



11246
2ej
2

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

“EL MANEJO ACTUAL DEL
CANCER VESICAL”

T E S I S

Que para obtener la especialidad en:

UROLOGIA

Presenta el Dr.

JOSE DE JESUS VILLALOBOS SANCHEZ

DIRIGIDA POR: EL DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA Y DEL CURSO DE
POST-GRADO DEL C. H. “LIC. ADOLFO LOPEZ M.” ISSSTE.

México, D. F.

1982

VEJIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E .

pag.

1 .	Introducción.....	1
2 .	Epidemiología y carcinogénesis	2
3 .	Estadio del cancer vesical	5
4 .	Citolocía urinaria	9
5 .	Cirugía del cancer superficial	10
6 .	Radiobiología	12
7 .	Radioterapia en cancer de vejica.....	19
8 .	Innovaciones que pueden incrementar la cura reteniendo la vejica urinaria	21
9 .	Estadística en radioterapia.....	23
10 .	Agentes quimioterapéuticos.....	28
11 .	Prospecto de la inmunoterapia.....	33
12 .	Membrana celular, antígenos de grupo	34
13 .	Protocolos internacionales contra el cancer, Grupo A	36
14 .	Thio Teps intravehical.....	46
15 .	Protocolo VII de estudio.....	45
16 .	Comentario.....	47
17 .	Bibliografía recomendada.....	48

Dr. Sarton Murphy S.

MANEJO ACTUAL DEL CANCER DE VEJIGA.

A . PATOBIOLOGIA DEL CANCER DE VEJIGA:

La historia natural del cancer de vejiga, se caracteriza por su impredecibilidad, siendo en algunos pacientes el curso clínico muy prolongado y caracterizado por el desarrollo de lesiones múltiples, recurrentes y superficiales en un periodo de años no determinable, y presentándose en otros en una forma súbita, rápida y letal.

Las razones de esta variabilidad no son aún claras, pero sí de un interés considerable. El conocimiento en el tiempo de invasión por un tumor en un tiempo determinado, y en pacientes determinados pudiera tener un impacto significativo en el pronóstico y manejo de los mismos.

Las marcas de malignidad, son la invasividad y la capacidad para metastatizar. Independientemente de las características histopatológicas de las células tumorales (grado tumoral), un tumor es clínicamente benigno hasta que presente invasión estromal. Una mayor acometida en la investigación biológica del cancer ha dilucidado factores tumorales y del huésped que pueden ser cruciales en la diseminación tumoral. Hasta la fecha, un sinnúmero de propiedades tumorales y del huésped han sido examinados con respecto a su rela oncorenética en el tracto urinario, siendo numerosas las alteraciones que se han asociado con transformación neoplásica. Estas se han asociado en dos categorías: la primera, cambios celulares, la segunda, cambios en el huésped. De las que más se han estudiado tenemos a las siguientes:

a.- Los cambios celulares de interés particular: alteraciones en el núcleo y la superficie celular. Los cambios nucleares incluyen índices mitóticos aumentados, incremento en heterocromatismo, y las alteraciones en los cromosomas. La aparición de marcas cromosómicas han sido asociadas con alta-

recurrencia y una evolución rápida del tumor.

Los cambios celulares, incluyen la pérdida de especialización de la membrana, como son; asimetría en la membrana, delección o enmascaramiento de algunos antígenos de su superficie, la aparición de nuevos antígenos, y la presentación de velocidades pleomórficas. Algunos de estos factores se consideran predictores del comportamiento tumoral.

Los factores del huesped que bien pueden influenciar el comportamiento tumoral son:

a.- respuesta inmunológica al tumor, la presencia de factores antiinvasión, tales como el bajo peso molecular de las proteínas del tejido conectivo de la vejiga, y la respuesta del huesped al factor oncosenético.

CANCER URINARIO VESICAL, EPIDEMIOLOGIA Y CARCINOGENESIS.

La evidencia a la mano sugiere que el cancer urinario en humanos, proviene de la exposición a ciertos agentes químicos específicos, sin implicarse hasta la fecha agentes virales. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia del cancer vesical es dependiente del sexo del individuo. La incidencia de tumores en el humano ocurre con una frecuencia de tres a cuatro veces mayor en el hombre con respecto a la mujer, así como los agentes químicos a los que son expuestos. Esto dependiente de las diversas actividades ocupacionales, hábitos personales como el tabaquismo y las zonas habitacionales diversas.

El reconocimiento de que el cancer vesical puede resultar de la exposición a varios agentes químicos tales como las aminas aromáticas, ha permitido una gran penetración en el conocimiento de la etiología de esta enfermedad. Los tumores en humanos que se han desarrollado posteriormente a la exposición de estos compuestos, siguen los patrones de la forma-

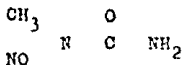
ción del cancer en animales expuestos a los mismo agentes. El tiempo entre la exposición y el desarrollo del tumor es muy largo, por frecuencia mayor de 30 años.

Las clásicas manifestaciones de la respuesta oncogénica en animales, son también notorias en humanos, siendo las personas que laboran con aminas aromáticas los que más presentan incidencia de cancer en relación con las no expuestas, a la vez, estas personas presentan una incidencia aumentada en cuanto a multiplicidad tumoral. Así mismo, la incidencia tumoral presenta una disminución en la curva de edad en cuanto a aparición en referencia a las personas de bajo riesgo, este patrón de comportamiento es sumamente importante desde el punto de vista clínico siendo posible identificar que un paciente presente un tumor a edad poco frecuente está siendo expuesto a una fuente carcinogénica identificable, y el grado de presencia de recurrencias indica que es un individuo de alto riesgo, y el grado de recurrencias será mayor según el tejido que queda después de cada operación.

En seguida representamos esquemáticamente algunas de las aminas aromáticas identificadas como fuentes carcinogénicas:

CARCINOGENOS CAPACES DE INDUCIR CANCER DE VEJIGA
EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION :

2 Aminofluoreína (amina aromática.).

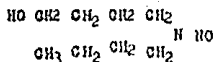


Metilnitrosurea
(Alkilnitrosamida).

CARCINOGENOS CAPACES DE INDUCIR CANCER DE VESIGA EN ANIMALES DE EX
 PERMUTACION. 4



FAMFT
 (Un Nitrofurano)



Butilhidroxibutilnitrosamina
 (Una Nitrosamina)

TABLA REPRESENTATIVA DE AMINAS AROMATICAS CONOCIDAS COMO
 AGENTES CAUSANTES DE CANCER URINARIO EN HUMANOS.

COMPUESTO	FORMULA	USO
	Benzidina	polimeros, ropa.
	Aminobifenil	anticorrosivos
	Clornafazina	droga
	2 Naftilamina	antioxidante
	Fenacetina	droga.

ESTADIO DEL CANCER VESICAL , ALGUNOS CONCEPTOS.

El cancer de vejiga, es una patología tan variable y heterogenea, que es casi imposible designar o establecer estadio en un sistema que comunique todo lo conocible entre la discracia o comportamiento tumoral y el paciente; esto implica, que si hay varias manifestaciones del tumor, si es única si nuevos tumores pueden esperarse, entonces nos queda la incertidumbre de cuantos tumores debemos esperar, y en que periodo de tiempo debemos de iniciar la variada terapia para tratar de controlar la patología.

La invasión al músculo ha sido considerada siempre como dato o evento que presagia el inicio de un evento letal. Geratti (1922) fue posiblemente el primero en iniciar el estudio y establecimiento de una relación entre profundidad e invasión y por ende de la letalidad tumoral. Marshall (1952) trabajó profundamente en 100 casos clínicos para establecer una fina relación entre hallazgos clínicos y patológicos, siendo necesario para establecer con un 80% de certeza entre la clínica y el espécimen patológico el describir estadios A y B1 para los tumores llamados superficiales (otros establecieron el estadio O - D2) que permaneció fijo como concepto en dos o tres generaciones de Urologos. El sistema se apreció como bueno y fue adoptado proporcionando buen resultado en intercomunicación dando grado y estadio. Los recientes y actuales estudios (Prout Jr. M.D.) han demostrado que al momento esta clasificación presenta un índice de error estimado entre 40 y 50% junto con otros autores como Varkakaris y Withmore que reportan cifras de equivalente magnitud. Así Marshall subestimó los tumores B1 con un error de 40%.

La introducción de Grado (en histopatología) requiere de una breve diversión en esta revisión. El hecho de que algún tumor pueda no ser invasivo, puede no llenar los criterios para definir una neoplasia. Años de polémica, han borrado las discrepancias entre los patólogos en lo que respecta a papiloma-contra carcinoma Grado I, siendo necesario que los Urologos en

temos alerta en lo concerniente a términos tales como hiperplasia, atipia severa o carcinoma In Situ, haciendo necesaria una comunicación estrecha con el patólogo, revisiones en las secciones de interés y si se debe o tomar una nueva decisión en cuanto al diagnóstico.

El segundo tópico de interés, radica en la reciente introducción del resectoscopio, usado para toma de especímenes adecuados en cuanto a tomas de profundidad, pero necesándole al patólogo las posibilidades de observación de tejidos subyacentes y por lo tanto necesándosele la oportunidad de hacer diagnósticos finos tales como preneoplasia, neoplasia, invasión, no invasión etc.. haciendo necesario oír su voz en la imperiosidad del desarrollo de nuevas técnicas para la obtención de material adecuado.

