

## COMBINACION DE HIPERTERMIA Y CITOSTATICA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE VEJIGA

Dr. Bichler, K. H. - Dr. Flüchter, St. H. - Dr. Strohmaier, W. L. - Dr. Steimann, J.

El cáncer avanzado de vejiga tiene un pronóstico desfavorable. El índice de supervivencia depende del grado de malignidad y del estado evolutivo del tumor.

En la actualidad han despertado interés los programas de tratamiento integrado realizados en base a los principios neoadyuvantes.

Esto puede incluir la combinación de radiación y citostáticos de acuerdo con la publicación de Jakse y Frommhold, y la de citostáticos microesferas sumados a la hipertermia, tal como lo ha descrito nuestro departamento.

En este contexto presentamos nuestras primeras experiencias clínicas en la combinación de hipertermia e infusión intraarterial de microesferas citostáticas al carcinoma, como tratamiento integrado para el tumor avanzado de vejiga.

La radiación y la mayor parte de los citostáticos que obran eficazmente sobre los tumores euóxicos, y que manifiestan un leve efecto nocivo sobre el tejido del cáncer anóxico, pueden combinarse bien con la hipertermia. La ventaja de dicha combinación con hipertermia consiste en una actividad destructiva de la célula cancerosa sinérgica. Podemos observar un elemento muy importante en referencia a la combinación con hipertermia en cuanto a que las zonas que abarca el tumor hipóxico poseen una termosensibilidad especial y, por lo tanto, el tratamiento con hipertermia sola, según se ha podido demostrar a través de estudios clínicos y con animales realizados en nuestro departamento, tiene igualmente un efecto destructivo sobre este crítico tejido canceroso.<sup>11</sup>

El principio terapéutico de la hipertermia consiste en la aniquilación del tumor sujeto a la temperatura. Como efecto destructivo inicial encontramos la necrosis de células aisladas o de grupos de ellas. Luego se puede observar una hialinosis del estroma. El tumor indiferenciado muestra, en particular, una mejor respuesta a la hipertermia que el bien diferenciado. Estos efectos parecen deberse a una disminución en la oxigenación de la célula del tumor sujeto a temperatura y a la duración del tratamiento. El tejido circundante de la vejiga libre de tumor no evidencia histológicamente ningún efecto dañino debido a la hipertermia.<sup>11</sup>

### Hipertermia transuretral de alta frecuencia (TUHH)

Registro de temperatura  
Energía HF  
Agua  
Intercambiador de temperatura  
Electrodo externo  
Termocuplas  
Electrodo externo

En nuestro departamento aplicamos la hipertermia transuretral de alta frecuencia en el tratamiento del cáncer avanzado de vejiga. Empleamos un aparato hipertérmico que fue desarrollado en nuestro departamento especialmente para la aplicación transuretral. A tal fin se introduce a través de la uretra un endoscopio N 24 Charrerie modificado. Este endoscopio actúa como electrodo interno activo. Como electrodo externo inactivo se usan los habitualmente empleados electrodos de coagulación que se fijan al hipogastrio. La temperatura del tumor y de la pared vesical se mide constantemente mediante las así llamadas termocuplas. Estas termocuplas poseen un diámetro de 0,25 mm y se introducen endourológicamente.

Detallamos a continuación los datos técnicos del aparato: se utiliza un radio de acción de alta frecuencia de 300 a 500 kHz con una longitud de onda de 1.000 metros. Nuestra máxima potencia alcanza un límite de 250 vatios. Como medio de llenado

de la vejiga utilizamos una solución de 0,17 % de cloruro de sodio, la cual, al igual que el tejido vesical, tiene una conductividad eléctrica específica de 3,5 mili-Siemens por centímetro. De esta manera podemos seleccionar la frecuencia dentro de un radio de acción tal que se obtiene una temperatura de 43 grados centígrados en aquellas partes de la pared vesical carentes de tejido tumoral. Con el propósito de evitar temperaturas superiores en la región de alta frecuencia situada al alcance del endoscopio, se efectúa una constante circulación de la solución de cloruro de sodio nivelada a una temperatura de 39 grados centígrados.

El hecho que la hipertermia sola es capaz de destruir un tumor de vejiga se puede demostrar a través de los casos de varios pacientes con carcinoma de células transicionales de vejiga. En tales casos el tumor evidencia un principio de necrosis tumoral superficial inmediatamente después de la hipertermia, desapareciendo totalmente tres semanas después de iniciada la terapia con un período subsiguientemente de total falta de recidivas.

