

11246

20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

**TRATAMIENTO DE TUMORES SUPERFICIALES DE VEJIGA
CON ADRIAMICINA INTRAVESICAL**

EJEMPLAR UNICO

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de
MEDICO CIRUJANO UROLOGO

DR. VIDAL ROGER / FUENTES UMANZOR



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

2002

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE



[Handwritten signature]

JEFE TITULAR DEL CURSO

JEFATURA
DE ENSEÑANZA

DR FRANCISCO GATELL TRUJILLO

[Handwritten signature]

JEFE DE ENSEÑANZA

DR EFRAIN PINEDA GUERRERO

[Handwritten signature]

JEFE DE INVESTIGACION

DR HORACIO GARCIA ROMERO

ASESOR DE INVESTIGACION

ING: MARGARITA LEZAMA COHEN

[Handwritten signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA
DR FRANCISCO CATELL TRUJILLO

JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE UROLOGIA
DR JAINE MACEDO RAMIREZ

UROLOGOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE UROLOGIA

DR RAUL VILLALVA POSADA
DR LUIS HURTADO OLMEDO
DR JUAN KOCHIPILTECATL MUÑOZ
DR FERNANDO UGARTE Y ROMANC
DR ALEJANDRO REYES Y UGARTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MI ESPOSA

A MIS HIJAS

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS MAESTROS

A MIS AMIGOS

A MIS COMPAÑEROS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El cáncer de vejiga es una de las enfermedades que van en aumento en la población general. Este factor y su pobre pronóstico en gran número de casos es un reto para el urólogo. La heterogeneidad y su potencial biológico le confieren gran variación a los tumores de células transicionales. Hay acuerdo general en que el material a estudiar debe incluir: a) el propio tumor, b) biopsia profunda de la base después de resección, c) biopsias seleccionadas de la mucosa vesical. Esto permite determinar el estado y grado clínicos.

Los tumores superficiales de vejiga estadio 0 y A constituyen una entidad interesante dado que su diagnóstico y tratamiento requieren de medidas poco agresivas y que el pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes. Estos tumores tienen un porcentaje alto de recidivas, reportándose entre el 50% y 90%, la mayoría de ellas en los primeros seis meses después de una resección transuretral.(1) Algunas razones de este alto porcentaje podrían ser: a) contacto persistente con algún agente carcinogénico, b) incompleta resección del tumor original,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) diseminación al tiempo de la resección o fulguración.

La quimioterapia local tiene su sitio en el tratamiento de estos tumores. En 1903 Herring la inició instilando nitrato de plata. Semple en 1919 usó podofilina, Veenema en 1969 inició la era del tratamiento con thiotepa. En 1976 Riddle usó Epodyl, e-se mismo año Izbicky y Fujiwara iniciaron el tratamiento con adriamicina y mitomicin C (2). Se ha usado también la instilación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tratando de provocar una respuesta inmunológica para contrarrestar la actividad tumoral.⁽³⁾ Algunas sustancias se desecharon porque se comprobó su ineficacia por esta vía, otras porque provocaron síntomas locales severos o porque se absorbe a través de la mucosa vesical.

El propósito de este trabajo es comparar los resultados obtenidos en dos grupos de pacientes con tumores superficiales de vejiga, tratados el primero con resección transuretral seguida de instilación intravesical de adriamicina y el otro con resección transuretral sola.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

El tratamiento tópico de las neoplasias vesicales superficiales con agentes quimioterapicos se inició desde 1903. Los estudios más amplios conocidos han sido con thiotepa, un agente alquilante. Los resultados han sido inconstantes y sus efectos colaterales severos y en ocasiones letales. Esto ha hecho que se busquen sustancias más efectivas y con menos efectos tóxicos. Se han usado drogas bloqueadoras de la mitosis celular como colchicina, podofilina, bleomicina, mitomicin C y adriamicina. Adriamicina (doxorrubicin) ha sido usado desde 1970 en el tratamiento tópico de tumores superficiales de vejiga. Se ha demostrado que sus efectos colaterales son mínimos. Es un antibiótico hidrosoluble extraído del estreptomices peucetius var caessius. Cuando se administra en forma tópica sus efectos colaterales son hematuria, frecuencia y urgencia en el 10% de los pacientes. Se usa persiguiendo dos fines: a) para la destrucción local del tumor (fin terapéutico), b) para prevenir recurrencias después de una adecuada resección transuretral (fin profiláctico).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En este trabajo se usó con fines profilácticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODO

