

112397



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MANEJO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN EL  
CARCINOMA DE VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO CON  
INTENCION DE PRESERVACION DE ORGANO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**LA ESPECIALIDAD DE RADIO-ONCOLOGIA**

**PRESENTA:**

**FABIOLA FLORES VAZQUEZ**

TUTOR: DR. POMONIO JOSE LUJAN CASTILLA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

A TODOS MIS MAESTROS DEL  
SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,  
POR SU AMISTAD, EMPEÑO Y  
COMPRESIÓN.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo receptional.

NOMBRE: Fabiola Flores  
Varquez  
FECHA: 27/09/02  
FIRMA: [Firma]

EN ESPECIAL AL DR. POMPONIO  
JOSÉ LUJÁN CASTILLA POR SU  
PACIENCIA Y DEDICACIÓN HACIA  
NOSOTROS, PERO  
PRINCIPALMENTE POR TODOS SUS  
CONOCIMIENTOS COMPARTIDOS.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A SERGIO, A QUIEN AMO Y ADMIRO INTENSAMENTE.  
GRACIAS POR ESTAR CONMIGO EN TODOS LOS MOMENTOS.**

**A MIS PADRES, MARIA HELENA Y FELIPE,  
POR SU ENTERA DEDICACIÓN Y SACRIFICIO  
POR SUS HIJAS.**

**A LA RUSA, LA PERSONA MAS DIVERTIDA E INTELIGENTE QUE  
HE CONOCIDO. DEFINITIVAMENTE, LAS COSAS NO HUBIERAN  
SIDO IGUAL SIN TI.**

## INDICE

<b>I.- INTRODUCCIÓN</b>	5
1. EPIDEMIOLOGÍA	6
2. FACTORES DE RIESGO	7
3. PREVENCIÓN Y ATENCIÓN TEMPRANA	10
4. PATOLOGÍA Y VIAS DE DISEMINACIÓN	11
5. MANIFESTACIONES CLINICAS Y EVALUACION DEL PACIENTE	13
6. ESTADIO	18
7. TRATAMIENTO	22
<b>II.- OBJETIVOS</b>	26
<b>III.- MATERIAL Y METODOS</b>	27
<b>IV.- RESULTADOS</b>	31
<b>V.- DISCUSIÓN</b>	42
<b>VI.- CONCLUSIONES</b>	47
<b>VII.- BIBLIOGRAFÍA</b>	50

## I) INTRODUCCIÓN.

Más del 80% de los pacientes con cáncer de vejiga se presentan, al momento del diagnóstico, con enfermedad que no invade el músculo vesical. En ausencia de invasión al músculo, la resección trans – uretral (RTU) con o sin terapia intravesical, es el manejo de elección. En caso de enfermedad que invade el músculo vesical, el manejo más apropiado, continua en controversia. A pesar de que la cistectomía radical ha sido el tratamiento estándar en los Estados Unidos, el régimen de preservación de órgano utilizando radiación con quimioterapia concurrente, presenta una alternativa comparablemente efectiva como tratamiento en algunos pacientes.

## 1) EPIDEMIOLOGIA:

El cáncer de vejiga es el cuarto cáncer más frecuente en Norte América (1), en hombres y el octavo más frecuente entre mujeres (2). Se estima una incidencia de 53,200 nuevos casos y 12, 200 muertes por cáncer de vejiga (3). Se ha encontrado una pequeña asociación entre el estatus socioeconómico y el cáncer de vejiga (3).

Internacionalmente, la incidencia varía de manera muy importante. Se observa una alta incidencia en el oeste de Europa y en el Norte de América; por otro lado, se ha identificado una baja incidencia en el Este de Europa y algunas áreas de Asia (China, India, Filipinas) (4,5).

En México, de manera global ocupa el noveno lugar, en hombres ocupa el lugar número 4 y en mujeres el lugar número 18 (6).

El cáncer de vejiga ocurre principalmente en hombres blancos ancianos. La incidencia en hombres negros es 50% menor que en hombres blancos. La relación hombre – mujer es al menos 3:1 (7,8).

Del periodo de 1969 a 1971 al periodo de 1988 a 1990, la incidencia se ha incrementado de un 31% a un 37% entre blancos y de un 15% a un 21% entre la raza negra (9). El indice de mortalidad ha declinado entre 18% y un 24%, durante este periodo de aumento de la incidencia (10). La incidencia de enfermedad localmente avanzada y de enfermedad metastásica se ha mantenido virtualmente constante.

## 2) FACTORES DE RIESGO.

El tabaquismo y la exposición ocupacional, constituyen los factores de riesgo más importantes. El tabaquismo se ha asociado en un 48% al diagnóstico en hombres y en un 32% en mujeres en los Estados Unidos (11). La exposición ocupacional entre hombre blancos, se asocia al 25% en hombres y 11% en mujeres (12). Recientemente se ha sugerido que los compuestos organo - clorados, como resultado de la cloración del agua, podría ser un factor de riesgo importante, relacionado en un 10% a 15% de los casos (13).

La infección por *Schistosoma haematobium* también se ha documentado como un factor de riesgo importante en países desarrollados (14).

El tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer de vejiga 2 a 3 veces. El riesgo estimado para los fumadores moderados a intensos varía de un 2 a un 5, comparado con los no fumadores. Algunos autores estiman una reducción en el riesgo durante los 2 a 4 primeros años después de haber suspendido el tabaquismo, sin un impacto en el tiempo posterior (15,16,17).

En 1950, se describió que la exposición a 2 aminas aromáticas, 2 naftilamina y benzidina, se asociaban de manera importante al cáncer de vejiga (18,19). El tiempo medio de muerte después de la afectación fue de 25 años, con un mayor riesgo en aquellos trabajadores que iniciaron su exposición antes de los 25 años (19).

Un número de otras exposiciones ocupacionales se han asociado de manera potencial al cáncer de vejiga. Los trabajadores en la industria de la piel presentan un riesgo elevado para el desarrollo de cáncer de vejiga, sin embargo el agente carcinogénico no ha sido identificado (20). El aumento de riesgo para pintores parece ser debido a múltiples carcinógenos presentes en la pintura, tales como benzidina, , formaldehído, asbestos y solventes tales como el benceno, dioxano, y

cloro metileno (20). Los choferes de camiones, taxis y tractores, presentan un aumento en la exposición a las emisiones que contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos (21,22,23,24,25).