Sin embargo, pese a este impresionante ejemplo, la hipertermia sola no parece ser un elemento suficiente y confiable para el tratamiento del cáncer de vejiga, en especial en casos de tumores de infiltración profunda. No obstante ello, la terapia integrada de hipertermia combinada con citostáticos intravenosos, al igual que con citostáticos intraarteriales locorreionales, parece ser un nuevo método con éxito promisorio. (Esto se puede observar en el contexto de una mayor concentración y efectividad citostática en las áreas del tumor cuando se incorpora la hipertermia a la aplicación de citostáticos [Fisher, Hahn 1982].)

En referencia al tratamiento citostático del cáncer de vejiga existe una correlación entre la concentración citostática tisular, la eficacia de la droga y la toxicidad sistémica.

Al practicarse la administración citostática intravenosa, con frecuencia la droga concentrada que se necesita para el tratamiento provoca efectos sistémicos tóxicos. Por medio de una perfusión intraarterial del tumor se puede obtener un incremento en la concentración citostática tisular. Igualmente pareciera posible un incremento adicional en la concentración de tejido al realizarse una infusión intraarterial de microesferas citostáticas en el carcinoma, y la hipertermia provoca, aparte de una mayor concentración de la droga, un mejor efecto citotóxico sobre el tejido canceroso, acompañado de índices menores de efectos colaterales sistémicos debido a la menor concentración periférica de droga.

Hemos llevado a cabo esta combinación de tratamientos en las siguientes indicaciones:

1. En el caso de cáncer vesical primario no operable y locorreionalmente avanzado con el propósito de reducir el volumen del tumor o aniquilarlo totalmente de modo que luego fuera factible la intervención quirúrgica curativa.
2. En el caso de tumor metastásico avanzado, con la finalidad de aliviar la metástasis sintomática localmente circunscrita.

El método técnico de infusión intraarterial del tumor es el siguiente: de acuerdo con la técnica de Seldinger se introduce un catéter a través de la arteria femoral hasta la arteria ilíaca interna, insertándose en dirección descendente en la arteria glútea superior. Desde esa posición se puede perfundir la pared vesical, incluida la región cancerosa, vía las arterias vesicales.

Un ciclo de tratamiento consiste en la infusión de 10 mg de Mitomicina C mezclada con 15 ml (lo que implica 900 mg) de Spherex.

Spherex es el nombre comercial de las microesferas. Es una suspensión de moléculas de almidón de 45  $\mu$  de diámetro, que se pueden mezclar fácilmente con los citostáticos y que oclusio-

nan los vasos tumorales. Por cuanto se produce una espontánea degradación debido a la amilasa corporal, se tiene como resultado una isquemia de duración limitada del tumor.

Caben mencionarse las siguientes ventajas de esta embolización del carcinoma mediante Spherex y citostáticos de duración limitada:

- Una inyección directa de droga en el tejido canceroso.
- Una acumulación citostática en el tejido canceroso, por una parte, con disminución de efectos tóxicos sistémicos debido a la reducida concentración citostática periférica, por la otra.
- Además, como se ha demostrado en los tumores hepáticos, hay que tener en cuenta un efecto nocivo adicional sobre el cáncer vesical por la isquemia tumoral provocada por el Spherex.

A diferencia de la persistente embolización del tumor, esta forma de tratamiento se puede repetir.

Hay controversias respecto del tiempo de aplicación de la hipertermia combinada con citostáticos. (Bowden y otros sostienen la opinión de que la hipertermia debería aplicarse en primer término; en cambio Murthey y otros afirman que debería hacerse luego de aplicar la droga citostática.)

Nosotros decidimos aplicar la hipertermia en esta serie, es decir, luego de la infusión citostática, debido a razones técnicas y al hecho que es en ese momento cuando se observan en el cáncer las mayores concentraciones tisulares locales de citostático. En referencia a la aplicación de la hipertermia antes de la infusión citostática estamos planificando una serie de investigaciones futuras. Debido a las razones de orden técnico parece poco factible aplicar la hipertermia e infusión locorregional citostática al mismo tiempo.<sup>(1)</sup>

Informamos acerca de nuestras primeras experiencias urológicas en 12 pacientes con el tratamiento integrado de la hipertermia de pared vesical y la aplicación de citostática intraarterial con Mitomicina C durante un período de más de 12 meses.<sup>(2)</sup>

En 6 pacientes con cáncer locorregional el tratamiento se realizó con propósito curativo y neoadyuvante, y consistió en tres series de infusión tumoral sucesivas, seguidas cada una de ellas, 24 horas después, por hipertermia. Una semana después se procedió a extirpar el tumor mediante cistectomía o resección transuretral de la vejiga.

