FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

VALORACION DE DISTINTOS CITOSTATICOS EN LA QUIMIOPROFILAXIS DE LOS TUMORES VESICALES SUPERFICIALES

Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, el Licenciado D. José Luís Martínez Torres.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 1989 a 1990 Folio 90 vto Número 181

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. José Luis Martínez Torres, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: Valoración de los distintos citostáticos en la quimioprofilaxis de los tumores vesicales superficiales

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto cum laude por unanimidad

Granada 5 de Julio de 1990

EL PRESIDENTE,

Fdo.: José M. García Gil

El Secretario del Tribunal,

Dr. G. Pueche

Fdo.:

EL VOCAL,

Fdo.: Emilio Pucho Cañas

EL VOCAL,

Fdo.:

EL VOCAL,

Fdo.: Federico Rodríguez-Rub

FIRMA DEL GRADUANDO,

ARMANDO ZULUAGA GOMEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA, PROFESOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DE SERVICIO DE UROLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA.

CERTIFICA:

QUE D. JOSE LUIS MARTINEZ TORRES, Licenciado en Medicina y Cirugía y Especialista en UROLOGIA ha obtenido y estudiado personalmente, bajo mi dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada "VALORACION DE DISTINTOS CITOSTATICOS EN LA QUIMIOPROFILAXIS DE LOS TUMORES VESICALES SUPERFICIALES" Tesis que ha finalizado con todo aprovechamiento.

Revisada la misma, la encuentro conforme para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Lo que certifico a petición del interesado en Granada a uno de junio de mil novecientos noventa.

Fdo. Prof. A. ZULUAGA GOMEZ.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento :

Al Profesor Dr.D. Armando Zuluaga Gomez cuya constante dirección y consejos han hecho posible la realización de esta memoria.

Al Dr.D. Ramón González Ruiz que con su colaboración y esfuerzo ha hecho posible la finalización de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Granada por su apoyo y colaboración.

A mis padres

A mi esposa

A mis hijos

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCION.

1.I ANATOMIA DE LA VEJIGA.....1

1.II FISIOLOGIA DE LA VEJIGA.....10

1.III EPIDEMIOLOGIA DE LOS TM. VESICALES.....12

1.IV ETIOLOGIA DE LOS TM. VESICALES.....14

1.V HISTOGENESIS DE LOS TM. VESICALES.....24

1.VI ANATOMIA PATOLOGICA DE LOS TM. VESICALES.....28

1.VII CLINICA DE LOS TM. VESICALES.....34

1.VIII EXPLORACIONES ANALITICAS.....37

1.IX EXPLORACIONES RADIOLOGICAS Y DE ULTRASONIDOS..39

1.X EXPLORACION ENDOSCOPICA.....45

1.XI DIAGNOSTICO.....48

1.XII EVOLUCION Y PRONOSTICO.....48

1.XIII TRATAMIENTO.....56

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....80

3. MATERIAL Y METODOS.

3.I DISTRIBUCION.....81

3.II SELECCION DE PACIENTES Y CITOSTATICOS.....84

3.III METODOLOGIA DE LAS INSTILACIONES.....86

3.IV REACCIONES ADVERSAS.....88

3.V SEGUIMIENTO.....89

3.VI ANALISIS ESTADISTICOS.....90

4. RESULTADOS.....91

4.I PORCENTAJES DE CURACION A LO LARGO Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.....92

4.II PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN N. TUMORES.....94

4.III PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TAMAÑO TUMORES...94

4.IV PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TIPO (PR./RC.)....95

4.V PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN HISTOPATOLOGIA.....96

4.VI RECIDIVAS TOTALES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.....97

4.VII RECIDIVAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.....98

4.VIII CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS DE LAS RECIDIVAS.....100

4.IX REACCIONES ADVERSAS: TIPOS Y PORCENTAJES DURANTE EL TRATAMIENTO.....105.

4.X REACCIONES ADVERSAS: TOTALES POR CITOSTATICO..106

4.X I REACCION E S ADVERSAS: DISTRIBUCION POR CITOSTATICO.....106

5. TABLAS Y GRAFICAS.....108

6. DISCUSION.....161

6.I PORCENTAJES DE CURACION EN EL SEGUIMIENTO.....161

6.II PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN N. DE TUMORES...168

6.III PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TAMAÑOS DE LOS TUMORES.....170

6.IV PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TIPO (PRIMARIO/RECURRENTE).....171

6.V PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN HISTOPATOLOGIA...173

6.VI NUMERO TOTAL DE RECIDIVAS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.....174

6.VII RECIDIVAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.....178

6.VIII CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS DE LAS RECIDIVAS.....181

6.IX REACCIONES ADVERSAS.....186

6.X CONSIDERACIONES EN LA R.T.U.....190

7. CONCLUSIONES.....192

8. BIBLIOGRAFIA.....193

INTRODUCCION

ANATOMIA DE LA VEJIGA

Es un órgano muscular hueco cuya función principal es la de reservorio.

Se encuentra situada por detrás de la sínfisis del pubis, dentro de la cavidad pélvica. Cuando está llena rebasa la sínfisis, pudiendo palparse con facilidad, y si está sobredistendida puede palparse el llamado globo vesical.

Posee una pared superior, una base o pared posterior, cuello vesical y dos paredes laterales.

La pared anterior, en su unión con la pared posterior termina en un cordón fibroso derivado del uraco, y se prolonga hasta el ombligo entre el peritoneo y la fascia transversalis, dando lugar a la elevación del peritoneo que constituye el ligamento umbilical mediano.

RELACIONES ANATOMICAS:

La pared antero-posterior está relacionada con el útero e ileon terminal en la mujer. En el hombre se relaciona con ileon y colon.

La base vesical está separada del recto por los deferentes, vesículas seminales y ureteres en el

hombre. En la mujer está separada del recto por el útero y la vagina en su porción inferior.

Las paredes laterales estan relacionadas con el pubis y con los músculos obturador interno y elevador del ano. Su pared anterior está separada del pubis por el tejido graso y plexos venosos.

El cuello vesical en su porción inferior está unido a la uretra. Estando distendida, el cuello permanece sin modificaciones, y la cúpula vesical asciende hacia el interior de la cavidad pélvica, entra en contacto con la porción posterior de la región inferior de la pared abdominal anterior, quedando su superficie recubierta de peritoneo y relacionándose con el contenido intraperitoneal (intestino delgado y grueso).

CUBIERTAS VESICALES:

Su interior está totalmente recubierto por un epitelio de transición de varias capas de espesor. Subyacente a este, existe un tejido conectivo laxo que permite la distensión de la mucosa cuando la vejiga está llena, pues estando vacia, la mucosa aparece formando múltiples pliegues.

Esta disposición existe en toda la vejiga excepto en el área del trígono, a cuyo nivel, la mucosa está íntimamente adherida a la muscular subyacente superficial del trígono, de ahí que el trígono tenga aspecto liso siempre, esté o nó llena la vejiga.

La musculatura vesical, subyacente a las estructuras anteriormente descritas, está constituida por fibras musculares gruesas perfectamente separadas sin formar láminas. Estos haces no poseen una orientación definida, entrecruzándose al azar, con una disposición circular o longitudinal, excepto alrededor del cuello vesical a cuyo nivel se puede visualizar la existencia de tres capas musculares.

Si se considera la musculatura vesical en su totalidad, se observa como un fascículo muscular único cuyas fibras forman un tejido entrelazado hacia afuera y hacia adentro, cambiando de dirección, niveles y planos, pero formando un haz de fibras musculares continuo.

A nivel del cuello, y como deciamos anteriormente, no ocurre así. Segun se aproximan las fibras musculares a esta zona, sus haces situados en la parte interna vesical se disponen de forma radical, convergiendo hacia el orificio interno, constituyendo una capa interna propia que tras pasar por encima del orificio interno, se prolonga por la uretra formando la capa muscular longitudinal interna.

Los otros haces musculares, en la porción media de la vejiga, se dirigen tambien hacia el cuello, y se condensan con una orientación circular que se acusa en la línea media anterior y que posteriormente se abren a medida que se dirigen hacia afuera y dorsalmente.

El haz muscular más inferior alcanza el extremo proximal de la uretra, pero no se extiende por el interior de esta, mientras que el más superior pasa por encima del orificio uretral formando un anillo completo alrededor de la base vesical.

Los haces de fibras intermedios, segun se dirigen hacia afuera y atrás, se fusionan con el borde externo y con la parte dorsal del trígono profundo, algunos de ellos avanzan considerablemente por detrás del trígono profundo antes de fusionarse con él.

Las fibras musculares más externas de la vejiga constituyen la capa longitudinal externa, en la proximidad del cuello vesical forman una vaina completa con disposición radial que rodea a la pared vesical por encima del orificio interno.

En el hombre, algunas de las fibras longitudinales y dorsales se fusionan en la cara profunda del vértice del trígono, otras se introducen en la base de la próstata y se entremezclan con la musculatura de la glándula, otras descienden y se arquean alrededor de la uretra proximal, retornando nuevamente a la cara externa. Esto se observa en toda la circunferencia del cuello vesical.

Las fibras musculares que descienden para envolver la uretra constituyen su capa externa, pero vuelven a la vejiga para formar la capa longitudinal externa de la musculatura vesical.

ELEMENTOS DE FIJACION Y SUSPENSION :

La fascia subserosa laxa de la cavidad pélvica se extiende sobre todos los órganos contenidos en esa cavidad al igual que la vejiga.

La condensación de esta fascia determina los elementos de fijación entre la vejiga y las paredes abdominales anterior y externa de la pelvis.

Por detrás y afuera se produce una acusada condensación de este tejido formando el ligamento dorsolateral por el que entran los principales vasos y nervios en la base vesical.

El ligamento vesicoumbilical, que representa un resto del uraco, une la vejiga al ombligo.

En su porción inferior, la condensación de la fascia procedente del músculo elevador del ano y de los pubis se dirije a la vejiga determinando la formación de los llamados ligamentos pubovesicales en la mujer y los puboprostáticos en el hombre.

VASCULARIZACION VESICAL :

ARTERIAS :

La irrigación procede de las arterias vesicales superior, media e inferior, ramas de la división anterior de la arteria hipogástrica.

Tambien le llegan pequeñas arterias de la obturatriz y de la glútea inferior. En la mujer, la arteria uterina y la vaginal tambien dan algunas ramas para la base vesical.

Todas ellas hacen que este órgano esté muy bien vascularizado.

VENAS :

Alrededor de la vejiga existe un rico plexo venoso situado entre la pared vesical propiamente dicha y la capa adventicia que la cubre. Estas venas drenan en las venas hipogástricas tras unirse formando variostroncos principales.

Este plexo venoso vesical tambien se comunica con el plexo venoso retropúbico o de Santorini, que recibe sangre del pene y de otros órganos perineales.

LINFATICOS :

Los linfáticos vesicales nacen enla mucosa y la capa muscular, se continuan por un plexo superficial formado por vasos voluminosos situados en la superficie vesical y tejido perivesical.

Los troncos colectores forman tres grupos :

A: Linfáticos del trígono:

Estos vasos emergen de la pared vesical por dentro de los ureterc en la mujer, y de los deferentes en el hombre.

Parten hacia afuera y atrás hacia la extremidad inferior del ureter, pasan por delante de este y lo bordean despues hasta su origen, la arteria uterina en la mujer y la vesícula seminal en el hombre.

Terminan en el grupo ganglionar ilíaco externo y más a menudo a nivel de la cadena interna o media, y

más raramente en la cadena externa. En más raras ocasiones, estos colectores pueden terminar en un grupo ganglionar ilíaco primitivo o hipogástrico.

B: Linfáticos de la pared posterior :

Terminan en dos o tres colectores que alcanzan el ángulo posterolateral de la vejiga, pasan por encima y por detrás de la arteria umbilical y terminan en las cadenas internas y medias de los ganglios ilíacos externos.

Los lifáticos de la pared posterior y del trígono, terminan más a menudo en los ganglios que forman la parte posterior o media de estas dos cadenas (interna y media de los ganglios ilíacos externos) . Rara vez terminan en los ganglios retrocrurales.

C: Linfáticos de la pared anterior :

Los vasos procedentes de las diferentes partes de esta pared salen convergiendo hacia el tercio medio del borde lateral de la vejiga, a la que atraviesan descendiendo a lo largo de la arteria umbilical para reunirse con los colectores de la pared posterior.

Hay ganglios intercalados en el trayecto de los linfáticos, interrumpiendo el trayecto de los linfáticos satélites de la arteria vesiculodeferencial o de la arteria uterina.

Se encuentran a menudo sobre la pared vesical pequeños ganglios paravesicales que se distribuyen en tres grupos:

a: Grupo anterior o prevesical, algunos cerca del cuello.

b: Grupo lateral, el más voluminoso.

c: Grupo posterior, primer escalón ganglionar de los linfáticos vesicales.

Los linfáticos vesicales desembocan constantemente en los ganglios ilíacos externos y particularmente en los elementos de las cadenas medias e internas. A veces desembocan en los ganglios hipogástricos e ilíacos primitivos.

Los linfáticos nacidos en la vecindad del cuello terminan en los ganglios del promontorio.

INERVACION VESICAL :

Recibe abundante inervación procedente de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo.

Inervación simpática :

Se origina en los segmentos torácicos inferiores y lumbares, sobre todo T-11, T12, L-1 y L-2. Estas fibras simpáticas descienden por el tronco simpático y luego por los nervios esplácnicos lumbares, llegando al plexo hipogástrico, extensión inferior al plexo aórtico. Este último se divide en uno derecho y otro izquierdo (hipogástricos), los cuales se dirigen hacia abajo para unirse al plexo pélvico y lo acompañan en dirección a la vejiga y a la uretra.

Inervación parasimpática:

Comienza en los segmentos sacros S-2--S-4,

formando el rico plexo parasimpático pélvico, al cual se une luego el plexo hipogástrico.

Desde allí emergen ramas vesicales que se dirigen hacia la base de la vejiga.

El plexo vesical que es la principal extensión del plexo pélvico llega a la parte externa de la vejiga e inerva tanto a esta como a la uretra.

En el hombre, un segmento separado se dirige hacia la próstata para formar el plexo prostático. Desde este salen los nervios cavernosos que inervan el tejido eréctil del pene, y en la mujer, del clítoris. Estos nervios vehiculizan vias aferentes y eferentes, llevando impulsos motores y sensoriales combinados.

Ramas del plexo vesical se ramifican en la dventicia y atraviesan la capa muscular para recorrer toda la extensión de la pared vesical.

A través de ramificaciones repetidas, nervios cada vez más pequeños se distribuyen por toda la capa muscular. Se cree que las fibras colinérgicas parasimpáticas se encuentran en una proporción de 1:1 en relación con cada fibra muscular.

Las fibras nerviosas simpáticas, más numerosas en la base vesical y en la uretra proximal que en la cúpula y paredes laterales, estan en proporción mucho menor.

En el interior de la pared vesical, los nervios siguen un trayecto tortuoso que les permite adaptarse a

la distensión durante el llenado vesical.

Se considera que la inervación motora del detrusor proviene principalmente del plexo parasimpático pélvico (todas son fibras colinérgicas), mientras que la inervación motora del trígono y del extremo ureteral inferior es de origen simpático (adrenérgico).

Inervación sensorial:

Se cree que la sensación de distensión y plenitud vesical es vehiculizada a lo largo del sistema parasimpático pélvico, mientras que las sensaciones de dolor, térmicas y tactiles se vehiculizarían por el sistema simpático.

Las terminaciones nerviosas adrenérgicas simpáticas, son tanto alfa como beta adrenérgicas, con predominio de inervación alfa-adrenérgica en la base vesical y en la uretra proximal, y un predominio beta-adrenérgico en la cúpula y en las paredes laterales.

Este apartado está basado en el trabajo de Lassau (122).

FISIOLOGIA DE LA VEJIGA

Desde el punto vista funcional, la vejiga

acumula orina de manera pasiva y continua, y la expulsa de forma activa e intermitente.

Su forma y volumen varian según el grado de llenado pero tambien en función de las modificaciones que sufran los órganos vecinos.

En su fase de llenado su presión intravesical no se modifica de forma considerable, manteniendo una presión interna relativamente baja.

Su capacidad fisiológica viene dada por el volumen de orina acumulada que desencadene el deseo de orinar, sensación que a su vez se ve controlada por el sistema nervioso central y por la propia voluntad del individuo (122).

En ella desembocan los dos ureteres y de ella emerge la uretra (por la que se evacua su contenido) como ya se describió anteriormente.

Los tres orificios van a constituir el trígono, a cuyo nivel se vierte de forma continua la orina excretada por ambos riñones, pero al mismo tiempo impide el reflujo vesicoureteral y el estancamiento de orina en la via excretora superior.

Gracias a la contractilidad del detrusor, se vierte su contenido en la uretra en el momento deseado: la micción.

El buen funcionalismo vesical repercute en la via excretora superior, así, cualquier alteración de los orificios de llenado y evacuación vesical va a

ocasionar un estasis y distensión de ella que puede acabar en importantes alteraciones de la función renal de forma rápida e insidiosa (99).

Se puede decir que dos zonas de gran importancia en la vejiga son (189):

La calota :Reservorio de expansión contráctil, móvil y deformable.

El trígono : Estructura compleja de la base vesical o zona fija, con función de recepción y expulsión de la orina.

EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES VESICALES

Son los tumores más frecuentes del aparato urinario aunque globalmente representan el 2 % de los tumores en el hombre.

Vienen a representar más del 90 % de los tumores malignos de la via excretora.

Se viene observando un aumento progresivo en su incidencia, siendo este mayor para el varón que para la mujer.

La incidencia actual de estos tumores en el varón supera en un 50 % la observada en las décadas anteriores (153, 231).

Para Cifuentes (36), la incidencia en nuestro pais es similar a la que reflejan las cifras internacionales.

En Estados Unidos, solo en 1986, representaba una incidencia de 13,9/100.000 y una mortalidad de 4,04, con una relación V/M aproximada de 3/1 (35).

En otros paises, su incidencia presenta una tendencia general hacia la asociación con elevación del desarrollo industrial.

En España, hasta años recientes no existian datos estadisticamente fidedignos.En 1982 se registraron 4.104 casos de carcinoma vesical en varones y 820 en mujeres, lo que representa una incidencia de 21,6/100.000 en el varón y 4,3/100.000 en la mujer.

Las tasas de mortalidad publicadas ascienden a un 6,5 y 1,7 respectivamente (127).

La Escuela Andaluza de Salud Pública en Granada (184) ha elaborado un registro provincial de cancer vesical en 1985, siendo la incidencia de 26,1 casos en varones y 6,4 en mujeres. Estas cifras han hecho que el cancer vesical ocupe en esta zona del pais el quinto lugar en incidencia total de tumores malignos observados en la población masculina, siendo el 7,9 % del total de los cánceres en el varón y el 1,52 % de los cánceres en la mujer.

A nivel nacional, los datos de que se dispone ofrecen diferencias significativas a favor del varón,

siendo la relación V/M aproximadamente de 4/1.

Esta relación, aunque ha descendido en nuestro pais respecto a décadas anteriores, sigue siendo mayor que en otros paises industrializados. Se atribuye a la iniciación tardía en España de la mujer por el hábito del tabaco y a su relativa reciente incorporación a la industria, sobre todo química de colorantes (36).

La edad de aparición suele ser tardía, situandose el punto de mayor incidencia alrededor de los 70 años, diagnosticandose más de las dos terceras partes de los casos despues de los 65 años de edad (203).

ETIOLOGIA DE LOS TUMORES VESICALES

Varios factores han sido implicados etiológicamente en el desarrollo del cancer vesical.

AGENTES AMBIENTALES :

PROCESO DE INICIACION Y PROMOCION :

Parece ser que la transformación neoplásica es un fenómeno de múltiples pasos que refleja una interacción entre los procesos denominados de iniciación y promoción.

La iniciación es un proceso por el cual se

producen lesiones bioquímicas en el ácido desoxirribonucleico (DNA) y en otras macromoléculas (25, 43).

En la mayoría de las ocasiones para la iniciación se requiere la conversión metabólica a derivados quimicamente activos conocidos como carcinógenos finales (146). El derivado activo parece ser una molécula de carga positiva o reactante electrofílico que puede interactuar en las áreas electrodensas del DNA celular (69).

Las lesiones resultantes son responsables por un apareamiento erróneo de las bases de nucleótidos y las mutaciones consecutivas que llevan a la carcinogénesis (123).

Se ha sugerido que una sustancia tiene que ser activada muy cerca de la célula blanco para poder alterar su DNA (116). De esta manera, la iniciación puede requerir la activación enzimática de los carcinógenos estables por las células uroepiteliales, mientras que otras enzimas capaces de metabolizar estos derivados reactivos pueden equilibrar estos efectos.

Los procesos que disminuyen la capacidad de la célula para la reparación del DNA o que aceleran la replicación celular pueden aumentar la carcinogénesis al estabilizar cualquier daño carcinogenético. Esto explicaria los fenómenos acumulativos de los carcinógenos en la génesis del cancer vesical (232).

En la promoción, la estimulación selectiva de las células iniciales conduce a su proliferación y fija en su lugar cualquier cambio producido por la iniciación (88).

Este proceso que seria reversible hasta que se desarrollara realmente un tumor, parece requerir largos periodos de exposición continua al agente promotor y puede ser acumulativa tanto para un agente único como para múltiples agentes promotores (43, 90).

Las sustancias inductoras del desarrollo tumoral solo causan la proliferación celular o hiperplasia, careciendo de las características responsables del crecimiento descontrolado y la diseminación.

Las células iniciadas tienen que ser selectivamente estimuladas para sufrir hiperplasia focal. La esencia de la promoción es la estimulación selectiva de las células iniciadas (69). Cada secuencia de cambio focal seguida de proliferación selectiva conduce al proceso global más cerca del desarrollo del cáncer (69).

Parece ser que la primera secuencia dependerá del ambiente y las proliferaciones iniciales focales pueden madurar a tejido normal, pero las secuencias posteriores pueden hacerse autogenerantes y permanecer los cambios focales particulares, generándose así un estado preneoplásico (185). La exposición reiterada del urotelio a los agentes iniciadores y promotores seria

necesaria para que se desarrollase un cáncer (90).

Estos conceptos serian aplicables a una mayoria de factores a los que se les ha atribuido un periodo de latencia y efectos acumulativos (232).

CARCINOGENOS INDUSTRIALES :

Determinadas sustancias derivadas de las aminas aromáticas presentes en ciertas industrias pueden hacer desarrollar tumores, a los que se les conoce con el nombre de aminotumores.

Estos tumores fueron descritos por primera vez en 1895 por Rhen (185), en 1920 los estudió Curshmann, en 1937 Wolfe y posteriormente Billiard-Duchesne (18) publica 17 casos observados en 10 años en una población obrera de 1.100 personas. Más recientemente P. Aboulker y G. Smagge (2) así como otros autores, han comunicado nuevas aportaciones sobre estos tumores.

La incidencia de tumores vesicales en obreros de industrias de colorantes es muy superior a la de otros sectores de la población.

La fecha de aparición de estos tumores oscila entre 5 y 20 años despues del contacto con los productos nocivos.

La clínica, evolución, tratamiento e histologia es equiparable a la de los otros tumores vesicales.

Los productos responsables son la beta y alfa-naftilamina y la bencidina, aunque la alfa-naftilamina no sea cancerígena salvo en casos

aislados y asociada a la beta-naftilamina.

La vía de penetración es esencialmente pulmonar y más rara vez cutanea y digestiva.

El conocimiento de este tipo de tumores ha hecho tomar medidas preventivas severas y una vigilancia periódica de estos trabajadores buscando microhematurias y realizando citologías y cistoscopias aun mucho tiempo despues de haber dejado estos trabajos.

P. Aboulker y Smagge (2) han preconizado la búsqueda sistemática de hematies en el sedimento urinario, llegando a descubrir 10 tumores vesicales en 94 cistoscopias que realizaron dentro de una serie de 140 sedimentos urinarios con microhematuria.

TABACO :

La asociación entre el hábito de fumar y el cancer vesical se observó por primera vez en 1950, siendo Lilienfeld y cols.(126) quien advirtió del riesgo de desarrollar un cancer vesical los fumadores antes que los no fumadores.

Estudios posteriores sugirieron que el 30-40 % de los cánceres vesicales pueden estar asociados al hábito de fumar(44). El riesgo y mortalidad van en proporción directa con el número de cigarrillos, duración del hábito y grado de inhalación (96).

El riesgo parece ser menor en los que fumaron durante un tiempo inferior a 20 o 30 años (96) aunque

la disminución del riesgo requiere un abandono del tabaco por un tiempo igual o mayor a 7-15 años (85).

Se han sugerido dos vias de carcinogénesis en el hábito del tabaco: Una lo atribuye a las altas concentraciones de metabolitos del triptófano en orina en personas fumadoras (243). Otra lo atribuye a la presencia de carcinógenos vesicales en el humo de los cigarrillos (85). Así se ha demostrado que la 2-naftilamina y las nitrosaminas son carcinógenos vesicales que se absorben en los pulmones y se excretan por la orina (93). Aunque realmente se encuentran en el humo de los cigarros en cantidades mínimas podria desencadenarse un efecto acumulativo sobre todo en presencia de carcinógenos ambientales.

El uso del tabaco de forma progresiva por la mujer, parece tener una repercusión en la aparición de tumores vesicales en este sexo, incidencia que ha aumentado considerablemente en los últimos años.

EDULCORANTES ARTIFICIALES :

Dentro de ellos, las sacarinas y ciclamatos tendrian para algunos autores un papel causal en el desarrollo del cancer vesical, al menos en su experimentación animal (95, 145), pero no se han encontrado cifras elevadas de carcinomas en diabéticos y consumidores habituales de estas sustancias (10).

CAFE :

Cole (45) comunicó que las mujeres que consumian

más de una taza de café al dia presentaban un riesgo relativo de desarrollar un cancer vesical, riesgo 2,6 veces mayor que las que no consumian café.

En varones la diferencia en incidencia fué menor, pero en ninguno de los dos sexos se evidenció relación entre dosis y respuesta carcinogenética.

Bravo y cols.(22) observaron que los consumidores de café express (más rico en colorantes y productos derivados del tueste) presentan un riesgo de padecer este tipo de cancer 2,6 veces mayor que los no consumidores.

BILHARZIASIS :

Este proceso es una enfermedad endémica en Egipto, donde el 70 % de los cánceres vesicales son de tipo escamoso y la incidencia del proceso en estos tumores parece ser de un 45 % .