Otros factores de riesgo documentados incluye la historia previa de esquistosomiasis, la ingesta de grandes cantidades de analgésicos que contienen fenacetina y la ciclofosfamida (26,27). La exposición a *S. Haematobium* se asocia con un aumento en el riesgo de carcinoma de células escamosas de la vejiga . La ingesta de fenacetina se ha asociado al cáncer de pelvis renal, uréter y vejiga. La ciclofosfamida, un alquilante, se asociado con un aumento del riesgo de hasta 9 veces de presentar el carcinoma de vejiga (27,28).

Una gran variedad de otros agentes se han sugerido como posibles causas del carcinoma de vejiga, pero ninguno ha sido confirmado.

### 3) PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA.

La prevención involucra la identificación de los agentes predisponentes. En términos de salud pública, la suspensión del hábito del tabaquismo, es la medida mas efectiva de prevención del cáncer de vejiga (29)

La prevención secundaria involucra el examen individual en individuos con factores de alto riesgo. La evaluación citológica urinaria puede ser adecuada, con una sensibilidad del 75% (mas alta para lesiones de alto grado), una especificidad entre 95% y 99.9%, con bajo costo y bajo riesgo (30). Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad en etapas pre – clínicas en la población en general, es tan baja, que no justifica un estudio de rutina en las personas adultas (28).

La quimioprevención involucra la administración de agentes naturales o sintéticos en pacientes con condiciones pre – cancerosas, o con factores de alto riesgo, para retardar o prevenir la progresión del cáncer. El análogo de la vitamina A, el ácido 13 – cisretinoico, así como dosis altas de vitaminas, inhibidores de la síntesis de poliamina y el oltipraz, se encuentran actualmente bajo investigación

como agentes quimiopreventivos, pero hasta el momento no existe nada definitivo (29,30,31)

#### 4) PATOLOGÍA Y VIAS DE DISEMINACIÓN

En los Estados Unidos, el 98% de las neoplasias que provienen de la vejiga son carcinomas de células transicionales (CCT). Otras menos comunes son el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células pequeñas, que comprende aproximadamente el 6%, 2% y menos del 1% de los tumores de vejiga, respectivamente. En Egipto, el carcinoma de células escamosas comprende el 70% de todos los cánceres (32).

Macroscópicamente, el crecimiento papilar es más frecuentes que los tumores sólidos (aproximadamente 80% vs 20%). Los tumores sólidos son de alto grado o invasores más frecuentemente que los tumores papilares y tienden en mayor proporción a la invasión muscular (33).

En los tumores vesicales superficiales, el grado es un factor pronóstico importante de recurrencia y progresión. El grado patológicos I a III (bajo, intermedio y alto) se basa en el número de mitosis, la presencia de anomalías

nucleares y la atípia nuclear (34). Los tumores de alto grado muestran una pérdida de polarización en el núcleo y un pleomorfismo de moderado a prominente. La enfermedad que invade el músculo, sin embargo, es generalmente de alto grado, y la profundidad de la invasión es el factor más importante para el pronóstico (35).

Los papilomas son considerados como lesiones benignas. A pesar de estar constituidos por más de las 7 capas normales del urotelio, muestran una polaridad nuclear normal en más del 95% del tumor y escaso o nulo pleomorfismo (36).

El carcinoma in situ (CIS) es definido como una lesión no invasora, de alto grado confinada al epitelio, la cual puede estar localizada o difusa, y que puede estar presente en asociación con CCT superficial o invasor. El CIS puede también estar presente con un tumor exofítico concurrente. Endoscópicamente el CIS se presenta como un área roja, friable, indistinguible de la inflamación; esta se disemina lateralmente, desplazando al epitelio normal (37). La citología urinaria es positiva en el 90% de los pacientes CIS debido a la pérdida de la cohesividad entre las células.

El carcinoma de células escamosas en asociación con infección crónica, tiende a crecer como una masa grande, con alto grado de necrosis.

El primer relevo linfático es la cadena iliaca externa e interna así como los ganglios perivesicales. Los ganglios iliacos comunes, los para-aórticos y paracavales, son considerados como segundo relevo linfático (38).

El carcinoma de vejiga puede también diseminarse por extensión directa o metástasis hematogena. La extensión directa puede ser a la pared pélvica contigua, a la pelvis anterior y a la sínfisis del pubis, recto y colon sigmoides. La diseminación metastásica hematogena es más frecuentemente hacia pulmón y hueso. Las metástasis peritoneales son otra forma de diseminación (39).

#### 5) MANIFESTACIONES CLINICAS Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE.

La hematuria intermitente es la manifestación más frecuente del cáncer de vejiga (80%). Esta puede estar asociada como síntomas irritativos, pero generalmente es indolora y episódica (38). La hematuria es típicamente presente durante la micción. 70% de los pacientes se presentan con sangrado hemorrágico y

formación de coágulos, y 20% con disuria (39). Algunos pacientes asintomáticos presentan únicamente hematuria microscópica o piuria. Los tumores vesicales también pueden provocar retención urinaria aguda, obstrucción ureteral, y sépsis. La enfermedad pélvica regional puede causar dolor en el flanco, debido a la invasión nerviosa, edema y obstrucción ureteral. Los signos y síntomas de metástasis, óseas, hepáticas, pulmonares, y del sistema nervioso central, pueden estar presentes durante la enfermedad diseminada (40).

La evaluación del paciente debe incluir análisis urinario, citología urinaria, pielografía intravenosa, cistoscopia y biopsia. Si la enfermedad es clasificada como T1 o mayor, la evaluación incluye tomografía computada abdominal, radiografía de tórax y/o gammagrama óseo (41).

La evaluación endoscópica es fundamental en el diagnóstico y estadiage de la enfermedad. Inicialmente se obtiene a través de cistoscopia, una biopsia y orina para estudio. La cistoscopia provee una visualización directa de la vejiga y facilita las biopsias de la vejiga. Se documenta, el número, tamaño, y localización de los tumores así como la apariencia de la mucosa circundante, uretra y orificio uretral.

