grupos en los cuales hemos usado el T. T., los mayores beneficios fueron para aquellos que ingresaron al plan precozmente, es decir, luego de la primera remoción quirúrgica del pólipo; existen igualmente casos significativos en los cuales, aunque ingresaron luego de un largo período de recurrencias, también obtuvieron beneficios, como uno de nuestros enfermos (caso 29) que en un período de 5 años presenta 13 recidivas y luego del T. T. una en los 5 años subsiguientes.

Para avalar la respuesta terapéutica se efectuaron controles citológicos ya mencionados, que pasaremos a discutir.

La citología exfoliativa en orina debe ser preponderantemente de orientación, es por eso que nuestra casuística es valedera, ya que parte de un diagnóstico inicial de carcinoma por exámenes biopsicos previos. De igual forma en calidad de controles de efectividad del tratamiento y método inocuo del mismo se hicieron tomas biopsicas complementarias que sirvieron de control de los resultados citodiagnósticos. En relación con la quimioterapia endocavitaria, las modificaciones celulares encontradas resultan altamente sugestivas de estar correlacionadas con la misma: importante citólisis, desleimiento de estructuras celulares, preparados con extraordinarias monstruosidades de células probablemente no viables y no correlacionadas, con altos grados de Papanicolaou en la biopsia previa, eritrofagocitosis, etc.

Otro elemento de juicio a favor de su efectividad es la negativización de los extendidos con células neoplásicas en las últimas tomas, aun cuando las mismas se repitieron entre 3 y 6 veces subsiguientes al último extendido clase IV.

Las biopsias control obtenidas luego del tratamiento, carentes de neoplasia, apoyan los resultados de la citología urinaria y confirman las modificaciones del urotelio secundarias al T. T.: células poliédricas, con puntas, anisocariosis, cambios de afinidad tintorial citoplasmática, similares con anomalías de algunos extendidos citológicos.

Los hallazgos citológicos, según Zinke, se correlacionarían

con poca efectividad para las neoplasias grado I de Broders y mejor en los grados II a IV determinados en biopsias.

Nosotros, aunque los grupos comparativos sean estadísticamente insuficientes, tuvimos resultados inversos, tal como quedó expresado en la Tabla correspondiente, por lo que consideramos que la correlación con el grado de Broders no es estricta ni mucho menos. En cambio aparece más claro el paralelismo entre el grado de invasión (estadio) y el número de casos positivos en la citología.

Tratándose de enfermos en tratamiento con drogas antiblásticas, parecería una interpretación más aceptable decir que los casos más atópicos serían más sensibles al tratamiento, con menor número de recidivas y que los grados más avanzados de invasión presentarían mayor frecuencia de recidivas.

Si comparamos los resultados negativos nuestros (67,3 %) con los de Zinke (17 a 28 %) parecería muy elevado, pero no debemos pasar por alto el efecto del T. T., lo que indica una acción terapéutica real.

De los resultados evaluados de las biopsias resulta claro que en estos enfermos tratados según el plan establecido no se destacan fenómenos secundarios significativos, ya que habiéndoselas obtenido en forma alejada no demuestran infiltrados inflamatorios intensos ni fibrosis vesical acentuada, tampoco se aprecian vacuolizaciones citoplasmáticas descritas en vejigas irradiadas (Romano y Ghirlanda).

Clínicamente, de las reacciones secundarias que hemos tenido sólo la hematuria grave (2 %) y la pancitopenia (2 %) han sido de importancia. Respecto de esta última nos llama la atención su baja incidencia en nuestra serie, a diferencia de otros autores.

No podemos explicar esto ni compararnos con otros grupos de trabajo en nuestro país, ya que *somos los únicos que realizamos esta investigación*. En el terreno de las hipótesis, podríamos comparar estos hallazgos con lo que sucede con el cloranfenicol, que en la Argentina se usa con relativa frecuencia, siendo pocas las depresiones medulares observadas en relación a los países sajones, lo que inferimos que puede jugar un factor de acuerdo con la distribución geográfica.

Los 7 años del uso del T. T. podrían servir para afirmar este concepto como válido para estas latitudes y no quizás para otros.