Se ha observado mayor implantación de huevos del parásito en los pacientes con cancer de células escamosas que en cánceres de células transicionales (91). Pero varias observaciones han sugerido que la bilharziasis por sí sola no puede ser suficiente como para la carcinogénesis, atribuyéndole su responsabilidad a múltiples factores: Por un lado, las infecciones severas y prolongadas que suelen padecer estos enfermos, ocasionarian producción de nitrosaminas y liberación de beta-glucuronidasa en orina. La acción de ambos en un urotelio lesionado son factores

carcinogenéticos importantes (79, 51, 12).

Por otro lado, el proceso irritativo crónico y la proliferación epitelial debida al depósito de huevos del parásito en la pared vesical, lo que podria ocasionar erróneamente una hiperplasia y metaplasia anormales, siendo el foco carcinogénico inicial un error cromosómico espontaneo en las células regenerativas (21). Igualmente, la reacción crónica de cuerpo extraño y fibrosis bloquearia los linfáticos y se produciria un acúmulo de sustancias químicas o metabolitos carcinogénicos (235).

Los factores anteriormente mencionados parecen tener una amplia repercusión en el desarrollo de cánceres vesicales (transicionales o escamosos).

Numerosas observaciones indican que estos procesos ocasionarian un mayor porcentaje de metaplasias escamosas y secundariamente carcinomas escamosos (78, 61).

FENACETINAS Y ANALGESICOS :

El mecanismo exacto por el que estos productos producirian cáncer de células transicionales no está claro.

La fenacetina es un derivado anilínico y su capacidad carcinógena podria estar en relación con sus metabolitos ortohidroxiamínicos (31, 183).

VIRUS ONCOGENICOS :

Respecto a la implicación viral existen estudios

muy contradictorios que implican al virus oncogénico SV 40 y otros virus tipo ARN (62, 201).

Parece existir una sustancia filtrable con ciertas características comunes con los virus oncógenos ARN conocidos, pero no se sabe si las partículas asociadas al carcinoma de células transicionales de vejiga desempeñan algún papel en su patogenia.

IRRADIACION PELVICA :

La radioterapia fué muy usada en los años 30 y 40 como tratamiento de las metrorragias funcionales, observándose, en estos casos, un aumento del riesgo de aparición de cánceres vesicales (165).

FACTORES DEL HUESPED :

PREDISPOSICION GENETICA :

No se ha comprobado una predisposión genética para el desarrollo del cáncer vesical (129, 202). Aunque la parición familiar de carcinomas transicionales parecia coincidir con la existencia de un rasgo autosómico dominante (202), varios autores sugirieron que la aparición familiar podria reflejar sólo la presencia comun de factores ambientales con repercusión en su aparición (152).

METABOLITOS DEL TRIPTOFANO :

El aumento de excrección de estos metabolitos en pacientes cor cánceres vesicales hizo pensar tambien que fuesen estos un factor responsable de la aparición

de estos tumores (59).

Se desconoce el mecanismo por el que una anomalia en el metabolismo del triptófano se asocie al cancer vesical.

Aunque sus metabolitos son aromáticos, los intentos de inducir tumores vesicales en ratones, administrando dichos metabolitos por via oral o parenteral, han fracasado (28, 29, 30).

Se pensó que dichos metabolitos requeririan una alteración local vesical para actuar como carcinógenos.

GALACTOSIL TRANSFERASA :

La capacidad enzimática del epitelio transicional para activar o inhibir el caracter carcinogénico de varias sustancias puede ser importante en el desarrollo del cancer vesical.

Se ha observado un aumento de actividad específica de esta enzima en células neoplásicas superior a la del urotelio normal (173, 174), pero no se sabe si la inducción enzimática ocurre como resultado de la transformación neoplásica o si las variaciones de la actividad enzimática reflejan predisposición de un epitelio para responder a factores carcinógenos ambientales y posterior transformación.

HISTOGENESIS DE LOS TUMORES VESICALES

Los tumores vesicales son en su mayor proporción de origen epitelial y su conocimiento se debe a estudios en base a la estructura normal del urotelio que recubre la superficie interna vesical.

Se les ha considerado como un trastorno en la regeneración epitelial del urotelio.

El urotelio o epitelio de tipo transicional, tiene un grosor de 2 a 3 células a nivel de los cálices renales, 4 a 5 a nivel del ureter, en vejiga varia desde 6 a 8 células según esté contraido o distendido.

Se consideran tres zonas en este epitelio:

Basal o germinal (células cilíndricas)

-Media (células cuboideas)

-Superficial (células en sombrilla (72)

En los tumores vesicales superficiales tipo papilar y de crecimiento lento, el patrón estructural de la mucosa vesical se conserva igual. El epitelio conservado aparece recubriendo unos ejes conectivo-vasculares.

De esto no podemos deducir que el crecimiento conectivo-vascular sea lo primario y más importante y que el revestimiento epitelial sea lo secundario. Basándose en esto, Borst (37) pensaba que el eje

conectivo-vascular emitia brotes que estan recubiertos de epitelio, pero no ocurre así, sino que el eje conectivo-vascular sigue los mismos movimientos que el epitelio al que soporta y nutre con una dependencia mutua de ambos, siempre que el crecimiento elpitelial no sea atípico y anárquico, en cuyo caso el tejido conectivo seria invadido por este.

El impulso inicial de crecimiento anómalo ocurre en el epitelio vesical donde ocurre la transformación neoplásica y al que acompañan secundariamente el conjunto conectivo-vascular.

El papiloma, en la concepción antigua, seria un tumor de la parte conjuntiva de la mucosa vesical, en la actualidad se considera como un tumor no infiltrante, sería el primer estadio de los carcinomas vesicales. Resultan de un repliegue del epitelio formando vellosidades por un crecimiento local en superficie y secundariamente seguido por el eje conectivo-vascular.

Cuantos más papilomas presente una vejiga el proceso es más serio, por presentar más elementos neoplásicos (134).

Así, un tumor único presenta mejor pronóstico que la existencia de tres tumores de similares características y de distinta localización.

Es por tanto, de un gran valor, además del grado citológico y el estadio infiltrativo, el número, tamaño

y focalidad de estos tumores.

Estos tumores, aparentemente benignos, pueden presentar un epitelio con formaciones epiteliales del tipo de los nidos de Von Brunn, que son una respuesta del epitelio vesical ante un proceso irritativo o regenerativo.

Este estado de inquietud celular del epitelio puede evolucionar con más facilidad hacia un proceso maligno.

Los nidos de Von Brunn pueden sufrir transformaciones quísticas y glandulares (metaplasia) y posiblemente dar lugar a adenocarcinomas. Estos podrian surgir tambien a partir de elementos glandulares residuales del uraco.

Los carcinomas escamosos podrian surgir a partir de una metaplasia del epitelio epidermoide (leucoplasia), aunque aún hoy se discute este origen y quizá se trate de procesos paralelos sobre una misma base etipatogénica.

A veces los tumores no parten de un tumor papilar, sino que desde un comienzo estan constituidos por células malignas y atípicas que vencen las normales resistencias immunológicas comenzando en ocasiones como un carcinoma in situ (37).

La alteración neoplásica inicial se puede comparar a la regeneración de un epitelio que sufrió una pérdida de sustancia y que en su regeneración en

lugar de detenerse, una vez epitelizada la zona lesionada, prosigue el proceso hiperplásico, quedando una zona redundante en forma de pliegue o vellosidad, pero de estructura y espesor normales aunque con tendencia expansiva.

En estos tumores no existe una erosión previa del epitelio, sino que en una determinada zona de la mucosa vesical, sus células, en un momento determinado, comienzan con un proceso de hiperplasia dando lugar a una vellosidad que puede ir creciendo y expandiéndose en el interior de la vejiga, conservando en sus comienzos un epitelio transicional normal.

Inicialmente posee un soporte conectivo-vascular que acompaña al crecimiento del epitelio.

Esta inquietud celular puede estar desencadenada por algun agente carcinogenético.

El crecimiento celular puede hacerse cada vez más anárquico y atípico y así irá incrementándose el espesor del epitelio.

Así pues, desde un crecimiento epitelial de características casi normales a uno neoplásico indiferenciado, podemos tener papilomas, carcinomas uroteliales papilares superficiales y carcinomas uroteliales papilares infiltrantes.

Podemos encontrar papilomas pequeños que evolucionan gradualmente hasta carcinomas, pero tambien las neoplasias vesicales pueden ser inicialmente

maliganas, atípicas e infiltrantes, debido a la mutación celular que superó los fenómenos immunológicos locales, dando lugar a un crecimiento explosivo de células tanto hacia la luz vesical como hacia el espesor de su pared por via linfática y venosa (37).

ANATOMIA PATOLOGICA DE LOS TUMORES VESICALES

La primera clasificación que se conoce de los tumores vesicales se debe a Civial (238) a principios del siglo XIX, quien los clasificó desde el punto de vista macroscópico en tres tipos:

- Pediculados : Unicos o múltiples, de pedículo fino, base fina y mucosa no infiltrada.

-Sesiles : Base más amplia que los anteriores, aspecto sólido, infiltran la pared vesical y la mucosa puede estar ulcerada.

-Infiltrantes : El tumor crece en el espesor de la pared vesical pudiendo llegar al pericisto. Son de mayor malignidad.

Desde el punto de vista histológico se han propuesto numerosas clasificaciones desde finales del

siglo XIX, tales como la de Albarran (4), Guyon (238) y Virchow (238) . Muchos de sus elementos aportados tienen en la actualidad vigencia. Posteriormente se han elaborado varias clasificaciones teniendo en cuenta el tipo histológico y pronóstico.

Como en todos los tumores, hay que distinguir dos formas: Primitivos y Secundarios.

TUMORES PRIMITIVOS :

Por su origen hay cinco tipos histológicos.

TUMORES DE ORIGEN EPITELIAL (90 %)

TUMORES DE ORIGEN MESENQUIMAL:

MALIGNOS : Fibrosarcoma
Rabdomiosarcoma
Leiomiosarcoma
Angiosarcoma
Osteosarcoma
Condrosarcoma

BENIGNOS : Leiomioma
Angioma etc.

TUMORES DE ORIGEN MIXTO (CARCINOSARCOMA)

TUMORES DE ORIGEN EMBRIONARIO:

Coriocarcinoma
Teratoma
Tm. del Seno Endodérmico

OTROS TUMORES DE ORIGEN : Nervioso, Linfático etc.

Dada la alta incidencia de los tumores primarios, y dentro de ellos los epiteliales, nos dedicaremos fundamentalmente a ellos.

No entraremos en descripción de los tumores raros de origen epitelial ni de los secundarios.

Los tumores Epiteliales han sido clasificados por Petersen (172) en tumores malignos y benignos.

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS :

Transicionales

Escamosos (Ca. Verrucoso)

Adenocarcinomas:

Ca. Mucosecretores o Mucinosos

Ca. de células en anillo de sello

Ca. de células claras

Ca. Mixto(transic. y adenoca.)

Carcinoide

Ca. de cel. pequeñas indifere.

Melanoma

TUMORES EPITELIALES BENIGNOS :

Papiloma

Papiloma Invertido

De todos ellos, los más frecuentes son los transicionales o uroteliales, que a su vez reciben

asignación de grado según sudiferenciación celular: Clasificación del WHO (154):

Papiloma

Ca. Transicional Grado I

Ca. Transicional Grado II

Ca. Transicional Grado III

Ca. Indiferenciado

*Papiloma: Lesión excrecente papilar que histológica y citológicamente se compone de un epitelio similar al urotelio normal, pero dispuesto sobre ejes conjuntivos con siete o menos capas de células transicionales.

*Ca. Transicional Grado I : Es una neoplasia papilar con ocho 'más capas de células uroteliales con escasa atipia y rara figura mitótica.

*Ca. Transicional Grado II : En este, la atipia celular es más evidente, con nucleos hipercromáticos más irregulares y esporádicas mitosis.

*Ca. Transicional Grado III : Seria un paso más en la indiferenciación de esta neoplasia, en la que habitualmente no suele verse aspecto papilar, y los nucleos, fuertemente atípicos y con abundantes figuras mitóticas, son predominantes.

*Ca. Indiferenciado : En él se pierden las características morfológicas propias de la diferenciación urotelial y suelen estar compuestos por células grandes con áreas fusocelulares frecuentes.

Un aspecto muy importante por las implicaciones pronósticas y terapéuticas es el estadiaje tumoral, ya estudiado por varios autores:

El primer sistema para la determinación clínica de las etapas de los tumores fué publicada por Jewet y Strong en 1946 (114) siendo modificada posteriormente por Marshall en 1952 (134) :

Estadio O :Carcinoma no invasor papilífero,limitado a la mucosa.

Estadio A :Carcinoma con invasión de la submucosa.

Estadio B-1:Carcinoma con invasión de la muscular superficial.

Estadio B-2:Carcinoma con invasión de la muscular profunda.

Estadio C :Carcinoma con invasión de toda la pared vesical y que llega al pericisto.

Estadio D-1:Carcinoma que invade ganglios linfáticos pélvicos.

Estadio D-2:Carcinoma con metástasis a distancia.

Whitmore y cols. (241) sugirieron en 1975 otra estadificación combinando el grado citológico y la etapa de extensión:

Grupo I : Estadio superficial (Fstadios O, A, y B-1).

Grupo II: Estadio Profundo (Estadios B-2 y C).

Grupo III:Estadio Metastásico (Estadios D-1 y D-2).

En 1962, la UICC desarrolló el sistema TNM (222) que incluia el estadio para el carcinoma " in situ ", pero posteriormente lo modificó y amplio para incluir las categorias P (para los estadios tumorales) G (para los grados citológicos), L (para la invasión linfática) y CT (para el tipo celular) (223).

Entre ambas clasificaciones de la UICC, en 1965, Gierz (80) comunica que lo importante es saber si un tumor es o no infiltrante, para lo que se basa en la palpación bimanual, la U.I.V. y la malignidad tisular, todo ello enfocándolo desde las posibilidades radioterápicas.

ESTADIOS DE JEWET Y CORRESPONDIENTES EN TNM Y CATEGORIAS P

Estadio 0	To	Po
	Tis	Pis
	Ta	Pa
Estadio A	T-1	P-1
Estadio B-1	T-2	P-2
Estadio B-2	T-3a	P-3
Estadio C	T-3b	P-3
Estadio D-1	T-4	P-4
		N1-3
Estadio D-2		N-4
	M-1	M-1

CLINICA DE LOS TUMORES VESICALES

En la mayoria de las ocasiones no dan síntomas hasta que han alcanzado un considerable grado de desarrollo.

Los síntomas habituales son :

HEMATURIA :

En ocasiones es el síntoma revelador. Son de aparición caprichosa, no influenciada por ningun factor, de duración variable, pudiendo aparecer durante o al final de la micción. Se acompaña en muchas ocasiones de coágulos grandes que pueden incluso ocasionar retención urinaria.

Los tumores epiteliales suelen sangrar más que el resto de los tumores vesicales.

A mayor tamaño del tumor y atipicidad, la hematuria suele ser más importante y de mayor duración (38).

Los tumores infiltrantes pueden o no dar hematuria, y cuando la presentan, suele ser de aparición tardía y con una clínica más predominante de cistitis (48).

TRASTORNOS DE LA MICCION :

Pueden deberse al propio tumor o a una infección

urinaria asociada. Predominan la polaquiuria, dolor y/o escozor miccional.

Estos se acentuan cuando el tumor se localiza cerca o en el cuello vesical.

En ocasiones pueden acompañarse de dolor en hipogastrio o en zona retropúbica.

OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS :

Menos frecuentes son los dolores en flanco o en fosas renales, ocasionados a veces por una uropatia obstructiva secundaria al tumor vesical por su localización yuxtameática o yuxtaureteral que obstruye o comprime el ureter.

EXPLORACION FISICA :

Se realizará palpación y puñopercusión renal así como palpación bimanual (tacto rectal y palpación de hipogastrio combinados), aunque esta última ofrece más fidelidad estando ya el paciente sometido a anestesia general o regional.

Con esta exploración bimanual se puede explorar el tamaño del tumor, su infiltración y la fijación vesical así como el tamaño, superficie y consistencia de la próstata.

Esta exploración es un elemento más para el pronóstico y conducta terapéutica a seguir, sobre todo en los tumores infiltrantes (38).

Cuanto mayor sea la infiltración hallada en la

biopsia y su estudio microscópico, mayor dureza y menor movilidad presente la vejiga en la exploración bimanual, peor será el futuro del paciente.

A continuación mostramos la correlación entre los hallazgos microscópicos y la palpación bimanual segun Jewett (113):

Palpac. Bimanual	Profundidad Infil.	Curación
Tm. no palpable	Submucosa o musc. superficial	Buena
Espesamiento moderado. Tm no palp.	Submucosa o musc. superficial	Buena
Tm. elastico móvil, no palp. ligamtos	Muscular prof. o pericisto	Escasa
Tm. pétreo, móvil, ligtos no palpables	Pericisto	Escasa
Tm. pétreo, móvil, ligtos indurados	Pericisto	Muy Escasa
Tm. pétro y fijo	Pericisto	Muy Escasa

EXPLORACIONES ANALITICAS :

Además de los estudios rutinarios (hemograma, V.S.,bioquímica sanguínea general y orina elemental), el sedimento urinario es de un gran valor en estos pacientes, siendo a veces una microhematuria el primer elemento orientativo de la existencia de un tumor vesical.

Permite además estudiar las células del sedimento urinario por el propio urólogo al microscopio de fases (39).

Test de la actividad de la LDH :

Wacker y Dorfman (238) demostraron en 1962 que la actividad de la LDH en orina aumentaba en los cánceres vesicales, aunque este método puede dar falsos positivos, sobre todo en las infecciones urinarias y en las miocarditis.

Citologia Urinaria :

La mayor muestra celular para la valoración citológica es la que se ha fijado mejor, sea cual sea el método de recogida de la orina (micción o lavado vesical).Un factor importante es la fijación immediata del material celular como recomiendan diversos autores (84,65,221).

Con los lavados vesicales se obtienen más células de una lesión anormal vesical que con la orina

de una micción, en cuyo caso, el número de células va a depender de la capacidad exfoliativa de la lesión. Se suelen fijar mejor las células que separamos del epitelio y se colocan rapidamente en el fijador que las células que se exfolian y quedan en la orina intravesical hasta que haya una micción. Pero hay que tener presente que juzgaremos solo las características nucleares de las células en caso de muestra recogida por lavado vesical, pues este puede hacer que aparezcan frondas papilares y atipias no nucleares en las células (84).

Otros autores, por el contrario, opinan que da igual que la muestra sea obtenida por lavado que por micción, lo importante seria la fijación del material obtenido y la calidad del preparado. La fijación se hará a los pocos minutos de la toma de muestra por uno u otro método. Las células se separarán en suspensión tras centrifugado, seguido de paso del líquido por un filtro de porosidad adecuada (81).

Si el citólogo nos informa que no evidencia células tumorales en la muestra recogida, no hemos de dudar de la precisión de esa citologia, pues las lesiones tumorales Grado I no poseen características citológicas (sobre todo nucleares) de malignidad que permitan el diagnóstico.

La mayoria de los autores opinan que para que se

pueda diagnosticar un cáncer debe haber una anormalidad nuclear significativa (5,6,224).

Gilberg y cols. (81) sugieren por lo tanto, que la valoración diagnóstica de una citologia exfoliativa, en los tumores vesicales, se debe limitar a los casos de carcinomas de células transicionales, adenocarcinomas y carcinomas espinocelulares de los grados II o III.

Esta exploración analítica se debe hacer siempre que se sospeche la existencia de un tumor vesical.

EXPLORACIONES RADIOLOGICAS Y DE ULTRASONIDOS :

Ante la sospecha de un tumor vesical se debe realizar:

I: Estudio del aparato urinario superior.

II: Identificar el tumor vesical y precisar sus caracteristicas.

III: Estudio de extensión locorregional y general.

I: Estudio del aparato urinario superior:

* La U.I.V. y la Ecografía pueden poner de manifiesto si existe o nó repercusión en la via excretora superior (estasis ureteral, estasis ureteropielicocalicial, ureterohidronefrosis, o incluso la existencia de un riñón excluido urográficamente) y su posible tiempo de evolución por el grosor del cortex renal (27).

La existencia de uropatía obstructiva puede ser debida a la existencia de un tumor yuxtameático, trigonal, en orificio ureteral o en el propio ureter pélvico.

Estas mismas exploraciones van a dar información de la repercusión uni o bilateral.

II: Identificación del tumor y sus características:

Se puede conseguir con varias exploraciones:

* Ecografía:

El tumor se suele presentar bajo la forma de una imagen saliente o que protuye en la luz vesical, de ecogenicidad media. Su contorno endovesical puede a veces estar levantado por un halo hiperecoico debido a la presencia de una hematuria.

Esta exploración permite estudiar su base de implantación y su grado de infiltración en profundidad, como comunicó Espuela (66) con los parámetros ecográficos según estadios.

La desaparición del ribete hiperecoico vesical orienta hacia un diagnóstico de tumor infiltrante.

La extensión en profundidad del tumor se puede estudiar de forma más precisa si se realiza esta exploración con sonda ecográfica transuretral (27).

Es de interes localizar el tumor y sus relaciones con los orificios ureterales y cuello

vesical.

Así mismo, con esta exploración podemos detectar otros implantes tumorales así como otras patologías asociadas.

* Cistograma de la U.I.V.:

El tumor puede presentarse o bien en forma de imagen lacunar o bien en forma de defecto o rectificación de la pared vesical.

La imagen lacunar suele corresponder, en general, a un tumor vegetante protuyendo en la luz vesical.Esta imagen lacunar puede ser de bordes regulares o bien de bordes irregulares (tumor papilar).

Sin embargo pueden adherirse coágulos a la superficie del tumor liso y dar imagen de bordes irregulares como los papilares.(27).

Si se realizan cortes topográficos durante la secuencia del relleno vesical se puede en ocasiones detectar casi desde el comienzo de la exploración la localización del tumor.

El tumor infiltrante o poco protuyente se manifiesta como una imagen lacunar marginal o un defecto localizado en la pared vesical que la retrae o aplana en su contorno, fijando a ese nivel la pared, esto puede evidenciarse si se hacen placas sucesivas durante el relleno vesical.

Cuando el tumor es muy grande puede aparecer la

amputación de una zona vesical, más o menos extensa, con dilatación homolateral del sistema excretor superior.

* TC:

Su papel nó es diagnosticar el tumor vesical sino cooperar al estudio de extensión y permitir un examen más concreto del tumor (asiento, número, forma, contornos, etc.).

La densidad de la lesión tumoral suele ser homogénea en los tumores pequeños y heterogénea en los tumores de gran tamaño, evidenciandose, en ocasiones, las áreas de necrósis en el propio tumor.

A esta exploración le falta especificidad, pues no permite diferenciar un espesamiento parietal debido a un proceso inflamatorio local, de un espesamiento parietal por infiltración tumoral. Esto se acusa más si se tiene en cuenta que no existe relación entre el grado de invasión parietal y el desarrollo intraluminal del tumor.

Para el estudio de extensión en profundidad hay que tener presente que las tres capas de la pared vesical no son identificables con esta exploración.

Los estadios T1, T2 y T3 no son diferenciables significatívamente, en cambio el estadío T3b (invasión de la grasa perivesical) sí es perfectamente definible con esta exploración. Los signos que definen este

estadío son:

-Mala difinición del contorno externo vesical en la zona tumoral en comparación con las zonas adyacentes.

-Aumento de densidad de la grasa perivesical en relación con el lado opuesto.

-Si el tumor está muy avanzado, la masa tumoral se extiende más allá de los límites vesicales.

Pero estos signos pueden prestarse a error en caso de cirugía abdominal previa (laparotomía) y en casos de RTU múltiples previas al estudio.

Pese a estos posibles errores, se puede decir que la TC en el estadío T3b es fiable en una proporción que oscila entre el 70 al 9[illegible]%.

III: Estudio de extensión locoregional:

* Ecografía:

Permite detectar la posible invasión tumoral de próstata, vesículas seminales, pared anterior, estructuras digestivas y ureteres.

Para el estudio de las cadenas ganglionares los resultados de esta exploración van a depender del morfotipo del paciente y de la presencia o no de gases en el intestino.

Esta exploración, aunque falta de especificidad para este menester, sí puede afirmar la presencia a nó de imágenes ganglionares superiores a 1 cm cuando los

ejes ilíacos son accesibles. El estudio de los ganglios lumboaorticos es generalmente más fácil.

Se completa el estudio de extensión con ecografía renal bilateral y con ecografía hepática.

* TC:

Permite detectar la posible invasión de próstata y vesículas seminales, así como las peredes pélvicas, estructuras digestivas, ureteres y cadenas ganglionares.

La detección de la invasión ganglionar se basa en los siguientes criterios:

- El tamaño de los ganglios debe ser superior a 1 cm.

- Deben existir varios ganglios invadidos agrupados.

Estas adenopatías se presentan bajo forma de una masa redondeada de contorno polilobulado y de densidad homogénea, ocultando el pedículo vascular, o como una masa de densidad tisular heterogénea mal delimitada que comprime los ejes vasculares.

Debe llamar la atención la asimetría de los ejes vasculares.

Se buscan las adenopatías a 4 niveles:

-Ganglios obturadores.

-Ganglios ilíacos internos.

-Ganglios ilíacos primitivos.

Los ganglios lumboaorticos pueden estar

invadidos pero en un estadío muy avanzado de la enfermedad.

La TC es superior a la ecografía para la detección de adenopatías pélvicas. Su fiabilidad es de un 80 a un 90%. A pesar de ello pueden existir errores, pues pueden aparecer ganglios de tamaño normal y estar invadidos. (27).

Para investigar metástasis a distancia se puede decir que para el hígado esta exploración nó es superior a la ecografía.

* Otras exploraciones para completar el estudio de extensión sería la Rx de Tórax, con TC Pulmonar si lo precisa, así como la Gammagrafía Osea.

EXPLORACION ENDOSCOPICA

Es una exploración fundamental en el diagnóstico de los tumores vesicales. Se realiza con medidas asépticas y revisando detenidamente toda la cavidad vesical.

Ante un hematuria, crisis de cistitis, o molestias miccionales a las que no se les encuentre una causa clara en las exploraciones radiológicas y analíticas se debe realizar esta exploración. Igualmente se realizará ante la sospecha de un tumor vesical o si se quiere descartar su existencia.

Puede realizarse con anestesia local o bien bajo sedación o anestesia general, pudiendose utilizar cualquiera de las ópticas intercambiables para que nó se nos escape ninguna zona vesical sin visualizar.

Es aconsejable la utilización de algún quimioterápico desde un día antes de la exploración para continuar durante 24 o 48 horas después de ella.