Si la patología es positiva para cáncer de vejiga, se debe realizar una cistoscopia subsecuente con resección transuretral del tumor (RTU), la cual es generalmente realizada bajo anestesia epidural (42). La tabla 1 muestra la clasificación postresección transuretral:

**Tabla 1**

<b>DEFINICIÓN</b>	<b>CLASIFICACION R</b>
Resección completa	R0
Márgenes microscópicos positivos.	R1
Resección macroscópica incompleta.	R2
Información no adecuada del residual.	Rx

La examinación bimanual se realiza antes y después de la RTU completa, evaluando el tamaño y la movilidad de alguna masa palpable. Una masa palpable residual sugiere una invasión muscular. La mayoría de los tumores invasores se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

encuentran localizados cerca del trigono o en la pared vesical posterior, los cuales no son fácilmente palpables.

La citología urinaria debe ser utilizada como complemento de los hallazgos de la cistoscopia. Es altamente útil para el diagnóstico de CCT, especialmente para el CIS, el cual puede ser difícilmente visualizado por el endoscopista. La presencia de CCT de alto grado en la citología en pacientes con CCT papilar de bajo grado, sugiere o un CIS no reconocido o una enfermedad de alto grado del tracto urinario superior, lo cual es menos frecuente. Para el diagnóstico del carcinoma de vejiga papilar de bajo grado, la citología no es sensible debido a que el CCT grado I parece ser idéntico a las células uretrales normales.

A pesar de que menos del 60% de las neoplasias de vejiga son visualizadas a través de la urografía intravenosa, esta modalidad de imagen provee información acerca del estado de las vías urinarias superiores. La obstrucción ureteral o la presencia de un riñón no funcionante, predice una enfermedad invasora o con involucro ganglionar en el 90% de los casos. Así mismo se encuentran tumores concomitantes en el tracto urinario superior en el 2% a 5% de los pacientes.

La evaluación de los pacientes con enfermedad potencialmente invasora debe incluir la tomografía computada del abdomen y pelvis. A pesar de que no es muy sensible en la descripción de la profundidad de la invasión o del involucro ganglionar, puede ayudar en la planeación del tratamiento. La resonancia magnética, no ha demostrado superioridad en relación a la tomografía computada. La resonancia magnética con gadolinio puede ayudar a distinguir entre una enfermedad superficial de una invasora. Todas las imágenes vesicales deben ser realizadas antes de la RTU, debido a que el edema postquirúrgico puede alterar las mismas.(37,38)

El ultrasonido transuretral casi no es utilizado como procedimiento de estadiage, ya que su valor en este tipo de enfermedades no ha demostrado su utilidad. (39)

Los pacientes con enfermedad superficial, no requieren estudios de extensión, pero aquellos con invasión muscular, presentan un riesgo de enfermedad metastásica del 50%, por lo que en estos pacientes, es necesario la tomografía computada de abdomen y tórax, así como gamagrama óseo.

## 6). ESTADIO.

La base para el principal sistema de estadiage es el estudio clásico clinicopatológico de Jewett y Stron, el cual correlaciona la probabilidad de invasión linfática locorregional y la presencia de metástasis a distancia con la profundidad de la invasión del tumor primario. El sistema TNM de 1992 y 1997 se muestra en la Tabla 2 y tabla 3. Sin embargo, en la práctica clínica, la correlación entre la profundidad de la invasión, basada en la evaluación citoscópica, y el espécimen final de la cistectomía es solo 50% a 60%. La exactitud de la determinación del grado de la infiltración muscular, es modesta. El sistema de estadiage clínico propuesto por la Unión Internacional contra el Cáncer ha sido más práctica. (tabla 2). El cáncer sin lesión residual después de la RTU fue clasificado como T2 y el cáncer con induración residual como T3. La determinación más importante del resultado del tratamiento es si el tumor es confinado al órgano ( $\leq$  T3a) o no confinado al órgano ( $>$  T3b). El estadio T3b también incluye los tumores que se extienden a la grasa perivesical. Cuando se compara el pronóstico en las diferentes modalidades de tratamiento, es muy im

portante considerar si la enfermedad fue clasificada clínicamente o si fue clasificada posterior a la cistectomía.

**Tabla 2**

DEFINICION	TNM	TNM	UICC	JEWETT
	1992	1997		MARSHAL
Tumor primario no identificado.	Tx	Tx		
No evidencia de T1	T0	T0		
Carcinoma papilar no invasor.	Ta	Ta	Ta	0
CIS	Tis	Tis	Tis	0
T que invade tejido conectivo.	T1	T1	T1	A
T que invade músculo superficial.	T2	T2a	T2	B1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Músculo profundo o: grasa perivascular	T3		T3	
Músculo profundo	T3a	T2b	T3a	B2
Grasa perivascular	T3b	T3	T3b	C
Microscópicos	I	T3a		
Macroscópicos	li	T3b		
T que invade próstata, útero, vagina, pared pelvica	T4	T4	T4	C
T que invade próstata, útero, vagina	T4a	T4a	T4a	
T que invade pared pélvica o abdominal	T4b	T4b	T4b	
Ganglios			N	D1
Ganglios no detectados	Nx	Nx		
Ganglios negativos	N0	N0		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>negativo</b>				
<b>Un ganglio <math>\leq</math> 2 cm</b>	N1	N1		
<b>Un ganglio <math>&gt;</math> 2 cm <math>\leq</math> 5 cm múltiples no <math>\leq</math> 5 cm</b>	N2	N2		
<b>Un ganglio <math>\geq</math> 5 cm</b>	N3	N3		
<b>Metástasis</b>			M	D2
<b>Metástasis no detectadas</b>	Mx	Mx		
<b>No metástasis</b>	M0	M0		
<b>Metástasis a distancia</b>	M1	M1		

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 7) TRATAMIENTO

La presencia o ausencia de invasión muscular es el factor más importante para determinar el tratamiento apropiado para el carcinoma de vejiga. En ausencia de invasión muscular, la RTU con o sin terapia intravesical es la terapia de elección.

El algoritmo de tratamiento más adecuado en el manejo cáncer invasor del músculo es controversial (41,42). A pesar de que la cistectomía radical ha sido el tratamiento estándar desde hace mucho tiempo, los regímenes de preservación de vejiga utilizando radiación con quimioterapia concurrente, han emergido como una alternativa viable en un subgrupo de pacientes. Estas dos formas de tratamiento parecen tener índices de sobrevida comparables, en estudios comparativos no controlados, pero con una fuerte preferencia por parte de los médicos y los pacientes.

a) cáncer de vejiga superficial (Ta, T1, CIS).