Las biopsias de tumor y de la mucosa pueden ser fácilmente tomadas con pinza fría antes de la resección. En base a estas fallas, el patólogo puede dar una opinión poco calificada del estadio del tumor, nivel de penetración y lo concerniente a la mucosa distal y proximal.

Existen aun mayores problemas para el establecimiento de estadio adecuado y crear una clasificación. La actual clasificación O - D2 falla en incluir los siguientes factores:

- 1 . grado del tumor.
- 2 . uni o multiplicidad del tumor.
- 3 . carcinoma In Situ.
- 4 . tumor sólido o papilar no invasivo.
- 5 . metástasis osseas, pulmonares o en órganos de la economía distal.
- 6 . Invasión a linfáticos o vasos sanguíneos.
- 7 . el tipo de tumor inicial (sessil, pediculado, sólido o papilar).
- 8 . Una descripción para indicar el sitio o fuente de información para clasificar el tumor (si es material clínico, material de patología etc..) y si esto es incluido para la clasificación del tumor.

Antes de adoptar un sistema diferente al ya establecido por Jexett-Strong-Murray, uno debería estar seguro que el nuevo esquema de estado introducido es bueno para obtener un mejor resultado clínico terapéutico. Por ejemplo, mientras que el efecto de carcinoma In Situ en el resultado o desarrollo de un proceso neoplásico es poco conocido, sería bueno o necesario saber cuantos de los pacientes en estadio 0 curaron con Carcinoma In Situ. La invasión linfática, no ha recibido la atención que le corresponde, teniendo una significancia metastásica capital aún en el estadio A en el que se encuentra mayor índice metastásico que en tumores más profundos. Aún más, hay una gran sugerencia de que los tumores agudizados con L+(invasión linfática positiva) son muy poco afectados por la radioterapia preoperatoria.

Los factores enunciados, con una gran base indicativa para pensar que se debe avanzar de la común clasificación -- O-D2 a la clasificación TNM, propuesta y establecida por la Sociedad Norteamericana para la clasificación del estadio -- del Cancer y del reporte de los resultados finales del Colegio Americano de Cirujanos.

Es obvio, que hay tres grandes grupos del dominio de los tumores sólidos: T=tumor, N=un compromiso linfático y M=la presencia de metástasis tumorales. Si uno estipula que la práctica de unos simples estudios deben ser efectivos para la terminación de estudio tales como T=biopsia adecuada, reporte adecuado y examinación bianual bajo anestesia, M=linfocierograma (para quien lo crea recomendado, y N= placa de tórax y camerograma visceral así como oseo, podemos entonces tener un C= estadio clínico, y un (p) estadio patológico. Supongamos que tenemos un paciente con tumor palpable, scilicet (sólido), con evidencia de invasión linfática, con un linfocierograma negativo, Rx de tórax negativa y Scan oseo negativo, entonces tenemos un paciente con una fácil descripción pero muy significativa y como sigue. Supongamos que el tumor es grado III quedaría clasificado como sigue: OT1a(100) -----

NxMoL+GIII. Esta será su clasificación clínica y se le an
ará SIN cambio.

En procección lóica, se le practica una cistectomía, a
 hora podrá ser posible aplicar algunos criterios para la cla-
 sificación patológica para algunos segmentos del tumor: el -
 tumor sólido se encontró en la crasa con tres nódulos linfá-
 ticos positivos, los linfáticos con compromiso y el grado tu-
 moral sin cambio en su clasificación: pT3b(ses)pN3cMoL+GIII,
 nótese que el grado metastásico es aún clínico(c), el pacien-
 te muestra que es de gran riesgo metastásico y pronto montra-
 rá metástasis pulmonares (3) siendo ahora: cM(pul) y una biop-
 sia por punción muestra que es de células transicionales, a-
 hora el es pT3bN3M(pul)GIII+. La terapia agregada deberá ser
 introducida al manejo en cualquier momento, sabemos que el pa-
 ciente es de muy alto riesgo desde el inicio, información que
 es completada con estudios y hallazgos posteriores. El pacien-
 te no es ahora estadio B2 o C, y dependiendo de L nec o L+ y
 de papilar contra tesis una completa terapia podrá ser insti-
 tuida, tratando de mejorar la supervivencia del paciente.

Además existen datos complementarios como los son el es-
 tablecimiento de estadio dependiendo del número en el compro-
 miso linfático que por el momento no son aplicables ni útiles
 en el tratamiento.

Los cirujanos, sabemos esperar y tratar de reseca el tu-
 mor localmente antes de su diseminación; lo que es evidente -
 es la falla existente en la curación que nos motiva a un estu-
 dio exhaustivo del comportamiento tumoral.

CITOLOGIA.-

Tradicionalmente el cáncer vesical ha sido diagnosticado por cistoscopia y examinación histopatológica de los especímenes. La citología urinaria, ha sido reducida a un segundo plano por su limitada interpretación (atribuirle al personal de citopatólogos) de los cuales pocos pueden ser llamados expertos. Como quiera que sea, la experiencia ha confirmado que es de gran valor diagnóstico en pacientes con carcinomas vesicales y puede significar o jugar un papel importante en el manejo de los pacientes.

Recientes estudios, realizados por Farrow y asociados en la clínica Mayo, han demostrado que el tamaño, grado, configuración, y multicentricidad pueden influenciar los resultados de los estudios citológicos.

Ellos encontraron que el tamaño del tumor da resultados determinantes, dando un resultado positivo superior al 50% en tumores mayores de 1.5 cms. hasta llegar al 70% y un resultado negativo de 79% cuando los tumores a la cistoscopia mostraron ser menores de 0.5 cms. de diámetro. En general, sólo las lesiones poco diferenciadas son diagnosticadas en un gran porcentaje de casos.

La citología urinaria es de gran importancia en la detección de tumores ocultos, siendo que después de la cistoscopia negativa pueda presentarse una citología, o varias positivas para llegar a la detección de un tumor.

CIRUGIA DEL CANCER VESICAL SUPERFICIAL.

Además de los resultados de una investigación clínica para determinar el efecto de la instilación semanal de Thiotepa intravesical en el tratamiento del cancer vesical superficial se efectuaron dos protocolos de estudio en el MGH;

El primero, en pacientes que tuvieron persistencia de tumor después de tratamiento intravesical por 8 semanas con los siguientes resultados: 18 de 33 pacientes respondieron al tratamiento, el resto y 24 pacientes más, fueron sometidos a resección transuretral y liberación de tumor, siendo estos los elementos del segundo protocolo consistente en pacientes instilados mensualmente con Thiotepa y observados cada tres meses. No se encontraron diferencias o disminuciones en el tiempo de frecuencia en cuanto a recurrencia en ninguno de los dos grupos.

Como sea, los pacientes que respondieron a la administración de Thiotepa semanal, presentaron beneficios en; menor número de recurrencias con 8 de 18 (44%) previamente pretratados, una recurrencia de 19 de 24 79% de los no tratados. Retardo en la aparición de recurrencias con intervalo de 15.1 meses en los pretratados, contra 4.3 meses de los no pretratados, y disminución en la frecuencia de nuevos tumores (0.33 recurrencias anuales en los tratados contra el 1.78 de los no pretratados.

Los pacientes con resultados positivos al tratamiento inicial, se encontraron libres de tumor 15.7 meses después de seguimiento.

CARCINOMA VESICAL SUPERFICIAL: SINOPSIS.

El carcinoma in situ de la vejiga, es el estadio o etapa más significativa, entre las células epiteliales normales hacia una fase variada e incrementada de proliferación (hiperplasia) hasta un desorden completo en la maduración (displasia), llegando a un progresivo e irreversible cáncer invasivo. En la acostumbrada forma para describir el cáncer epitelial, las células son muy activas e indiferenciadas, y con la configuración arquitectónica chata, plana y no papilar. Algunos tumores vesicales pueden no presentar fase In Situ porque la lesión papilar se ha presentado antes de una alteración morfológica. Dado que ellos son histológicamente formas de cáncer bien diferenciado, son difíciles de identificar por medio de la citología exfoliativa, y dado que ellos tienen una forma clásica papilar, son muy fáciles de identificar cistoscópicamente, usualmente la resección transuretral focal es considerada como suficiente.

Por otro lado, como se definió, el cáncer In Situ, compromete células que son bien diferenciadas y han perdido su cohesividad intracelular, siendo la citología urinaria de mayor utilidad en el reconocimiento temprano de estas lesiones. Mientras está claro que el protelio es por completo inestable y habiendo la presencia casi invariable de un factor carcinógeno, el período entre el estadio In Situ y el período de invasión es impredecible. Si el paciente no presenta sangui-nitomatología y el tumor se encuentra confinado a una pequeña área de la vejiga como se determina por biopsias fortuitas, la terapia intravesical puede ser variada y el paciente debe ser seguido en una forma muy cuidadosa. En cambio, si la lesión es difusa con compromiso del trigono, e inclusive de la uretra prostática, la cistectomía radical ofrece las mejores posibilidades de supervivencia.