Con esta medida preventiva se evitan los riesgos de infección por gérmenes arrastrados desde la uretra al interior de la vejiga.

Ante la existencia de una tumoración vesical se analizarán detalladamente las siguientes características (238):

*Aspecto del tumor: Unos son de especto velloso de papilas largas y delgadas. Otros, por el contrario, son de aspecto sólido o sesil.

*Base de implantación: Puede ser fina y estrecha o bien presentar una base amplia.

*Localización.

*Tamaño.

*Número.

Los tumores superficiales suelen ser de aspecto velloso, pediculados, de base fina y la mucosa circundante suele ser de aspecto normal. Por el contrario, los tumores profundos o infiltrantes suelen ser de aspecto sólido o mixto (sólido-papilar), de base

amplia o de pedículos gruesos y con mucosa circundante de aspecto anómalo (hipervascularización, enrojecimiento, etc.)

Basado en la fluorescencia se ha utilizado un método endoscópico para diferenciar las lesiones tumorales de las inflamatorias. Consiste en administrar tetraciclinas (250 mg/6 horas) durante varios días previos a la cistoscopia e interrumpiendo su administración al menos 24 horas antes de la cistoscopia. La cistoscopia se realiza con luz ultravioleta y en caso de lesiones inflamatorias nó se observará fluorescencia, por el contrario , sí aparecerá en caso de tumor y de lesiones incrustantes.(68).

Así mismo, Whitmore y Bush refieren descubrir, con este método, cánceres que no eran visibles en una cistoscopia normal.(240).

Igualmente es utilizado por Martinez-Piñeiro y cols.(135).

También se han utilizado otros colorantes para teñir lesiones vesicales aplicándolos localmente y utilizando la luz convencional.(76 · 136).

La exploración endoscópica si se realizó con anestesia general o regional, nos permite realizar biópsias de la tumoración así como de las áreas de mucosa vesical circundante y aparentemente sana, aunque

en estos casos es más aconsejable realizar RTU total de la tumoración y mapa biópsico para su diagnóstico anatomopatológico más preciso.

Endoscópicamente hemos de diferenciarlos de un coágulo intravesical, una litiasis vesical incrustada, edemas de mucosa, dilatación quística del ureter terminal, cistitis banales, cistitis intersticial y cistitis quística.

DIAGNOSTICO

Se basará en la clínica, sedimento urinario, citología, exploraciones radiológicas, exploraciones con ultrasonidos y exploraciones endoscópicas fundamentalmente, aunque siempre tendrá la última palabra el estudio histopatológico del tumor

EVOLUCION Y PRONOSTICO.

Varía según la naturaleza del tumor, dado el caracter recidivante de estos procesos. De ahí la necesidad de llevar controles periódicos de estos pacientes así como tratamientos postoperatorios complementarios.

Los tumores vesicales superficiales suelen tener una evolución lenta sin repercusiones graves, aunque en

ocasiones pueden ocasionar hematurias graves que puede ser la primera manifestación clínica del proceso.

Las recidivas suelen ser frecuentes y en osasiones múltiples, pudiendo llegar a sembrar toda la vejiga, en cuyo caso requiere conducta terapéutica más agresiva.

Las recidivas de los tumores superficiales suelen ser de grado histológico y estado infiltrativo similar al tumor primitivo. Por tal motivo se recomienda un seguimiento endoscópico y ecográfico, alternativamente, durante tres a cinco años, por las posibles recidivas tardías, que pueden ser de un grado y estadio superior.

Todos los tumores vesicales superficiales son potencialmente malignos, y algunos realizan esta tendencia rápidamente, pero no todos llegan a transformarse a pesar de una evolución larga. Esta transformación a mayor grado y estadío, también es cierto, no ocurre en muchas ocasiones gracias al seguimiendo e intervención del urólogo.

Hollands (94) clasifica las papilomatosis vesicales en cuatro grupos atendiendose a la evolución tras el tratamiento quirúrgico endoscópico:

1: Nó hay nuevos brotes después del tratamiento.

2: Hay recidivas esporádicas (1 o 2 en varios

años).

3: Hay recidivas de grado medio (<15/año).

4: Hay un alto grado de recidivas (>15/año).

Para este autor, según sus resultados, el tratamiento endoscópico persistente de las recidivas puede llegar a agotar el impulso proliferativo de estos tumores.

Los tumores profundos o infiltrantes suelen ser primitivamente de estas características excepto un bajo porcentaje que inicialmente fueron superficiales. Tienden a evolucionar de forma progresiva tanto desde el punto de vista citológico como infiltrativo.

Requieren conductas terapéuticas agresivas y cuando recidivan suelen ocasionar hematurias severas que en ocasiones requieren tratamiento quirúrgico de urgencia.

En los casos más avanzados ya aparecen signos de invasión ganglionar pélvica como los edemas de miembros inferiores, o bien pueden aparecer manifestaciones de metástasis a distancia (hepáticas, pulmonares u óseas).

Aunque la vejiga está muy proxima al recto, en muy contados casos lo invade, al contrario de lo que ocurre con la próstata y cuerpos cavernosos, que pueden verse afectados por el proceso.

En los tumores de estas características si no se

realiza tratamiento la supervivencia es corta y suelen morir por complicaciones como uropatía obstructiva, insuficiencia renal, infección urinaria, peritonitis carcinomatosa, ictericia o complicaciones respiratorias.

Factores pronósticos de los Tumores Vesicales Superficiales:

Numerosos estudios realizados indican que un 40-45% de estos tumores recidivan tras el tratamiento inicial (176,242,8,225).

Estas recidivas suelen ocurrir dentro de los primeros 6-12 meses.

Igualmente se ha observado que si la lesión es unifocal disminuye el índice de recurrencias, al contrario de las lesiones multifocales que registran índices superiores de recidivas.

Al tratarse generalmente de pacientes de edad avanzada la supervivencia se presta a confusión por producirse fallecimientos debidos a otras causas.

El desarrollo de tumores invasivos a partir de un superficial viene a oscilar entre el 7-10% (242,124,83,180,131,175).

Es de gran importancia evitar que un tumor superficial pueda convertirse en un tumor infiltrante, para ello se recurre a la R.T.U. y quimioprofilaxis en el tratamiento de estos tumores.

Teniendo en cuenta la supervivencia e índice de recurrencia de los cánceres vesicales, hay que decir que dentro de estos tumores se incluye un gran porcentaje de variedad y biología diferentes.

Las características del tumor que influyen en los resultados a obtener con vistas a la supervivencia son:

* Grado Citológico:

El grado y el estadío influyen en el índice de supervivencia de los pacientes con tumores vesicales superficiales. (75).

Barnes y cols. han demostrado que el grado es un factor importante que repercute en la supervivencia (13). Así, los tumores de menor grado presentan en su serie prácticamente idéntica supervivencia a la de la población general. Igualmente el grado y el estadío tienen su influencia en la recurrencia de estos tumores, como se observa en la serie de Lutzeyer y cols.(128).

Revisando estos resultados se observa que el grado resulta ser el factor de mayor importancia a la hora de predecir las posibles recidivas con progresión de grado y estadío.

* Estadio:

El índice de supervivencia a los cinco años de pacientes con tumores vesicales superficiales tratados

con R.T.U. sola oscila alrededor del 70% en pacientes con tumores en estadio 0, 43-77% en pacientes con estadio A (50,162) y alrededor del 60% en los pacientes con estadio B1 (50,162,148)

De esto se puede deducir que el estadio juega un papel importante en la supervivencia.

* Multifocalidad:

Es otro factor a considerar en el pronóstico. Los pacientes con tumores múltiples tienen un índice de recurrencia superior, así como su progresión en la infiltración muscular.

Lerman y cols. (6) demuestran en sus trabajos lo anteriormente mencionado, coincidiendo también con otros autores (141,217).

En cambio no parece tener influencia significativa en la supervivencia global como demuestra Lutzeyer (128) en su serie.

El índice de progresión tumoral sí fué superior en pacientes con tumores múltiples sobre todo los tipos Ta y T1.

* Carcinoma in situ:

Dentro del cancer superficial de vejiga existen tres formas en las que puede aparecer un carcinoma in situ:

La primera es la existencia de un pequeño foco de carcinoma in situ, próximo a un tumor vesical (58,194,71). Estos resultados sugieren que algunas de

estas formas pueden progresar hasta constituir un cancer.

La segunda es la existencia de un carcinoma in situ en zonas alejadas de donde asiente un tumor vesical superficial, descubierto al realizar biopsias de zonas aparentemente sanas. En estos casos diversos autores (234,207) tras revisar sus resultados recomiendan la evaluación endoscópica vesical con biópsias múltiples de mucosa al realizar la R.T.U., así como posteriores evaluaciones.

La tercera es la presencia casi total del carcinoma in situ por todo el territorio vesical, asociado o nó a la presencia de tumores vesicales superficiales. En estos casos las lesiones pueden estar extendidas a uretra prostática y conductos prostáticos (71,200), o bien a urotelio superior.

En estos casos diseminados con síntomas irritativos vesicales los índices de desarrollo de cancer infiltrante oscilan entre 50-80% (225,70,71).

* Implantación tumoral:

Estudios experimentales han demostrado la influencia de este factor en la recurrencia tumoral (140,233,236).

Igualmente, la implantación de células tumorales en uretra y urotelio traumatizado pueden predisponer a la aparición de recidivas (94,74).

* Marcadores tumorales:

Antígenos ABO:

Los métodos para detectarlos en el urotelio vesical son: El Specific Red Cell Adherence Test (SRCA) y el Método de Inmunoperoxidasa (119,191).

Stein y Kendall (214) tras revisar varios estudios observan que el índice total de exactitud del test SRCA para predecir la invasión muscular oscila entre el 70-95%. Aunque puede dar una información predictiva útil hay que mantener ciertas precauciones antes de difundir su utilización rutinaria en urología.

También parece ser eficaz en los casos de asociación de carcinoma in situ (64,110).

Antígeno T del grupo sanguíneo ó Antígeno de Thomsen-Freidenreich:

Podría tener alguna validez como factor pronóstico de recurrencia o de invasión.

Análisis cromosómico:

La presencia de marcadores cromosómicos parece influir en el índice de recurrencia, e igualmente parece existir correlación entre el número cromosómico modal y la supervivencia a los cinco años (193).

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos procesos es quirúrgico, fundamentalmente, pero puede ir complementado con tratamiento radioterápico o quimioterápico.

A: TRATAMIENTO QUIRURGICO:

Puede realizarse o bien por via endoscópica (R.T.U.) o bien con Cirugía abierta.

I: Tratamiento endoscópico o R.T.U.:

En la evolución de la cirugía transuretral el primer aparato que sirvió de punto de partida, de los actuales resectoscopios, fué el diseñado por Stern en 1926 (215). Posteriormente fué modificado por McCarthy (139), siendo este el primer resectoscopio de verdadera eficacia. Después han surgido modificaciones como la de Nesbit (156), Baumrucker (15) e Iglesias (100). Según Cifuentes (40) los tres fundamentos básicos de los resectoscopios actuales han sido el de McCarthy, el de Iglesias y el de Nesbit, aunque han existido otros con pequeñas variaciones.

En la actualidad el resectoscopio más utilizado es el resectoscopio de doble corriente, apto para irrigación y succión (40).

Antes de proceder a su realización, hay que asegurarse que no haya patología obstructiva de uretra ni de cuello vesical que impida el paso de

resectoscopio por lo que se recomienda poner una sonda vesical permanente 24 horas antes de la intervención.

También es necesario conocer previamente la situación de los tumores así como la existencia de otras patologías concomitantes como adenoma de próstata, que puedan dificultar el acto quirúrgico.

Antes de realizar la R.T.U. se hará nueva exploración endoscópica para hacer un nuevo recuento de tumores, su situación y su morfología para programar el orden de la resección. Si los tumores fuesen múltiples se recomienda iniciar la resección por los más difíciles y por los más sangrantes.

La R.T.U. está indicada en los tumores T1 y T2 sea cual fuese su volumen y localización. En los T3 T4 está indicada pero solo como medio biópsico aprovechando así para resecar toda la tumoración y reducir masa, siempre que sea posible. (41).

Según la finalidad que se persiga, la R.T.U. puede ser radical, complementaria y paliativa.

I.1: R.T.U. Radical:

Es la que se utiliza en los tumores vesicales T1 y T2, con lo que se puede llegar a resecar en su totalidad el tumor. En los tumores superficiales se pueden llegar a descubrir fibras musculares sanas.

Una vez resecado el tumor se electrocoagulará la zona resecada y 1 cm. de mucosa sana que rodee la zona

resecada.

Esta técnica puede ser también aplicable y radical en algunos casos muy localizados y concretos de tumores T3.

Hay ciertas situaciones en que la R.T.U. puede ser un tanto más laboriosa y difícil, como ocurre en los tumores localizados en pared anterior vesical, tumores de cuello vesical y uretra prostática y los casos de papilomatosis múltiple vesical. (42).

I.2: R.T.U. Complementaria:

Con este tipo de cirugía se pretende biopsiar una zona tumoral o sospechosa de tumor.

Se deben obtener muestras biópsicas de la zona de mucosa peritumoral, de la superficie del tumor y de su base, procurando llegar hasta las fibras musculares profundas.

Para que estas muestras biópsicas sean fidedignas y nó presenten lesiones celulares importantes por la electroresección, se recomienda que se utilice un asa de resectoscopio fina y que abarque suficiente cantidad de tejido vesical.

En la práctica, con este tipo de cirugía endoscópica, se procede a resecar la totalidad de la tumoración hasta su base y en caso de tumor muy grande ó múltiple, resección en profundidad de parte del tumor o de los tumores.

I.3: R.T.U. Paliativa:

Esta indicada en los casos de hematurias graves que no remiten con tratamiento, y en las que el oncólogo precise reducción de masa tumoral para iniciar cualquiera de sus tratamientos (radioterápicos o quimioterápicos). Con este tipo de cirugia endoscópica no se pretende lograr la escisión total del tumor, tampoco podemos profundizar demasiado, pues al no haber estructura muscular que sirva de referencia corremos el riesgo de perforar la vejiga (41).

Como toda cirugia, la R.T.U. no está exenta de complicaciones tanto intra como postoperatorias.

COMPLICACIONES DE LA R.T.U. (239):

Intraoperatorias:

Hemorragias intraoperatoria.

Contracción de los abductores

Perforación vesical

Diseminación celular tumoral

Lesiones del meato ureteral

Síndrome de reabsorción (239,16,73,102).

Postoperatorias:

Hemorragias secundarias

Estenosis uretrales

Infecciones urinarias.

II: Tratamiento con Cirugia Abierta:

II.1: Extirpación del tumor por

cistostomia:

Esta técnica se utiliza muy poco, y queda limitada sólo para aquellos casos de tumores muy voluminosos que no puedan ser intervenidos por R.T.U. o para aquellos casos de tumores vesicales con coágulos muy grandes que no puedan ser extraidos por via transuretral.

II.2: Cistectomia Parcial:

Consiste en realizar resección del tumor con el fragmento de pared vesical donde asienta, procurando resecar 3 cm de zona sana alrededor de la zona tumoral.

Esta técnica es difícil si el tumor asienta próximo al cuello vesical y meatos ureterales. Sus indicaciones son muy reducidas y los resultados no son superiores a la R.T.U.. Estaria indicada en tumores de localización en cúpula vesical y divertículos vesicales.

Es una técnica excesivamente agresiva para los tumores superficiales e insuficiente para los infiltrantes. Además reduce la capacidad vesical y supone un alto riesgo de diseminación y recidivas.

II.3: Cistectomia Total:

Es un tratamiento excesivamente agresivo para los tumores vesicales superficiales,por lo que queda indicada fundamentalmente para los tumores infiltrantes.

Dada la agresividad de la intervención siempre se debe valorar la edad, estado general y estadio infiltrativo del tumor.

Debe acompañarse de linfadenectomia regional para un mejor estadiaje del tumor.

Es una intervención muy cruenta que conlleva la realización de una derivación urinaria. Esta puede ser a piel (ureterostomia cutánea), a asa de intestino delgado y piel (ureteroileostomia cutánea) (24) o bien a intestino grueso (ureterosigmoidostomia).

Las derivaciones urinarias a intestino (delgado o grueso) pueden hacerse con multitud de variantes, llevando cada una de ellas el nombre de su autor, pero todos ellos toman como base las dos intervenciones básicas (ureteroileostomia cutanea y ureterosigmoidostomia).

La cirugía abierta para los tumores vesicales estaría justificada fundamentalmente para realizar cistectomias totales por tumores infiltrantes y no por tumores vesicales superficiales y algunos casos limitados de infiltrantes, en cuyo caso podria ser optativa la cirugia endoscópica.

Las cistectomias parciales tienen el inconveniente de reducir la capacidad vesical, teniendo en cuenta la facilidad con que recidivan, además de la alta incidencia de dichas recidivas en la propia

cicatriz de la intervencion anterior.

Estas recidivas suelen ser de estructura diferente y de mayor atipicidad que los primeros o incluso que los originados en otras zonas de la vejiga (42). Así para Hollands (94), en el 10% de los casos tratados con diatermia por via abierta hay recidivas en la zona cicatricial, y en el 19.5 % de las cistectomias parciales. Además, obaservó un mayor grado de malignidad en los tumores recidivados.

Melicow (141) comunica un 11,5% de casos recidivados en cicatriz abdominal en con la utilización de la cirugia abierta.

Van der Werf Messing (227) comunica que la utilización de agujas de radium para evitar las recidivas nó es eficaz a nivel de las cicatrices vesicalesen los casosque fueron intervenidos por via abierta, aun que esta complicación desciende de un 14 a un 0% si se realizó radioterapia externa preoperatoria.

No se puede decir que la cirugia abierta presente ventajas sobre la cirugia endoscópica sobre todo en los tumores superficiales, pues para los infiltrantes la cirugia indicada sería la cistectomia total, por lo que en contandísimos casos quedaria indicada la cistectomia parcial o la extirpación del tumor por cistostomia.

B: TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS DE LOS TUM. VESICALES:

1: Distensión hidrostática vesical o método de Helmstein (86) Puede ser un método complementario de la cirugia endoscópica. Su mecanismo de acción radica en la disminución del flujo sanguíneo y secundaria anoxia local con posterior necrosis del tumor.

Es un método útil tambien en el tratamiento de las hematurias incoercibles por tumores o en las postrádicas. Seria útil para los tumores papilares de vellosidades largas y finas, pero poco para tumores sólidos o de vellosidades cortas. No es recomendable para los tumores infiltrantes.

Tambien se ha mostrado eficaz en los casos de papilomatosis múltiple.

Este tratamiento requiere anestesia general o regional, y se realiza de forma intermitente durante 4 o 6 horas, tiempo que dura la distensión vesical.

Durante este periodo queda bloqueada la llegada de orina a vejiga por la presión que ejerce el balón sobre los ureteres intramurales, por lo que el paciente estará en ayunas y con poco aporte hídrico.

Para el tratamiento se usa una sonda tipo Foley en cuyo extremo lleva un pequeño globo que al insuflarlo con suero fisiológico va distendiendo la cavidad vesical de forma lenta hasta que la presión iguale a la presión sistólica sanguínea del individuo.

Ipiens (101) aconseja que se situe el frasco de suero fisiológico a unos 90 cm por encima del pubis e ir subiendo progresivamente de 5 en 5 cm hasta llegar al nivel que se haya calculado para obtener una presión superior a la distólica.

Este método no está exento de complicaciones tales como el shock séptico e insuficiencia renal aguda tras su utilización (117), aunque estos autores en lugar de utilizar sonda con balón realizaron distensión directa con agua destilada.

Otra complicación es la fibrosis de la pared muscular con la secundaria disminución de la capacidad vesical (9).

2: Radioterapia:

Dados sus efectos secundarios, no es aconsejable su utilización en el tratamiento de los tumores vesicales superficiales.

Ha demostrado ser eficaz como complemento en el tratamiento de los tumores vesicales profundos, fundamentalmente en los estadios T-2 y T-3.

En estos casos puede utilizarse a dosis radicales de 60-66 Gy distribuidas en 6 o 7 semanas como complemento de una R.T.U. completa o radical.

En la cirugia abierta tambien puede utilizarse de diferentes formas:

* Previa a la cistectomia: Los resultados de

numerosos autores (63,147,82) han hecho considerar que es un buen método para el tratamiento de los tumores infiltrantes, siendo sus resultados superiores a la cistectomia sola.

Los mejores resultados se han obtenido con aquellos pacientes en los que la radioterapia induce una reducción del estadio del tumor de manera que el estadio patológico resulta inferior al estadio clínico (down-staging o stage-reduction) (204,226).

Se administra una dosis de 40-50 Gy en 5 semanas, realizándose la cistectomia a las 6 semanas.

* RT en sandwich (pre y postoperatoria):

Se ha utilizado en el Jefferson Study con 92 pacientes. Este grupo da una fracción de 5 Gy preoperatoriamente, seguido de cistectomia total y RT postoperatoria (45 Gy).

* RT postoperatoria:

Zudaire y cols (246) así como otros autores, han realizado estudios comparativos entre pacientes tratados con cistectomia sola y cistectomia y RT postoperatoria, siendo superiores los resultados tras realizar este último tratamiento.

Todo esto parece indicar que existe una mayor supervivencia en la combinación terapéutica de RT más cistectomia en relación a la cistectomia sola (14,54,178,181).

Otras modalidades radioterápicas serian la radioterapia intersticial, que está indicada en tumores relativamente pequeños y de localización única (228).

Si se seleccionan bien los pacientes, una de las combinaciones de resultados altamente satisfactorios es la R.T.U. y la RT radical, conservando el paciente su reservorio vesical (138), y en caso de recidiva o avance del proceso queda siempre la posibilidad de realizar cistectomia de salvamento.

Los efectos secundarios más graves de la RT son:

Necrosis intestinal

Fibrosis vesical

Cistitis postrádica

Rectitis postrádica

Radiodermitis

3: Quimioterapia:

Esta indicada en los tumores vesicales infiltrantes o profundos en estadio avanzado, por via sistémica. Igualmente viene utilizándose como quimioprofilaxis en los tumores vesicales superficiales tras la R.T.U. por via endovesical.

A: En tumores vesicales profundos en estadio avanzado:

Si la enfermedad esta generalizada no tiene indicación su uso. Su finalidad es el control o tratamiento paliativo de la enfermedad.

De los agentes ensayados destacan Adriamicina (ADM), Metotrexate (MTX) y Cis-Platino (CDDP).

ADRIAMICINA :

Es un antibiótico obtenido a partir del Streptomyces varcaesius. Su mecanismo de acción radica en la intercalación entre los pares de nucleósidos en la hélice del DNA. La formación de superóxidos puede concluir con un efecto tóxico directo sobre la membrana celular. Impide también la transcripción del RNA y DNA dirigida por el DNA.

Alcanza su máxima toxicidad en la fase S del ciclo celular, aunque con frecuencia se clasifica como no específica de la fase de dicho ciclo (218).

Ensayos realizados por la EORTC han demostrado que induce (en el cáncer vesical avanzado) un porcentaje de respuestas favorables alrededor del 20%, con duración media de dicha respuesta no superior a tres meses (168,244).

Esto hace que utilizándola como único agente presente escaso valor terapéutico.

METOTREXATE :

Es un antagonista de los folatos que se liga a la dihidrofolatoreductasa e impide la producción de niveles intracelulares adecuados de ácido tetrahidrófilo. Inhibe la producción de DNA y RNA.

El porcentaje de respuestas completas con su

administración no llega a. 30%, con una duración máxima de las respuestas de seis a ocho meses.

Su administración a altas dosis seguida de un rescate folínico tampoco ha demostrado efectividad (155).

CIS-PLATINO :

Es un agente alquilante que inhibe la replicación del DNA probablemente mediante la unión cruzada intrafilamentosa.

El índice de respuestas favorables es de un 35%, con una duración media inferior a los seis meses. En pacientes no tratados con otra droga previamente, las respuestas pueden llegar al 50% (188,209).

Es el agente con mayor capacidad de inducción de respuesta favorable en el cáncer vesical.

OTROS AGENTES :

Se han utilizado otros quimioterápicos pero todos ellos han demostrado escasa o nula actividad (229,245), tales como:

5-Fluouracilo

Ciclofosfamida

Vincristina

Mitomicina C

V-P 16 etc.

Dado que la eficacia de estos agentes de forma aislada es escasa, posteriomente se ensayaron

tratamientos con dos o más agentes asociados (poliquimioterapia) y de estas asociaciones la más utilizada es ADM y CDDP, aunque tampoco han mostrado un beneficio significativamente superior al empleo de una droga sola (229,245).

La indicación de estos tratamientos suele ser, como se dijo anteriormente, en pacientes con tumores en estadio avanzado, bien como tratamiento adyuvante despues de la cistectomia y/o RT (57,213), o bien como tratamiento neoadyuvante (previo al tratamiento local), lo que permitiria inducir la regresión tumoral para facilitar el tratamiento quirúrgico o radioterápico actuando sobre las metástasis que el tumor primario haya podido originar.

Esta última modalidad terapéutica, dentro de los pocos trabajos realizados, parece obtener índices de respuesta (completa o parcial) que se situan alrededor del 50-70% (216,220).

B: En tumores vesicales superficiales :

Dada la alta incidencia de recidivas que presentan estos tumores despues de ser resecados completamente, se han ensayado varios tratamientos endovesicales, unos de tipo Immunoterápico y otros de tipo Quimioterápico.

Immunoterápicos :

Los agentes immunoterápicos han demostrado su

efectividad en el tratamiento del carcinoma vesical transicional superficial. Morales (151) mostró que la BCG podria reducir el índice de recidivas. Posteriormente otros trabajos han puesto de manifiesto que la respuesta a la BCG es dosis-dependiente (212) y que el uso de BCG puede ser incluso más eficaz que la quimioterapia endovesical en la profilaxis de recidivas (26).

No se han observado mejores respuestas cuando se administra BCG por escarificación y por instilación endovesical.

La cistitis quimico-séptica es la toxicidad local más frecuente, incrementándose a medida que se aumentan los tratamientos.

Se suele usar dosis de 120 mg de BCG Pasteur semanalmente durante seis semanas, para continuar con una instilación mensual de mantenimiento hasta completar un año de tratamiento (166).

Recientemente algunos autores han introducido el Interferón para el tratamiento de los tumores vesicales superficiales, con resultados prometedores, pero no se tiene aun una amplia y contrastada experiencia (219).

Quimioterápicos :

Se vienen utilizando desde hace muchos años en el tratamiento y profilaxis de los tumores vesicales superficiales, desde que Herring (87) en 1903 comunicó

la utilización del nitrato de plata intravesical.