Los pacientes con carcinoma superficial, que constituyen el 70% al 75% de los casos nuevos diagnosticados, son tratados con TUR. El régimen de tratamiento apropiado puede incluir la terapia intravesical para un subgrupo de pacientes. La decisión del manejo adyuvante, se basa principalmente en la probabilidad de la progresión de la enfermedad, no en la probabilidad de recurrencia. (43)

Esencialmente todos los pacientes con enfermedad superficial CCT van a experimentar una recurrencia después de la RTU. La progresión a enfermedad invasora, después de RTU, se encuentra estrechamente relacionada con el tipo tumoral y el grado tumoral. A pesar de que los tumores Ta G1 presentan un índice de recurrencia del 100% a 5 años, estos tumores raramente invaden o causan la muerte. Por lo anterior, la RTU sola es un tratamiento suficiente para estos tumores. (44)

El riesgo de progresión es sustancialmente alto para tumores de alto grado o estadio. TA, G2 - 3 progresará a un CCT en un 20% de los casos a 5 años después de la RTU sola. La mayoría de los pacientes (70%) con T1 son de alto

grado, y aproximadamente el 50% experimentarán una progresión a enfermedad invasora a los 5 años. En los pacientes con enfermedad T1 con CIS en el examen patológico (condición que ocurre en la mitad de los casos T1), el índice de progresión a los 5 años es del 80%.(45)

b) Cáncer de vejiga invasor.

Los tumores que han penetrado en la muscular propia son considerados invasores. Hay varias opciones para el tratamiento de los pacientes con cáncer invasor. Un subgrupo pequeño de ellos pueden ser candidatos a terapia de preservación de vejiga. Con una resección transuretral agresiva de los tumores de vejiga invasores, se puede obtener una tasa de supervivencia del 67% a 5 años. Los pacientes que presentan tumor invasivo muscular, primario y solitario, que no tienen atipia urotelial circundante y que puede ser resecado con un margen quirúrgico de 2 cm pueden ser candidatos a cistectomía parcial. (46)

La radioterapia externa primaia se ha empleado para el tratamiento de cáncer de vejiga invasor. Los protocolos de tratamiento utilizan dosis de 65 a

70 Gy. Las tasas de supervivencia a los 5 años oscilan del 21 al 52% para el estadio B2 y del 18% al 30% para el C. Se observa fallo local en el 50 a 70% de estos pacientes. Las lesiones en estadio T4 tienen poco pronóstico cuando se tratan con radioterapia externa primaria, con tasas de supervivencia a los 5 años bastante por debajo del 10%. Por lo tanto la radioterapia externa puede ser útil en pacientes que rechazan la intervención quirúrgica o en los que la cirugía radical está contraindicada debido a la morbilidad médica importante. Sin embargo no cabe duda de que las tasas de supervivencia a los 5 años que se obtienen con radioterapia están bastante por debajo de las obtenidas con cirugía radical. (47)

## II) OBJETIVOS.

El presente trabajo es una revisión de tipo prospectivo no aleatorizado en pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga localmente avanzado, con la finalidad de analizar:

- a) frecuencia respecto al sexo, edad, tipo histológico.
- b) conocer la respuesta al tratamiento primera fase así como consolidación.
- c) Analizar los principales factores pronósticos sobre la respuesta al tratamiento.
- d) Identificar los principales sitios de falla local y a distancia.
- e) Analizar las fallas tanto loco – regionales como a distancia.
- f) Identificar los factores de riesgo respecto a la sobrevida.
- g) Comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura.

### III) MATERIAL Y METODOS.

Estudio prospectivo no aleatorizado que incluyó pacientes con diagnóstico de carcinoma de células transicionales de vejiga, localmente avanzado, manejados en el Hospital General de México por el servicio de urología y oncología; del primero de diciembre de 1996 al 31 de julio del año 2002.

criterios de inclusión.

- pacientes con diagnóstico de carcinoma de vejiga de células transicionales confirmado por reporte histopatológico.
- Mayor a 18 años.
- Consentimiento escrito.
- Karnofsky mayor al 90%.
- Con resección transuretral del 75 al 100%.
- Cistoscopia de control previa a la consolidación.
- BH, QS y ES dentro de parámetros normales.
- Seguimiento completo.
- Vejiga funcionante.

b) criterios de exclusión:

- morbilidad asociada que disminuya el karnofsky.
- Histología diferente a carcinoma de células trancisionales.
- Hidronefrosis u obstrucción de vía urinaria.
- Tratamiento oncológico previo.
- Insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria intestinal o alguna otra morbilidad que impida el manejo con radioterapia y/o quimioterapia.
- Enfermedad metastásica.

c) métodos:

- Captación de los pacientes por el servicio de urología.
- Resección transuretral con residual mayor al 75%, de preferencia 100%.
- Evaluación por el servicio de quimioterapia y radioterapia.
- Administración de 2 ciclos de MVC (metotrexate, vincristina, cisplatino).

- Con Bh dentro de parámetros normales, continuar con radioterapia pelvis dosis 40 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas + cisplatino. Durante la planeación del tratamiento el paciente se coloca en decúbito dorsal, con manos al pecho, sonda vesical con 20 ml de material de contraste y 20 ml de aire así como sonda rectal. La técnica de radioterapia utilizada fue isocéntrica, en acelerador lineal, energía 10 Mv, técnica de caja para la primera fase, los límites en el campos AP: límite superior L5 – S1, límite inferior en agujeros obturadores, a menos que la lesión se encontrara localizada en trigono vesical o pared posterior, en cuyo caso el límite inferior se coloca a nivel de tuberosidades isquiáticas, límites laterales a 2 cm de las líneas inomidadas. En el campo lateral: el límite superior sínfisi del pubis y límite posterior S2-S3.
- A las dos semanas de terminar radioterapia, evaluación por el servicio de urología a través de cistoscopia.