Seis pacientes con tumor metastásico, de metástasis local progresiva y con las molestias resultantes, tales como isquialgia, dolor óseo e incapacidad de caminar, fueron tratados durante tres cursos de dos series cada uno con un intervalo de dos semanas ausentes de terapia. El propósito del tratamiento fue la paliación. La infusión de citostáticos intraarterial se llevó a cabo a nivel local en el tumor primario y/o en la metástasis sintomática. Se midió la reacción a la terapia de acuerdo con criterios objetivos.

## Bibliografía

1. Bichler, K. H.; Harzmann, R.; Fastenmaier, K.; Flachenecker, G.; Altenahr, R.; Gericke, D.; Fluchter, St. H.: "Ergebnisse der lokalen transurethralen Hochfrequenzhyperthermie beim Harnblasenkarzinom". *Urologe A*, 27:12-19, 1982.
2. Engelhard, R.: "Hyperthermie and Drugs". En: "Hyperthermia and the Therapy of Malignant Tumors". Streffer, C. (eds.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Nueva York, Londres, Paris, Tokio.

## Nuestros resultados

De los seis tumores locorregionales avanzados, el diagnóstico en tres preparaciones de remisión completa; el diagnóstico en tres preparaciones de remisión parcial se hizo histológicamente. Hasta la fecha, y luego de la extirpación quirúrgica de la vejiga o de las áreas cancerosas, todos los pacientes se encuentran libres de recurrencia dentro de un período de observación entre 12 y 36 meses.

La preparación histológica evidenció áreas cancerosas de total necrosis tumoral en una preparación posterior a la cistectomía.

Tomando en cuenta los hallazgos histológicos posteriores al tratamiento combinado, la preparación histológica posterior a la cistectomía evidenció necrosis total del tumor; áreas cancerosas que fueron extirpadas permanecían parcialmente infectadas, y en parte mostraban una ampliamente extendida alteración necrótica. Se dio el diagnóstico histológico de remisión parcial cuando existía un efecto nocivo total del tumor de más de 50 % de la masa tumoral, en comparación con la histología del cáncer propia del tratamiento integrado. Se podría probar en el tejido graso perivesical con arterias muy estrechadas debido al edema subintimo crónico. Estos descubrimientos son evidencia de efectos terapéuticos que trascienden la pared vesical llegando a las estructuras perivesicales.

Los efectos del tratamiento en la etapa t 3/4 n + m + del cáncer metastásico de vejiga fueron los siguientes: todos los pacientes evidenciaron mejoría en su estado general de salud inmediatamente después de la primera infusión de citostáticos intraarterial, y experimentaron alivio o eliminación de sus malestares. En aquellos pacientes con metástasis ósea y limitaciones motrices pudo implementarse la capacidad de caminar y moverse. En 5 pacientes y durante 12 ó 34 semanas persistió una estabilidad medida objetivamente como volumen del tumor reducido o estable. Estos pacientes fallecieron finalmente debido a su enfermedad tumoral. En la autopsia practicada después se pudieron comprobar vastas áreas de necrosis extendida del tumor. Un paciente con una notable disminución del tumor local se encuentra, hasta hoy, libre de recurrencia, 15 meses después de habersele practicado cistectomía y lobectomía pulmonar.

## En síntesis

El tratamiento combinado e integrado de infusión citostática de microesferas intraarteriales e hipertermia transuretral de alta frecuencia conduce a sinergia en destrucción neoplásica. Se debaten actualmente los procedimientos sinérgicos, en particular una actividad adicional de los efectos citostáticos por la hipertermia.

Los resultados nos llevan a la opinión de que este concepto de tratamiento demostrado constituye un método efectivo para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de vejiga locorregional primario no operable. Abrigamos la esperanza de que con este enfoque se pueda esperar un alivio de los hasta ahora insatisfactorios índices de supervivencia del cáncer vesical progresivo.

3. Fluchter, St. H.; Bichler, K. H.; Walter, E.; Labeke, H. G.; Müller-Schauenburg, W.; Nolde, H. J.; Rothe, K. F.: "Intraarterielle synchrone Mikroesphären-Zytostatikainfusion urologischer Tumoren". En: Nagel, G. A.; Sauer, R.; Schreiber, H. W. (eds.): "Aktuelle Onkologie 28, Mitomicin 1985 Zucker-Schwerdt", Munich, Berna, Viena, pp. 172-184, 1986.