En la Tabla 1 (19) se describen los diferentes agentes utilizados como tratamiento y profilaxis de los tumores vesicales superficiales distribuidos en tres grupos (hasta 1960, desde 1960 a 1970 y desde 1970 a 1980).

Muchos de estos agentes en la actualidad no se utilizan, unos por sus efectos secundarios, otros por su toxicidad, y otros por la falta de efecto terapéutico.

Ensayos terapéuticos recientes han demostrado la potencial utilidad de diversos agentes quimioterápicos por via intravesical: Thiotepa, Mitomicina C, Adriamicina y VM- 26.

Estos tratamientos se consideran de utilidad por varias razones (218):

Hace que el urotelio se ponga en contacto con altas concentraciones del quimioterápico durante un periodo de tiempo relativamente largo.

Puede reducir la recurrencia tumoral destruyendo células tumorales libres en la vejiga despues de la R.T.U., impidiendo así su implantación.

Se ejerce actividad citotóxica sobre el carcinoma in situ adyacente a veces al tumor vesical superficial.

Tiene mínimos efectos sistémicos el

quimioterápico administrado por vía endovesical.

Puede aplazar o anular una posible posterior cistectomia con las consecuencias funcionales urinarias y sexuales que conlleva.

Estudios ultraestructurales sugieren que la permeabilidad del urotelio vesical se debe a la membrana asimétrica fijada, mediante desmosomas sobre el lado luminal de las células superficiales del urotelio (89), a las estrechas conexiones entre las células epiteliales y a la propia membrana basal (17,142). Los factores de principal influencia en la absorción de estas drogas a través de la pared vesical son :

Peso molecular del agente:

Los estudios de Malut (132) mostraron la pared vesical como una membrana escasamente permeable que permitiria la absorción de algunas sustancias de bajo peso molecular por difusión pasiva. Estos estudios indican que los componentes de peso molecular < 200 se absorben por difusión pasiva (115).

Ph de la solución intravesical:

No es bien conocido, pero se sabe que cuando el ph de una solución supera el pKa del agente, predomina la forma no ionizada o absorbible de la droga. Esto hizo que algunos autores como Eksborg (60) recomendasen utilizar un tampón como vehículo para administrar

intravesicalmente el producto.

Concentración del producto:

Dado que los agentes de peso molecular bajo pueden absorberse por difusión pasiva, el gradiente de concentración del agente entre el plasma y la solución intravesical es un factor importante en el proceso de absorción. Esto hizo que algunos autores preconizaran que en cada paciente el tratamiento se base en la concentración del producto y no en la dósis.

Eksborg y cols. (60) sugieren que se haga una medición de la capacidad vesical y la instilación del producto sea un volumen igual a la capacidad vesical menos 50 cc. Pues en vejigas de poca capacidad la administración de un volumen intravesical importante puede hacer que el paciente sea incapaz de retener el producto durante una o dos horas.

Alteraciones del urotelio:

Se ha demostrado que con la progresión neoplásica, la membrana asimétrica aumenta su permeabilidad, aun cuando los cambios solo sean observables por microscopia electrónica (206). Así mismo, se ha comprobado que cuando se administra precozmente la Adriamicina tras la R.T.U., los niveles de absorción son mayores. Otros factores responsables de la absorción son las lesiones del urotelio secundarias a exploraciones, diatermia, infecciones etc.

Tiempo de contacto del agente con el urotelio:

No se conoce bien el tiempo óptimo de contacto, ni el efecto de la frecuencia de las instilaciones o el uso de irrigaciones continuas (47) o de agentes auxiliares como la uroquinasa (92). Se ha comprobado que el efecto esencial que se logra aumentando el tiempo de contacto seria una mayor exfoliación con denudación del urotelio papilar y/o liso. Tambien hay que tener presente a la hora de indicar el tiempo de retención, el tiempo transcurrido desde la R.T.U. hasta el comienzo de las instilaciones.

AGENTES MAS UTILIZADOS EN LA ACTUALIDAD :

THIOTEPA:

Es un agente alquilante polifuncional relacionado con la mostaza nitrogenada. Su mecanismo de acción final es la inhibición de la síntesis del DNA, RNA y ácido nucleico, no siendo específico del ciclo celular (53).

Numerosos ensayos terapéuticos avalan su eficacia (32,1,33,237), pero debido al alto índice de de recidivas (67,170) se sugirió la necesidad de utilizarlo como quimioprofilaxis tras la R.T.U.. Con esta finalidad se ha mostrado más eficaz como lo refleja la revisión de diversos autores realizada por Torti (218).

Con su utilización disminuyen las recurrencias en

comparación con grupos control.

Se utilizan dosis que oscilan entre los 30-60 mg., con una concentración de 1mg/ml.

En la profilaxis las pautas más utilizadas son las administraciones semanales seguidas de mensuales hasta completar un año (33,55,237).

Toxicidad: Debido a que su peso molecular es bajo "189" puede absorberse parte del producto y más aun si existen alteraciones del urotelio, ocasionando mielodepresiones (leucocitopenias y trombocitopenias), aunque la significatividad de la cantidad absorbida varia de unos autores a otros (2-26%) (1,55). Otros efectos secundarios son las cistitis químicas, infecciones urinarias y algunas reacciones alérgicas (230).

ETOGLUCIDO EPODYL:

Agente alquilante diepósido de peso molecular superior al Thiotepa "262.3". Tiene menos efectos sistémicos que el Thiotepa pero se han descrito importantes cuadros de cistitis que han requerido suspender el tratamiento (158).

Su eficacia es equiparable a la del Thiotepa (46).

La dosis más utilizada es una solución al 1% por via intravesical y retenida durante una hora.

ADRIAMICINA:

Su origen así como su mecanismo de acción ya fueron descritos en la quimioterapia de los tumores vesicales profundos. Por via intravesical se viene utilizando fundamentalmente en Europa y Japón. Numerosos ensayos terapéuticos demostraron ser tan eficaz como el Thiotepa (218) y con menor índice de toxicidad (110,108,109).

Se ha utilizado con fines terapéuticos (159,171) incluso en casos de carcinoma in situ (56), obteniéndose resultados francamente satisfactorios.

Con fines profilácticos tambien han sido múltiples los autores que la han utilizado (218). Los resultados obtenidos por estos son similares a los alcanzados con el Thiotepa en el estudio realizado por el National Bladder Cooperative Groupe (157).

Otros autores como Jacobi y cols. (104) han demostrado obtener resultados incluso superiores a los obtenidos con la utilización de otros agentes.

Las dosis utilizadas oscilan entre 40-80 mg (según los investigadores). Se recomienda iniciar el tratamiento a las dos o tres semanas después de la R.T.U., comenzando con una fase de instilaciones semanales y despues mensuales hasta completar un año en total.

El tiempo de retención del citostático oscila entre una a dos horas.

Su toxicidad es inferior a la del Thiotepa debido a que posee un peso molecular alto "580". Se han descrito alguna leucopenia y trombocitopenia aisladas, así como cambios electrocardiográficos (107). Los efectos secundarios más frecuentes han sido los síntomas irritativos (195), cistitis química (109,104,171), infecciones urinarias (109,105) y algun caso de hematuria (109,171).

MITOMICINA C:

Es un antibiótico derivado del streptomyces caespitosus. Se activa intracelularmente por medio de la reducción enzimática del grupo quinona y la pérdida de un grupo metóxilo que da como resultado la producción de un agente alquilante bifuncional o trifuncional. Estos metabolitos activos pueden establecer enlaces cruzados con el DNA, degradar el DNA preformado e inhibir la síntesis del DNA (53).

Se han realizado varios ensayos terapéuticos de ataque (149,218), obteniéndose resultados superiores al Thiotepa y con nula toxicidad. Parece haber demostrado su eficacia significativa en pacientes que fracasaron con Thiotepa (77,208).

Igual que con otros citostáticos, parece aconsejable seguir una terapia de mantenimiento para evitar recurrencias despues del tratamiento (67,169).

De los resultados de muchos de estos autores

parece deducirse que la remisión completa tiene una mayor duración con este agente.

Su utilización en la quimioprofilaxis la han preconizado muchos autores, tales como Jacobi y cols. (104) y Omoto y cols. (164). En sus series obtienen resultados similares, siendo más eficaz su acción a largo plazo por su menor índice de recurrencias.

Las dosis utilizadas oscilan entre 20-60 mg, en concentraciones de 1mg/ml.

Las pautas terapéuticas son similares al Thiotepa y Adriamicina. Reteniéndose la instilación durante una a dos horas.

Su toxicidad es mínima debido a que su absorción a nivel vesical no es significativa. No se han observado mielodepresiones en la mayoria de las series publicadas, siendo el efecto secundario más frecuente la irritabilidad vesical (177,103,160), que en algun caso ha podido precisar suspender el tratamiento. También pueden aparecer dermatitis de contacto en genitales y en periné (77,103,160), que suelen ceder con tratamientos antihistamínicos orales y corticoides locales, de ahí que se aconseje lavarse las manos, genitales y periné tras su administración y micción evacuadora posterior.

CIS-PLATINO:

Su química y mecanismo de acción ya fueron descritos en la quimioterapia de los tumores vesicales profundos. Dada su eficacia superior a la de otros agentes por vía sistémica, se alentó su utilización por vía intravesical en la quimioprofilaxis de los tumores vesicales superficiales.

Con esta finalidad lo han venido utilizando diversos autores (163,19). Todos ellos obtuvieron resultados similares a los de los otros citostáticos utilizados, pero hubo de ser abandonada su utilización debido al alto índice de reacciones anafilácticas, algunas de ellas muy graves. Esto hizo que la EORTC desaconsejara su uso por vía endovesical, incluso en algunos de sus protocolos ya iniciados.

Las dosis que se han venido utilizando oscilaron alrededor de los 50 mg.

Su toxicidad radica, además de las reacciones anafilácticas graves descritas, en síntomas irritativos vesicales y aisladas mielodepresiones.

OBJETIVOS

OBJETIVOS DEL TRABAJO

La realización de este trabajo de investigación clínica ha pretendido alcanzar la consecución total o parcial de los siguientes objetivos:

1 : Determinar los niveles de curación de los pacientes con carcinomas de células transicionales superficiales sometidos a tratamiento con R.T.U. y quimioprofilaxis con los citostáticos, Thiotepa, Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina C, administrados por via endovesical.

2 : Valorar el periodo libre de tumor ateniéndonos al número, tamaño, tipo (primario o recurrente) e histopatologia de dichos tumores.

3 : Analizar las recidivas totales a lo largo y al final del seguimiento.

4 : Comparar las características histopatológicas de las recidivas con las de los tumores iniciales.

5 : Mostrar la toxicidad de dichos quimioterápicos administrados por via endovesical.

6 : Determinar los citostáticos de elección en la quimioprofilaxis de dichos tumores basándonos en los objetivos anteriormente mencionados.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

DISTRUBUCION:

Entre los años 1981 y 1988 fueron intervenidos en el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Granada 200 pacientes afectos de tumores vesicales superficiales.

De ellos, 172 varones (86%) y 28 mujeres (14%), siendo la relación V/M = 6.14 (gráfica 1)

Las edades medias fueron en los varones de 64.3 + 8.9 años y en las mujeres 64.6 + 9.3 años.

La distribución por profesiones resultó ser la siguiente (gráfica 2):

Agrícola	*109 casos (54.5%)*
Comercio	*25 casos (12.5%)*
Doméstico	*20 casos (10%)*
Administrativo	*17 casos (8.5%)*
Industria	*17 casos (8.5%)*
Otras	*12 casos (6%)*

Los hábitos como factores de riesgo fueron (gráficas 3-A y 3-B):

Tabaco (más de 1 paquetillo/día)98 casos (45%)

Café (más de 3 tazas/día) 13 casos (6.5%)

Tabaco y café (simultáneamente) 26 casos (13%)

Las exploraciones diagnósticas que se realizaron en todos los pacientes fueron:

Citología urinaria

U.I.V.

Ecografía Vesical

Cistoscopia

Todos ellos fueron tratados mediante R.T.U. realizada bajo anestesia regional.

El número total de tumores resecados en los 200 pacientes fueron 434.

La localización de dichos tumores en nuestros enfermos fué(gráficas4-Ay4-B):

Trígono 74 pacientes (17.5%)

Pared Derecha 67 pacientes (15.43%)

Pared Posterior 57 pacientes (13.13%)

Pared Izquierda 51 pacientes (11.75%)

Cuello Vesical 33 pacientes (7.60%)

Pared Anterior 26 pacientes (5.99%)

La suma total de los pacientes según las localizaciones tumorales "308" observamos que no coincide con el número total de casos "200" debido a que en algunos de ellos existían localizaciones tumorales diferentes.

De los 200 casos estudiados, 160 (80%) eran tumores Primarios y 40 (20%) tumores Recurrentes (Tabla 2 y gráficas 5-A y 5-B).

En cuanto a la focalidad, 103 casos (51.5%) eran Unifocales y 97 (48.5%) Multifocales (Tabla 3 y gráficas 6-A y 6-B).

El tamaño era menor de 3 cm en 146 casos (73%) y mayor de 3 cm en 54 casos (27%) (Tabla 4 y gráficas 7-A y 7-B).

Todos los tumores resecados se enviaron para estudio histopatológico en el departamento de Anatomia Patológica de nuestro hospital, tratandose todos ellos de Carcinomas de Celulas Transicionales. El estudio de este material se procesó de modo rutinario :

Fijación del material en formaldehido al 10%

Inclusión en parafina

Corte con microtomo a 6 micras.

Tinción con hematoxilina-eosina

Los grados citológicos nos fueron dados según la clasificación de Broders y el estadio infiltrativo siguiendo la clasificación TNM .

La distribución según grados citológicos y estadio infiltrativo fué la siguiente (gráficas 8-A y 8-B):

Tumores G-I : 46 casos (23%)

Tumores G-II: 154 casos (77%)

T.Estadío To: 42 casos (21%)

T.Estadío T1: 158 casos (79%)

Distribución de los tumores según histopatologia y por citostático queda reflejada en la tabla 5 y

gráfica 9.

SELECCION DE LOS PACIENTES Y CITOSTATICOS :

A los 21 dias post-R.T.U. nuestros pacientes fueron remitidos a consulta para valorar su inclusión en el programa de quimioprofilaxis mediante instilaciones intravesicales con citostáticos (Thiotepa, Adriamicina, Cis-Platino, Mitomicina).

A: Criterios de inclusión:

* Pacientes intervenidos por R.T.U. de Carcinomas de células transicionales grados citológicos G I - G II , y con estadio infiltrativo T0 - T1. Unicos o múltiples, primarios o recurrentes.

Nó sometidos previamente a tratamientos radioterápicos.

* Hemograma y recuento de plaquetas dentro de las cifras normales.

* Función renal valorada con determinaciones de urea y creatinina en sangre normales.

* Urocultivo negativo.

* Ecografia renal bilateral post-R.T.U. normal.

* Cistografia de relleno con placa miccional y postmiccional normal.

B : Criterios de Exclusión:

* Pacientes con otros tumores vesicales nó transicionales .

* Pacientes con tumores transicionales con grados citológicos superiores a G II o con estadio infiltrativo superior al T1 .

* Hemograma o recuento plaquetario patológico .

* Insuficiencia renal (valorada con determinaciones de urea y creatinina en sangre).

* Urocultivo positivo .

* Uropatia obstructiva alt. secundaria a la R.T.U. (valorada por ecografia).

* Reflujo Vesicoureteral o estenosis de uretra o residuo postmiccional (valorados con cistografia con placa miccionaly postmiccional).

Los pacientes incluidos en este estudio fueron valorados ateniéndonos a los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados .

La adjudicación del número de pacientes a cada citostático se realizó de forma que hubiese una distribución equitativa en cada grupo de citostático, excepto en el grupo del Cis-Platino, que por recomendación de la EORTC y debido a las graves reacciones anafilácticas, desaconsejó su uso, por lo que en nuestra serie quedó reducido a 20 casos.

La distribución final de los 200 pacientes en

los 4 grupos fué (gráfica 10):

THIOTEPA.: 60 casos.....30 %

ADRIAMICINA: 60 " .....30 %

CIS-PLATINO: 20 " .....10 %

MITOMICINA C: 60 " .....30 %

Las dosis utilizadas para cada citostático fueron :

Thiotepa : 50 mg diluidos en 50 c.c. de suero fisiológico. .

Adriamicina : 50 mg diluidos en 50 c.c. de S. fisiológico.

Cis-Platino : 50 mg diluidos en 50 c.c. de S. fisiológico. .

Mitomicina C : 30 mg diluidos en 30 c.c. de S.fisiológico .

METODOLOGIA DE LAS INSTILACIONES INTRAVESICALES :

Con el paciente en posición decúbito supino se realiza limpieza del glande y meato uretral con cloruro de benzalconio al 0,1 % , y posteriormente se practica cateterismo vesical con sonda tipo Nelaton del calibre 12 Ch. . Se evacua el contenido vesical y se instila el citostático a través de la sonda seguido de la cantidad correspondiente de suero fisiológico antes mencionada (50 c.c. para todos los citostáticos excepto para la Mitomicina C con la que se instilan 30 c.c.) .

FRECUENCIA DE LAS INSTILACIONES :

En cada paciente se realizó 1 instilación semanal durante el primer mes (4 instilaciones), seguidas de 1 instilación mensual durante 11 meses.

NUMERO TOTAL DE INSTILACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO:15

DURACION DEL TRATAMIENTO : 12 meses .

CONTROLES DE SEGUIMIENTO :

** Antes de cada instilación se realizó sistemáticamente :*

Hemograma con recuento de plaquetas así como una determinación de urea y creatinina en sangre .

Si habia alguna alteración en dichas analíticas se suspendia la instilación hasta su normalización .

** Durante el año que duró el tratamiento citostático, se realizó un control cistoscópico cada tres meses para detectar cualquier posible recidiva.*

Así mismo se realizaron citologias en orina obtenida por lavado vesical previo a la cistoscopia .

** Si el paciente presentó recidiva tumoral durante el periodo correspondiente a las instilaciones,*

se practicó nueva R.T.U. de la recidiva y si el estudio histopatológico de la recidiva informó que seguia tratandose de un tumor de celulas transicionales, superficial, el paciente reanudaba el tratamiento citostático de la misma manera y con el mismo citostático con que venia tratandose.

* Una vez finalizado el periodo de instilaciones, (primer año) los pacientes se controlaron durante 48 meses (4 años) de la siguiente forma:

Controles cistoscópicos o ecográficos vesicales cada 6 meses de manera alternante (cistoscopia / ecografia).

Citologias urinarias obtenidas por lavado vesical cada 6 meses. Si el paciente recidivó durante estos 4 años se sometió a R.T.U. de su recidiva y se recogieron los resultados histopatológicos para comparar con los anteriores, pero el paciente quedó ya fuera del estudio, aunque si se trataba de un tumor vesical superficial seguia siendo subsidiario de otros tratamientos con citostático diferente.

LAS REACCIONES ADVERSAS :

Se valoraron durante el periodo que estuvo instilándose el citostático fundamentalmente (primer año). Haciendo especial hincapié en las posibles

infecciones secundarias al cateterismo vesical, discrasias sanguíneas, cistitis químicas y reacciones anafilácticas.

SEGUIMIENTO :

Todos nuestros pacientes fueron sometidos a un seguimiento cuya duración fué de 60 meses (5 años).

Total de meses de seguimiento en cada grupo de citostáticos fué :

Thiotepa : 3039 meses.

Adriamicina : 3141 meses.

Cis-Platino : 943 meses.

Mitomicina : 3146 meses.

El seguimiento medio en meses por cada citostático fué :

Thiotepa : 50.65 meses

Adriamicina : 52.35 meses

Cis-Platino : 47.15 meses

Mitomicina : 52.43 meses

Se valoraron los porcentajes de curación de forma fraccionada durante los 60 meses, divididos en tres periodos: 0-20 meses, 20-40 meses y 40-60 meses, así como los porcentajes de recidivas.

Se ha valorado tambien el periodo libre de tumor con cada cistostático, ateniéndonos al Número, Tamaño, Tipo (primario o recurrente), e Histopatologia del

tumor inicial .

ANALISIS ESTADISTICOS:

Para la realización del estudio se han aplicado los siguientes análisis estadísticos:

Test t-Student

Test de Youden y Beale

Análisis de la varianza.

X2 de Pearson

RESULTADOS

RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento así como al final de este, se han evaluado los resultados de una serie de parámetros o puntos a tener en cuenta:

I: Porcentajes de curación a lo largo y al final del seguimiento.

II: Periodo libre de tumor según número de tumores.

III: Periodo libre de tumor según tamaño de los tumores.

IV: Periodo libre de tumor según tipo (primario/recurrente)

V: Periodo libre de tumor según histopatologia.

VI: Número total de recidivas al final del seguimiento.

VII: Recidivas a lo largo del seguimiento.

VIII: Características histológicas de las recidivas.

IX: Reacciones adversas: Tipos y porcentajes durante el tratamiento.

X: Reacciones adversas: Totales por citostático.

XI: Reacciones adversas: Distribución por citostático.

I: PORCENTAJES DE CURACION A LO LARGO Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO:

En la gráfica 11 se observa que considerando en conjunto los cuatro citostáticos, existe una mayor diferencia entre los periodos 0-20 meses y 20-40 meses que entre este último periodo y el de 40-60 meses.

Utilizando el test de Youden & Beale se ha realizado el análisis teniendo encuenta las parejas de datos por citostático, correspondientes, primero entre el periodo 0-20 meses comparado con el de 20-40 meses, y despues,entre este último y el de 40-60 meses.

Los resultados del análisis estadístico indican que los grupos correspondientes a los cuatro citostáticos en conjunto son diferentes ($p < 0,05$) en los periodos 0-20 meses y 20-40 meses. Sin embargo no existe diferencia al comparar los resultados correspondientes a los intervalos 20-40 meses con los de 40-60 meses.

En la gráfica 12, donde se encuentran representados los porcentajes de curación correspondientes a cada citostático a lo largo del seguimiento indican que la diferencia entre los periodos 0-20 y 20-40 meses se deben fundamentalmente a los citostáticos Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina, siendo menor la diferencia en el caso del Thiotepa.

Si analizamos el gráfico de tendencias (gráfica 13) por citostático, observamos que en la disminución correspondiente al conjunto, los citostáticos Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina siguen una tendencia similar, sin embargo el Thiotepa destaca del conjunto por su descenso más acusado.

En resumen, en los grupos correspondientes a los citostáticos Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina existe un mayor índice de curación entre los 0-20 meses que durante el periodo 20-40 meses, no existiendo diferencia entre este último periodo y el de los 40-60 meses.

Por otra parte el Thiotepa no presenta esa diferencia entre los 0-20 y 20-40 meses, pero sí ocurre entre los periodos 20-40 y 40-60 meses, a diferencia de los otros tres citostáticos.

En conjunto existe una disminución en el porcentaje de curación a lo largo del seguimiento, siendo máxima en el caso del Thiotepa y mínima en el caso de la Mitomicina.

Comparando los resultados de los porcentajes de curación obtenidos entre cada dos de los citostáticos utilizados en el seguimiento, observamos (Grafica 14)que nó son significativamente diferentes el Thiotepa, Adriamicina y Mitomicina, a excepción del Cis-Platino, cuyo porcentaje de curación en el

seguimiento es significativamente menor (p < 0,05) que en los otros tres citostáticos.

II : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN EL NUMERO DE TUMORES

Considerando en conjunto los cuatro citostáticos en conjunto y tras la aplicación del análisis estadístico no se han observado diferencias significativas en cuanto al número mayor o menor de tumores (p < 0,05).

Analizándolos separadamente (tabla 6) nó se han encontrado diferencias entre Thiotepa,Adriamicina y Cis-Platino, pero sí en la Mitomicina (p < 0,001).

En este último caso, ello implica que el periodo libre de tumor es superior en aquellos pacientes que presentaron menos de tres tumores.

III : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN EL TAMAÑO (< o > de 3 cm):

En lo que respecta al tamaño del tumor, menor o mayor de 3cm, considerando los cuatro citostáticos en conjunto nó existe diferencia significativa a este respecto (p < 0,05).

Analizando individualmente Thiotepa,Adriamicina y Mitomicina nó presentan diferencias significativas,

pero sí aparecen en el Cis-Platino ($p < 0,05$).(Tabla 7).

De esto se deduce que en este último cistostático el periodo libre de tumor es mayor en aquellos pacientes en los que el tumor era inferior a 3 cm..

IV : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TIPO (PRIMARIO O RECURRENTE) :

Considerando los cuatro grupos de citostáticos en conjunto (gráfica 15), tras la aplicación del test de Youden & Beale, nó se han observado diferencias significativas en cuanto al periodo libre de tumor según tipo (primario o recurrente).

La aplicación del test-t-Student para cada uno de los citostáticos de forma individual no muestra diferencias significativas en ninguno de los citostáticos.

Como podemos observar en la gráfica 16, en los citostáticos Adriamicina,Cis-Platino y Mitomicina, el periodo libre de tumor es ligeramente superior en los tumores de tipo recurrente, al contrario que el Thiotepa, en el que el periodo libre de tumor es superior en los tumores de tipo primario.

Igualmente en este último citostático existe una

mayor diferencia entre ambos tipos.

Analizando el gráfico de tendencias (gráfica 17), podemos observar que la Adriamicina,Cis-Platino y Mitomicina se comportan de fo similar entre ellos, al contrario que el Thiotepa.

Entre los tres citostáticos con mayor similitud (Adriamicina,Cis-Platino y Mitomicina), la Adriamicina y la Mitomicina son los que guardan mayor semejanza.

Mediante la aplicación de un ANOVA se concluye que el periodo libre de tumor no dèpende ni del citostático ni del tipo de tumor (primario o recurrente).

En resumen,el periodo libre de tumor es independiente del tipo de tumor (primario o recurrente) en cada uno de los cuatro citostáticos utilizados.

V: PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN HISTOPATOLOGIA :

Para evaluar la posible influencia de la histopatologia de los tumores así como el tipo de citostático utilizado para su tratamiento, se ha aplicado a los datos obtenidos (gráficas 8-A y 8-B) un ANOVA, obteniéndose como resultado que el tiempo libre de tumor es igual para todos los citostáticos independientemente de la histopatologia del tumor.

En las gráficas antes mencionadas se representan los periodos medios libres de tumor para cada citostático según las características histopatológicas.

Así mismo podemos observar que son muy similares entre sí, oscilando por lo general entre 50 y 60 meses.

VI: RECIDIVAS TOTALES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO :

Al final del seguimiento, encontramos en nuestro estudio un total de 64 recidivas en los 200 casos evaluados, lo que representa un 32 % del total de los casos tratados.