- Con respuesta mayor al 50% o respuesta completa, el paciente se somete a incremento 24.70 Gy en 13 fracciones por 3.1 semanas + cisplatino. Para el incremento los campos fueron determinados a través de simulación, en decúbito dorsal, manos al pecho, con sonda foley con material de contraste 20 ml y 20 ml de aire, así como sonda rectal. Técnica de minicaja, isocéntrico, acelerador lineal, 10 Mv, límites en placa AP: límite superior S1- S2, límite inferior determinado por el material de contraste. Se incluye vejiga con un margen de 2 cm.
- Con respuesta menor al 50%: cistectomía radical.
- En los pacientes que terminan el protocolo, cistoscopia de control a las dos semanas de haber terminado radioterapia y quimioterapia.
- Evaluación bimestral: exploración física, citología urinaria, cistoscopia y tomografía pélvica semestral.
- Utilizamos estadística descriptiva.

#### IV) RESULTADOS.

##### a) SEXO Y EDAD.

En total 21 pacientes fueron manejados con protocolo de conservación de vejiga, sin embargo fueron excluidos 6 pacientes por no contar con el seguimiento completo. 15 pacientes fueron evaluables.

En cuanto a sexo 8 pacientes, (53.3%), fueron hombres y 7, (46.6%), mujeres.



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Pudemos observar que el grupo de mayor frecuencia fue el de 60 o más años, 8 casos, (53.3%), con una moda de 72 años y un promedio de 65 años. Los extremos fueron 52 y 74 años.

**b) ETAPIFICACION: T N M**

Todos los pacientes fueron etapificados inicialmente en el servicio de urología de acuerdo a la clasificación TNM de 1997.

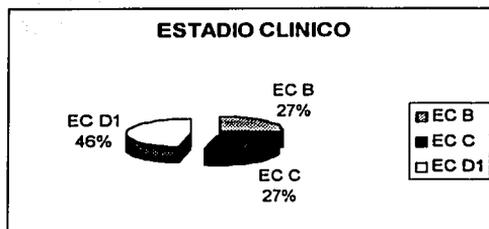
En cuanto al tumor primario 4, (26.6%), casos presentaron un tumor T2, un paciente, (6.6%), T2A y 3 pacientes, (20%), T2B; 4 casos, (26.6%), con tumor T3A y 7 pacientes, (46.6%), T4A-B.

En los que respecta al estado ganglionar, prácticamente todos los pacientes fueron clasificados como N1, al igual que para el rubro de metástasis, en donde todos fueron M0.

Realizando la agrupación para la estadificación clínica, encontramos que la totalidad son etapas clínicas avanzadas; 1 paciente, (6.6%), B1, 3 pacientes,

(20%), B2, 4 pacientes, (26.6%), C, 7 pacientes, (46.6%), D1. Lo anterior se ilustra en la gráfica 2.

GRAFICA 2.

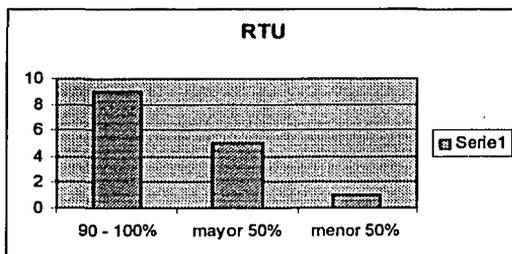


c) PORCENTAJE DE RESECCION TRANS – URETRAL INICIAL.

En 9pacientes se realizó una resección tumoral del 90 al 100%; en 5 pacientes, (33.3%), la resección fue entre el 50% y el 80%; en un paciente, (6.6%), la resección fue menor al 50%; a pesar de que en un paciente solo se logró una

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

resección inferior al 50%, el paciente continuó dentro del protocolo debido a que el paciente no aceptó la cirugía radical. El paciente fue informado de las altas posibilidades de falla que existían en su caso.

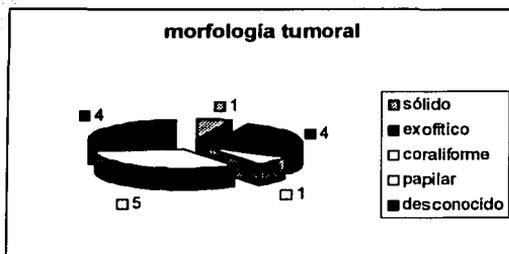


#### d) CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.

En relación a las características morfológicas del tumor, encontramos que la morfología más frecuente fue el papilar con 5 casos, (33.3%); 4 casos, (26.6%) con morfología exofítica, sólido en un paciente, (6.6%) y coraliforme en un

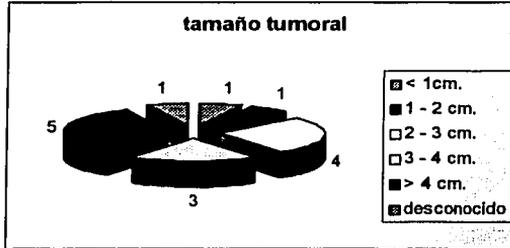
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

paciente, (6.6%); en 4 pacientes, (26.6%), no obtuvimos la descripción macroscópica.



En cuanto al tamaño de la lesión primaria 5 pacientes, (33.3%) presentaron una tumoración con un tamaño mayor a los 4 cm; 4 pacientes, (26.6%), con un tumor de 2 a 3 cm; 3 pacientes, (20%), con un tumor de 3 a 4 cm, un paciente, (6.6%), con una lesión de 1 a 2 cm; un paciente, (6.6%), con una lesión menor a 1 cm y en un paciente no fue descrito el tamaño de la lesión.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



10 pacientes, (66.6%), tuvieron un grado de Ash III; 4, (26.6%), con un grado II y un paciente, (6.6%) con grado IV.

La invasión muscular fue descrita prácticamente en todos los casos.

Se documentó invasión linfática en 3 casos, (20%); invasión vascular en 2 casos, (13.3%) y datos de multifocalidad en 1 caso, (6.6%).

e) NUMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA PRE – RADIOTERAPIA (MVC).

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

En 11 casos, (73.3%), la quimioterapia fue administrada por 2 ciclos con tiempo entre cada uno de 21 días; la toxicidad asociada, fueron de tipo hematológicas grado I de la WHO así como diarrea grado I en los 15 casos (100%).