No creemos que el uso de 10 miligramos menos que los demás autores tenga importancia. De cualquier manera, debe siempre realizarse hemogramas de control antes de cada instilación.<sup>(\*)</sup>

Las cistitis que observamos en el 18 % de nuestros casos las interpretamos, a diferencia de los otros autores, como un hecho favorable, porque hemos observado en estos enfermos un mayor intervalo de recurrencia polipoide en relación a otros que no tuvieron reacción vesical (mecanismo inmunológico).

Durante estos episodios sólo interrumpimos el T. T. durante 1 mes, y los tratamos sintomatológicamente.

En la bibliografía consultada no encontramos datos estadísticamente comparables a los nuestros, ya sea por tratarse de series muy pequeñas de enfermos o por tiempos muy breves de seguimiento; sólo Veenema y col. mencionan una disminución de tumores recidivantes y alargamiento del tiempo libre de tumor, siendo más notorio en el primer año de evolución; en su estadística 4 enfermos estuvieron libres de recidivas por más de 5 años.

Finalmente tenemos algunos interrogantes:

- Así como existen ciertas sustancias que en su degradación son cancerígenas, ¿podrá el uso prolongado de quimioterápicos locales mutar las células neoplásicas hasta hacerlas desaparecer?
- ¿Cuáles pueden ser los cambios a largo plazo de esta terapéutica sobre el epitelio sano?

No estamos en condiciones de responder a estas preguntas, que por otra parte escapan al objetivo de este trabajo, pero hasta el momento actual no hallamos cambios significativos.

(\*) Un hecho importante sería que al realizar las instilaciones en vejigas con epitelio indemne, libre de tumor, alejados de las intervenciones, la absorción es escasa y los efectos secundarios, menores.

Caso N°	Edad y sexo	Síntomas	Ex. radiológico	Ex. endoscópico	Estadio y grado	Antecedentes previos	Tratamiento	Año de comienzo Thio-Tepa	PAP y biopsia	Resultados	Complicaciones
1 B. L.	63, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	—	Elect.	1977	—	—	—
2 R. D.	61, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1974 Elect. 1975 Elect.	1976 Elect. + T. T.	1976	—	Una recidiva	—
3 V. C.	53, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1971 Elect. 1972 Elect.	1973 Elect. + T. T.	1973	—	Una recidiva	Cistitis Hematuria (copiosa)
4 S. T.	59, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1969 C. S. 1970 Elect.	1971 Elect. + T. T.	1971	—	Dos recidivas	—
5 E. F.	49, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1974 C. S. 1975 Elect.	1976 Elect. + T. T.	1976	—	Una recidiva	—
6 V. E.	38, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	1972 C. S. 1973 Elect.	1974 Elect. + T. T.	1974	—	Una recidiva	Síndrome febril
7 C. P.	62, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1964 C. S. 1965 Elect. 1966 Elect. 1968 Elect. 1970 Elect. 1971 Elect. 1972 Elect.	1972 Elect. + T. T.	1972	—	Una recidiva	—
8 M. D.	60, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1955 C. S. 1963 C. S. 1966 Elect. 1968 Elect. 1971 Elect.	1972 Elect. + T. T.	1972	—	Una recidiva	Hematuria
9 A. P.	58, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1969 Elect. 1970 Elect.	1975 Elect. + T. T.	1975	—	Una recidiva	—
10 A. G.	52, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	1972 Elect.	1973 Elect. + T. T.	1973	—	—	—
11 F. H.	70, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	A Gr. I	—	1970 C. S. + T. T.	1970	—	Una recidiva	—
12 P. E.	64, F.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1978 C. S. + T. T.	1978	—	—	—
13 N. H.	59, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	A Gr. II	—	1976 Elect. + T. T.	1976	—	Una recidiva	Hematuria
14 B. A.	62, F.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1976 C. S. + T. T.	1976	—	—	Cistitis
15 M. R.	56, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide múltiple 3	A Gr. II	—	1976 Elect. + T. T.	1974	—	—	—
16 B. J.	64, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	—	1974 Elect.	1974	PAP y biopsia	—	—
17 P. S.	40, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1976 C. S. + T. T.	1976	—	—	—