Este es un estudio prospectivo en el que se compararon dos grupos de pacientes. El grupo I estuvo formado por 14 enfermos que fueron tratados con adriamicina intravesical después de resección transuretral. El grupo II constituido por 10 pacientes tratados únicamente con resección transuretral. En todos los pacientes se tabularon los siguientes datos: edad, sexo, número de recurrencias, progresión de la invasión, estadio de la lesión, grado de diferenciación celular, hallazgos cistoscópicos, urográficos y citológicos, examen general de orina, urocultivo. Para el grupo I se tomaron además plaquetas, biometría hemática, transaminasas, teleradiografía de tórax, electrocardiograma y gammagrama hepático.

En el protocolo original el tratamiento debería hacerse a enfermos con lesión vesical en estadio O y A. En el grupo I se incluyó a dos pacientes con estadio B1 a los que se les propuso cirugía radical y la rechazaron. En el grupo II todos los enfermos tenían lesión en estadio A. Para el estadio de la lesión se usó la clasificación de Jewett-Strong-Marshall y para el grado de diferenciación celular la de Broders. La estirpe

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tumoral fué carcinoma de células transicionales.

El seguimiento de los enfermos fué de un año consecutivo. Para la localización topográfica de la lesión se usó el diagrama vesical usado por Prout (6)

METODO

Dos semanas después de haber practicado la resección transuretral del tumor visible o fulguración, se inició el tratamiento intravesical. Al grupo I se les instiló através de una sonda Helaton 14 Fr, 50 miligramos de adriamicina disuelta en 50 mililitros de dextrosa al 5%. La sustancia se mantuvo dentro de la vejiga durante 60 minutos. El tratamiento consistió de la instilación semanal de 50 miligramos de adriamicina por cuatro semanas consecutivas. Cada tres meses se hizo cistoscopia de control y se tomaban los siguientes exámenes: examen general de orina, urocultivo, biometría hemática, plaquetas, citología urinaria y se medía la capacidad vesical. Al iniciar y terminar el año de seguimiento se hicieron los siguientes exámenes: Urografía excretora, teleradiografía de tórax, gammagrama hepático y electrocardiograma. El número total de instilaciones fué de 16 y la dosis total de 600 miligramos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los métodos de diagnósticos usados fueron: urografía excretora, cistoscopia, citología urinaria y biopsia de la lesión. El esquema de tratamiento es similar al usado por Edsmyr (7).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

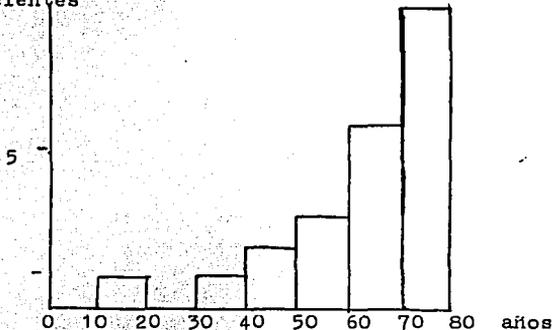
RESULTADOS

La edad promedio para el grupo I fué de 64.5 años y de 66 para el grupo II. El 75% de los enfermos estuvo entre la 7a y 8a década de la vida.

gráfica 1

Distribución por edades

Pacientes



Hubo franca prevalencia del sexo masculino respecto del femenino con una relación de 11 a 1.