En 4 casos, (26.6%), se administraron 3 ciclos debido a la resección inferior al 50% en combinación con grado de Ash elevado. La toxicidad en estos pacientes fue principalmente de tipo hematológica con neutropenia grado II.

#### ▷RADIOTERAPIA PRIMERA FASE.

La primera fase del tratamiento consistió en 40 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas en combinación con dos ciclos de cisplatino como radiosensibilizador. La terapia fue bien tolerada en los 15 pacientes. La toxicidad reportada fue principalmente gastrointestinal, caracterizada por náusea y vómito grado II, la cual fue manejada con antieméticos y diarrea grado II, la cual fue manejada de manera ambulatoria en 14 pacientes, (93.3%). Solo un paciente ameritó

internamiento secundario al cuadro diarreico, ya que presentó desequilibrio hidroeléctrico moderado. El paciente mejoró con medidas de apoyo y pudo ser egresado al tercer día de internamiento.

#### **g) CISTOSCOPIA POST – QUIMIO RADIOTERAPIA.**

La cistoscopia para evaluación de respuesta fue realizada dos semanas posterior al término de la radioterapia y quimioterapia. Los pacientes fueron enviados al servicio de urología. En 7 casos, (46.6%), se documentó tumor residual; en 5 casos, (33.33%), residual mayor a 5 cm y en 2 casos, (13.33%), residual menor a 2 cm. En 8 pacientes, (53.3%), no hubo tumoración residual.

#### **RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA SEGUNDA FASE.**

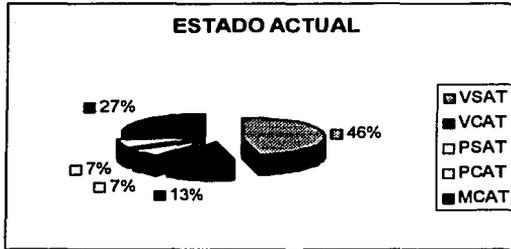
Los 15 pacientes fueron sometidos a la segunda fase del tratamiento que consistió en incremento con teleterapia a pelvis central dosis de 24.70 Gy en 13 fracciones en 3.1 semanas + cisplatino como sensibilizador. La toxicidad asociada en esta segunda fase fue principalmente hematológica, caracterizada

por neutropenia grado II en 7 pacientes, (46.6%); la toxicidad gastrointestinal se caracterizó por náusea y vómito grado II en 6 pacientes, (40%).

#### h) SEGUIMIENTO.

El seguimiento global en este grupo de paciente fue de 53 meses, con un promedio de 32.5 meses y una moda de 17 meses. Durante este periodo de tiempo, los pacientes fueron evaluados de manera bimestral con EF y citología urinaria. La cistoscopia y tomografía abdominopélvica fue requerida cada 6 meses.

Al cierre del estudio 7 pacientes, (46.6%), se encontraban vivos, sin actividad tumoral y con vejiga funcionante. Un paciente, (6.6%), tuvo un seguimiento de 42 meses, posterior a los cuales dejó de asistir; durante su última visita se confirmó que el paciente se encontraba libre de actividad tumoral y con vejiga funcionante. A través de una llamada telefónica, se nos comunicó que el paciente había emigrado, pero que se encontraba vivo y asintomático. 7 casos, (46.6%), se encontraron con actividad tumoral post – tratamiento.



2 pacientes con actividad tumoral vesical, 1 paciente con actividad tumoral pélvica y 4 pacientes con enfermedad a distancia; el sitio más frecuente de afectación a distancia 4/4 fue a nivel pulmonar. Los sitios de diseminación a distancia fueron los siguientes: 1 paciente con actividad a nivel hepático y pulmonar, 1 paciente con actividad a nivel de encéfalo y pulmonar; 1 paciente con afectación ósea y pulmonar; 1 paciente con actividad vesical, pulmonar y retroperitoneal. (tabla). Los 4 pacientes con enfermedad a distancia fallecieron en un rango de 3 a 10

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

meses posterior al tratamiento, con un promedio de 5.25 meses y una moda de 3 meses. Los 3 pacientes con enfermedad a nivel locorregional tuvieron un seguimiento máximo de 36 meses, con un rango de 6 a 36 meses y un promedio de 16.3 meses. Posterior a este tiempo los pacientes no volvieron a la consulta. Es importante mencionar que de los dos pacientes con afectación vesical exclusivamente, no aceptaron la cirugía.

Al analizar los factores pronósticos de fallas ( 7 casos), 46.6%, encontramos que en relación al estadio clínico, 5 casos, 33.3%, se encontraron en el estadio D1, un caso C y un caso, 6.6%, B2. (tabla). En relación al grado de Ash 5 casos, 33.3%, presentaron un grado III, un caso, 6.6%, con un grado II y un caso, 6.6%, con un grado IV. Es importante mencionar que este último caso, presentó un estadio B2. En cuanto al tamaño tumoral inicial, 3 casos, 20%, presentaron un tamaño mayor a 4 cm, 3 casos, 20%, con un tamaño entre 3 y 4 cm y solo un caso, 6.6%, menor a 3 cm. En el tamaño tumoral residual post – quimioterapia encontramos lo siguiente: 5 casos, 33.3%, con un residual mayor a 2 cm y 2 casos con un residual menor a 2 cm. Así mismo los 3 casos con invasión linfática, un caso con invasión vascular y el caso de multifocalidad presentaron recurrencia de enfermedad.

## V. DISCUSIÓN.

El presente trabajo ha proporcionado la oportunidad de estudiar el carcinoma de vejiga en cuanto a su presentación, patología, el tratamiento y los principales factores pronósticos.

En nuestra serie, al igual que lo reportado en la literatura, la mayoría de nuestros pacientes fueron hombres mayores de 60 años; como se ha descrito anteriormente, el carcinoma de vejiga ocurre principalmente en hombres mayores de 50 años. Al analizar las etapas clínicas, todos los casos son carcinomas localmente avanzados, en donde el 33.3% de los casos son Ec D1. En la literatura se menciona que los pacientes con estadios clínicos T2 -3ª, responden en mayor proporción con respuestas completas que aquellos con estadios T3b - 4 (83% vs 58%). En nuestros resultados, el 46.6% de los pacientes presentaron recurrencias locales o a distancia. 4 pacientes con estadio D1 presentaron metástasis a distancia y un paciente, estadio D1, presentó falla locorregional y a distancia. El sitio más frecuente de falla a distancia fue el pulmón.