Como observamos en la gráfica 19, la mayor parte de las recidivas corresponden al grupo del Thiotepa, seguido de Adriamicina y Mitomicina, siendo el Cis-Platino el que aporta menor proporción. Sin embargo, esto no indica que el Cis-Platino presente menor índice de recidivas, ya que este grupo supone un menor número total de casos en el estudio.

Observando la gráfica 20, en la que se representan el porcentaje de recidivas por citostático, se pone de manifiesto la existencia de dos grupos de citostáticos:

* Thiotepa y Cis-Platino:

Presentan el mayor porcentaje de recidivas (alrededor de un 40 %).

* Adriamicina y Mitomicina:

Presentan un porcentaje de recidivas próximo al 25% .

En resumen, es la Mitomicina el grupo que presentó menor porcentaje de recidivas (25 %).

El índice de recidivas (IR) se calculó aplicando la siguiente expresión matemática :

(Número de recidivas / Total de meses de seguimiento) X 100

INDICE DE RECIDIVAS(IR):

Thiotepa = 0.82

Adriamicina = 0.50

Cis-Platino = 0.84

Mitomicina = 0.47

VII: RECIDIVAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO :

1 : DISTRIBUCION DE LAS RECIDIVAS:

Observando la gráfica 21, se deduce que en el periodo comprendido entre los 0-20 meses es en el que se observa el mayor índice de recidivas (ca 40 %). En los otros dos periodos (20-40 y 40-60 meses) los índices de recidivas son más similares entre sí.

2 : PORCENTAJE DE RECIDIVAS SEGUN CITOSTATICO:

En la gráfica 22 se observa que en el periodo 0-20 meses, el mayor índice de recidivas se debe a los

citostáticos Cis-Platino y Thiotepa.

En todos los citostáticos, a excepción del Thiotepa, se produce una disminución de recidivas más o menos gradual a lo largo del seguimiento. Este citostático presenta un porcentaje muy elevado de recidivas a largo plazo (40-60 meses), mientras que los porcentajes de recidivas a largo plazo en orden decreciente serian los correspondientes a Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina. Tras la aplicación del análisis X^2 de Pearson, los resultados obtenidos en cada uno de los citostáticos a lo largo del seguimiento indican que a excepción de Adriamicina en la que las recidivas se producen por igual independientemente del periodo de evolución, en el Thiotepa existe una mayor tendencia de aparición de recidivas a largo plazo ($p=0,05$), en los dos restantes (Cis-Platino y Mitomicina) la probabilidad de aparición de recidivas disminuye a medida que transcurre el periodo de seguimiento ($p=0,05$ y $p=0,1$ respectivamente).

Lo anteriormente descrito se confirma en la gráfica 23, donde se muestran las tendencias que presenta cada citostático a lo largo del seguimiento, en ella se observa el aumento del Thiotepa y una disminución en los restantes 3 citostáticos aunque menor en el caso de la Adriamicina en la que como vimos anteriormente no es estadísticamente significativa.

VIII: CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS RECIDIVAS:

Su estudio se ha realizado en varios apartados

A : Análisis de las recidivas:

A-1 : Según Grado Citológico:

Del total de las recidivas observadas, lo más frecuente es que presenten un grado citológico similar al tumor inicial (gráfica 24).

En menor proporción y similares entre sí son los porcentajes observados de aumento y de disminución en el grado citológico de las recidivas.

A-II : Según Estadio Infiltrativo:

Como se observa en la gráfica 25, existe una gran similitud con los hallazgos observados en el grado citológico de las recidivas.

La mayor proporción corresponde a los casos en los que se presenta igual estadío infiltrativo, existiendo nuevamente porcentajes similares entre los correspondientes al aumento y a la disminución del estadio infiltrativo en las recidivas.

B : Distribución de las características histopatológicas de las recidivas:

B-I : Según Grado Citológico:

Del total de los casos en los que se observó disminución del grado citológico, los mayores

porcentajes e iguales entre sí, corresponden a Thiotepa y Adriamicina (gráfica 26), correspondiendo a la Mitomicina un porcentaje inferior.

En el Cis-Platino no se presenta ningún caso de recidiva con disminución del grado citológico, posiblemente debido al menor número de casos tratados con este citostático.

En el grupo de recidivas que presentaron igual grado citológico, a los cuatro citostáticos les corresponde un porcentaje similar como se observa en la gráfica 27.

En el grupo de recidivas que presentaron aumento del grado citológico, el mayor porcentaje le corresponde al Thiotepa como podemos observar en la gráfica 28, seguido de Mitomicina y Adriamicina respectivamente.

Nuevamente en el grupo del Cis-Platino no se observaron casos de aumento en el grado citológico, posiblemente por la misma razón antes expuesta.

B-II : Según Estadío Infiltrativo:

En los casos de recidivas en que se presentó disminución del estadío infiltrativo (gráfica 29), Thiotepa y Adriamicina aparecen igualados entre sí, seguidos de Cis-Platino y Mitomicina respectivamente.

En la gráfica 30 aparecen representados aquellos casos en los que las recidivas presentaron igual

estadío infiltrativo.

Aunque no muy destacado de los demás, Thiotepa presentó un mayor porcentaje de casos con igual estadío infiltrativo.

Adriamicina, Mitomicina y Cis-Platino presentaron un porcentaje muy similar.

En la gráfica 31 se muestra el porcentaje de recidivas con aumento de estadío infiltrativo en cada citostático.

El Thiotepa presenta mayor porcentaje de todos los citostáticos utilizados, seguido de Adriamicina, Mitomicina y Cis-Platino respectivamente.

C:Estudio comparativo de las modificaciones histopatológicas en las recidivas :

C-I : Thiotepa :

Como puede observarse en la gráfica 32, en la que se representan los porcentajes correspondientes a las modificaciones histopatológicas (Grado citológico-Estadío infiltrativo), en la mayor proporción se produce o aumento o igualdad en cuanto al grado y estadío de las recidivas, siendo menor el porcentaje de recidivas con disminución de grado y estadío.

Así mismo se observa en esta gráfica que en este grupo existe un gran paralelismo entre grado y estadío. A pesar del mayor índice observado en el aumento e

igualdad del grado citológico de las recidivas, sin embargo mediante la aplicación del análisis de X^2 de Pearson, estos valores no son significativamente diferentes ($p = 0.05$) que los corrrespondientes a los casos en los que se produce disminución de grado citológico. De esto se deduce que el Thiotepa no influye en el grado citológico observado en las recidivas.

Igualmente ocurre en el estadío infiltrativo de estas tras la aplicación de dicho análisis.

C-II : Adriamicina :

El porcentaje de casos de recidivas con igual grado citológico (gráfica 33) es muy superior a los porcentajes de disminución y de aumento aunque los porcentajes de disminución se situan en un punto medio entre los de igualdad y los de aumento.

En cuanto al estadío infiltrativo se observa que los casos de igualdad y disminución (gráfica 33) son superiores a los de aumento, e iguales entre sí.

En este grupo los porcentajes correspondientes a una igualdad del grado citológico son estadísticamente diferentes (X^2, $p = 0.05$) de los de disminución y aumento, lo que indica una mayor tendencia a conservar las mismas características.

Respecto al estadío infiltrativo no existe una tendencia significativa hacia el aumento, igualdad o

disminución del mismo.

De esto se deduce que las recidivas observadas en el grupo de este citostático tienden a conservar las mismas características histopatológicas.

C-III : Cis-Platino :

En la gráfica 34, observando las modificaciones del grado citológico de las recidivas, vemos que solo aparecieron recidivas con igual grado, sin embargo en lo que respecta al estadío, aunque predominaron los casos de igual estadío, tambien hubo casos de disminución y aumento respectivamente.

El análisis estadístico (X^2, $p = 0.05$) indica que existe claramente una mayor proporción de casos en los que se observan las mismas características, tanto en cuanto al grado citológico como al estadío infiltrativo.

Se puede decir que este citostático muestra repercusión en las características histopatológicas de sus recidivas.

C-IV : Mitomicina :

En las recidivas de este grupo existe un gran predominio de los porcentajes de igualdad en grado citológico y estadío infiltrativo (gráfica 35), disminuyendo considerablemente los porcentajes de aumento y disminución del grado citológico y estadío infiltrativo, presentando iguales proporciones en ambos

casos.

El análisis de X^2 muestra que, al igual que el Cis-Platino, existe una mayor tendencia hacia el mantenimiento de las características histopatológicas de las recidivas (en cuanto a grado y estadío), $p = 0,05$.

Analizando las modificaciones histopatológicas de las recidivas producidas en los 4 grupos, existe una tendencia significativa ($p = 0.05$) en lo que respecta a la conservación de las características histopatológicas (igual grado y estadío).

IX: REACCIONES ADVERSAS: TIPOS Y PORCENTAJES DURANTE EL TRATAMIENTO:

En nuestra serie obtuvimos 75 casos de reacciones adversas (37.5%).

Entre las reacciones adversas observadas durante el periodo de administración de los citostáticos , las mas frecuentes son las infecciones urinarias, que como podemos ver en la gráfica 36, representan un porcentaje similar a la suma de las restantes reacciones adversas. A continuación se situan las discrasias sanguíneas, cistitis química y reacciones anafilácticas respectivamente en orden decreciente.

X: REACCIONES ADVERSAS: TOTALES POR CITOSTATICO:

El citostático que mayor porcentaje de reacciones adversas mostró fué el Thiotepa, con un porcentaje del 71 % del total de los casos tratados de este grupo (gráfica 37).

El segundo lugar en orden decreciente lo ocupa el Cis-Platino (30 %), seguido de Adriamicina (26 %) y de Mitomicina (16 %).

Este último citostático muestra un menor porcentaje de reacciones adversas.

XI: REACCIONES ADVERSAS: DISTRIBUCION POR CITOSTATICO:

Vienen representadas en la gráfica 38.

THIOTEPA: Este citostático presenta mayor variabilidad en cuanto a la naturaleza de reacciones adversas, siendo las más frecuentemente observadas las discrasias sanguíneas (28 %) seguidas de infecciones urinarias (25 %) y de cistitis químicas (18 %) del total de los casos tratados con este citostático.

ADRIAMICINA: En este grupo predominan las infecciones urinarias, seguidas de cistitis químicas, lo que representa el 25 y 1,66 % , respectivamente, del total de los casos tratados con este citostático.

CIS-PLATINO: Presentó el mayor porcentaje de

reacciones anafiláticas (25 %), seguidas de infecciones urinarias (5 %).

MITOMICINA: En este grupo aparecieron infecciones urinarias (13 %) y escaso porcentaje de discrasias sanguíneas (2,6 %) en el total de los casos tratados en este grupo.

Como conclusión se puede decir que desde el punto de vista de las reacciones adversas, en conjunto, el citostático que mejor se comporta es la Mitomicina, seguida de la Adriamicina.

X: REACCIONES ADVERSAS: TOTALES POR CITOSTATICO:

El citostático que mayor porcentaje de reacciones adversas mostró fué el Thiotepa, con un porcentaje del 71 % del total de los casos tratados de este grupo (gráfica 37).

El segundo lugar en orden decreciente lo ocupa el Cis-Platino (30 %), seguido de Adriamicina (26 %) y de Mitomicina (16 %).

Este último citostático muestra un menor porcentaje de reacciones adversas.

XI: REACCIONES ADVERSAS: DISTRIBUCION POR CITOSTATICO:

Vienen representadas en la gráfica 38.

THIOTEPA: Este citostático presenta mayor variabilidad en cuanto a la naturaleza de reacciones adversas, siendo las más frecuentemente observadas las discrasias sanguíneas (28 %) seguidas de infecciones urinarias (25 %) y de cistitis químicas (18 %) del total de los casos tratados con este citostático.

ADRIAMICINA: En este grupo predominan las infecciones urinarias, seguidas de cistitis químicas, lo que representa el 25 y 1,66 % , respectivamente, del total de los casos tratados con este citostático.

CIS-PLATINO: Presentó el mayor porcentaje de

TABLAS Y GRAFICAS

I : HASTA 1960

AGENTE	AUTOR	AÑO
Nitrato de Plata	Herring	1903
Ac. Tricloracetico	Joseph	1919
Podophylino	Semple	1948
Cobalto 60	Becker	1956
II : DESDE 1960 HASTA 1970		
Tantalo 182	Bloom	1960
Oro 198	Dickson	1960
Tiotepa	Veenema	1962
Oxocloroseno	Russell	1963
Arsenico 76	Einhorn	1964
Actinomicina	Esquivel	1965
Radium	V.d.Werf-Messing	1965
5-Flucuracilo	Esquivel	1965
Metotrexate	Abbassian	1966
Trenimon	Gibson	1969

TABLA 1

AGENTES UTILIZADOS PARA TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LOS TUMORES VESICALES SUPERFICIALES

III : DESDE 1970 HASTA 1980

AGENTE	AUTOR	AÑO
Ciclofosfamida	Pavone	1970
Mostaza nitrogenada	Pavone	1970
Epodyl	Riddel	1971
Sodium radioactivo	Wallace	1971
Adriamicina	Pavone	1972
Bleomicina	Sadoughi	1973
Mitomycina C	Mishina	1975
Yttrium	durrant	1975
BCG	Morales	1976
U-M 26	Schulman	1976
Cis-Platino	Merrin	1978
Acnu	Araki	1979

IV : DESDE 1980 HASTA LA ACTUALIDAD

Vit. A	Flamm	1982
Epirubicina	Pavone	1983
Carboquona	Ueda	1985
MTP	Ibrahiem	1985
Interferon	Willians	1985

TABLA 1

AGENTES UTILIZADOS PARA TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LOS TUMORES VESICALES SUPERFICIALES

	THIOTEPA	ADRIAMICINA	CIS-PLATINO	MITOMICINA	
PRIMARIOS	57	48	13	42	N.CASOS
RECURRENTES	3	12	7	18	N.CASOS

TABLA 2

N. CASOS PRIMARIOS O RECURRENTES. EN CADA CITOSTATICO

	THIOTEPA	ADRIAMICINA	CIS-PLATINO	MITOMICINA	
UNIFOCALES	50	53	17	50	N.CASOS
MULTIFOCALES	10	7	3	10	N.CASOS

TABLA 3

N.CASOS SEGUN FOCALIDAD/CITOSTATICO

	THIOTEPA	ADRIAMICINA	CIS-PLATINO	MITOMICINA	
< 3 cm.	44	40	15	47	N.CASOS
> 3 cm.	16	20	5	13	N.CASOS

TABLA 4

N. CASOS SEGUN TAMAÑO/CITOSTATICO

	THIOTEPA	ADRIAMICINA	CIS-PLATINO	MITOMICINA	
G I - T_0	18	10	2	3	N.CASOS
G I - T_1	2	4	0	5	N.CASOS
G II - T_0	3	3	0	2	N.CASOS
G II - T_1	37	43	10	50	N.CASOS

TABLA 5

N. CASOS SEGUN HISTOPATOLOGIA/CITOSTATICO

	< 3 Tms	> 3 Tms
THIOTEPA	49.56 Meses	50.8 Meses
ADRIAMICINA	53.81 "	44.71 "
CIS-PLATINO	44.88 "	60 "
MITOMICINA	54.5 "	36.8 "

TABLA 6

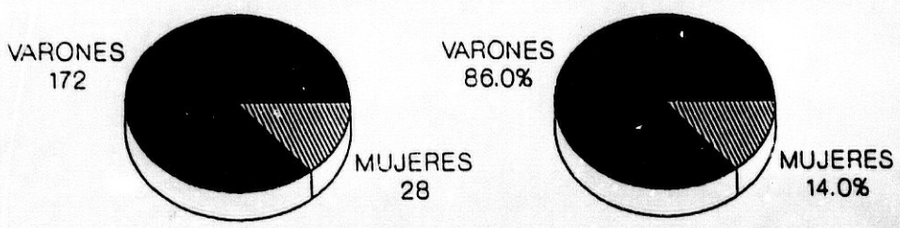
PERIODO LIBRE DE TUMORES SEGUN N. TUMOR /CITOSTATICO

	< 3 cm	> 3 cm
THIOTEPA	51.45 Meses	48.43 Meses
ADRIAMICINA	53.22 "	58.4 "
CIS-PLATINO	52.93 "	29.8 "
MITOMICINA	51.29 "	54.46 "

TABLA 7

PERIODO LIBRE DE TUMORES SEGUN TAMAÑO / CITOSTATICO

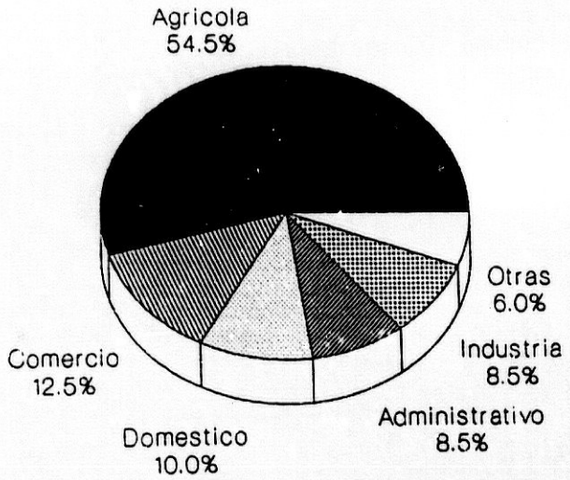
Relacion de sexos
en la casuistica



Relacion V/M = 6.14

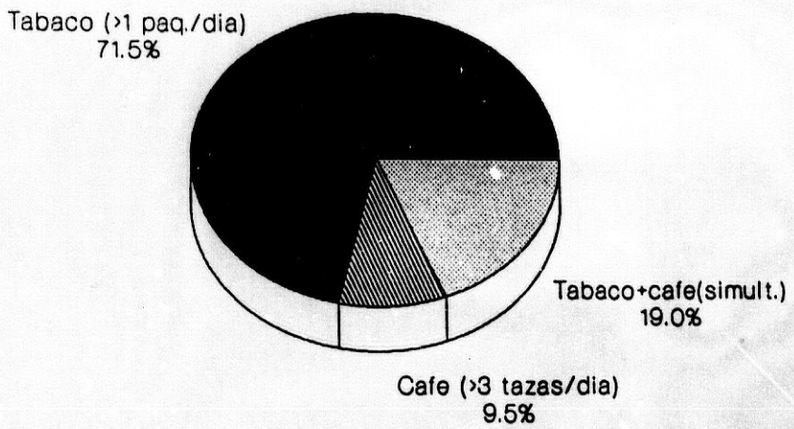
GRAFICA 1 : DISTRIBUCION SEGUN SEXO

Distribucion por profesiones



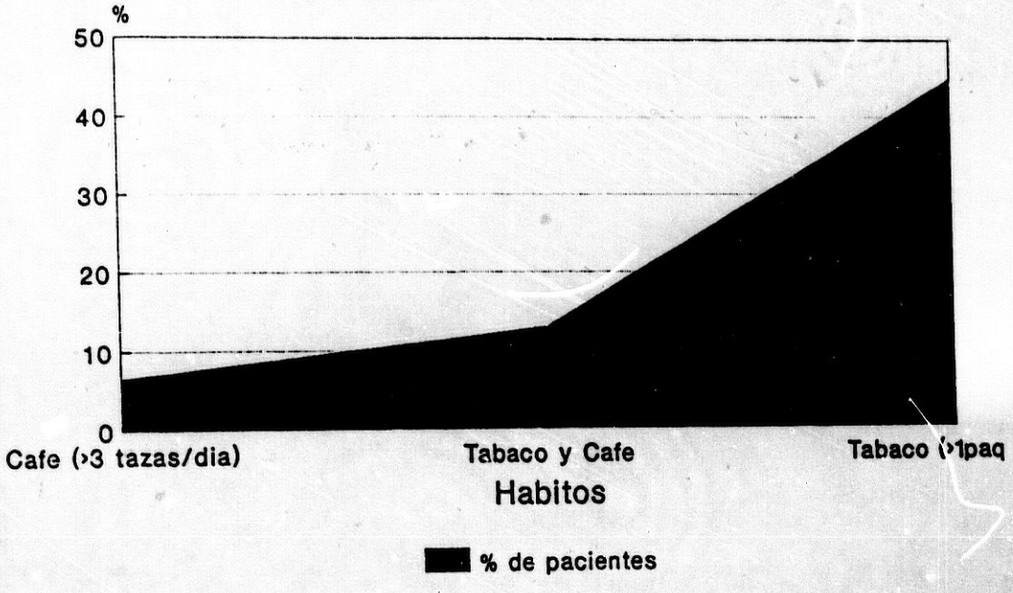
GRAFICA 2 : DISTRIBUCION POR PROFESIONES

Habitos como factores de riesgo



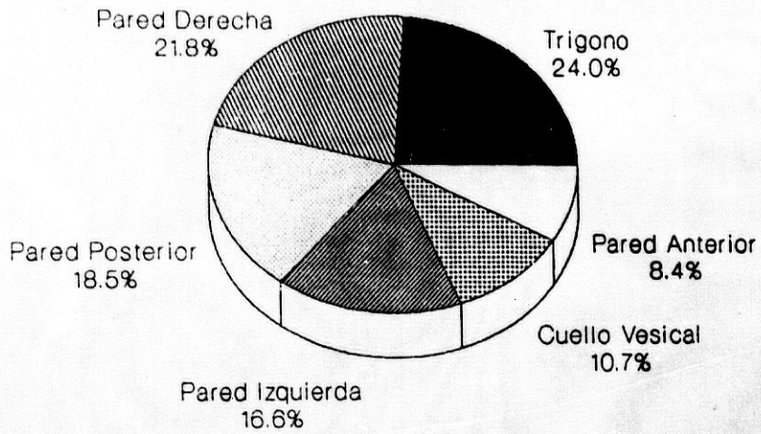
GRAFICA 3-A : HABITOS PREDOMINANTES

Habitos como factores de riesgo



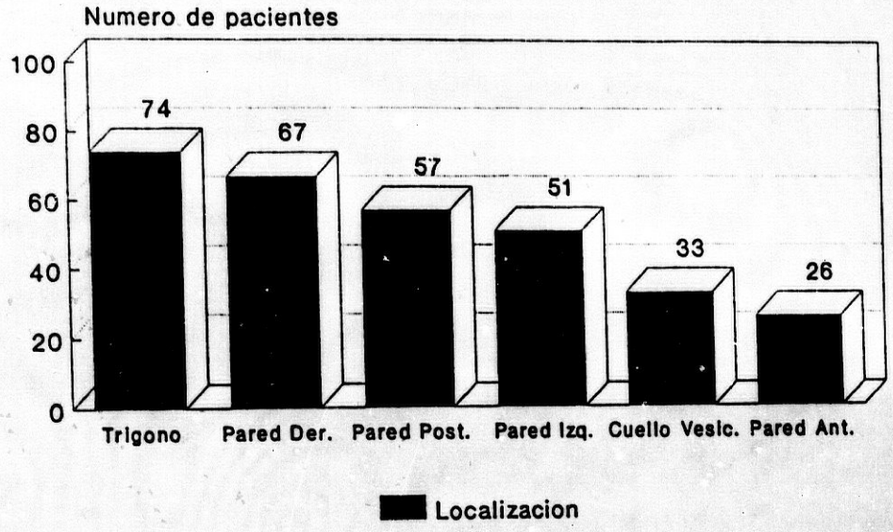
GRAFICA 3-B : HABITOS PREDOMINANTES

Localizacion de los tumores



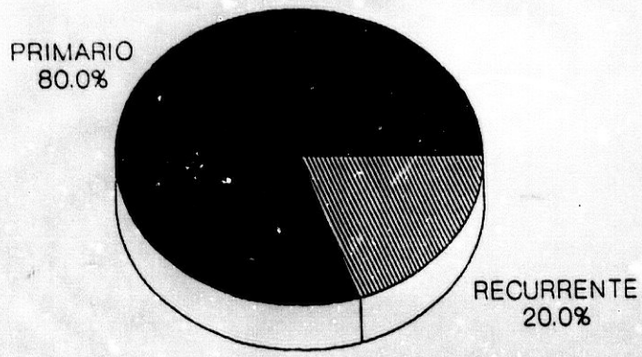
GRAFICA 4-A : PORCENTAJE DE CASOS SEGUN LOCALIZACION DE LOS TUMORES

Localizacion de los tumores



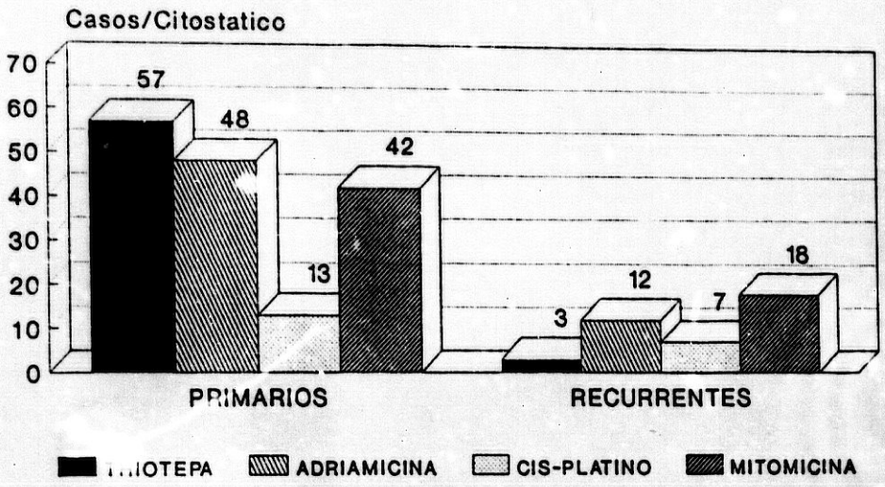
GRAFICA 4-B : NUMERO DE PACIENTES POR LOCALIZACION TUMORAL

FRECUENCIAS SEGUN
EL TIPO DE TUMOR



GRAFICA 5-A : PORCENTAJES DE TUMORES
SEGUN TIPO (PRIMARIO/RECURRENTE)