Caso N°	Edad y sexo	Síntomas	Ex. radiológico	Ex. endoscópico	Estadio y grado	Antecedentes previos	Tratamiento	Año de comienzo Típic-Tepa	PAP y biopsia	Resultados	Complicaciones
18 B. T.	65, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	1965 C. S. 1970 C. S.	1974 Elect. + T. T.	1974	PAP y biopsia	Dos recidivas	—
20 C. J.	52, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1976 Elect. + T. T.	1976	PAP	Dos recidivas	—
21 A. P.	57, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	—	1974 Elect. + T. T.	1974	—	—	—
22 L. J.	54, M.	Hematuria Disuria	s/p.	Tumor poliploide múltiple 2	B <sub>1</sub> Gr. I	—	1976 Elect. + T. T.	1976	—	Una recidiva	—
23 F. T.	61, F.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1975 Elect. + T. T.	1975	—	—	—
24 G. M.	49, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1973 Elect. + T. T.	1973	—	Una recidiva	—
25 L. J.	60, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	—	1976 Elect. + T. T.	1976	—	—	Cistitis
26 P. M.	57, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	B <sub>2</sub> Gr. II	—	1972 C. S. + T. T.	1972	PAP	Tres recidivas	—
27 C. O.	76, F.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. I	—	1978 Elect. + T. T.	1978	—	—	—
28 CH. E.	65, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. III	—	1977 C. S. - R. E. U. + T. T.	1977	—	—	—
29 M. E.	64, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	1960 Adeno- mectomía 1967 2 Elect. 1968 2 Elect. 1969 2 Elect. 1970 3 Elect. 1971 2 Elect. 1972 2 Elect.	1972 Elect. + T. T.	1972	—	Una recidiva	Cistitis
30 K. I.	72, M.	Micro hematuria	s/p.	Tumor poliploide múltiple 2	A Gr. II	—	1973 Elect. + T. T.	1973	PAP	Una recidiva	Cistitis
31 S. A.	42, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	1972 C. S. 1972 2 Elect.	1973 Elect. + T. T.	1973	PAP	Una recidiva	Cistitis
32 J. C.	42, M.	Hematuria Disuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. II	1972 C. S. y plásticas Y. V. de cuello 1972 Elect. 1973 Elect.	1974 Elect. + T. T.	1974	PAP	Dos recidivas	—
33 M. F.	48, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	A Gr. II	—	1975 C. S. + T. T.	1975	—	Abandonó el trat. en 1977 s/r.	—
34 N. P.	70, M.	Hematuria	s/p.	Tumor poliploide único	B <sub>1</sub> Gr. III	1965 Adeno- mectomía 1968 C. P. 1969 2 Elect. 1970 2 Elect. 1971 Elect. 1972 Elect.	1973 Elect. + T. T.	1973	PAP	Una recidiva	—

Caso Nº	Edad y sexo	Síntomas	Ex. radioló- gico	Ex. endo- cópico	Estadio y grado	Antecedentes previos	Tratamiento	Año de comienzo Tño-Tepa	PAP y biopsia	Resultados	Complicaciones
35 P. J.	71, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. II	1969 C. S. 1970 2 Elect. 1971 2 Elect. 1972 3 Elect.	1973 Elect. + T. T.	1973	PAP y biopsia	—	Cistitis
36 B. P.	52, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	B <sub>1</sub> Gr. II	1973 C. S. 1974 Elect.	1974 Elect. + T. T.	1974	PAP y biopsia	Dos recidivas	—
37 R. L.	59, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. II	1974 C. S. 1974 Elect.	1975 Elect. + T. T.	1975	PAP y biopsia	Una recidiva	Leucopenia
38 V. A.	50, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. II	1973 C. S. 1973 Elect.	1974 Elect. + T. T.	1974	PAP y biopsia	Una recidiva	—
39 D. A.	68, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	B <sub>1</sub> Gr. I	—	1975 C. S. + R. E. U. + T. T.	1975	PAP y biopsia	Ocho recidivas	—
40 A. P.	48, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	B <sub>1</sub> Gr. II	1975 C. S.	1975 Elect. + T. T.	1975	—	Una recidiva	—
41 A. J.	39, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. I	1972 R. T. U.	1973 Elect. + T. T.	1973	—	—	—
42 G. S.	67, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. I	1969 Elect.	1973 Elect. + T. T.	1973	—	—	—
43 C. A.	52, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor polipoides único	A Gr. II	—	1974 C. P. y R. E. U. + T. T.	1974	—	Una recidiva	—
44 P. A.	71, M.	Hematuria	Imagen lacunar	Tumor polipoides único	A Gr. I	1969 C. S. 1970 Elect.	1971 Elect. + T. T.	1971	—	Una recidiva	—
45 C. L.	69, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. II	—	1975 R. T. U. + T. T.	1975	—	—	Cistitis
46 P. R.	52, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides múltiple 2	A Gr. II	—	1976 Elect. + T. T.	1976	—	—	—
47 S. S.	72, M.	Hematuria Prostatismo	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. II	—	1977 C. S. y adenomecto- mia + T. T.	1977	—	—	—
48 F. E.	70, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides único	A Gr. I	—	1978 Elect. + T. T.	1978	—	—	—
49 F. F.	56, M.	Hematuria	Quiste renal izquierdo	Tumor polipoides múltiple 7	A Gr. II	—	1978 R. T. U. + T. T.	1978	PAP	—	—
50 R. G.	73, M.	Hematuria	s/p.	Tumor polipoides múltiple 2	A Gr. I	—	1975 Elect. + T. T.	1975	—	—	—