En relación a lo anterior, muchos autores han sugerido que la cistectomía radical es la terapia de elección para el cáncer invasor de vejiga; sin embargo, el intento de la preservación de vejiga constituye el objetivo fundamental de las nuevas terapias, incluso en la era de los reservorios continentes (43,44). A pesar de que la falla locoregional continua siendo un problema en casi la mitad de los casos con manejo de radioterapia definitiva, el pronóstico en aquellos pacientes con respuesta completa es muy favorable. Con la finalidad de disminuir la recurrencia local y a distancia, se ha integrado la quimioterapia con la finalidad de mejorar las respuestas y la duración de las respuestas. A pesar de que la combinación de ambas modalidades no ha sido bien establecida, la administración concomitante de cisplatino y radioterapia, empieza a ser el estándar de tratamiento en los pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzados.(44,45,46)

Tester y cols (47), reportaron los resultados de un estudio piloto a base de cisplatino y radioterapia concurrente. Con una media de seguimiento de 36 meses, la sobrevida a 3 años fue del 64% y el índice de conservación de vejiga fue del 52% ; las metástasis a distancia ocurrieron en el 43% de los casos. Al comparar estos resultados con los de nuestro estudio, encontramos que la sobrevida global

fue del 53.3% a 4 años y la preservación de vejiga funcional ocurrió en el 46.6%; no podemos incluir en la evaluación de preservación de vejiga al paciente que se perdió de seguimiento, ya que su última cistoscopia fue realizada 18 meses previos al cierre del estudio. En cuanto al índice de fallo locorregional y a distancia encontramos un 46.6%; de los cuales el 26.6% presentó metástasis a distancia, cabe mencionar que uno de los pacientes con enfermedad a distancia, presentó también falla locorregional. En total 4 pacientes con falla locorregional que representa el 26.6%. Así al revisar la literatura encontramos que Dunts y cols (48,49), en un análisis retrospectivo, reporta que el cisplatino y la radioterapia aumenta el índice de respuesta completa, pero no impacta en las metástasis a distancia o en la sobrevida a 5 años (52% vs 50%) al compararlo con solo radioterapia.

En este contexto, la administración de agentes neoadyuvantes antes de radioterapia o combinados con radioterapia continua siendo un punto atractivo, si consideramos que más del 50% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada se encontrará con enfermedad a distancia microscópica al momento del diagnóstico. Así en un estudio reportado por Kachnik, en donde utiliza MVC +

radioterapia. La sobrevida a 5 años libre de enfermedad fue del 60%, con preservación de vejiga funcional del 43% y tiempo libre de enfermedad a distancia del 66% (50). El presente estudio, utilizando un protocolo similar al anterior, encuentra índices de sobrevida y conservación de vejiga similares al anterior, sin embargo nuestro índice de enfermedad a distancia es mayor, principalmente porque en nuestra serie de pacientes la mayoría tuvieron Ec avanzados (D1) (51).

En la literatura se han reportado factores pronósticos favorables para la sobrevida, tales como respuesta clínica completa, RTU completa, estadio bajo, ausencia de hidronefrosis al momento de la presentación y algunas series han reportado también un grado bajo de Ash. Al analizar nuestra serie encontramos que la RTU fue mayor al 90% en el 60% de los casos. En un caso la resección fue inferior al 50%. Este paciente falleció por actividad a distancia. En la literatura se ha reportado que el índice de respuesta completa es más alta en pacientes con una resección completa macroscópicamente visible, que en una resección con residual macroscópica, 92% vs 60% , Universidad de Paris.

El manejo combinado, fue bien tolerado por los pacientes, a pesar de que la mayoría fueron pacientes de edad avanzada. La principal morbilidad fue de tipo hematológica, caracterizada por neutropenia grado I – II, en el 100% de los pacientes, pero en ninguno tan severo como para suspender el tratamiento. La toxicidad gastrointestinal se presentó principalmente en la segunda fase del tratamiento, en donde solo un paciente requirió internamiento por desequilibrio hidroelectrolítico por tres días.

De acuerdo a nuestros resultados, podemos afirmar que el tratamiento de cáncer localmente avanzado de vejiga con preservación de vejiga, es factible en pacientes previamente seleccionados en donde el tiempo libre de recurrencia y la conservación del órgano funcional, no se comprometen.

## VI) CONCLUSIONES.

El presente estudio confirma la seguridad y efectividad de la quimioterapia y radioterapia combinada en un grupo de pacientes seleccionados para preservación de vejiga, sugiriendo la posibilidad de preservar la vejiga con un funcionamiento adecuado sin comprometer el control local y a distancia. Sin embargo es necesario reconocer que esta terapia no es apta para todos los pacientes con carcinoma de vejiga localmente avanzado. Es necesario una buena selección de pacientes en donde el estadio inicial y la resección transuretral inicial, son los factores pronósticos más importantes para la respuesta completa. Así mismo, debido a la alta incidencia de metástasis a distancia en este tipo de pacientes, es necesario investigar nuevos esquemas de tratamiento, en donde los radiosensibilizadores no deben quedar fuera. Actualmente existen nuevos esquemas a base de gemcitabina, el cual actúa como radiosensibilizador y es un efectivo tratamiento en el carcinoma de vejiga de células transicionales.

Así aunque la serie es pequeña, podemos concluir lo siguiente:

1. es necesario una mejor selección de los pacientes, no en etapas clínicas tan avanzadas (D1, T4 a – b, N0 M0).
2. ser selectivo en estadios B1 – C ó T2 a – b, T3a – b.
3. ante las fallas a distancia se sugiere:
  - a. intensificación de la quimioterapia con esquema de MVC.
  - b. Cambio de esquema a platino + gemcitabina.
4. ante la falla local:
  - a. incrementar la dosis total de irradiación al primario mediante esquema de hiperfraccionamiento (1 Gy/3 fracciones al día para una dosis total de 70 – 84 Gy)
5. respecto a los factores pronósticos de falla tanto como para el control locorregional como de sobrevida, la etapa clínica y grado de Ash avanzado, son relevantes.