**REVISIÓN DE LA RADIOBIOLOGÍA PERTINENTE AL ENTEN-
DIMIENTO DE LA RADIACIÓN EXTERNA
FRACCIONADA.**

LA ABSORCIÓN DE RX: La absorción de Rx o fotones por el tejido es excesivamente complicada y es un suceso extremadamente rápido (10^{-15} seg). Para irradiaciones con megavoltaje - generalmente se utiliza el método Compton, proceso mediante el cual un fotón o Rx interactúa con un electrón débilmente - fijado o ligado de un átomo del tejido absorbente. Este electrón entonces interactúa con todos los componentes del tejido, ya sea directamente o mediante una molécula de agua produciendo un radical libre (moléculas con un electrón impar) de todos los componentes intracelulares. Esta molécula tan inestable lleva a cambios químicos en las biomoléculas debido a la ruptura de ligaduras covalentes con efectos biológicos críticos. No es sorprendente que el DNA sea el blanco más importante para la letalidad celular por la radiación ionizante.

FORMAS DE CURVAS DE SUPERVIVENCIA A LA RADIACIÓN EN MAMARIOS:

La curva usual de la supervivencia en mamarrios ha sido trazada en escala lineal, y la curva de fracción de supervivencia ha sido trazada en escala logarítmica. Tal curva para la irradiación (X) tiene una característica inicial de hombro, representa o refleja la capacidad para una reparación dentro de una célula después del daño producido por una radiación en la población estudiada. Este proceso es muy importante para la recuperación en el fraccionamiento de la radioterapia (ver figura). Esta recuperación seguida a una radiación subletal, resulta en una reducción - por un factor de 3 a 5 - en la pendiente de la curva de la radiación aniquilante para la radiación-terapéutica fraccionada, comparada con una dosis única letal.

EFEECTO DEL OXÍGENO EN LA RADIACIÓN ANIQUILANTE: La única importancia singular es que la presencia de una molécula de oxígeno, incrementa enormemente la producción de daño cau-

ada por la radiación ionizante convencional. La pendiente de todas las curvas de supervivencia a la radiación en la ausencia de oxígeno, es de 2.5 por 3.0, comparada con las poblaciones irradiadas en presencia de condiciones oxigenadas, esto es producido por un aumento en la absorción de las biorradiaciones tóxicas en la presencia de una molécula de oxígeno. Como solo los tumores y posiblemente el cartílago humano en condiciones normales, el efecto del oxígeno pudiera ser de importancia en la cura de algunos tumores mediante la radiación.

LA IMPORTANCIA DE LA POSICION DEL CICLO REPRODUCTIVO CELULAR EN LA RADIOTERAPIA:

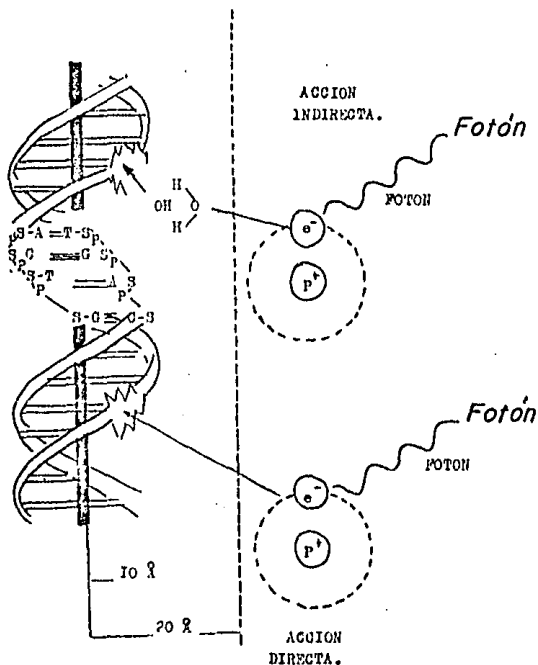
Todos los mamíferos, presentan diferente sensibilidad a la radioterapia durante el curso de su ciclo mitótico. La fase mitótica, la última G1 y la fase S temprana son las más sensibles a la radioterapia ionizante, mientras que la temprana G1 y última S y G2 son menos radiosensibles. Entonces, las poblaciones celulares con una fracción de resistencia mayor a la radioterapia son las fases de descanso y G1.

LA INTERRELACION ENTRE LA RADIOBIOLOGIA CELULAR Y LA EFECTIVIDAD DE LA RADIACION PREOPERATORIA COMO ALIVIANTE PARA LOS PACIENTES CON CANCER VESICAL:

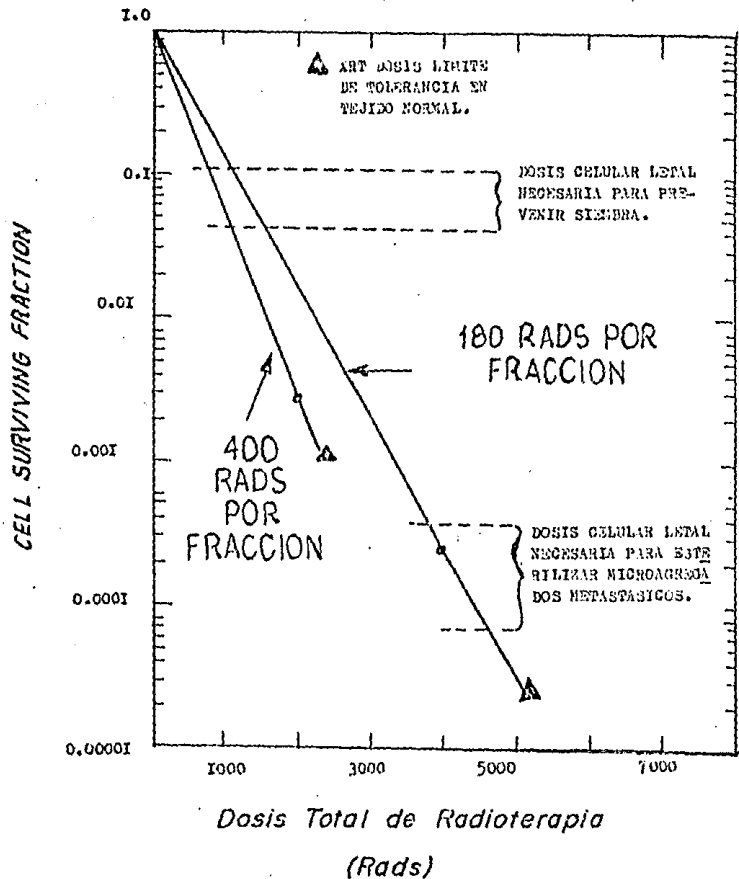
El nivel de efectividad letal por varias dosis de terapia por radiación fraccionada usada clínicamente en el tratamiento del cancer, tiene explicación para el efecto decaído y el método utilizado. Los datos clínicos, indican que el 95% de las células muertas inmediatamente antes de la cirugía previenen la diseminación tumoral, mientras que cifras mayores del 99.9% de células clonoscénicas muertas, son necesarias para esterilizar microserrecados tetastásicos. Tal información, permite un análisis sobre el nivel de células muertas y la tolerancia del tejido normal para medidas de fracciones de 400 a 2,000 rads las cuales muestran ser insuficientes para causar una mortalidad celular suficiente y con pocas probabilidades de neutralizar los microserrecados tetastásicos, mientras que dosis oscilantes entre los 4,000 y 5,000 rads si llegan a causar a dosis fraccionadas convencionales (ver fig.).

Ilustración de la acción directa e indirecta de las radiaciones. Se muestra esquemáticamente la estructura del DNA; las letras S, P, A, T, G y C representan azúcar, Fosforo, adenina, timina, guanina y citosina respectivamente. ACCION DIRECTA: Un electrón secundario resultante de la absorción de un fotón de R_x actúa con el DNA para producir un efecto.

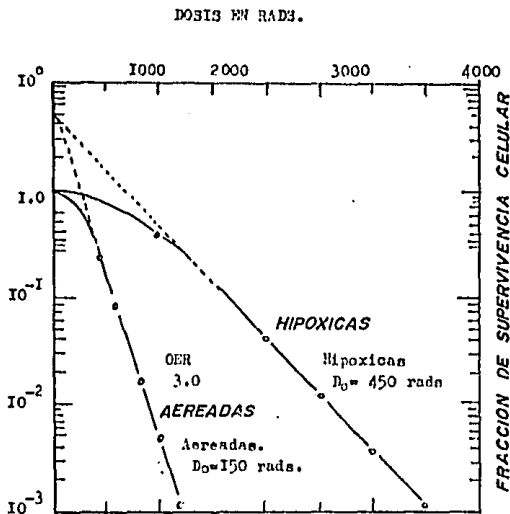
ACCION INDIRECTA: el electrón secundario interactúa con, por ejemplo una molécula de agua produciendo un radical OH que produce daño en el DNA. Se estima que los radicales libres producidos dentro o en un margen de cilindro de radio de 20\AA puede afectar el DNA. La acción indirecta es dominante para radiaciones poco densas como el de los Rx.



RADIOTERAPIA PREOPERATORIA EN CANCER VESICAL.