C. S.: Cistectomía submucosa  
R. E. U.: Reimplante uretral  
C. P.: Cistectomía parcial  
R. T. U.: Resección transuretral  
Elect.: Electrocoagulación endoscópica

## Bibliografía

- Abbassian, A., y Wallace, D. M.: "Intracavitary chemotherapy of difusse non infiltrative papillary carcinoma of the bladder". Journ. of Urol., 96, 461-465, 1956.
- Althausen, A. F.; Prout, G. R., y Janos, J. D.: "Non invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma *in situ*". Journ. of Urol., 116:575-580, 1976.
- Bauks, M. D., y Pontes, J. E.: "Hidroclorhidrato de Dexorubicin". Journ. of Urol., 118, nº 5, nov. 1977, pág. 757.
- Billiard-Duchesne, J. L.: "Les amono tumeurs de la vessie; 12 cas inédits". J. Urologie, 65:863, 1957.
- Boeminghaus, H.: "Urología". Editorial Paz Montalvo, Madrid, 1958.
- Carayon, A.; Auphan, D., y Blanc, J. F.: "Les complications majeures de la bilharziose urinaire". J. Urologie, 67:255-286, 1961.
- Carone y Coon, R. B.: "Year book of pathology and clinical pathology". Year book medical publishers, Chicago, Londres, 1978.
- Cifuentes Delatte, Luis: "Cirugía urológica endoscópica". Editorial Paz Montalvo, Madrid, 1961.
- Clínicas Urológicas de Norteamérica. Año 1976: "Tumores uroepiteliales".
- Connolly, J. C.: "Some considerations in the design of a suitable topical chemotherapeutic agent to treat bladder cancer". Journ. of Urol., 109:402, 1973.
- Chauvin, H. F.; Bonneau, H., y Somme, D.: "La citologie urinaire dans le diagnostic des tumeurs de vessie". J. Urologie, 63:863, 1957.
- De Marco, José María, y Barisio, Roberto: "Tumor en un divertículo vesical". Rev. Arg. Urol., vol. 42:61-63, nº 1-6, 1973.
- Duckworth, D. A.: "The treatment of papillomatosis with podophyllin". Journ. of Urol., 64:740, 1950.
- El Bolkainy, N. N.: "Bladder cancer cytology". XII Congreso Internacional del Cáncer, Buenos Aires, 5-11 de octubre de 1978.
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale: "Tumeurs de la vessie", 18, 244-A.3, 1967.
- Esquivel, E. L., Jr.; Mackenzie, A. R., y Whitmore, W. F., Jr.: "Treatment of bladder tumors by instillation of Thio-Tepa, Actinomycina D, or S. Fluorouracil". Invest. Urol., 2:381, 1965.
- Farrow, G. M.; Utz, D. C., y Rife, Ch. C.: "Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy". Cancer Res., 36:2495-2500, 1976.
- Georgacopulo, P.; Stancanelli, V.; Motta, F., y Padovan, Q.: "Tratamiento de las neoplasias vesicales mediante la mostaza nitrada radioactiva". Minerva medica, vol. 56, nº 37, pág. 1476-78, mayo 1965.
- Harvo, H. F.; Sazumi y col.: "The prophylactic use of Thio-Tepa and urokinasa in transitional cell carcinoma of the bladder preliminary report". Journ. of Urol., 114, nº 3, pág. 394, sept. 1975.
- Herbut, Peter A.: "Patología Urológica". Salvat Editores, Madrid-Barcelona, 1962.
- Jewett, H. J., y Strong, G. H.: "Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis". Journ. of Urol., 55:366, 1946.
- Jewett, H. J.: "Cancer of the bladder. Diagnosis and staging". Cancer, 32:1072, 1973.
- Jones, H. C., y Swinney, J.: "Thio-Tepa in the treatment of tumors of the bladder". Lancet, 2:615, 1961.
- Kadumasa Masubuchi, Ishizuka, Y., y Gota, K.: "Citodiagnóstico práctico". Editorial Científico Médica, Barcelona, 1975.
- Lunglmayr, G., y Czech, X.: "Absortion studies on intra luminal Thio-Tepa for topical cytostatic treatment of low stage bladder tumors". Journ. of Urol., 106:72, 1971.
- Maluf, N. S. R.: "Further studies on absorption through the human bladder". Journ. of Urol., 73:830-835, 1955.
- Melicow, M. M.: "Histological study of vesical-urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy". Journ. of Urol., 68: 261, 1952.
- Mishina y col.: "Mitomycin c bladder instillation teraphy for bladder tumors". Journ. of Urol., vol. 114, nº 2, pág. 217, ag. 1975.
- Mitchell, R. J.: "Intravesical Thio-Tepa in the treatment of transitional cell bladder carcinoma". Brit. Journ. of Urol., 43, 185-188, 1971.