6. El residual post - quimioterapia es también un factor predictivo sobre la respuesta.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society; Cancer Facts and Figures, 2. 2. 1997. Atlanta. American Cancer Society, 1997.
2. Grenlee Rt, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 2000. Cancer J Clinic 50:7, 2000.
3. Rubben H lutzeyer W, Wallece DMA: the epidemiology and aetiology of bladder cancer: Blader Cancer. New York, 1985.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 49:33-64, 1999.
5. Pakin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 49:33-64, 1999.
6. Nomura A, Kolone LN, Yoshizawa Cn: Smoking, alcohol, occupational and hair die use in cancer of the low urinary tract. Am J Epidemiolo 130: 1159-1163, 1989.

7. Schiffers E, Jamart J, Renard V: Tobacco and occupational risk factors in bladder cancer: A case – control study in southern Belgium. *Int J Cancer* 39:287-292.
8. Hartge P, Hoover R, Kantor A: Bladder cancer risk and pipes, cigars and smokeless tobacco. *Cancer* 55:901, 1985.
9. Augustine A, Herbert JR, Kabat GC, et al: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res* 48:4405-4408, 1988.
10. Brch JD, Rohan TE, Howe GR, et al: Risk Bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case – control study. *Int Journal Cancer* 44:662-628, 1989.
11. Cartwright RA, Adib R, Appleyard I, et al. Cigarette Smoking and bladder cancer. An epidemiological inquiry. *Epidemiology* 37:256-263, 1983.
12. D vanzo B, Negri E, La Vecchia, et al. Cigarette Smoking and bladder cancer. *Eur J Cancer* 26:714-718, 1990.
13. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB, et al: tumors of urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use

of certain dyestuff intermediates in the British Chemical industry. *Br J Indust Med* 11:75-104,1954.

15. Schulte PA, Ringen K, Hemstreet GP. et al: risk factors for bladder cancer in a cohort exposed to aromatic amines. *Cancer* 58:2156-2162,1986.

16. Clayson DB: Recent research into occupational bladder cancer. *Carcinoma of the Bladder. Cancer Research*, 1989,13-24.

17. Cole P, Hoover R, Friedell G: Occupational cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 29:1250-1272.

18. Silverman DT, Levin LI, Hoover RN: occupational risks of bladder cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst* 81:1472-1480,1989.

19. Silverman DT, Hoover RN, Mason TJ, et al. Motor exhaust - related occupations and bladder cancer. *Cancer Reser* 46:2113-2116, 1986.

20. Morris RD, Audet AM, , Angelillo, et al: chlorination by-products, and cancer: A meta- analysis. *Am J Public Health* 82:995-963,1992.
21. McGeehin MA, Reif JS, Becher JC: Case control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 138:492-501,1993.
22. King WD, Marrett LD: Case-control study of bladder cancer and water chlorination by-products. *Cancer causes control* 7:596-604, 1996.
23. Evans DAP: Acetylation in patients with cancer bladder. *Am J Epidemiol* 138:502-508,1993.
24. Evans DAP: Survey of the human acetylator polymorphism in spontaneous disorder. *J Med Genet* 21:243-253,1989.
25. Mc-Credi M, Stewart JH, Ford JM, etal: Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis of women. *Br J Urol* 55:220-224, 1983.

26. Levin LA, Richie JP: Urological complications of cyclophosphamide. J Urol 141:1063-1069,1989.
27. Levine LA, Rechie JP: urological complications of cyclophosphamide J Urol 141:1063-1069,1989.
28. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: the significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: finding of a home screening study using dipsticks. J Urol 137:919-922,1987.
29. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: Urinary tract cancers found by home screening with hematuria dipstick in healthy men over 50 years of age. Cancer 64:2361-2367,1989.
30. Joseph JV, Messing EM: Chemoprevention of bladder and prostata cancer. Cancer control 4:136-141,1997.
31. Hatch Tr, Berry JM: the value of excretory radiography in staging bladder cancer. J Urol 135:29,1986.
32. Voges G, tauschke E, et al: computerized tomography. An unreliable method of accurate staging of bladder tumor in

patients who are candidated for radical cystectomy. J Urol 142:972-974,1986.

33. Nishimura K Hida, S Nishio Y, et al: The validity of magnetic resonance imagin in the staging of bladder cancer: comparision with computed tomography and transuretral ultrasonography. Jpn J Clin Oncol 18:217-226,1988.

34. Nuerburg J. Bohndorfn K, Sohn M, et al: Urinary bladder neoplasm: Evaluación with contrast-ahanced MR imaging. Radiology 172:729-743,1989.

35. Jewett H, Strong G: Infiltrating carcinoma of the bladder. Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis. J Urol 55:366-372,1946.

36. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 4 th ed Philadelphia, JB Lippincot,1997.

37. Heney NH, Ahmad S, Flanagan MJ, etal: Superficial bladder cancer. Progression and recurrence. J Urol 130:1083-1086,1983.

38. Fitzpatrick JM, West AB, Butler Mr, et al: Superficial Bladder tumors: the importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol 135:920-922,1986.
39. Malmstron PU, Busch C, Norlen BJ: recurrence, progression and survival in bladder cancer: A retrospective analysis of 232 patientes with greater or equal to 5 year follow-up. Scand J Urol Nephrol 21:185-197,1987.
40. Lamm DL: Baccilus clayette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol 134:40-47,1985.
41. Cummings KB; Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol clin North Ame 19:573, 1992.
42. Heney NM, ahmad S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 130:1083,1983.
43. Lamm DL. Long Term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clon North Am 19:573,1992.
44. ogothetis, CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparating MVAC and CISCA chemotherapy

for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 8:1050,1990.

45. Jeffery GM, Mead GM. CMV chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma. *Br J Cancer* 1992;66:542-6.

46. Cervek J, Cufer T, Kragely B, Zakotnik B, Stanomik M. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:777-82.

47. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efird JT. Selective preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1377-82.

48. Tester W, Caplan R, Heaney J et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of radiation Therapy Oncology Group fase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-26.

49. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. The combination of cisplatin based chemotherapy and radiation in the treatment of muscle invading transitional cell cancer of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:161-171.
50. Sullivan LD, Copping CC, Gospodarowicz M et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Urol* 1996;166:666
51. Kachink LA, Kaufman DS, Zietman AI et al. Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *ASTRO, Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:S1,271.