Distribucion por citostatico
segun tipo de tumor

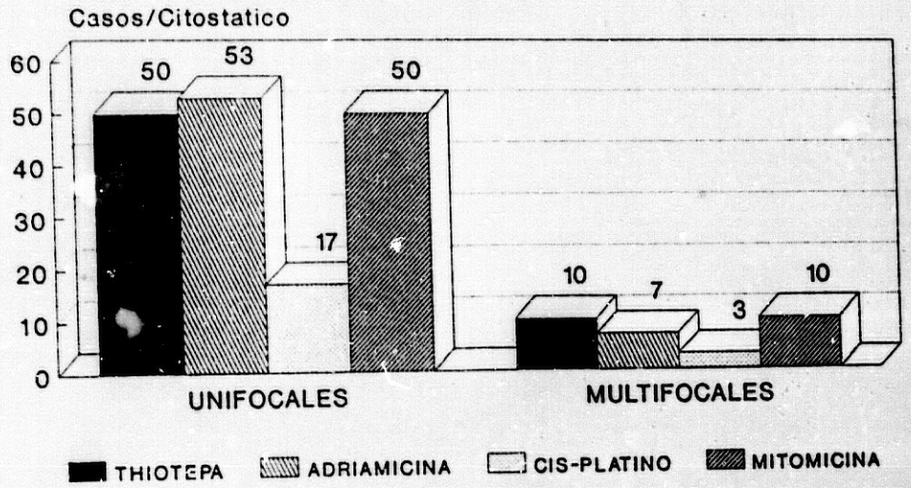


GRAFICA 5-B : DISTRIBUCION SEGUN TIPO DE TUMOR (PRIMARIO/RECURRENTE)

Frecuencias segun la focalidad

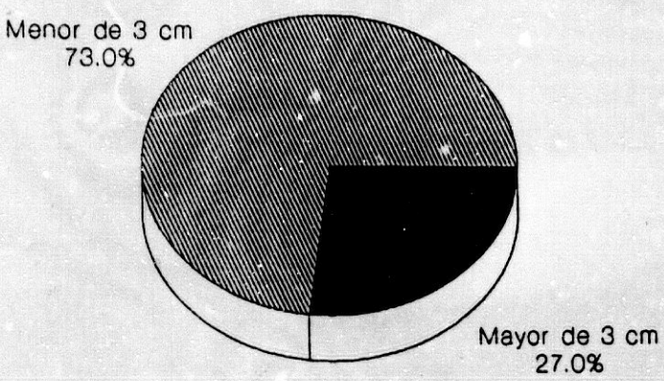
GRAFICA 6-A ; PORCENTAJE DE CASOS
SEG FOCALIDAD

Distribucion por citostatico
segun focalidad



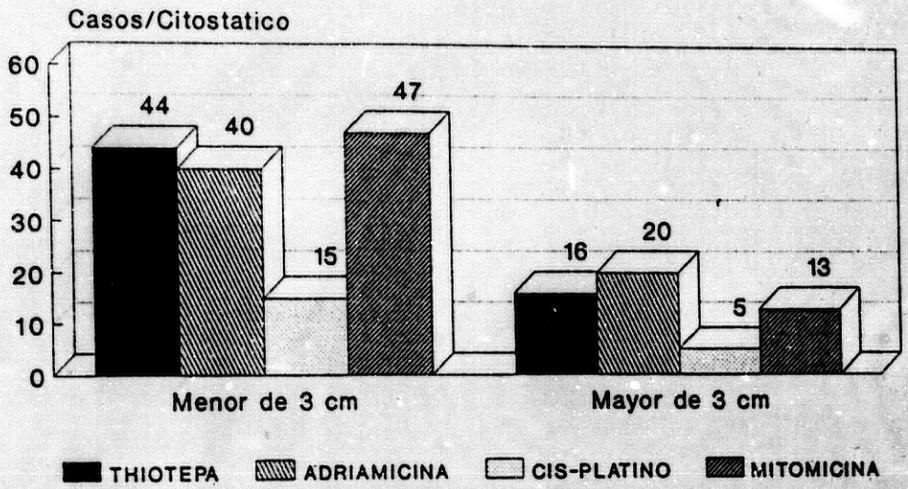
GRAFICA 6-B : NUMERO DE CASOS POR CITOSTATICO SEGUN FOCALIDAD

Porcentajes segun las dimensiones



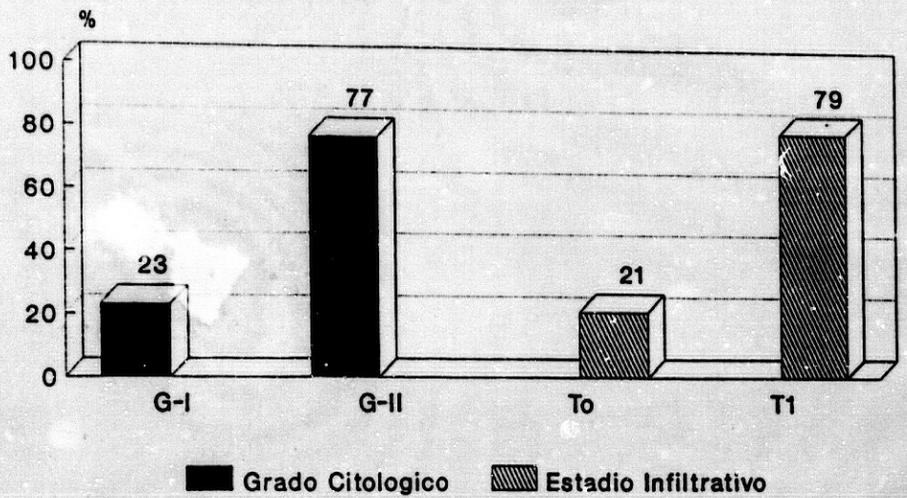
GRAFICA 7-A : PORCENTAJE DE CASOS SEGUN DIMENSIONES DEL TUMOR

Distribucion por citostatico
segun dimensiones



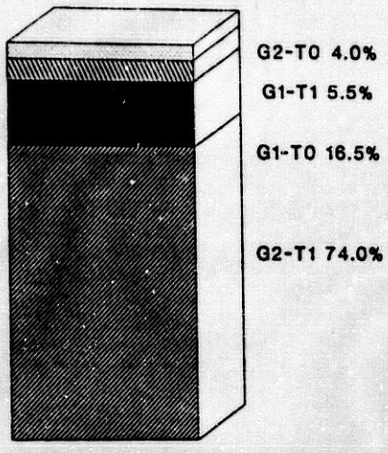
GRAFICA 7-B : NUMERO DE CASOS POR CITOSTATICO SEGUN DIMENSIONES TUMORALES

Distribucion de los tumores
segun grado y estadio



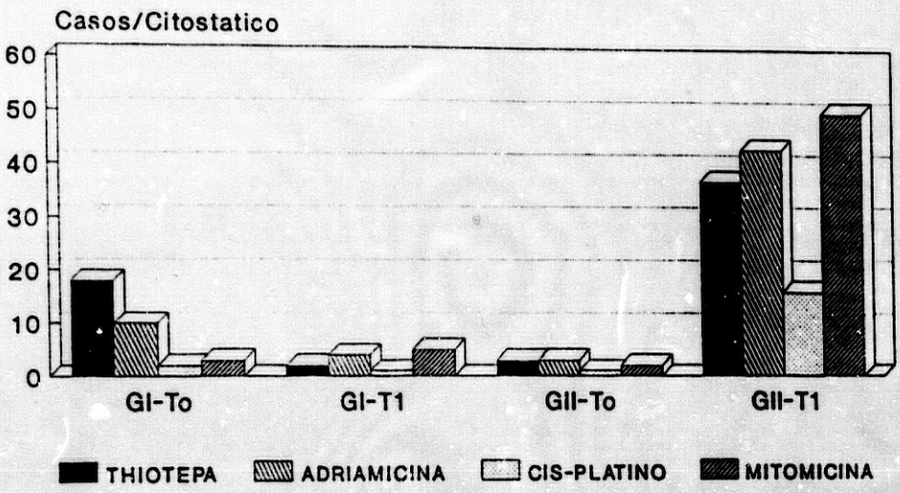
GRAFICA 8-A : PORCENTAJE DE TUMORES
SEGUN GRADO Y ESTADIO

Distribucion de los tumores
segun su histopatologia



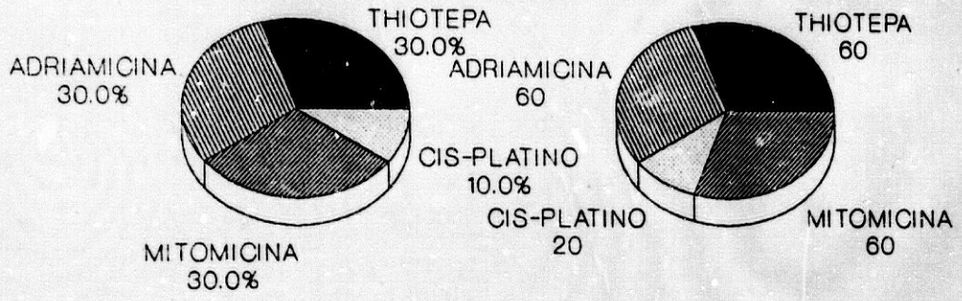
GRAFICA 8-B : DISTRIBUCION DE CATEGORIAS HISTOPATOLOGICAS EN SERIE

Distribucion por citostatico
segun histopatologia



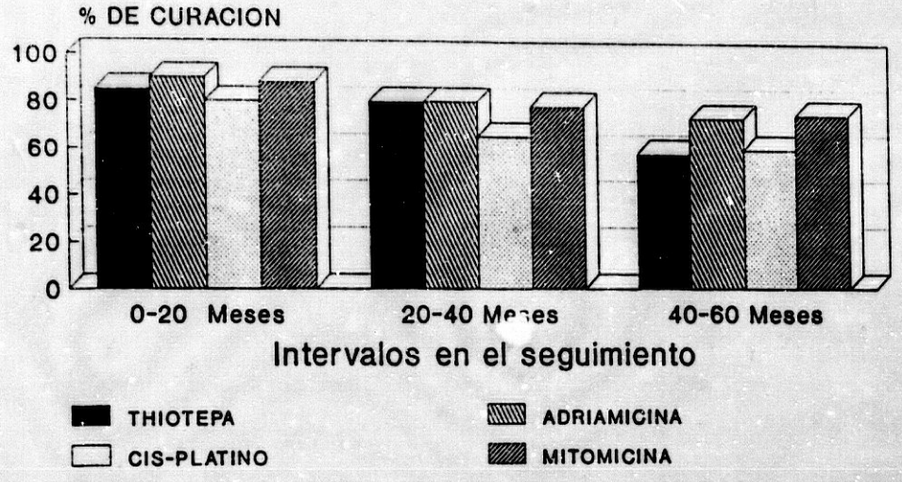
GRAFICA 9 : NUMERO DE CASOS POR CITOSTATICO SEGUN HISTOPATOLOGIA

TRATAMIENTOS
(DISTRIBUCION)



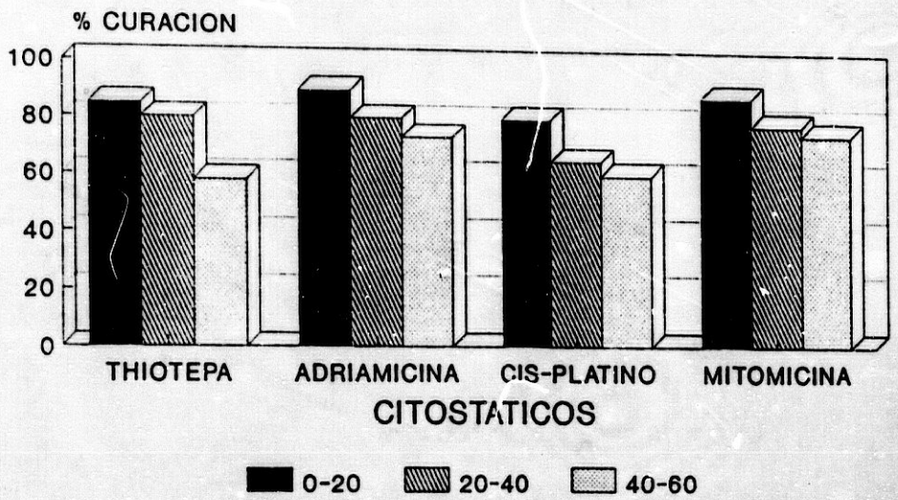
GRAFICA 10 : PORCENTAJES Y NUMERO
DE CASOS POR CITOSTATICO

PORCENTAJES DE CURACION
EN EL SEGUIMIENTO



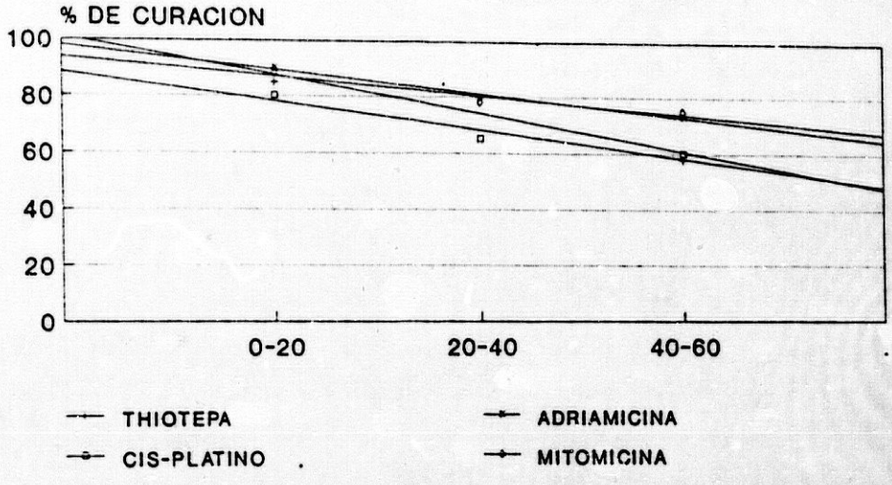
GRAFICA 11 : PORCENTAJES DE CURACION POR CITOSTATICO EN EL SEGUIMIENTO

PORCENTAJES DE CURACION
EN EL SEGUIMIENTO



GRAFICA 12 : PORCENTAJES DE CURACION POR CITOSTATICO EN EL SEGUIMIENTO

PORCENTAJES DE CURACION
EN PERIODOS DEL SEGUIMIENTO



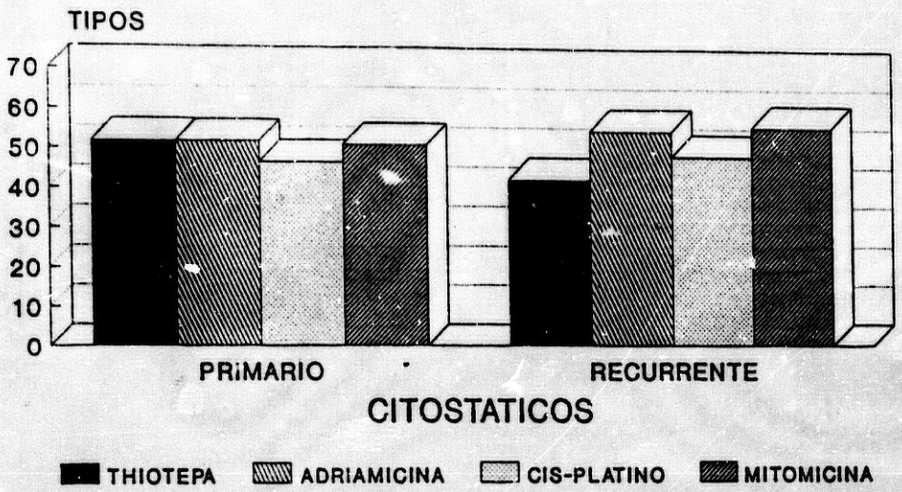
GRAFICA 13 : TENDENCIAS CON PORCENTAJES DE CURACION/CITOST. EN LOS TRES PERIODOS

	MITOMICINA	CIS-PLATINO	ADRIAMICINA
THIOTEPA	——	X	——
ADRIAMICINA	——	X	
CIS-PLATINO	X		

GRAFICA 14

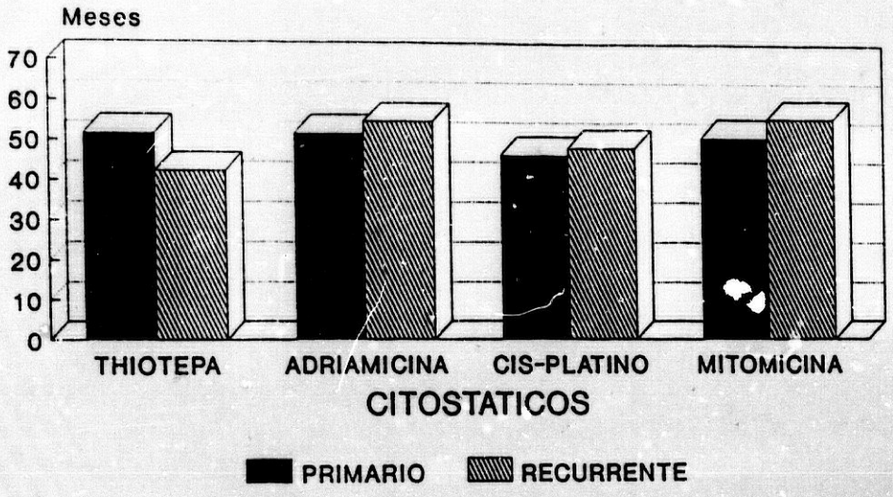
COMPARACION DE PORCENTAJES DE CURACION ENTRE CITOSTATICOS

Periodo libre de tumor
segun tipo



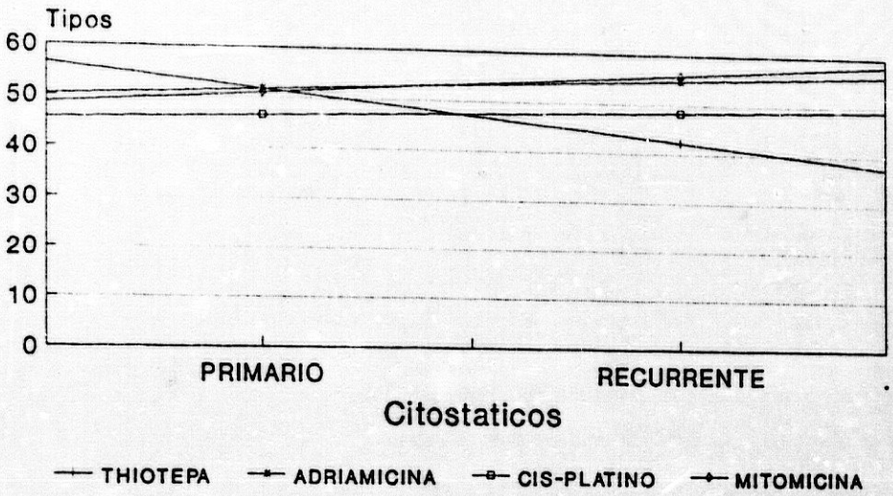
GRAFICA 15 : PERIODO LIBRE DE TUMOR AL FINAL DEL SEGUIMIENTO SEGUN TIPO

Periodo libre de tumor
segun tipo



GRAFICA 16 : PERIODO LIBRE DE TUMOR POR CITOSTATICO SEGUN TIPO (PRIM./REC.)

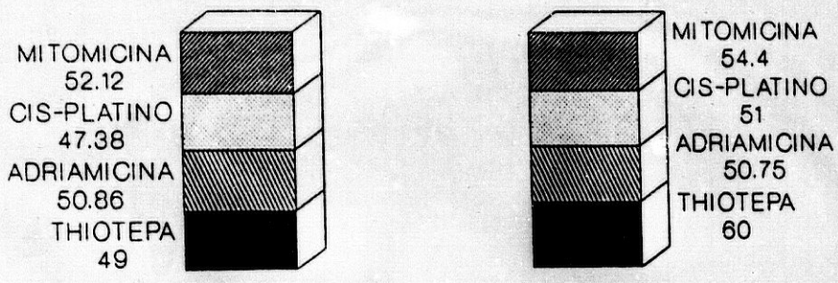
PERIODO LIBRE DE TUMOR
SEGUN TIPO



GRAFICA 17 : PERIODO LIBRE DE TUMOR POR CITOSTATICO SEGUN TIPO (PRIM./REC.)

Periodo libre de tumor

Periodo medio por citostatico (Meses)

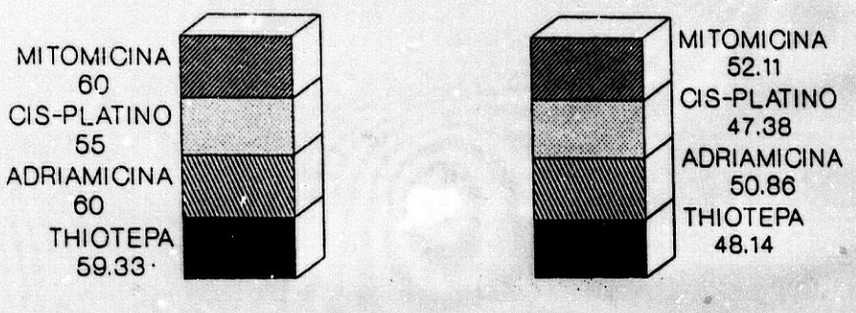


GI-To **GI-T1**

GRAFICA 18-A : PERIODO LIBRE DE TUMOR
POR CITOSTATICO SEGUN HISTOPATOLOGIA

Periodo libre de tumor

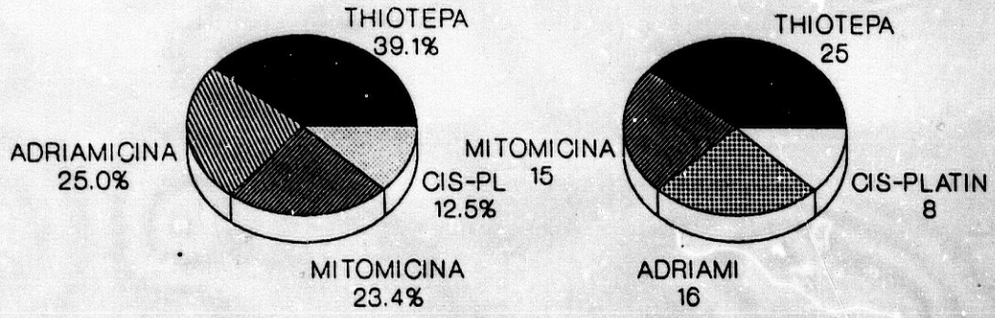
Periodo medio por citostatico (Meses)



GII-To **GII-T1**

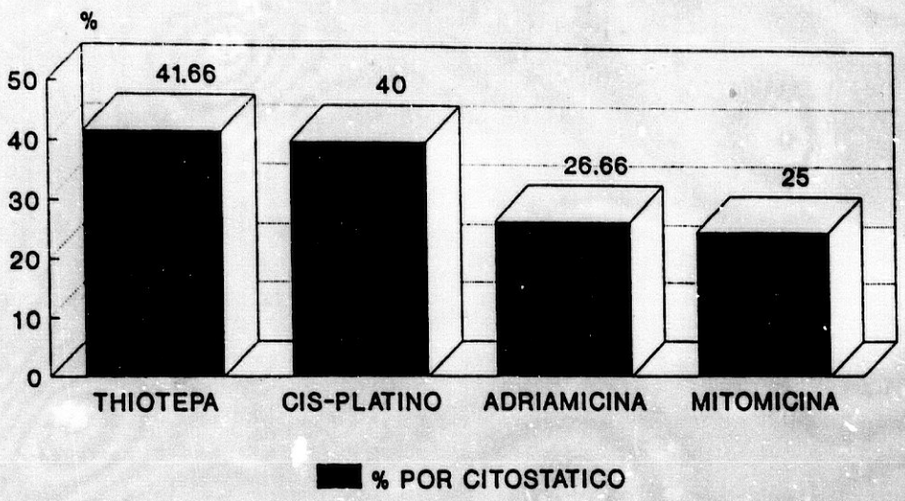
GRAFICA 18-B : PERIODO LIBRE DE TUMOR POR CITOSTATICO SEGUN HISTOPATOLOGIA

RECIDIVAS TOTALES
(AL FINAL DEL SEGUIMIENTO)



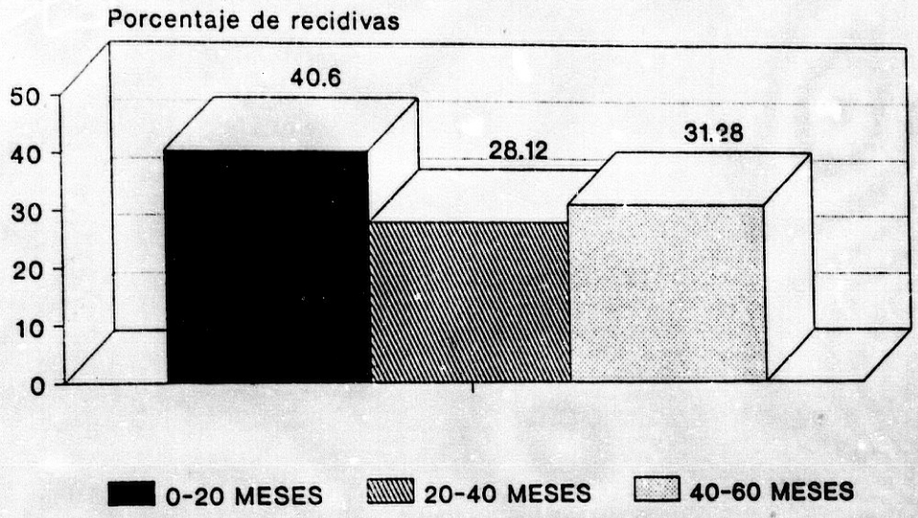
GRAFICA 19 : PORCENTAJE Y NUMERO TOTALES
DE RECIDIVAS POR CITOSTATICO

RECIDIVAS TOTALES
AL FINAL DEL SEGUIMIENTO



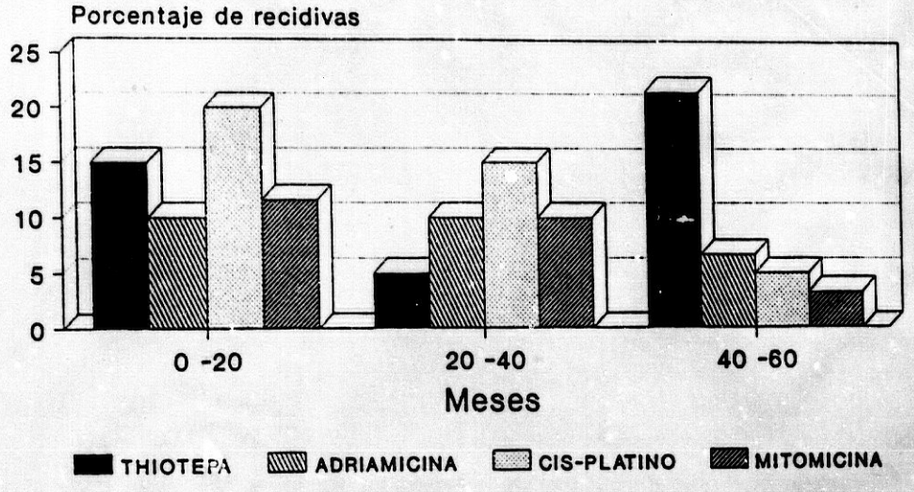
GRAFICA 20 : PORCENTAJES TOTALES DE RECIDIVAS POR CITOSTATICO

PORCENTAJE DE RECIDIVAS DURANTE EL SEGUIMIENTO



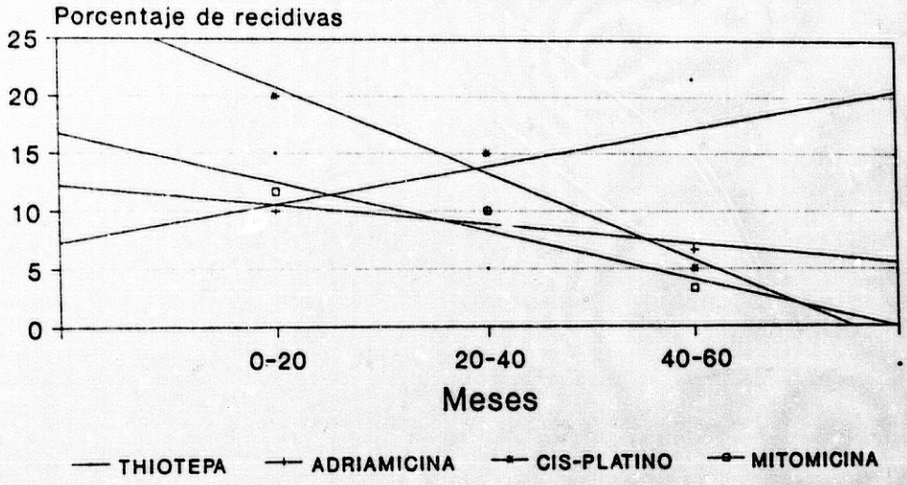
GRAFICA 21 : RECIDIVAS EN LOS TRES PERIODOS DEL SEGUIMIENTO

Porcentaje de recidivas
en el seguimiento (segun citostaticos)