- Mocellini Iturralde, J.; Rapaport, M.; Montenegro, L., y Arrighi, A.: "Quimioterapia intra visceroluminal de los cánceres no infiltrantes de la vejiga". Rev. Arg. Urol., vol. 39, pág. 144, nº 7-12, 1970.
- Morales, A.; Eldinger, D., y Bruce, A.: "Intracavitary bacillus Calmette-Gherin in the treatment of superficial bladder tumors".
- Morales, A.; Marriot, J., y Connolly, J.: "The value of mechanical cell harvesting in diagnosis and prognosis of bladder tumors recurrence". Journ. of Urol., 114, nº 2, pág. 200, ag. 1975.
- Mostofi, F. X. A.: "Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder". JAMA, 106:1764, 1968.
- Oravisto, X. J.: "Topical use of Thio-Tepa for tumors of the bladder". Urol. Int., 20:23, 1965.
- Pavone-Macaluso, M.; Caramla, G., y Rizzo, F. P.: "The use chemotherapeutic agents in the prophylaxis of papillary bladder tumor". Vol. int., 26:379, 1971.
- Petrone, Eduardo; De Marco, José María; Garcés, José María; Rochman Elías, José, y Ponti, Oscar: "Vejiga ileal". XVI Congreso Argentino de Urología. VIII Congreso de la Confederación Argentina de Urología y XI Jornadas Rioplatenses de Urología. Mar del Plata, 8 de diciembre de 1977.
- Rapaport, M.; Terzano, G.; Ghirlanda, J.; Barrague, J., y Mocellini Iturralde, J.: "Detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer incipiente de vejiga". Reunión conjunta de la Sociedad Argentina de Urología y la Sociedad de Cancerología. Rev. Arg. Urol., vol. 38: 33-57, nº 6-8, 1969.
- Riddle, P. R., y Wallace, D. M.: "Intracavitary chemotherapy for multiple non invasive bladder tumors". Brit. Journ. Urol., 43, 181/4, 1971.
- Riddle, P. R.: "The management of superficial bladder tumor with intravesical epodyl". Brit. Journ. Urol., 45, 84-87, 1973.
- Rochman, Elías José: "Carcinoma en divertículo de vejiga". Rev. Arg. Urol., vol. 38:148-152, nº 9, 1969.
- Romano, H. M., y Ghirlanda, J.: "Estudio de las lesiones adyacentes a los tumores epiteliales de vejiga". Rev. Arg. Urol., vol. 36, págs. 128-136, 1967.
- Romano, H. M., y Ghirlanda, J.: "Alteraciones vesicales post cobalto-terapia". Rev. Arg. Urol., vol. 36, pág. 209, 1967.
- Sample, J. E.: "Papillomata of bladder treated with podophyllin, report preliminary". Brit. Med. J., 1:1235, 1948.
- Shibata, X.; Esaki, R.; Tanaka, A.; Hayashi, J.; Funabashi, K.; Ito, T.; Misuno, I., y Suezawa, M.: "Studies on the combined therapy of anticancer drugs with proteolitic enzyme: special reference to drug sensitivity and drug concentration in tumor tissue". Saishin-gaxu, 28:926, 1973.
- U. T. C. C.: "Malignant tumor of the urinary bladder". Research Committee on Clinical Stage / Classification and applied Statistics, 1962.
- Veenema, R. J.: "Topical Thio-Tepa in bladder carcinoma; a three year evaluation". Scientific Exhibition, XIII th Congress of the International Society of Urology, Londres, 1964.
- Veenema, R. J.; Dean, A. L.; Roberts, M.; Fingerhut, B.; Chow Hury, B. K., y Tarassoly, H.: "Bladder carcinoma treated by direct instillation of Thio-Tepa". Journ. of Urol., 88:60, 1962.
- Veenema, R. J.; Dean, A. L., Jr.; Ujon, A. G.; Roberts, M., y Longo, F.: "Thio-Tepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors". Journ. of Urol., 101:711, 1969.
- Watkins, W. F.; Kozak, J. A., y Flanagan, M. J.: "Severe pancytopenia associated with the use of intravesical Thio-Tepa". Journ. of Urol., 98:470, 1967.
- Wescott, J. W.: "The prophylatic use of Thio-Tepa in transitional cell carcinoma of the bladder". Journ. of Urol., 96:913, 1966.
- Yagoda, A.: "Chemotherapy of bladder cancer". XII Congreso Internacional del Cáncer. Buenos Aires, 5-11 de octubre, págs. 141-142, 1978.
- Zincke, H.; Aguido, J. J.; Farrow, G. M.; Utz, D. C., y Khan, A. U.: "Significance of urinary cytology in early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract". Journ. of Urol., 116:781-783, 1976.