Tabla I

Distribución según el sexo y rango de edades.

	edad	masculino	femenino
Grupo I	17- 73	13	1
14 pacientes			
Grupo II	43-77	9	1
10 pacientes			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla II

Distribución según el estadio y grado de la lesión

	estadio		grado		
	A	B1	I	II	III
Grupo I	12	2	1	8	5
Grupo II	10	0	0	8	2

El 100% de los tumores fueron de células transicionales. En todos los pacientes el P^H urinario, plaquetas, biometría hemática, transaminasas, teleradiografía de tórax y gammagrama hepático fueron normales antes y después del tratamiento.

El 100% de los enfermos tuvieron hematuria macroscópica por lo menos una vez antes de hacer el diagnóstico.

El 35% tenían historia de síntomas urinarios irritativos bajos de larga evolución, pero solo acudieron al médico hasta que el alarmante síntoma de la hematuria estuvo presente. Solamente en un paciente del grupo I se encontró síntomas irritativos severos atribuibles a la aplicación del medicamento, llegando a disminuir su capacidad vesical a 100 centímetros. Los síntomas desaparecieron al sus-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pendar el medicamento.

Tabla III Frecuencia y porcentaje de recidivas

	Grupo I		Grupo II	
	No	%	No	%
recidivas	7	50	6	60
1 vez	6	85.7	4	66.6
+ 1 vez	1*	14.2	2**	33.3

* cuatro veces

** dos veces

Todos los pacientes del grupo I se mantuvieron en el mismo estadio y grado mientras en el grupo II hubo progresión de la invasión en dos pacientes de un estadio A a B1. No se encontró relación directa entre el grado de diferenciación y el número de recidivas. Entre los medios diagnósticos la urografía excretora fué de valor en el 50% de los pacientes al descubrir anormalidades vesicales. El otro 50% fué diagnosticado mediante cistoscopia. Todos los diagnósticos fueron corroborados por estudio histopatológico. En solo tres pacientes del grupo I la citología uri-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

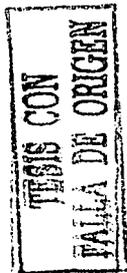
naria fué positiva. Es interesante el hecho de haber encontrado un joven de 17 años que estuvo siendo tratado durante cuatro años con ciclofosfamida por enfermedad de Hodgkin. Llegó a nuestra consulta con hematuria macroscópica encontrando en la cistoscopia una lesión papilar extensa. El estudio histopatológico reveló una lesión en estadio A y grado I.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMENTARIO

No hubo diferencia significativa en el número de recidivas en ambos grupos, siendo de 50% y 60% para el grupo I y II respectivamente. Similares hallazgos han sido reportados por Macaluso(1) y Edsmyr(7). Lo significativo es haber encontrado que no hubo progresión de la enfermedad ni de estadio ni grado de diferenciación en el grupo I, mientras en el grupo II hubo progresión de un estadio A a B1 en dos pacientes. Es interesante también el hecho de haber encontrado que entre los pacientes que recidivaron del grupo I, solamente uno lo hizo cuatro veces mientras en el grupo II de seis enfermos dos lo hicieron 2 veces. Si entre ambos grupos solo medió la aplicación del medicamento, es razonable pensar que éste fué un factor que favoreció que la enfermedad no progresara en los enfermos tratados.

Koss(9) reportó una relación directa entre el número de recidivas y el grado de diferenciación. Nosotros no la encontramos. Esto posiblemente se deba a que la muestra estudiada es reducida (24 pacientes) o que el tiempo de seguimiento es muy limitado y que



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

la relación sea evidente al pasar el tiempo, pudiendo también suceder que la instilación del medicamento altere la historia natural de la enfermedad en este aspecto.

En el grupo I un joven con antecedente de haber recibido ciclofosfamida durante cuatro años, le encontramos un tumor papilar de bajo grado, a pesar de haber suspendido la ciclofosfamida e iniciado la administración de adriamicina intravesical, el enfermo recurrió en cuatro ocasiones con lesiones superficiales y escasas que solo ameritaron fulguración.