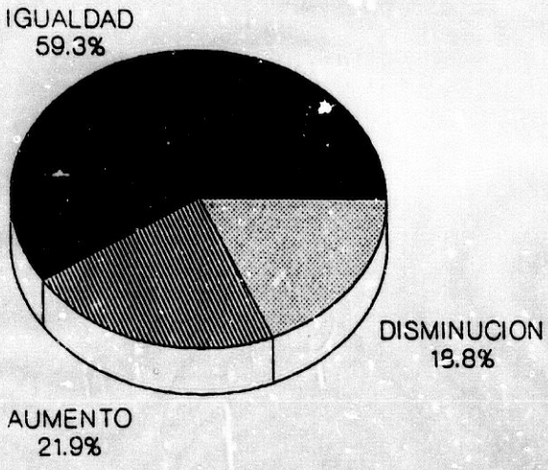
GRAFICA 22 : RECIDIVAS POR CITOSTATICO
EN CADA PERIODO DEL SEGUIMIENTO

Porcentaje de recidivas
en el seguimiento (segun citostaticos)



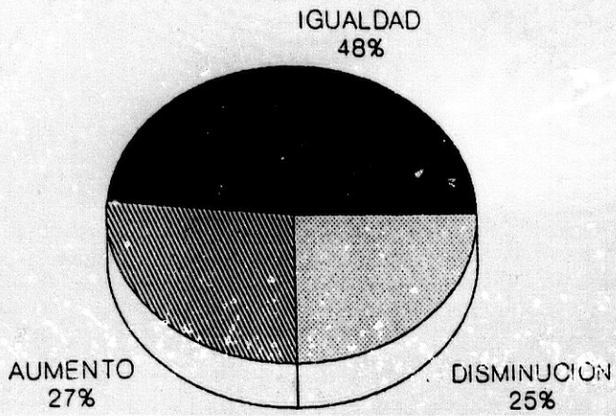
GRAFICA 23 : RECIDIVAS POR CITOSTATICO
EN CADA PERIODO DEL SEGUIMIENTO

Clasificacion de las recidivas
segun el grado citologico



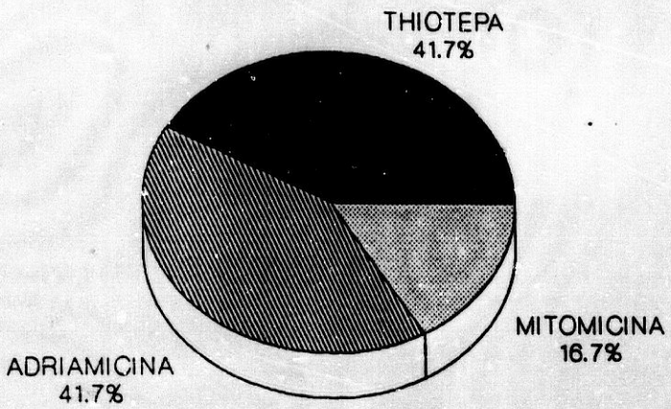
GRAFICA 24 : MODIFICACIONES EN RECIDIVAS
DEL GRADO CITOLOGICO

Clasificacion de las recidivas
segun el estadio infiltrativo



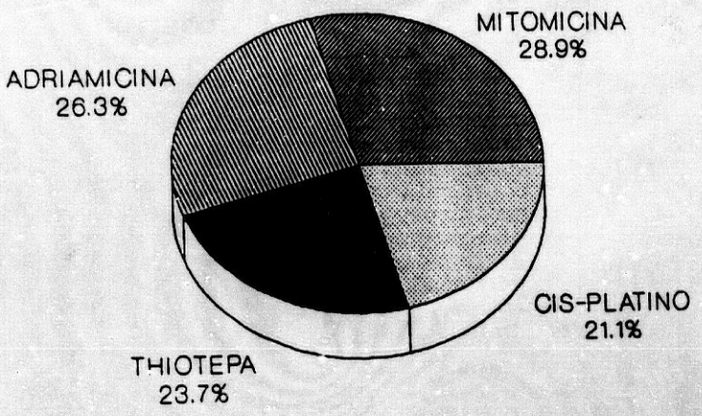
GRAFICA 25 : MODIFICACIONES EN RECIDIVAS
DEL ESTADIO INFILTRATIVO

Recidivas: Disminucion grado citol.
(18.75% de las recidivas totales)



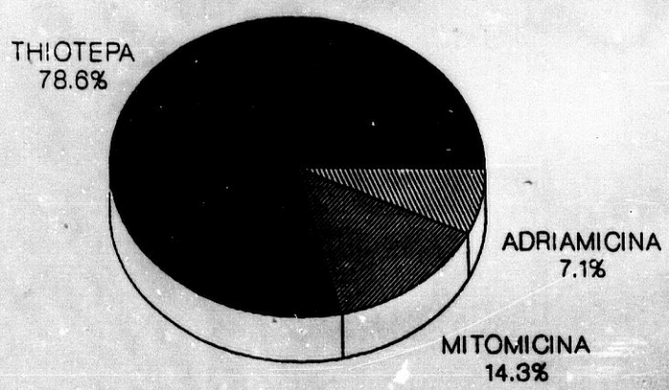
GRAFICA 26 : DISMINUCION DEL GRADO CITOLOGICO EN RECIDIVAS POR CITOSTATICO

Recidivas: Igual grado citologico
(59.4% de las recidivas totales)



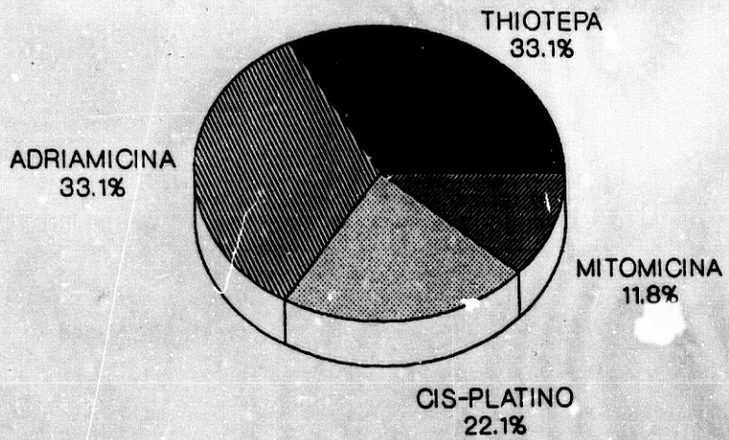
GRAFICA 27 : IGUALDAD DEL GRADO CITOL.
EN RECIDIVAS SEGUN CITOSTATICO

Recidivas: Aumento grado citolog.
(21.9% de las recidivas totales)



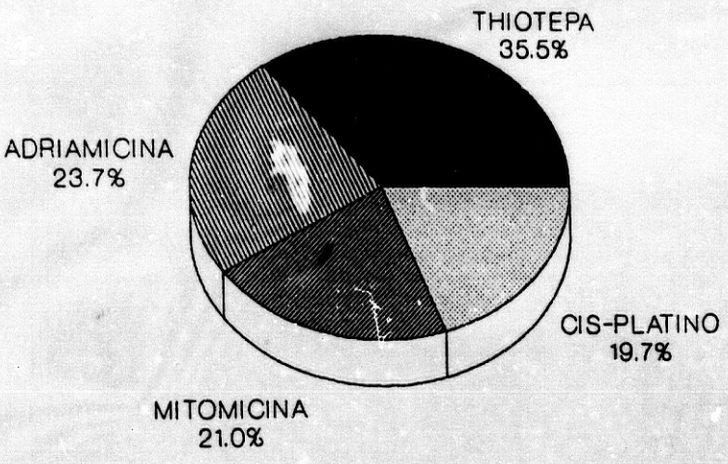
GRAFICA 28 : AUMENTO DEL GRADO CITOL.
EN RECIDIVAS SEGUN CITOSTATICO

Recidivas: Disminucion estadio infil.
(25% de las recidivas totales)



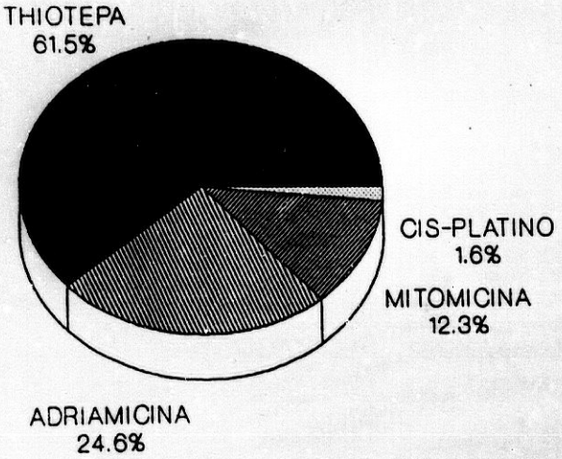
GRAFICA 29 : DISMINUCION DEL ESTADIO INFIL. EN RECIDIVAS POR CITOSTATICO

Recidivas: Igual estadio infil.
(48.4% de las recidivas totales)



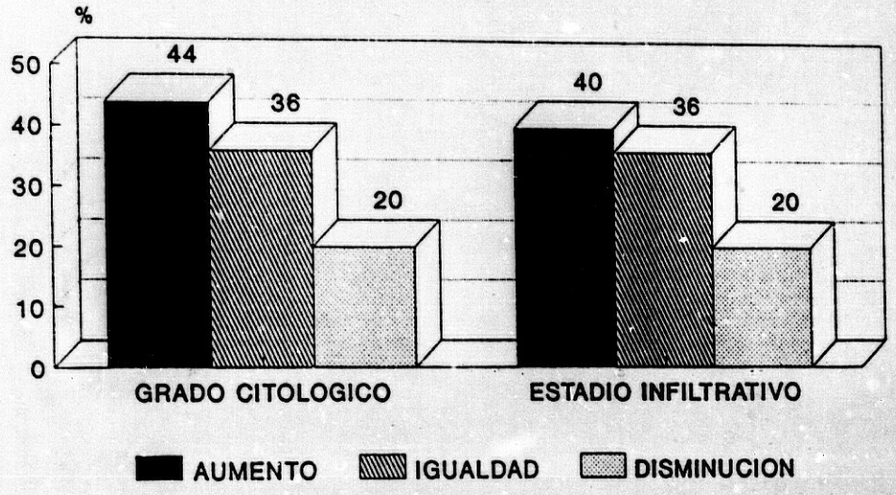
GRAFICA 30 : IGUALDAD DE ESTADIO INFIL.
EN RECIDIVAS POR CITOSTATICO

Recidivas: Aumento estadio infil.
(26.5% de las recidivas totales)



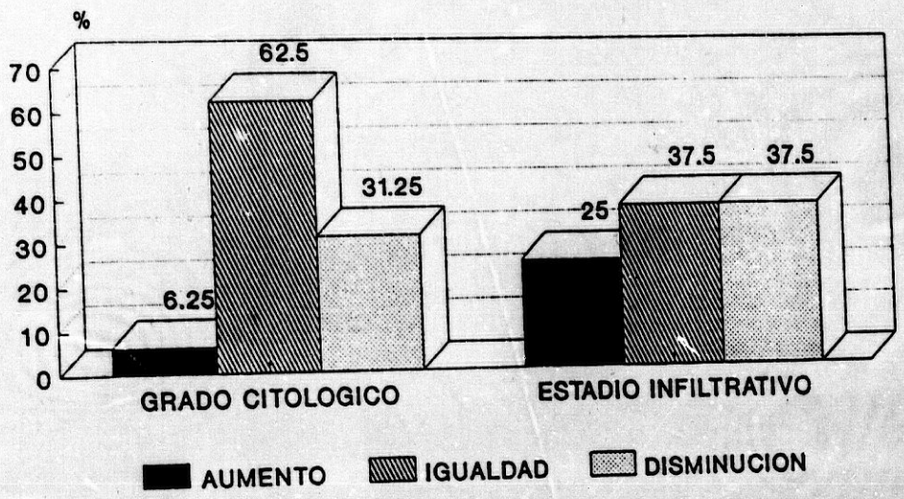
GRAFICA 31 : AUMENTO DE ESTADIO INFIL.
EN RECIDIVAS POR CITOSTATICO

Recidivas THIOTEPA
Modificaciones Histologicas



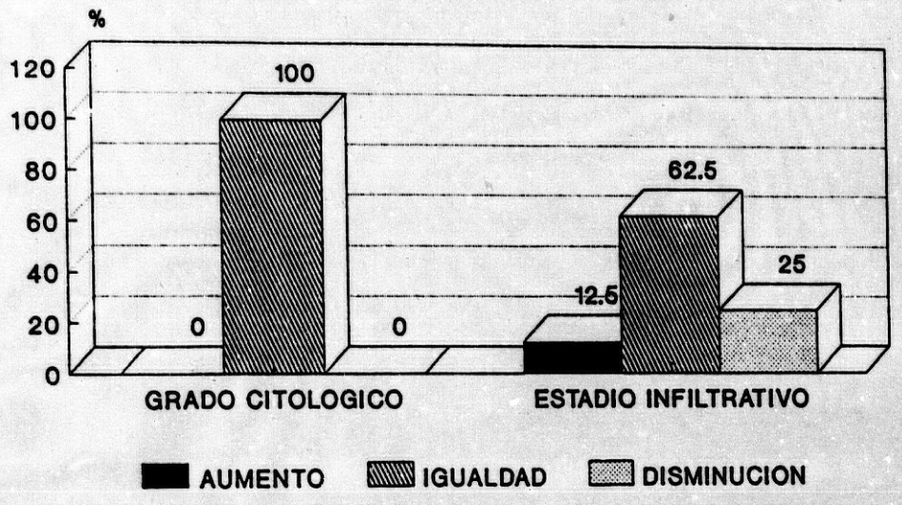
GRAFICA 32 : MODIFICACIONES HISTOPAT.
EN LAS RECIDIVAS DE THIOTEPA

Recidivas ADRIAMICINA
Modificaciones Histologicas



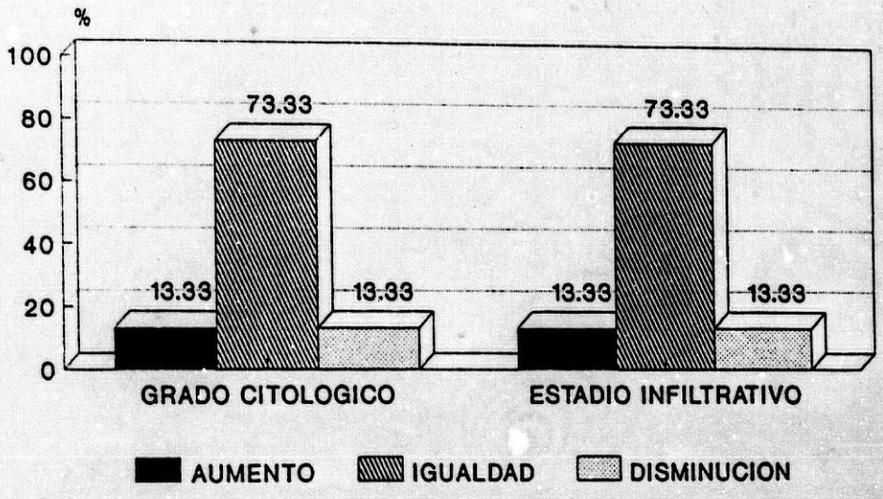
GRAFICA 33 : MODIFICACIONES HISTOPATOL.
EN RECIDIVAS DE ADRIAMICINA

Recidivas CIS-PLATINO
Modificaciones Histologicas



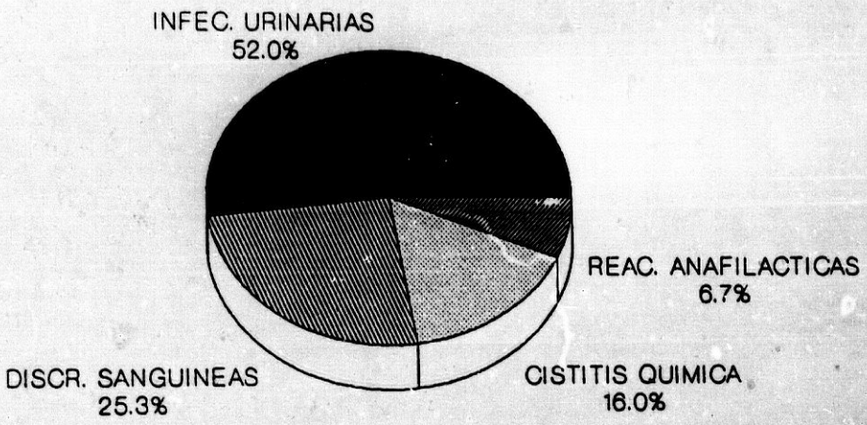
GRAFICA 34 : MODIFICACIONES HISTOPATOL.
EN RECIDIVAS DE CIS-PLATINO

Recidivas MITOMICINA
Modificaciones Histologicas



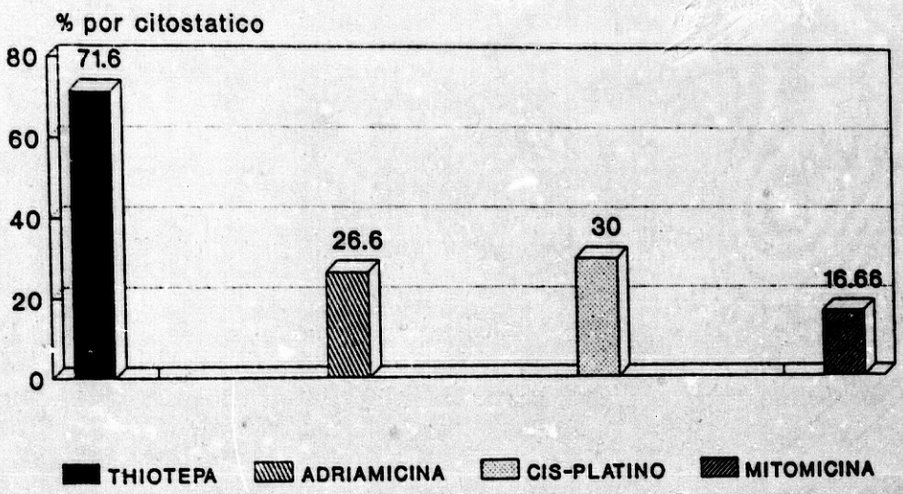
GRAFICA 35 : MODIFICACIONES HISTOPATOL.
EN RECIDIVAS DE MITOMICINA

REACCIONES ADVERSAS



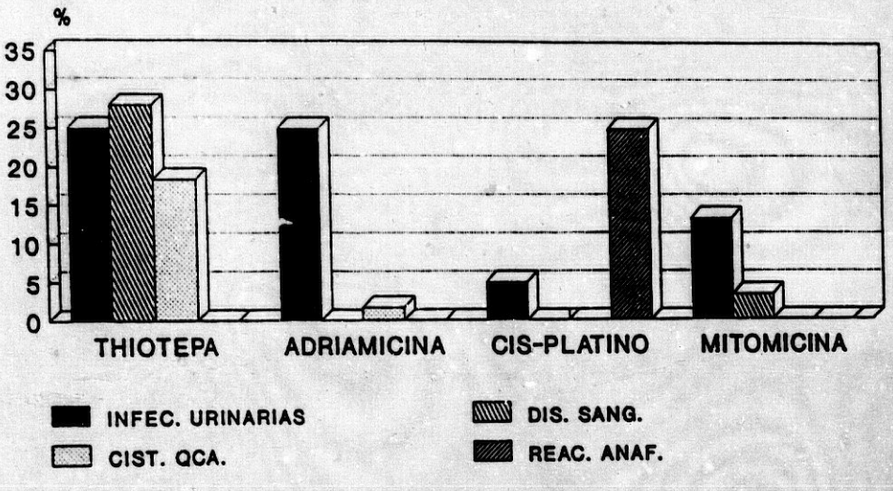
GRAFICA 36 : TIPOS Y PORCENTAJES TOTALES
DE REACCIONES ADVERSAS EN EL TRATAMIENTO

REACCIONES ADVERSAS
(FRECUENCIAS POR TRATAMIENTO)



GRAFICA 37 : PORCENTAJES TOTALES DE REACCIONES ADVERSAS POR CITOSTATICO

REACCIONES ADVERSAS
POR CITOSTATICO



GRAFICA 38 : TIPOS DE REACCIONES ADV.
POR CITOSTATICO EN EL TRATAMIENTO

DISCUSION

DISCUSION

Hemos seguido en su elaboración el mismo orden y apartados que en resultados, a excepción de los apartados IX, X y XI de resultados que aquí se han considerado de forma conjunta con la numeración IX y la titulación Reacciones Adversas.

Igualmente y posterior a dicho apartado se hacen unos breves comentarios sobre detalles que consideramos de importancia para la realización de la R.T.U. y en consecuencia obtener mejores resultados pronósticos en estos pacientes (Apartado X).

I : PORCENTAJES DE CURACION EN EL SEGUIMIENTO:

En nuestro trabajo, valorando los tres periodos de seguimiento (0-20, 20-40 y 40-60 meses) se ha observado un porcentaje de curación, o sin recidiva, superior en el periodo 0-20 meses en comparación con los dos restantes, con diferencias significativas.

Por el contrario, en los periodos 20-40 y 40-60 meses no se encontraron diferencias significativas.

Asi mismo hemos observado que esa diferencia se debia fundamentalmente a los grupos de Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina, pues el Thiotepa tambien la presentaba pero con inferioridad.

En los grupos Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina los porcentajes de curación son superiores en el periodo 0-20 meses con relación a los otros dos, que a su vez son similares entre sí.

THIOTEPA:

En el primer periodo del seguimiento presenta porcentajes de curación similares al segundo periodo pero en el tercero desciende considerablemente. Aun así son resultados más satisfactorios que los comunicados por otros autores (130,198), a pesar de tratarse de seguimientos inferiores al nuestro.

En nuestra serie, este agente da resultados globales sin recidivas similares a los de las series de Prout y cols. (179), National Bladder Cancer Group (118), Estudio multicéntrico Belga (198), Lancina y cols. (121), Martinez-Piñeiro y cols. (137), Grupo Cueto (7) y Nogueira y cols. (161).

Hemos de decir que los resultados de todos ellos tienen seguimientos medios inferiores al nuestro, cuya media es de 50,65 meses.

ADRIAMICINA:

Este grupo, en nuestra serie, alcanza porcentajes de curación máximos en el periodo 0-20 meses (alrededor del 90 %). Posteriormente este porcentaje disminuye aunque en menor proporción que el Thiotepa, en los periodos 20-40 y 40-60 meses, aunque en estos dos a su vez presentan pocas diferencias entre

sí (80 % y 70 % respectivamente).

Nuestros resultados son similares y con diferencias mínimas a los comunicados por Jackse y cols. (111), Kurth y cols. (120), Abrams y cols (3), Smith y cols. (205), [illegible]po Cueto (7), Arocena y cols. (11), Corredera y cols (49) y los estudios comparativos de series revisados por Torti (218), sobre todo los de Schulman, Jacobi y Horn.

Todas las series publicadas por estos autores tienen un seguimiento que oscila entre 6-46 meses, seguimiento en su mayoria bastante inferior a la media del nuestro (52 meses).

Existen otras series comunicadas por otros autores como Soloway (212), Grupo Cooperativo Blints (20), Jacobi (106), Marc y cols (133), Liberti y cols. (125), Nogueira y cols (161) etc. que presentan porcentajes de curación, o libres de tumor, inferiores, aunque próximos a los de nuestra serie, que oscilan entre un 59 y un 69 %.

Igual que en el grupo del Thiotepa, todos ellos presentan seguimientos medios inferiores al nuestro, oscilando entre 12 y 36 meses.

CIS-PLATINO:

Los porcentajes de curación con este citostático son inferiores a los de Adriamicina en los tres periodos del seguimiento.

El primer periodo de este grupo es igual al

segundo de Adriamicina y Thiotepa. El segundo periodo resulta inferior al tercero de Adriamicina y discretamente superior al tercero de Thiotepa. El tercer periodo es discretamente superior al tercero de Thiotepa y bastante inferior con relación al tercero de Adriamicina.

En resumen, se puede decir que los porcentajes de curación del primer periodo de este agente son diferentes del segundo y tercero, y estos a su vez muy similares entre sí.