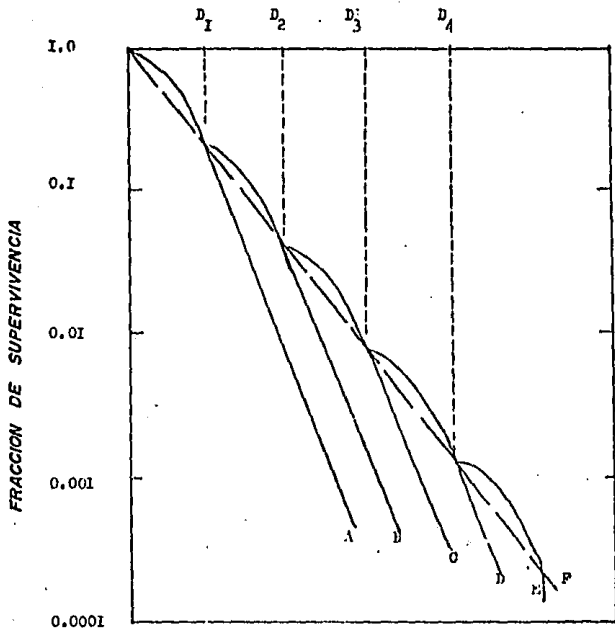


Dosis en Rads.



fracción de supervivencia celular.

Curvas de supervivencia para cultivos celulares de mamaria (hamster) expuestos a radiación en condiciones aereadas, y bajo condiciones hipóxicas producidas por el paso de una corriente de nitrógeno sobre las células. Estos datos son típicos de los muchos reportados en la literatura en que el oxígeno parece modificar la dosis respuesta, en todos los niveles de supervivencia la dosis requerida para producir cierto daño celular es tres veces mayor en condiciones hipóxicas contra lo que sucede en condiciones aereadas. Este radio de dosis es denominado como REFORZAMIENTO o RADIO DE REFORZAMIENTO POR OXIGENACION (O E R). Este hallazgo no es universal, algunos autores reportan unbral o curvas de supervivencia disminuidas bajo condiciones hipóxicas.



Experimento ideal de fraccionamiento. La curva A representa la curva de supervivencia para los Rx en una sola exposición. La curva F se obtiene si las dosis se fraccionan en dosis pequeñas de la medida d_1 con un tiempo de intervalo entre las dosis fracción para que la reparación del daño subletal sea posible.

(Elkind EM, Whitmore, OP: Radiobiology of Cultured Mammalian Cells. New York, Gordon and Breach, 1967).

CARCINOGENESIS POR RADIACION: La naturaleza de la producción o inducción de malignidad por la radiación ionizante es revisada: mientras que no es posible trasladar cuantitativamente el riesgo estimado de animales al ser humano, muchos efectos cualitativos pueden ser similares y aplicables al mismo. Estos incluyen, la curva de dosis efecto trazada contra la dosis de radiación absorbida. Estas curvas, tienen una forma característica; con el incremento en la inducción de malignidad a una dosis mayor o máxima que ocurre entre los 100 y 800 rads, para ser seguidos de un decremento subsecuente (en cuanto a malignidad) y un franco aumento en cuanto a dosis posterior para ser causantes de malignidad. Como la dosis aniquilante celular predomina sobre el grado inductor de malignidad como fenómeno, se explica el por qué de que los tumores secundarios a radioterapia fraccionada son mucho menores en frecuencia (menos del 1%) que a la aplicación de una sola dosis de radiación ionizante. (ver figs).

RADIOTERAPIA PARA PACIENTES CON CANCER DE VEJIGA:

TECNICAS DE RADIACION.

Las técnicas terapéuticas con rayos X, desde aceleradores lineales capaces de producir fotones de alta energía (4KV a 25MV), son revisados en esta sección por considerarse de alto interés en la calidad terapéutica, como por el pronóstico de la cirugía misma.

La técnica de caja de cuatro campos, es recomendada cuando el volumen blanco es la vejiga y los nódulos linfáticos primarios - tejido vesical, perivesical y linfáticos internos - (fig 1), tal técnica, permite una dosis de irradiación por cuatro puertas de entrada, y cada una de estas puede ser formada por bloques para excluir irradiación en campos innecesarios de tejidos sanos, siendo entre estos de capital importancia la fascia prerrectal e intestino delgado, pared posterior del recto y el ano, que de ninguna manera son blancos ideales para la radioterapia.

La distribución de isodosis para las placas pélvicas en cuatro campos dosis para 4KV y 10KV en acelerador lineal, se muestran en las figuras, tales campos, y las formas de características de campo son pertinentes en pacientes con planes de radioterapia preoperatoria, y para la dosis inicial de 5,000rd. en pacientes con tumores invasivos de vejiga. En la revisión de los métodos usados, la técnica ideal para el cancer primario invasivo de vejiga es la del cono bajo, con campos laterales que formen esquinas, cuando el tratamiento es con Rx de 10 MV o mayores.

Las isodosis, se presentan en las figuras usando rayos de aceleradores lineales.

RESULTADOS DE TRATAMIENTO:

Los resultados obtenidos a base de revisiones en las Universidades de Boston, Houston, el Estudio Wallace Bloom de Londres, Hospital Universitario de Stanford y el Hospital Hamner-

smih son presentados en forma contundente en cuanto a resultados.

La supervivencia a 5 años en pacientes con tumores T2 T3 es reportada del 19 al 33% (tabla A); los pacientes con mala respuesta al tratamiento que ameritaron cistectomía simple para su salvación, presentaron una supervivencia del 35 al 52% a los 5 años. El tratamiento local o pélvico presentó una falla del 39 al 62%, y el índice de mayores se presentó a los 7,000 rads, en un promedio de siete a ocho semanas y en un porcentaje del 8 al 15%.

Los resultados de las series estadías T2 y T3, invasivos y sometidos a radioterapia previa en los Hospitales de Houston, Clínica Mayo, Rotterdam y el estudio efectuado en Londres fueron revisados presentando un índice de supervivencia del 35 al 53% a los 5 años (tabla B). La falla de resultados a radiación pélvica reportados oscilaron entre un 16% y un 18 por ciento con una mortalidad operatoria del 2 al 13% (obviamente) no siempre relacionada con la radioterapia preoperatoria.

Una correlación de la tolerancia de dosis paciente con 4,000 rads con fraccionamiento convencional adecuado y con cistectomía indicada inmediata a las 10 semanas, sugiere en la experiencia reportada en Rotterdam y de acuerdo con la experiencia del General Maas.Hospital que es un método muy bien tolerado, seguro y efectivo para maximizar los resultados de la radioterapia preoperatoria aunada con los beneficios de los procedimientos quirúrgicos actuales por varias causas:

- I . Prevenir la diseminación tumoral al momento de la cirugía.
- II . esterilizar restos de tejidos tumorales dejados inintencionalmente al momento de la cirugía, así como el aniquilamiento de microserenos tumorales.
- III . producir una regresión fortuita del grado tumoral que es de importancia en el valor pronóstico.

IV . No incrementar la mortalidad quirúrgica.

INNOVACIONES QUE PUEDEN INCREMENTAR LA CURA POR RADIOTERAPIA RETENIENDO LA VEJIGA URINARIA :

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: La Asociación Colaborativa Nacional para la Investigación del Cáncer de Vejiga, en el grupo A sugiere que la dosis más efectiva para el tratamiento de cáncer vesical es la radioterapia con 4000 rads en forma preoperatoria, seguida de cistectomía con derivación urinaria. Como sabemos, siempre existen los pacientes no co idoneos por sus condiciones para ser sometidos a un plan quirúrgico, esto en base a la edad, estadio tumoral, u otras causas como el tipo psicológico etc.. Esta colaborativa, está iniciando el estudio en el Grupo I/II la combinación de cis-platinium con irradiación este na en pacientes que anteriormente se trataban solo con radioterapia. El objetivo, es la disminución en el índice de falla (que oscila entre el 36% y 49%), así como el índice de falla a largo plazo (40%) sin comprometer al paciente, dado que la mortalidad en estas modalidades no se sobrepone. Otros grupos se han propuesto para su manejo con misonidazole y radioterapia con un sensibilizador para tejidos hipóxicos. Este agente, que es un agente químico que mimetiza el oxígeno con sus electrones impares ha tenido una traducción experimental impresionante pero a la vez de uso muy limitado por su neurotoxicidad, haciendo en forma secundaria que su observación a nivel clínico sea hasta el momento muy poco valorable. Por esta razón, algunos grupos están iniciando el estudio aplicándolo a nivel local sin exponer al paciente y con asociación a la radioterapia siempre controlada y así disminuir la neurotoxicidad.

RADIOTERAPIA INTRAVESICULAR: Las experiencias observadas en Terie y Kottner con la aplicación de semillas radiactivas, así como la aplicación de radioterapia en una sola sesión se han revisado:

Hace más de 20 años el Dr. Van der Werf Messine en colaboración con el servicio Urológico de Rotterdam, comenzaron el tratamiento de los pacientes enfermos de cáncer vesical a base de cistectomía asociada con implantes de semillas de radio. Estas semillas estaban diseñadas para producir una dosis de 40 rads por hora para dar una dosis total de 6,000 Rd. en seis días, y ser removidas por métodos no operatorios posteriormente.

En 1978, más de 600 de estos pacientes fueron revisados con un mínimo seguimiento de dos años, incluyéndose en esta serie 164 pacientes con tumores en estadio T1 cuyo rango de supervivencia fue del 72%, con una recurrencia de 8%, y un 4% de pacientes que desarrollaron un nuevo tumor.