Cabe preguntarse cual o cuales fueron las causas de tan frecuentes recidivas? estuvo el paciente expuesto constantemente a algún agente carcinogénico? fué la ciclofosfamida? (8) y si lo fué porqué persistió con papilomas a pesar de haber suspendido la ciclofosfamida? fué la enfermedad de Hodgkin condicionante? o tiene el paciente alguna deficiencia inmunológica que lo hace susceptible de procesos neoplásicos? Si las recidivas fueron tan frecuentes porqué no progresó de estadio y grado?. Hasta ahora desconocemos la respuesta pero seguimos estudiando el problema de este enfermo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El 100% de los enfermos tuvo hematuria macroscópica y el 35% síntomas irritativos urinarios bajos. Ante estas circunstancias es indispensable descartar por medios apropiados la posibilidad de una neoplasia vesical y no pensar solamente que se deba a problema prostático o litiásico, perdiendo valioso tiempo en el diagnóstico y tratamiento tempranos.

Entre los medios diagnósticos la urografía excretora fué de valor en el 50% y la cistoscopia en otro 50%. La Urografía excretora es un medio mas accesible, al mismo tiempo que se revisa el tracto urinario superior, pero de ninguna manera debe ser el medio único de diagnóstico. Ambos, la urografía y la cistoscopia son complementarios y deben practicarse siempre ante la sospecha.

Farrow y Barlebo (10) reportaron entre el 80 y 90% de positividad de la citología urinaria para detectar cáncer vesical. Nosotros encontramos un 21%.

¿Porqué tanta diferencia entre estos dos reportes? Algunas razones podría ser a) deficiente toma y procesamiento de las muestras b) deficiencia en el personal encargado del procedimiento. De cualquier forma este valioso recurso debería arrojar mejores re-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sultados de los encontrados por nosotros. Macaluso (1)(11), Edsmyr(7) Prout (6) reportan un 10% de efectos locales no deseables con la terapia intravesical. Nosotros encontramos el 7.1%. (1 de 14 pacientes) con síntomas irritativos severos atribuible a la administración del medicamento, llegando a disminuir la capacidad vesical a 100 centímetros. Estos efectos son debidos a cistítis química producida por el medicamento. En verdad consideramos que es un porcentaje bajo de pacientes que presentan estos problemas y no constituyen una razón para abandonar los intentos de curar a estos enfermos. Por otro lado los efectos no deseables son reversibles totalmente al suspender el medicamento, lo que fué corroborado por nosotros.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La instilación intravesical de "oxorrubicín (adriamicina) favoreció que la enfermedad se mantuviera en el mismo estadio y grado de diferenciación. No influyó en el número de recidivas al comparar ambos grupos en un año de seguimiento.

Los efectos colaterales son ocurren en un número reducido de pacientes (7.1) y son reversibles totalmente. Por vía intravesical la instilación de doxorubicín es segura.

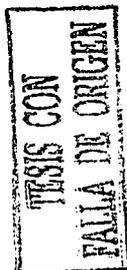
No encontramos relación directa entre el grado de diferenciación celular y la frecuencia de las recidivas.

La urografía excretora y la cistoscopia bastaron en el 100% de los enfermos para hacer el diagnóstico.

Ambos estudios son complementarios y deben hacerse siempre ante la sospecha de neoplasia vesical.

La citología urinaria fué de escaso valor con una utilidad del 21%. Un valioso medio que debe dar mejores resultados. Es recomendable revisar detalladamente el procedimiento y corregir las deficiencias a fin de que realmente dé la ayuda que tiene.

Es ineludible descartar una neoplasia vesical cuando tengamos ante nosotros a un enfermo con hematuria y síntomas irritativos de larga evolución que no ceden



a tratamiento tradicional.