# ROCHE INFORMA



Distinguido Doctor:

Nos es grato anunciarle los envíos de temas médicos a realizarse próximamente:

– **Actualización de Tratamientos - Temas de Neumonología.** *Dres. Angel N. Bracco y Alfredo Howard.*

Nº 4. Tratamiento de las bronconeumopatías alérgicas.  
*Dr. Juan Antonio M. Mazzei.*

Micosis broncopulmonares profundas.  
*Dr. Pedro Rubinstein.*

Tratamiento del neumotórax espontáneo.  
*Dres. Angel N. Bracco y Alfredo Howard.*

– **Folia Therapeutica**

Nº 19. Alcoholismo: sus consecuencias sobre el parénquima hepático.  
*Dr. Marcelo Díaz Lestrem.*

– **Folia Psychopractica**

Nº 6. La psicología médica en pediatría. *Dr. Bertrand Cramer.*

– **Ro-2000**

4/81. Las neurosis como enfermedad de la timia.  
*Dr. Héctor O. Fontanarossa.*

Consideraciones diagnósticas y terapéuticas de los nódulos tiroideos. *Dr. Antonio M. Mancini.*

Uso del ornidazol en el tratamiento de la giardiasis en la infancia.  
*Dres. Rubén Caplan y Néstor Kuszner.*

Síndrome de Lesch-Nyhan.

Referencias bibliográficas.

Tiahuanaco: la magia de la piedra. *Dr. Juan Carlos Colombano.*

PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I.





CIENCIA Y  
CONCIENCIA DE  
INVESTIGACION

**REVISTA ARGENTINA DE UROLOGIA Y NEFROLOGIA**

Productos Roche S. A. Q. e I. - C. C. 1893 Correo Central

CORREO ARGENTINO	C a t a l o g o	FRANQUEO PAGADO
		CONCESION Nº 3471