El grupo de Toxic del Grupo de Centro Médico Nacional - Japonés para el Cáncer dirigido por el Dr. Katsunoto, trató 117 pacientes entre 1965 y 1977 con irradiación postoperatoria en una sola dosis (6 u 8McV) hasta una dosis de 3,000 Rads. presenta en los siguientes resultados: de los 67 pacientes con tumores en estadio clínico T1, reportaron una supervivencia del 96% de sobrevivida a los 5 años. De los 68 pacientes que tuvieron un tumor solitario, solo reportan recurrencia de tumor en la vejiga de un 6%. Para los 26 pacientes con tumores múltiples, ellos reportan una recurrencia vesical del 23%.

La baja recurrencia en pacientes con tumores superficiales es notorio e importante, el seguimiento de los pacientes ha sido siempre mayor que a los dos años, comparado con los pacientes estudiados en Rotterdam tratados por resección trans uretral solaente y que han presentado recurrencias de 50% en un año y del 90% a los 5 años.

A continuación se presentan protocolos de estudio y tratamiento en los diversos centros antes enunciados, así como lienzas de las explicaciones de radioterapia antes mencionados.

TABLA A. CANCER VESICAL: IRRADIACION DEFINITIVA.

Reporte	Tratamiento	ESTADIO Clinico.	No.	sobreviva 5 años.	falla local	compl.
ESTUDIO HOUSTON	7,000rads.	B ₂ C al azar	32	22%	-	
ESTUDIO HOUSTON	7,000rads.	B ₂ C todos	75	19%	39%	15%
ESTUDIO STANFORD	7,000rads. ⁺	B ₂ C	218	28% ⁺		
ESTUDIO STANFORD	7,000rads	A - D incluye 65 estadio D	384	-	49%	8%
ESTUDIO LONDRES.	6,000rads.	T ₃	85	23% ⁺	no reportada.	
HAMMERSMITH HOSPITAL.	4,250rads. (20x212 rads).	T ₃	45	28%	62%	10%
	5,000rads. (20x250 rads).	T ₃	40	33%	45%	16%

+ CALCULO ACTUAL.

++ USUARIOS 200 RADS/FRACCION: CISTECTOMIA DE SALVACION EN ALGUNOS PA
CIENTES.

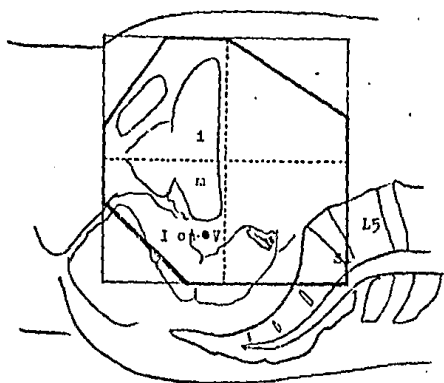
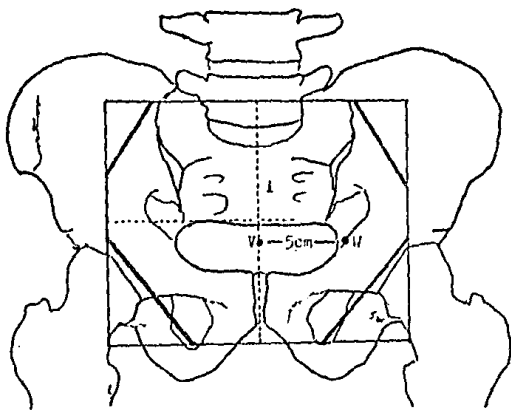
TABLA B. CANCER VESICAL; IRRADIACION PREOPERATORIA Y CISTECTOMIA.

REPORTE	TRATAMIENTO	ESTADIO CLINICO.	No.	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS.	FALLA REGIONAL.	MORTAL. OP.
ESTUDIO HOUSTON.	5,000 radn. cistectomía total.	B ₂ C	35	53%	16%	3%
ROTTERDAM STUDIO.	4,000 radn. cistectomía inmediata.	T3 15cms.	89	52% ⁺⁺	16%	9% ⁺⁺⁺
CLINICA MAYO	4,800 radn. cistectomía + PLA ⁺	BI (por lo menos.)	45	51%	no reportada	2%
MEMORIAL HOSPITAL.	2,000 radn. cistectomía inmediata + PLA ⁺	BI, I ₂ , C.	74	42%	18%	9%
ESTUDIO LONDRES.	4,000 radn. cistectomía + PLA.	I ₂ C	77	36% ⁺⁺	no reportada	8%
MONTREAL GENERAL HOSPITAL.	2,000 radn. cistectomía inmediata + PLA.	BI, I ₂ , C	135	35% ⁺⁺	no reportada	13%

+ PLA = LINFADENECTOMIA PELVICA.

++ = CALCULO ACTUAL.

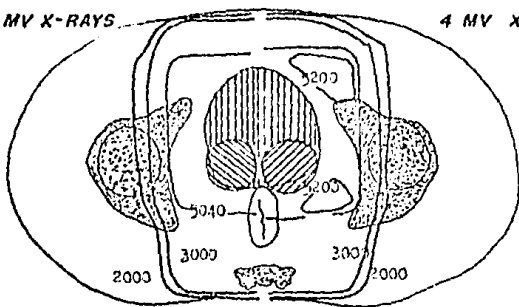
+++ = 1 SOLA MUERTE EN LOS ULTIMOS 33 PACIENTES.



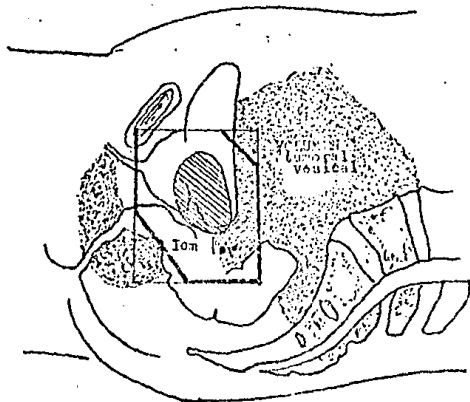
PLANOS DE RADIOTERAPIA EN CUATRO CAMPOS ISOCENTRICOS 26

10 MV X-RAYS

4 MV X-RAYS



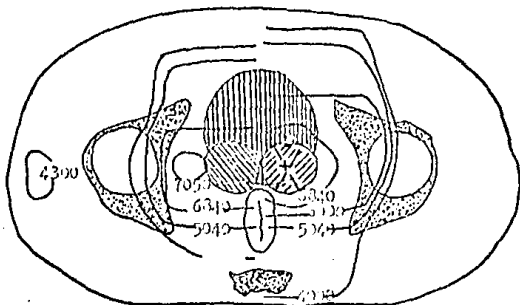
CAMPOS DE AYUDA LATERAL



PLANOS DEFINITIVOS DE XRT PARA TUMORES

27

VESICALES T2 - T3



pelvis completa
5040 rads
AP-PA-lateral..
20x8

PLANOS DEFINITIVOS DE XRT PARA CARCINOMA

VESICAL T2 - T3

25 MV X-RAYS

10 MV X-RAYS

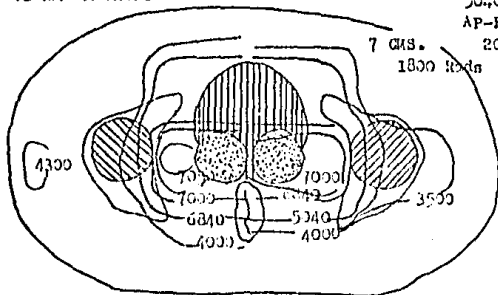
pelvis completa

5040 Rads

AP-PA- lateral

20x8

7 cms.
1800 Rads



AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS.
UTILIZABLES EN ENFERMEDAD NEOPLASICA.

CLASE.	TIPO DE AGENTE	NOMBRES.
ANTIMETABOLITOS	ANALOGOS DEL ACIDO FOLICO .	MINTOTREXATE (Methotrexin)
	ANALOGOS DE LA PIRIMIDINA .	Fluorouracil (5-FU; 5-Fluorouracil), Cytarabine (arabinosido de citosina; Cytosar) . Azarabine (Triactil- 6 azauridina; Triazure) .
	ANALOGOS DE LA PURINA .	Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6MP; Purinethol) . Thioguanina (6 - Thioguanina) .

AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS
 UTILIZA RIES EN ENFERMEDAD NEOPLASICA .

CLASE	TIPO DE AGENTE	NOMBRES NO PRIORITARIOS. OTROS NOMBRES.
AGENTES ALKILANTES.	MOSTAZAS NITROGENADAS.	Meclorothamine (HN ₂ , Muntargen). Ciclofosfamida (Citoxán, Endoxan) Melfolán (L-Sarcollina); Alkeran). Uracil mostaza Clorambucil (Leukeran)
	DERIVADOS DE LA ETINILAMINA.	Triethylenemelamina (TEM) Triethylenethio- tiofosformida(THIO-TEPA)
	ALKIL SULFONATOS.	Busulfán (Mileran)
	NITROSUREAS	Carmustine (BCNU) Lomustine (CCNU) Streptozotocin
	TRIAZENES	Dacarbazine (DTIC; dimethyltriazeno -- imidazolecarboxamide)
	COMPONENTES DE COORDINACION	Cisplatinum II diamine - dichloride.

AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS
UTILIZABLES EN ENFERMEDAD NEOPLASICA.

CLASE	TIPO DE AGENTE	NOMBRES NO PROPIOS (otros nombres)
PRODUCTOS NATURALES	ALCALOIDES VINCA	VINDLASTINA (VLB; Velban) Vinorintina (VCR; Onco vin).
	ANTIBIOTICOS	Daunomicina (Actinomicina D; Cosmegen). Daunorubicina (daunomyoin; rubidomicyn; Daunoblastina). Doxorubicina (Adriablastina; Adriamicina) Bleomicina (Blenoxane) Mithramicina (Mithracin)
	ENZIMAS	L - Asparaginasa .

AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS
UTILIZABLES EN ENFERMEDAD NEOPLASICA.

CLASE	TIPO DE AGENTE	NOMBRES NO PROPIOS (otros nombres) .
	ADRENOCORTICOSTE- ROIDES .	Prednisona (Meticortent; múltiples preparaciones equivalentes se consiguen)
	PROGESTAGENOS .	Hidroxiprogesterona caproato (Delalutin) Medroprogesterona acetato de (Provera) Megestrol acetato de (Megace)
	ESTROGENOS .	Dietilestilbestrol Etilil Estradiol (Estinil) .

CLASE	TIPO DE AGENTE	NOMBRES NO PRIORITARIOS (otros nombres)
AGENTES MISCELANEOS .	Urea substituida Derivados de la Metil Hidrazina. Suprenores adrenoor ticales	Hidroxiurea (Hidrea) Procarrbazina (N Metilhidrazina, NIH Matulane, Natulan). Mitotane (o, p-DDD; lycodren)

CARCINOMA INVASIVO DE LA VEJIGA URINARIA.

LA HETEROGENICIDAD DEL CANCER VESICAL.

En un estudio efectuado para verificar la efectividad de la radioterapia condyuvante (4,500 rads en 25 a 32 días) en el manejo de tumores con invasión a la muscular, se observaron - 475 pacientes. De éstos no todos se pudieron seguir, pero los que se trataron con cistectomía ulterior, mostraron a la revisión patológica la invasión del tumor hasta recesada el estadio T₂. Por ello, no se pudo apreciar la significación de la radioterapia adyuvante preoperatoria, pero posteriormente se - mostró que el grupo T₂ mejoró la supervivencia con respecto al grupo control.

El presente análisis, aunque perdió algunos pacientes, mostró, y ha mostrado que los tumores sólidos, invaden los linfáticos en fases más tempranas que los tumores papilares, y que la respuesta a la radioterapia es menor. Los pacientes con tumores papilares T₀ que no mostraron invasión en la resección - transuretral fueron sometidos a tratamiento mostrando una supervivencia de 85% a los 5 años, mientras que los pacientes con tumores sólidos resecados y con invasión a linfáticos no tienen - solo un promedio de supervivencia del 20% a los 5 años.

Los carcinomas invasores son excesivamente heterogeneos en su comportamiento, el material obtenido por resección transuretral y cistectomía ha proporcionado una gran información - en lo que concierne a las propiedades de supervivencia, y estas bases establecen las posibilidades terapéuticas.

CIRUGIA DEL CARCINOMA VESICAL.

La cirugía radical en presencia de metástasis regionales posiblemente no esté indicada como tratamiento primario. Se nos que se presentan las siguientes circunstancias:

1 . si los canales o región afectada es reseicable y se pla-

nea quimioterapia adyuvante;

II .- Si hay evidencia objetiva de respuesta por el tumor a la quimioterapia.

III.- Si la paliación es la única indicación.

ESTUDIO COLABORATIVO COMO EXPERIENCIA CLINICA CON ACIDO 13 CIS RETINOICO EN LA PREVENCION DEL CANCER VESICAL.

Se ha pensado que el ácido 13 cis retinoico tiene buen efecto preventivo en la inducción de cancer vesical, así mismo como en los padecimientos dermatológicos, es necesario el tiempo para una valoración adecuada de resultados.

PROSPECTO DE LA INMUNOTERAPIA .

- I . La clasificación de tipos de inmunoterapia se enlistan en la tabla, la mayoría, han sido experimentales y tratados en humanos.
- II . Los ensayos con inmunoterapia en TCC no han podido manifestar especificidad (Vrs. BCG local y sistémica, BCG, C. Parvum etc.)
- III . Con la posible excepción en la aplicación de BCG intratumoral en melanoma y el uso de INCB aplicado a los tumores de piel, no existen programas de inmunoterapia en humanos que prueben resultar positivos. Esto incluye los estudios en TCC.
- IV . Los estudios actuales ameritan tiempo para interpretación, reportes y presentación.

TABLA: CLASIFICACION DE LA INMUNOTERAPIA.

- 1 . INMUNOTERAPIA NO ESPECIFICA:
 - a. Administración sistémica de adyuvantes (BCG, levamisol).
 - b. Administración intratumoral de adyuvantes.
 - c. Administración cutánea de adyuvantes.
- 2 . INMUNOTERAPIA ACTIVA:
 - a. Vacunas de células tumorales íntegras.
 - b. Vacunas subcelulares.
 - c. Células tumorales modificadas.
- 3 . INMUNOTERAPIA PASIVA:
 - a. Administración de linfocitos.
 - b. Suero antitumoral.
 - c. Inmunoterapia antibloqueadora.
 - d. Mediadores tumorales (factor de transferencia, RNA, Interferones, hormona tímica).
- 4 . INMUNOQUIMIOTERAPIA: Vrg. El uso de anticuerpos como transportadores de agentes quimioterapéuticos.
- 5 . PLASMAFERESIS.
- 6 . COMBINACION DE PROCEDIMIENTOS INMUNOTERAPEUTICOS ASOCIADOS CON LA ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA.

MEMBRANA CELULAR , ANALISIS DE ANTIGENOS DE GRUPOS SANGUINEOS EN EL CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES.

- 1 . La hipótesis central en este campo, es que probando el tejido celular para los grupos sanguíneos anticóncicos (BGA π) A, B, y H, usando el método de adherencia celular (RCA) han probado tener valor pronóstico en pacientes con TCC de bajo grado.
- 2 . Esta hipótesis ha recibido gran apoyo en diferentes estudios (tabla I) y ha probado la información siguiente.
 - a. El tejido BGA π en el análisis, ha probado ser un buen predictor en el curso clínico subsiguiente, los pacientes con BGA π positivo tienen tendencia a presentar un curso benigno en la enfermedad, mientras que los pacientes con BGA π negativo tienden a mostrar invasividad tumoral (B1 o mayor).
 - b. Un antígeno del grupo sanguíneo A (resultante del tumor) tiene una gran significancia que una negatividad anticóncica en el mismo grupo A.
 - c. El análisis del BGA π no tiene gran significancia en lo que respecta al pronóstico en posibilidades de recurrencia.
 - d. Entre los pacientes con recurrencia tumoral, la reactividad positiva del BGA π tiende a permanecer igual.
- 3 . Los estudios en BGA π deben ser practicados en íntima relación con un patólogo.
- 4 . La prueba de fijación o adherencia celular de los glóbulos rojos(RCA) es sí fácil de practicar, presenta una gran dificultad en cuanto a estandarización. Controles estrictos en especial para los grupos H son de capital importancia.
- 5 . Los estudios en los mecanismos acerca del fenómeno de la

pérdida del tejido BGAe está principiando, y el entendimiento de los mismos será de capital importancia para la interpretación clínica. Los estudios en fresco en tejido de carcinoma de células transicionales puede ser muy importante. Cuidados en la correlación entre BGAe, análisis de otros factores como la citología, histología y biopsias fortuitas, requieren de investigación cuidadosa para su aplicación en el valor pronóstico.

- 6 . Hasta ahora, el arte en el establecimiento del estacio y en sí el conocimiento han progresado, pero la aplicación del conocimiento del BGAe en el análisis del tumor de células transicionales debe ser limitado a circunstancias clínicas especiales, y su incremento por laboratorios especiales darán amplia experiencia en esta area.

A continuación se incluye la tabla de resultados.

TABLA DE EXPERIENCIA CUMULATIVA DEL ANALISIS DE TEJIDO
 ANTIGENICO SANGUINICO, ANALISIS EN CARCINOMA DE CE
 LULAS TRANSICIONALES .

ESTUDIO	# PACIENT.	RCA POSITIVO (% de inv.)		RCA NEGATIVO (% de invasión)		CORRECTAMENTE PREDECIDOS.	
		#	%	#	%	#	%
1	22	0/13	0%	8/9	95%	21/22	95%
2	28	1/8	13%	8/20	51%	19/28	54%
3	16	0/9	0%	5/7	88%	14/16	88%
4	30	0/15	0%	9/15	80%	24/30	80%
5	322	9/223	4%	71/99	72%	285/322	89%
6,7,8	81	4/34	13%	30/47	64%	60/81	74%
TOTAL	499	14/302	5%	131/197	66%	419/489	86%

MEMBRANAS CELULARES.