En los pacientes a los que se les administre por tiempo prolongado alguna sustancia potencialmente carcinogénica (como el caso de la ciclofosfamida) deben estar periódicamente controlados por medio de citologías urinarias, cistoscopia y urografía excretora a fin de detectar en forma temprana cualquier lesión.

El tratamiento intravesical de tumores superficiales debe hacerse con fines profilácticos. Para la búsqueda de mejores resultados deben variarse la dosis y la frecuencia de aplicación de éstas. En estas mismas condiciones deben usarse también otras sustancias como thiotepa, bleomicina, mitomicin C o B C G (Bacilo Calmette- Guérin). Cualquier intento que en este sentido se haga no será en vano.

BIBLIOGRAFIA

1. Pavone-Macaluso M. , Ingargiola G. B. : Local chemotherapy in bladder cancer tretment. *Uncology* 37: 71 1980
2. Jacobi G,H., K. H. "urt, Klippel R. Hohenfellner: On the biological behavior of T-1 transciotional cell tumors of the urinary bladder and initial result of the prophylactic use of topical adriamicyn under controlled and randomized conditions. Radiumhemmet Karolinska Hospital. Stockholm 1978.
3. Morales A., Eidinger D., Bruce A. W. : Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urolo* 116: 43 1976
4. Bonadona, G., Monfardini S, De Lena M. S., Clinical evaluation of adriamicyn. A new antitumoral antibiotic. *Br J. of Med* 3: 503 1969
5. S. E. Jones, Current concepts in the use of doxorubicyn chemotherapy. *J. Urol* 116:43 1976
6. G. R. Prout: Dynamic evaluation of bladder cancer
Clinical bladder cancer 1982

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. F. Edsmyr, T. Berlin, J. Boman, M. Duchek : In-
travesical therapy with adriamicyn in patients
with superficial bladder tumors. Radiumhemmet
Karolinska Hospital. Stockholm 1978
8. Watson N A, and Notley P G.: Urological complica-
tion of ciclophosphamida, Br J Urol 45: 606 1973.
9. Leopoldo G Koss Tumors of the urinary bladder
1975.
10. Farrow G. M. Utz D. C : clinical evaluation on
sixty-nine cases of in situ carcinoma of the
urinary bladder. Cancer Res 37, 2895 1977
11. Pavone-Macaluso M. Gebbia , N. : Absortion of
drugs from the bladder and intravesical chemote-
rapy. Urol Res 4:1 1976
12. Mitchell R, J. Intravesical thiotepa in the treat-
ment of transitional cell carcinoma. Br J Urol
43: 185 1977
13. Staffan Eksborg, Sten-Ove N, Folke Edsmyr: Intra-
vesical instillation of adriamicyn EUr Urol 6:
218 1980
14. Ozaky Y, : Bladder instillation of adriamicyn in
the treatment of bladder tumors J. Urol 68: 934
1977

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Riddle P. R. , Wallace M. D. Intracavitary chemo-
therapy for multiple noninvasive bladder tumors
Br J. Urol 43:181 1971
16. Carter S. K : Adriamicyn a review. J. Nat cancer
Institute 55: 1265 1975
17. Boyd P. J and Burnand K. G. Site of bladder tumors
recurrences. Lancet 2: 1290 1974
18. Duke G. A. , : Studies on the etiology and preven-
tion of bladder cancer J. Urol 101: 317 1969
19. Abbasian A. and Wallace M. D. Intracavitary chemo-
therapy of diffuse non-infiltrating papillary car-
cinoma of the bladder J. Urol 96:461 1966
20. Miller A. B. The etiology of bladder cancer from
the epidemiological view point. Cancer Res 37:
2939 1977
21. Ansell I. D. and Castro J. E. : Carcinoma of bladder
complicating cyclophosphamide therapy. Br J. Urol
47: 413 1975.
22. Riddle P. R. : The management of superficial bladder
tumors with intravesical Epodyl. Br J. Urol 45: 84
1973.

FALLA DE ORIGEN