La membrana celular, juega un papel muy importante, mediando la interacción entre el epitelio en las células, así como entre el epitelio y el estroma con su soporte. Es sostenido en forma común, que las alteraciones en la membrana celular pueden acontecer por una relación patológica intercelular, que parece ser un acontecimiento fundamental en todos los carcinomas. Muchos parámetros de las membranas celulares se alteran en las neoplasias. La importancia jerárquica de estas alteraciones con respecto a la invasividad tumoral hasta el momento se desconocen, pero lo que sí ha emergido como concepto actual casi invariable, es que estas alteraciones están virtualmente presentes en todos los tumores de células transicionales. Es de importancia que algunos de estos parámetros se presentan solo en algunos tipos de tumores mismos que presentar una gran recurrencia así como una gran invasividad, y se ha pensado que tales cambios no son solo para casualidad en los pacientes, y que pueden ser usados en la clínica para etiquetar a los pacientes como de alto riesgo.

Solo uno de estos parámetros hasta el momento es de interés clínico para los Urologos como herramienta de diagnóstico, y es el urotelio y su asociación con ciertos grupos antígenicos sanguíneos. Normalmente las células epiteliales de diferentes áreas del sistema, presentan antígenos de superficie que normalmente reaccionan en forma cruzada con anticuerpos a células rojas de los grupos sanguíneos AB, y antígenos o lectinas para el grupo O. Los antígenos del grupo sanguíneo, pueden ser fácilmente demostrados por la prueba específica de adherencia a los eritrocitos (SRCA). Los antígenos de grupo, pueden ser demostrados por la prueba específica de Fawcett (en todos los urotelios normales de los humanos) que pertenecen a los grupos A, B, AB y en 2/3 partes de los pertenecientes al grupo O. Esta prueba puede no estar presente (medible) por ejemplo en pacientes con tumores iniciales

de células transicionales de pacientes que posteriormente presentarán tendencia a alta recurrencia, significando que los antígenos de superficie se negativizarán en pacientes con tumores altamente recurrentes, representando a la vez un dato que sugiere una temprana invasividad. De importancia clínica, es importante mencionar que la radioterapia negativiza la prueba, dando falsas positivas y elevándose así el tarcio restante de los pacientes que normalmente presentan una reacción negativa.

La aplicación general de la prueba de SRCA en clínica, hasta el momento es de controversia, así como es deber mencionar que la interpretación de la misma varía de mano a mano, los resultados y aplicabilidad de la misma, requieren de investigación y estudios prospectivos que se darán a conocer en futuras publicaciones.

PROTOSCOLOS NACIONALES CONTRA EL CANCER: GRUPO A.

Los estudios del grupo colaborativo A, dentro del programa nacional contra el cáncer (NCCP), son parte de una investigación longitudinal en cuanto a las características del cáncer de vejiga, y las variaciones en su curso durante el tratamiento de los pacientes. El carcinoma vesical, es una afección crónica neoplásica con una tendencia definitiva a la recurrencia múltiple. Un grupo multidisciplinario de médicos y científicos involucrados en el programa, abarcan cerca de diez instituciones que proveen de datos, en una forma periódica, en intervalos regulares, información de las características del paciente, el tumor, y el área de mucosa de donde el tumor procede, así como la colección de especímenes citológicos.

PROTOSCOLO I: SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA VESICAL.

Caracteriza tanto al paciente como al tumor, como se describen tanto por el Urologo como por el patólogo. El protocolo se encamina al seguimiento de los pacientes, registro de los mismos y clasificación de estadio mediante la participación de los diferentes institutos colaborativos.

PROTOSCOLO II:

Es un protocolo encaminado al estudio de los epitelios No cancerosos mediante observación cistoscópica, mediante interpretaciones de pacientes con toma de biopsia de sitios determinados, con citología positiva y con cistoscopia dentro de la normalidad.

Este plan es correlativo del protocolo I, caracterizando al tumor y a la mucosa vesical servidos de adición de citología a los datos.

Dado que estos no son procedimientos rutinarios para la evaluación, se deben tomar del paciente en forma periódica del paciente mediante una toma de biopsia del área sospechosa, satisfaciéndose así los requerimientos del programa.

La información obtenida deberá ser analizada para determinar la influencia de las características del tumor, cambios preneoplásicos, carcinoma In Situ, citología positiva y otras variables durante la secuencia en el curso de la enfermedad.

Para complementar este intensivo trabajo, un centro de estadística encabezado por el Dr. Sidney Cutler en la Universidad de Carolina ha sido establecido, y para verificar los hallazgos patológico/citológicos, un laboratorio Central de patología ha sido establecido en el Hospital San Vicente en Worcester, Mass. bajo la dirección del Dr. Gilbert H. Friessell, Jefe de patología de ese hospital, así como directivo del programa nacional contra el cáncer. Sin entrar en muchos detalles el Grupo Colaborativo A está organizado de manera tal que todos los centros filiales tengan participación Urológica activa, Radiológica, Oncológica y Patológica. Cada Institución, tiene además un asesor importante y especial. El Dr. George F. Frost, jefe del servicio de Urología del Hospital General de Massachusetts, es la cabeza del Centro Administrativo, y el jefe del comité ejecutivo, el último, de tipo multidisciplinario y además normador de la política del programa. El Grupo a través de las elecciones del comité ejecutivo, por encuentros de cada disciplina y por encuentros de grupo en general, establecen la dirección total del programa.

PROTOCOLO III: Es un protocolo para determinar el efecto local mediante instilación intravesical de agentes antineoplásicos, en cáncer vesical no invasivo primario, y la recurrencia de este padecimiento en pacientes adultos. Este fue uno de los primeros estudios comenzados.

PROTOCOLO IV: Versa en la Radioterapia definitiva contra radio terapia preoperatoria y cistectomía radical para el carcinoma invasivo vesical. Este es un intento para explotar los hallazgos de radioterapia y la destrucción tumoral durante el estudio en la fase III. Este mismo se encuentra aún en desenvolvimiento.

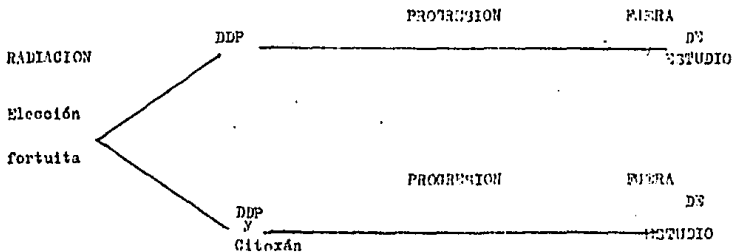
PROTOCOLO 4A: Una posibilidad (piloto) de estudio de radioterapia a 4,000 rads, seguida dentro de las cuatro semanas posteriores por cistectomía radical y derivación urinaria para pacientes con carcinoma primario invasor de vejiga. Este es un buen ejemplo de lo que el Grupo Colaborativo puede hacer para obtener información. El subcomité de radioterapeutas después de cuidadoso estudio, sienten que la radioterapia adyuvante a 4 mil rads cuatro semanas antes de la cirugía puede ser el mejor plan hasta el momento. Todo esto es una preparación para el protocolo VII en el cual al protocolo antes enunciado, se le podría agregar la quimioterapia con Cis Platinum con adyuvante a la radioterapia y a la cistectomía, encaminando esto a una fase I y II del estudio 4A con objetivos de valorar los efectos indeseables y el comportamiento tumoral en pacientes con carcinoma.

PROTOCOLO V: Es una evaluación comparativa entre la administración del Cis diaminodichloroplatinum (II) solo, así como combinado con Ciclofosfamida (citoxán) en el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de vejiga. Este mismo, ha probado ser efectivo en los 100 pacientes tratados y reportados, con toxicidad muy tolerable.

PROTOCOLO VI: Quimioprevención del cancer vesical con ácido 13 cis retinoico. Es un esfuerzo para la prevención de ocurrencia de cancer de vejiga, seleccionándose pacientes de muy alto riesgo, muchos tumores han recurrido y dada la toxicidad se ha suspendido el programa, se prepara el reporte del mismo.

PROTOCOLO VII: Se prepara el mismo, con tratado de cistectomía y radioterapia preoperatoria, seguida antes con tratamiento controlado a base de Cis diaminodichloroplatinum para pacientes con carcinoma primario invasor de vejiga.

PROTOKOLO 5 — DIAGRAMA ESQUEMATICO



PACIENTES AVANZADOS.

DDP

Dosis - 70 mgs/M².

Intervalo cada 3 semanas

Ruta I. V.

Evaluación: reporte cada 9
semanas.

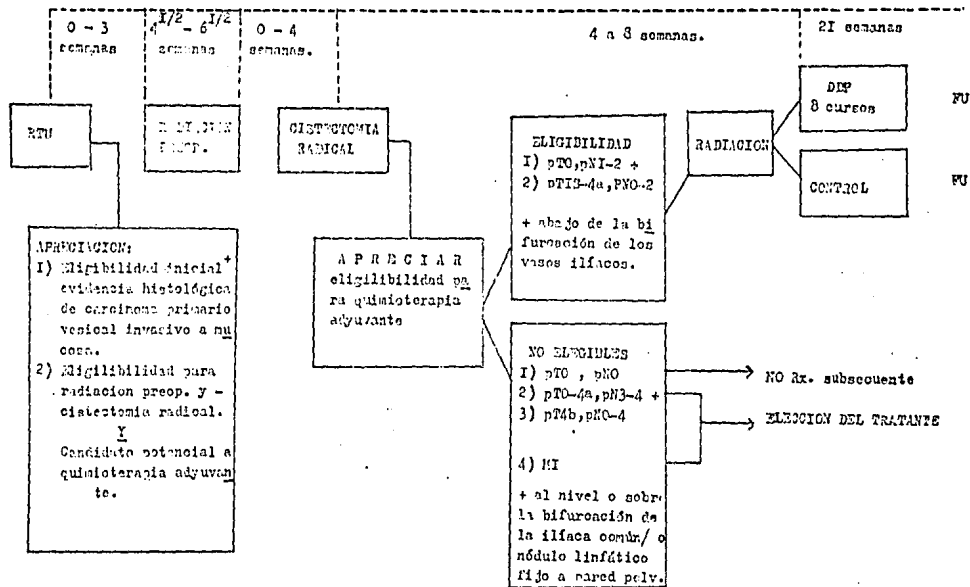
DDP y CITOXAN

Dosis - DDP 70 mgs/M² + Citoxán
100 mgs/M².

Intervalo cada 3 semanas.

Ruta I.V.

Evaluación - reporte cada 9 se
manas.



NO SE INCLUYEN LOS PACIENTES CON DERIVACION URINARIA (si se juzga necesario)

LOS PACIENTES QUE SIGAN 5 AÑOS O HASTA LA FUENTE, los pacientes que presenten actividad subsecuente serán atendidos por su clínico de la manera más eficiente.

EL USO DE TIOTEPA INTRAVESICAL EN EL MANEJO DE CANCER NO INVASOR DE VEJIGA:

Warren W. Koontz, Jr., George R. Prout Jr., Wade Smith, William J. Frable and Janet E. Kinnis for National Cancer Collaborative - Group A.

Sumario de hallazgos:

Se probaron dos usos separados de la terapia intravesical con Thio Tapa:

1. Los efectos ablativos en carcinoma no invasivo vesical y,
2. los efectos profilácticos en la prevención de nuevo tumor- (profilaxis).

En los 95 pacientes tratados con Thio Tapa para la ablación de tumores incompletamente resecaados (estudios O-A) 45 (47%) se encontraron libres de tumor al final del segundo periodo de tratamiento. El suceso o incidencia no se vio afectado por la dosis (30 o 60 mg) o por el grado y tipo de tumoración (patológico). El número de tumores se asoció a respuesta en cuanto a tratamiento. Los pacientes con más de cuatro tumores no respondieron tan bien como los que presentaban menos de cuatro (del 36 y 62% respectivamente) siendo estas diferencias muy significativas.

La profilaxis en estudio, incluyó a 93 pacientes: 23 con dosis de 30 mg y 21 con 60 mg con 47 pacientes como control. Los pacientes tratados, presentaron intervalos de recurrencia estadísticamente sustancialmente mayores que los no tratados con el fármaco profiláctico, sin embargo los resultados por dosis no varían.

Los resultados de tratamiento profiláctico obtenido de cualquier manera, si se vieron afectados por la presencia o no de citología positiva previa a la administración del medicamento, siendo menor el tiempo de recurrencia en pacientes con citología positiva previas a la profilaxis. Los pacientes tratados con profilaxis por resección incompleta, lo hicieron bien a los 12 meses de tratamiento, encontrándose libres el 100%.

COMENTARIO.

Como en todas las neoplasias, en el caso del cancer urotelial la importancia de un diagnóstico temprano es la base en cuanto a pronóstico y las posibilidades de tratamiento curativo. Es indudable, que el mejoramiento de instrumental médico, así como las técnicas diagnósticas y la mejora a lo largo del tiempo con observación de diferentes esquemas terapéuticos han favorecido las posibilidades de supervivencia para los enfermos por esta entidad. El desarrollo de técnicas microscópicas han permitido vislumbrar cambios de infraestructura que modifican el concepto de tratamiento en forma importante, todo esto repercutiendo en la posible estandarización de las medidas de tratamiento a nivel local como quirúrgicas. El conocimiento etiológico de diversos factores involucrados en carcinogénesis, amplian el panorama hacia posibilidades profilácticas que ya empiezan a ponerse en práctica en varios lugares del orbe, medidas que afectarán la incidencia del padecimiento que nos ocupa. Desde el punto de vista epidemiológico, la neoplasia urotelial, ocupa el segundo lugar en el tracto urogenital, siendo el prostático el primer lugar, pero el comportamiento agresivo del mismo y la edad de aparición, obligan al desarrollo de técnicas y medidas agresivas para controlarlo, hablando por supuesto tanto de profilaxis, paliación y curación. Es satisfactorio el observar que después de múltiples años de observación y recopilación de datos protocolarios, se inicia la adopción de reglas para el manejo de esta enfermedad, como lo son desde la actualización en determinación de estadio, hasta el uso de la radioterapia fraccionada con esquemas convencionales seguida de cirugía agresiva radical si el caso lo amerita, esto aunado a nuevos protocolos de quimioterapia adyuvante ulterior, reglas que han mostrado validez estadística indudable.

Nos urdemos, debemos de estar actualizados en cuanto a resultados de manejo así como listos para ofrecer una conduc

ta agresiva y curativa con la esperanza de ofrecer una sobrevivencia para el enfermo cuando los parámetros de agresividad así lo indiquen. El objetivo de esta breve revisión, es la de exponer los diversos puntos de vista que existen en cuanto al manejo de las neoplasias de urotelio, esperando sea causa de motivación para ampliar nuestro campo de acción y observación a la vez que ofrezcamos una conducta apropiada que redunde en beneficio del paciente.

Gracias.

BIBLIOGRAFIA. LECTURAS RECOMENDADAS:

- 1.- Weinstein R.S.: Changes in Plasma membrane structure associated with malignant transformation in human -- urinary bladder epithelium. *Cancer Res.* 36: ----- 2518-2524, 1976.
- 2.- Weinstein R.S. Merz, P.B. Alroy, J.: Structure and - Function of intercellular junctions in cancer. *Adv. Cancer Res.* 23:23-89, 1976.
- 3.- Cole F. Monson R. R. Henne M. and Friedell, G.H. Smoking and cancer of the lower Urinary tract. *New England J. Med.* 284:129-134, 1971.
- 4.- Benntson U., Johansson, and Andersvall L. Malignancies of the Urinary tract and their relation to anal scisic abuse. *Kidney Internatl.*, 13:107-113, 1976.
- 5.- Willisna, A.F.: Monoclonal Antibodies in transplantation Research. *Transplantation* 27:152, 1979.
- 6.- Lance, P.H. Immunologic testing of patients with -- uenitourinary malignances. *Urologic Clinics of North America* 6(3): 587-597, October 1979.
- 7.- Whitmore, F.F., Jr. Batata, M.A., Wilaris, B.S. Reddy, J.H. Gani, A., Ghoneim, M. and Chu, P.: A comparative study of two preoperative radiation regimens with cystectomy for Bladder Cancer. *Cancer* 40: 1067, 1979.
- 8.- Front G.R. Jr.: The surgical management of Bladder carcinoma. *Urological Clin. North America.* 3:149, 1976.
- 9.- Slack, N.H. and Front, G.R., Jr. The heterogeneity of invasive Bladder carcinoma and different responses to treatment. In *Front. J. Urology* 1980.
- 10.- Frable, W.J. Taxon, L. Barausole, J.A., Koentz, W.K., Jr.: Current practice of urinary Bladder cytology.

Cancer Res. 37:2800-2805, 1977.

- 11.- Hocke, B.N., Nieh, P.T. and Prout, G.R., A longitudinal study of patients with superficial Bladder carcinoma - successfully treated with weekly intravesical thio tepa. J. Urol. 122:27, 1979.
- 12.- Skinner, D.F., et al., The significance of carcinoma - in situ of the bladder and its association with overt carcinoma, J. Urol., 112:65, 1974.
- 13.- Hall, E.J.: Radiobiology for the radiologist, Second Edition, Harper and Row; New York, 1978.
- 14.- Van der Werf Messine, B.: Cancer of the urinary bladder treated by interstitial radium implant. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4: 373-378, 1978.
- 15.- The surgical management of bladder carcinoma. Urol. -- Clin. North Amer. 3:149, 1976, Prout, G.R., Jr.
- 16.- Riche, F., Blute, D., Whitman, J.: J. Urol. 123:22, - 1980.
- 17.- Lance, F.H., Limas, C., Fraley, E.E., et al. J. Urol. 119:52, 1978.
- 18.- Daly, J.J., Prout, G.R. Jr., Hage, K., Lin, J.C., Kattli M.K., Plotkin, G.S. and Wolf, G.: The identification of malignant transitional cells by their binding of a - fluorescein-labelled lectin. Surg. Forum XVIII: 565, 1979.
- 19.- Prout, G.R., Jr.; Classification and staging of bladder carcinoma. Sem. inc. Oncol. 6: 189, 1979.
- 20.- National Bladder cancer Collaborative Group A.: The - role of intravesical Thio-Tepa in management of superficial bladder cancer. Cancer Res. 37: 2916, 1977.