Aunque la media de seguimiento de este grupo en nuestra serie es de 47,15 meses, la casuística es bastante inferior a la de los otros tres grupos de citostáticos, debido a la menor inclusión de casos en este grupo por la recomendación de la EORTC que sugirió no utilizar este agente en los ensayos terapéuticos intravesicales.

Igualmente resulta difícil comparar nustros resultados con los de otros autores debido a los pocos trabajos publicados y la baja casuística que presentan por el mismo motivo que en nuestra serie.

Nogueira y cols. (161) comunica un porcentaje libre de tumor del 68,8 % en 10,5 meses de seguimiento medio.

Bouffioux y cols (19) revisan el protocolo 30782 de la EORTC y no pudieron constatar resultados por tener que suspender el tratamiento debido a la elevada

incidencia de reacciones anafilácticas.

Ojea y cols. (163) revisó trabajos de Soloway y Tolouse encontrando resultados con este citostático superiores a los obtenidos con Thiotepa y Mitomicina.

LLopis y cols (130) comunica una serie amplia, pero obtiene resultados de curación bajos (35 %) en un seguimiento medio de 35 meses.

Nuestros resultados, aunque con casuística baja, son más satisfactorios que los comunicados por los autores anteriores, siendo la media de seguimiento de nuestro grupo superior a la de las series antes mencionadas.

MITOMICINA:

Con este agente, nuestros resultados son muy similares a los obtenidos con Adriamicina, sin existir diferencias significativas en su conjunto.

Al igual que Adriamicina, alcanza el máximo porcentaje de curación en el primer periodo del seguimiento (0-20 meses), oscilando alrededor del 95 % . Posteriormente, este porcentaje disminuye al 78 % en el segundo periodo (20-40 meses) y al 75 % en el tercero (40-60 meses).

Con este citostático hemos observado que además de obtener mayores porcentajes de curación, los suele mantener de forma más estable y continuada que con los citostáticos Thiotepa y Cis-Platino.

La Adriamicina se comporta evolutivamente de una

manera casi paralela a la Mitomicina como pudimos ver en la gráfica 13, aunque con porcentajes inferiores a la Mitomicina pero sin diferencias estadisticamente significativas.

Este citostático ha sido utilizado por numerosos autores con fines terapéuticos en los tumores vesicales superficiales, mostrándose altamente eficaz y con índices de respuesta variables de unos autores a otros, pero en suma eficaz.

Asi lo han comunicado Brian y cols (166), Soloway (211), Milani y cols. (143), Paulson (166) y Torti (218), obteniendo porcentajes globales de respuesta completa que oscilan entre el 45 y 83 % .

Las series publicadas son amplias pero aunque su respuesta con fines terapéuticos es francamente buena, para nosotros no sirve como patrón comparativo por utilizarla con fines de profilaxis tras la R.T.U. de los tumores.

Como dice Torti (218), hasta ahora se han realizado muchos estudios para valorar este agente con fines terapéuticos, pero pocos con fines de profilaxis de las recidivas.

En una revisión realizada para el presente trabajo, hemos podido comparar nuestros resultados con los de otros autores como Liberti y cols. (125) que obtienen un porcentaje de curación del 76 % sin recidivas en 30 meses de seguimiento medio.

Huland y cols. (98), alcanza en su serie de 48 pacientes, con una media de seguimiento de 31,5 meses, un 90 % de curación.

Camuzzi y cols logran un 100 % de respuestas en un seguimiento de 18 meses.

Jacobi y cols. (104) en un estudio comparativo con Mitomicina, Adriamicina y V-M 26 alcanza un 74 % de casos libres de tumor en un seguimiento medio de 11 meses.

La serie de Omoto y cols. (164), con una gran casuística (225 pacientes), y evaluados de manera similar a la nuestra (0-1 año, 1-2 años, 2-3 años, y 3-3,5 años), obtiene porcentajes de curación del 100 %, 85 %, 83,3 % y 82 % respectivamente.

Otra serie amplia es la que aporta Rassweiler y cols. (182), 228 casos de tumores vesicales superficiales con un seguimiento medio de 25 meses y con un porcentaje de respuestas del 72 % tras tratamiento endovesical de un año de duración.

En nuestra serie, los casos tratados con este citostático alcanzaron una media de seguimiento de 52,43 meses, superior a las series consultadas.

Aunque nuestra casuística es inferior a alguna de las series descritas anteriormente y superior a otras, hemos obtenido porcentajes de curación en los tres periodos de seguimiento superponibles a los comunicados por estos autores.

En conjunto, los porcentajes de curación logrados con este citostático en nuestra serie, son superiores a muchos de los de las series consultadas y más aun si tenemos en cuenta que el seguimiento medio de nuestra serie es significativamente superior.

II : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN NUMERO DE TUMORES :

Uno de los parámetros pronósticos en los tumores vesicales es el número de tumores existente.

La opinión general estima que a mayor número de tumores inicialmente, existen mayores posibilidades de recidivas y de agravación.

En nuestra serie, en conjunto, en los cuatro cistostáticos investigados no hemos observado diferencias significativas ($p<0,05$). Analizando cada grupo de citostático separadamente, seguimos sin observar diferencias significativas entre Thiotepa, Adriamicina y Cis-Platino, pero esto no nos ocurre con Mitomicina ($p<0,001$). Esto indica que el periodo libre de tumor es superior en aquellos pacientes que tenian menos de tres tumores.

Los parámetros pronósticos de los tumores vesicales han sido muy discutidos por numerosos autores, existiendo teorias opuestas al respecto.

Para unos tiene influencia pronóstica desde el punto de vista de posibles recidivas. Asi, la EORTC (52), en algunos de sus estudios efectuados, demuestra

que el número de tumores así como otras características condicionan la tendencia a las recidivas en los tumores vesicales superficiales.

Igualmente, el Grupo Cooperativo Italiano Blints (20), en su estudio, da valor a este parámetro, obteniendo menor índice de recidivas en los tumores únicos que en los múltiples.

El grupo Cueto (7) se define de igual manera en este sentido.

Rassweiler y cols. (182) en su serie observan que las posibilidades de recidivas son mayores en aquellos casos de tumores múltiples y/o recurrentes.

En nuestro estudio, el citostático que se comporta de manera más similar a las series anteriormente mencionadas es la Mitomicina. No obstante, hemos de tener en cuenta que en este grupo citostático existe un porcentaje muy superior , en relación a los otros tres citostáticos, de casos con categoria histopatológica G-II--T-1, factor a tener en cuenta como mayor riesgo de recidivas.

Para otros autores los tan discutidos factores pronósticos no tienen influencia alguna en los tumores vesicales superficiales.

Nuestros resultados en conjunto coinciden con los de Rübben y cols. (190) quienes afirman tener poca importancia pronóstica estos factores.

Igualmente se define Soloway (210), quien afirma

que los tumores de bajo grado y estadio, unifocales o multifocales, son tumores de un escaso riesgo.

Liberti y cols. (125), en un estudio comparativo realizado con Adriamicina y Mitomicina, afirma no existir diferencia entre recidiva y neoplasia única o múltiple en los pacientes tratados con Adriamicina, por el contrario, con Mitomicina obtiene mejores resultados en los casos de tumores únicos.

Coincidimos plenamente con este último autor y sus resultados en cuanto a la influencia en los grupos tratados con Adriamicina y Mitomicina.

III : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TAMAÑO :

El tamaño de los tumores es otro de los factores pronósticos a tener en cuenta, aunque tambien es muy discutido, existiendo opiniones contradictorias al respecto.

En nuestra serie, analizando en conjunto los cuatro grupos citostáticos, no existen diferencias significativas al respecto ($p<0,05$), aunque hemos de tener presente que los porcentajes de tumores menores de 3 cm (73 %) son superiores a los de más de 3 cm (27 %).

Analizándolos de forma separada, Thiotepa, Adriamicina y Mitomicina no presentan diferencias significativas, pero sí aparecen en el Cis-Platino. esto podria atribuirse a la menor

casuística de este grupo, pues los porcentajes de distribución de <3 cm y >3 cm en este grupo son proporcionales a los correspondientes en cada uno de los otros tres grupos de citostáticos. Con este agente obtenemos un periodo libre de tumor mayor en aquellos casos de tumores con tamaño <3 cm.

Comparando nuestros resultados con los de otros autores diferimos de los comunicados por la EORTC (52), Grupo Blints (20), grupo Cueto (7) y Rassweiler y cols. (182).

Coincidimos con los resultados comunicados por Rübben y cols. (190) y Liberti y cols. (125) para quienes este factor y otros tienen poca importancia desde el punto de vista pronóstico, quedando relegado a un segundo plano.

IV : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN TIPO (PRIMARIO/RECURRENTE):

Este factor pronóstico, al igual que los dos anteriormente descritos, seria un elemento más a tener en cuenta desde este punto de vista.

En nuestra serie existe amplia diferencia entre el grupo de tumores Primarios (80 %) y Recurrentes (20 %).

En el grupo Thiotepa el número de casos de recurrentes es significativamente inferior al

correspondiente en los otros tres grupos citostáticos (3 TTP, 12 ADM, 7 C-P, 18 MTM).

No hemos observado diferencias estadisticamente significativas en el conjunto de los cuatro citostáticos al evaluar este factor pronóstico en relación con el periodo libre de tumor.

Hemos comprobado que en los citostáticos Adriamicina, Cis-Platino y Mitomicina el periodo libre de tumor es superior en los tumores de tipo recurrente, al contrario que en Thiotepa, donde dicho periodo es superior en los tumores primarios. Este hallazgo lo atribuimos a varios factores : Mayor porcentaje de tumores primarios en todo el estudio (80 %), menor inclusión de tumores recurrentes en el grupo de Thiotepa y que los tumores recurrentes de los otros tres citostáticos en su mayoria, y como tales, habian sido tratados anteriormente con otro citostático, hecho que no ocurria en el grupo Thiotepa por ser el primer citostático que se comenzó a utilizar en nuestro servicio.

El periodo libre de tumor segun tipo (primario/recurrente) en nuestra serie es muy similar en los grupos Adriamicina y Mitomicina, pero de nuestros resultados deducimos que el periodo libre de tumor es independiente del tipo de tumor en cada uno de los cuatro citostáticos utilizados.

Esto nos hace diferir de la EORTC (52), Grupo

Blints (20), grupo Cueto (7) y Rassweiler y cols. (182), por el contrario, coincidimos con Rübben y cols (190) y Liberti y cols (125) para los que este factor tampoco tiene influencias pronósticas en los tumores vesicales superficiales.

V : PERIODO LIBRE DE TUMOR SEGUN HISTOPATOLOGIA :

Los tumores con categorias histopatológicas G-II--T-1 vienen a representar el mayor porcentaje de nuestra serie (74 %).

La distribución de las distintas categorias histopatológicas por grupo de citostático son en su conjunto muy similares entre si a excepción del Cis-Platino que presenta una casuística considerablemente inferior con relación a los otros tres citostáticos.

Al analizar nuestros resultados hemos observado que, en nuestra serie, el periodo libre de tumor es igual para todos los citostáticos independientemente de la categoria histopatológica como podemos ver en las gráficas 18-A y 18-B.

Aunque en las categorias histopatológicas de menor grado y estadio se obtienen periodos libres de tumor superiores a los obtenidos en las categorias de mayor grado y estadio, las diferencias observadas son mínimas y sin significatividad, oscilando la media de dicho periodo entre los 50 y los 60 meses.

Una vez más, este elemento pronóstico al igual que el tamaño, número y tipo de tumor no viene a representar influencia alguna en nuestra serie.

En estos elementos pronósticos hasta ahora comentados, seguimos coincidiendo plenamente con los autores Rübben y cols. (190) para quienes las categorias G y T no tienen importancia esencial para valorar el pronóstico de los pacientes con tumores vesicales superficiales.

Igualmente no tiene influencia la terapéutica seguida en las distintas categorias histopatológicas con relación al periodo libre de tumor en estos pacientes.

VI : NUMERO TOTAL DE RECIDIVAS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO :

En nuestra serie obtuvimos 64 recidivas (32 %) en los casos tratados en los sesenta meses de seguimiento como podemos ver en la gráfica 19.

El mayor porcentaje se obtuvo con el grupo del Thiotepa y el menor con el Cis-Platino. Este último citostático no es que dé menor número de recidivas sino que la casuística que aporta este grupo es inferior a la de los tres restantes.

Hemos podido observar, con diferencias ostensibles, que en nuestra serie hay dos grupos de recidivas. Uno, con porcentaje global de recidivas de un 40 % que corresponde a Thiotepa y Cis-Platino

(Gráfica 20). Otro con un porcentaje de un 25 % y que corresponde a Adriamicina y Mitomicina.

Siguiendo los criterios de la EORTC (137) se calculó el índice de recidivas / citostático en nuestra serie, coincidiendo también con él en la observación antes descrita:

Indice de recidivas en Thiotepa y Cis-Platino: 0,82 y 0,84.

Indice de recidivas en Adriamicina y Mitomicina: 0,50 y 0,47.

Viendo estos resultados es evidente que el menor porcentaje de recidivas e índice de recidivas se obtuvo con la Mitomicina, a pesar de concurrir en este grupo una serie de factores que en buena lógica deberian emmpeorar los resultados, tales como :

Mayor porcentaje de tumores recurrentes que en el resto de los grupos (Gráfica 5-B). Mayor porcentaje de tumores múltiples que en Adriamicina y Cis-Platino, e igual que en el grupo Thiotepa (Gráfica 6-B). Mayor porcentaje de tumores G-II--T-1 que en los otros tres grupos (Gráfica 9).

Comparando nuestros porcentajes de recidivas con los de otros autores, observamos que en series como la publicada por Martínez- Piñeiro y cols. (137) donde compara BCG, Adriamicina y Thiotepa, obtiene un porcentaje global de recidivàs (36 %) similar al nuestro. Sus resultados con BCG muestran un porcentaje

de recidivas (24 %) muy similar al nuestro con Mitomicina (23,4 %) y Adriamicina (25 %).

Igualmente este autor, con Thiotepa, obtiene porcentajes (35,3 %) que se aproximan mucho a los nuestros.

Diferimos de este autor en la Adriamicina, donde su serie arroja un porcentaje de recidivas sensiblemente superior (48,3 %) al nuestro (25 %).

Pensamos que esta diferencia entre su grupo y el nuestro de Adriamicina, podria atribuirse a un seguimiento inferior al de nuestra serie, pues este citostático y la Mitomicina obtienen mejores resultados que el Thiotepa a largo plazo.

Otro estudio comparativo fué el del grupo Cueto (7), con un seguimiento medio inferior al nuestro presentó porcentajes de recidiva similares a los nuestros en cuanto a Adriamicina (29,7 %) pero en Thiotepa diferimos de estos autores que comunican porcentajes inferiores (26,1 %) a los de nuestra serie.

Esto pensamos que seria debido a una media de seguimiento inferior a la nuestra, y el comportamiento de estos dos citostáticos (Thiotepa y Adriamicina) es diferente a largo plazo como vimos anteriormente en este apartado.

Inicialmente, nuestra serie obtiene mejores resultados a corto plazo con Thiotepa pero a largo plazo estos disminuyen considerablemente como vimos en

el apartado I de la discusión.

Soloway (212) en una revisión realiza análisis de los porcentajes de recidivas de series de diversos autores como la National Bladder Cancer Group, que alcanzan porcentajes de recidivas de un 34 % con Thiotepa (similares a los nuestros). En otras como la de Jakse, utilizando Adriamicina obtiene un 29 % de recidivas globales, cifras que tambien se aproximan a las de nuestra serie.

Nuestros porcentajes de recidivas en Mitomicina son similares a los de Liberti y cols. (125) que alcanza un 24 % de recidivas en una serie de 25 pacientes con seguimiento medio de 30 meses (inferior al nuestro).

Torti y cols. (218) publicó otra revisión de series de diversos autores como la de Jacobi, que compara Adriamicina, Thiotepa y V-M 26, obteniendo porcentajes de recidivas del 27 %, 26 % y 25 % respectivamente.

Omoto y cols. (164) obtiene porcentajes estadisticamente similares a los de Jacobi.

Nogueira y cols. (161) en su estudio comparativo entre Thiotepa, Adriamicina y Cis-Platino obtiene porcentajes totales de recidivas (25 %) inferiores a los nuestros, pero los obtenidos por citostático son superiores a los de nuestra serie, excepto en Thiotepa (25 %), atribuible al diferente comportamiento

evolutivo de este citostático con relación a los otros tres.

Soloway (210) en 1988, realizando una revisión del tratamiento intravesical en los tumores vesicales superficiales comunicó resultados de autores como Prout y cols, quienes en tratamientos con Thiotepa obtienen porcentajes de recidivas que alcanzan un 46 %. Igualmente Ferraris, comparando Adriamicina y Mitomicina obtiene porcentajes de recidivas del 15 % y 20 % respectivamente (resultados próximos también a los nuestros).

En resumen, podemos decir que tras análisis de las series consultadas, estudios comparativos etc. no hemos encontrado ninguno donde se comparen los porcentajes de recidivas de los cuatro citostáticos conjuntamente.

Globalmente, nuestros porcentajes de recidivas son similares a los de los autores antes mencionados, pero analizándolos por citostático separadamente, hemos observado similitud con muchos de ellos, e igualmente, diferencias significativas con otros como Schulman (1 8), LLopis y cols. (130), Arocena y cols. (11), Rodrigues Netto y cols. (187) y Huland y cols. (98).

VII : RECIDIVAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO :

Como dijimos al comienzo de nuestro trabajo, hemos hecho un análisis de los resultados en el periodo

de seguimiento de forma fraccionada (0-2 ,20-40 y 40-60 meses), ello nos ha permitido ver el comportamiento de los cuatro citostáticos a corto y a largo plazo, aunque la fase de instilaciones duró 12 meses en los cuatro grupos.

Haciendo un análisis global de las recidivas de manera fraccionada (Gráfica 21), obtenemos el mayor porcentaje en el periodo 0-20 meses, con cifras que oscilan alrededor del 40%.

En el segundo periodo disminuye considerablemente y en el tercero aumenta aunque con una diferencia poco significativa respecto al segundo.

Si analizamos las recidivas por grupo citostático (Gráfica 22), los mayores porcentajes se deben al Cis-Platico seguido del Thiotepa en el primer periodo. En los otros tres citostáticos el porcentaje de recidivas disminuye gradualmente a lo largo del seguimiento.

En Thiotepa las recidivas del segundo periodo son incluso inferiores a las del primero, pero en el tercero aumentan considerablemente, siendo incluso superior a las del primer periodo.Este citostático a largo plazo da el mayor porcentaje de recidivas de forma significativa ($p=0,05$).

En Adriamicina las recidivas se producen por igual independientemente del periodo evolutivo, en cambio, en el Cis-Platino y Mitomicina la probabilidad

de recidivas disminuye a medida que aumenta el periodo de seguimiento (p=0,05 y p=0,1 respectivamente). Aunque en Adriamicina no hay diferencias estadisticamente significativas en relación al Cis-Platino y Mitomicina.

Estos resultados no hemos podido compararlos con otras series por no haber encontrado en nuestra revisión un análisis fraccionado de resultados en periodos similares al seguimiento nuestro.

Solo Omoto y cols. (164) realiza en su estudio de 225 pacientes , tratados con combinación de arabinósido de Citosina y Mitomicina, un análisis de los índices de recurrencia de forma fraccionada en cuatro periodos (0-1 año, 1-2 años, 2-3 años y 3-3,5 años). Este autor obtiene un índice de recurrencia segun método actuarial, del 16,7 %, 18 %, 15 %, y 0 % respectivamente.

Aunque estas cifras son inferiores a las obtenidas en nuestra serie, y más concretamente en la Mitomicina, con este citostático el porcentaje de recidivas disminuye a medida que transcurre el periodo de seguimiento al igual que en nuestra serie. Las diferencias entre una serie y otra , pensamos que podrian atribuirse a una mayor casuística, un seguimiento inferior y a la combinación con el arabinósido de Citosina.

Jacobi y cols (104), en un estudio comparativo entre Adriamicina, Mitomicina y VM-26, con seguimiento

medio inferior (11 meses) al nuestro, obtiene unos porcentajes de recidivas del 27 % con Adriamicina, 26 % con Mitomicina y 25 % con VM-26.

Estos porcentajes son superiores a los obtenidos en el primer periodo del seguimiento de nuestra serie, aunque presumiblemente serian atribuibles a que el primer periodo de nuestra serie tiene un seguimiento superior al seguimiento medio de dicho autor.

Existen otros muchos estudios realizados con diferentes citostáticos pero no nos fueron válidos como referencia por ser analizados de forma total y no fraccionada en el seguimiento, e incluso aun así, presentan seguimientos medios muy inferiores a los nuestros. Esto lo hemos observado en las series de Horn y cols. (97), grupo Cueto (7), Liberti y cols. (125), Kurth y cols. (187) etc..

VIII : CARCTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS DE LAS RECIDIVAS :

Revisando la totalidad de las recidivas hemos observado que el grado citológico y el estadío infiltrativo en la mayoria de los casos sigue siendo igual (59,4 % en G y 48,4 % en T) (Gráficas 24 y 25).

Los porcentajes de aumento y disminución de ambas categorias guardan similitud entre ellos.

Analizando por separado los resultados de las recidivas, hemos observado que la disminución del grado

citológico alcanzó mayor porcentaje en Thiotepa y Adriamicina (Gráfica 26), seguido de la Mitomicina en porcentaje inferior a los anteriores.

Respecto al aumento del grado citológico en las recidivas los mayores porcentajes los alcanzó el Thiotepa seguido de Mitomicina y Adriamicina. ElCis-Platino no presentó casuística de aumento ni disminución del grado en sus recidivas, posiblemente debido al menor número de casos incluido en este grupo.

En cuanto al estadío infiltrativo de las recidivas, disminuyó porcentualmenteen el siguiente orden : Thiotepa y Adriamicina (iguales porcentajes) seguidos de Cis-Platino y Mitomicina (Gráfica 29).

El aumento de estadío en las recidivas alcanzó mayor porcentaje en Thiotepa, seguido de Adriamicina, Mitomicina y Cis-Platino (Gráfica 31).

La igualdad de estadío infiltrativo predominó sobre el aumento y la disminución, cursando paralelamente al grado citológico. Aunque con diferencias no significativas, presentó el mayor porcentaje el grupo de Thiotepa seguido de Adriamicina, Mitomicina y Cis-Platino (Gráfica 30).

Thiotepa, en nuestra serie, no muestra influencia sobre el grado citológico ni el estadío infiltrativo, al no existir diferencias estadisticamente significativas entre igualdad, aumento y disminución (Gráfica 32).

En Adriamicina predomina la igualdad del grado citológico con diferencias estadisticamente significativas respecto al aumento y disminución. Con este agente las recidivas tienden tambien a conservar la igualdad o incluso disminución respecto al estadío infiltrativo al igual que en el grado citológico.

En el grupo Cis-Platino tanto el grado citológico como en el estadío infiltrativo, predomina la igualdad en las recidivas. Con este citostático hemos observado repercusión en las características histopatológicas de las recidivas.

En Mitomicina predomina considerablemente la igualdad de grado y estadío en las recidivas con diferencias considerables en relación al aumento y disminución de ambas categorias.

Las modificaciones histopatológicas de las recidivas producidas en los cuatro grupos de citostáticos presentan una tendencia significativa ($p=0,05$) en lo que respecta a la conservación de las características histopatológicas.

Comparando nuestros resultados con las series de otros autores, son muy similares en cuanto a porcentajes de igualdad de grado y estadio. Así mismo una vez más se pone en evidencia que existe una correlación entre el grado citológico y estadío infiltrativo.

Sanchez de Muela y cols. (192) en su estudio comparativo entre Thiotepa y Adriamicina obtuvo 81 % de igualdad en grado citológico y 78 % en igualdad de estadío infiltrativo.

Lancina y cols (121) en su serie, aunque inferior a la nuestra en casuística y seguimiento, observó que sus recidivas tenian todas igual categoria T, y en cuanto a G la mayoria de ellas tambien se conservaba idéntica.

Schulman (198) revisando resultados del estudio multicéntrico belga, en 110 pacientes tratados con Adriamicina y con un seguimiento de un año, observó que el 84 % de las recidivas conservaron la misma categoria T..

Nogueira y cols (161) en su estudio comparativo entre Thiotepa, Adriamicina y Cis-Platino observó que con Thiotepa el 100 % de las recidivas conservan igual categoria T, en cuanto a G en el 50 % sigue igual, en el 40 % disminuyó y solo en el 10 % aumentó. En Adriamicina el 73,9 % conservó igual categoria en T y en G. Disminución en G y T en un 13 % y progresión de ambas también en un 13 %. En Cis-Platino no obtuvo progresión en T, disminución la presentó en un 20 % e igualdad en un 80 %. Respecto a G los porcentajes de igualdad y disminución fueron iguales en el 40 % y aumento solo presentó en el 20 % de las recidivas.

Ojea y cols. (163) en su serie tratada con Cis-Platino realiza un análisis histopatológico de las recidivas observando que en cuanto a G el 40 % lo conservan igual, el 20 % progresó y el 40 % disminuyó. Respecto a T, estos autores comunican que el 80 % de las recidivas lo conserva igual, el 20 % disminuyó y no tuvieron ningun caso de progresión.

LLopis y cols. (130) en su estudio comparativo revisa de forma conjunta sus resultados en T y G de las recidivas, observando que en su mayoria conservan igual categoria en G y en T.

El grupo Cueto (7) en su estudio comparativo con Thiotepa y Adriamicina obtuvieron un predominio de conservación o igualdad de las categorias T en sus recidivas.

Rassweiler y cols. (182) en su serie tratada con Mitomicina con un 28 % de recidivas obtuvieron solo un 23 % y 26 % de progresión en G y T respectivamente.

Martinez-Piñeiro y cols. (137) en su estudio comparativo Adriamicina, Thiotepa y BCG observó tambien que en sus recidivas predominó considerablemente la conservación o igualdad de la categoria T en cada uno de los tres citostáticos. De igual forma ocurrió con la categoria G que en su mayoria se mantuvo igual.

Estas series revisadas nos han parecido suficientemente demostrativas por sus resultados y coincidencia superponibles a los nuestros, aunque

algunos de ellos presentan casuística más baja que la nuestra y todos ellas con un seguimiento bastante inferior al de nuestra serie.

En nuestra serie hay una tendencia estadisticamente significativa (p=0,05) a conservar igual grado y estadio que el tumor inicial, (Gráficas 32,33,34 35).

IX : REACCIONES ADVERSAS :

Los porcentajes obtenidos en nuestra serie suponen un total del 37,5 % de los casos tratados. Todos aparecieron durante el periodo del tratamiento (el primer año).

Hemos de decir que a pesar de nuestra casuística no tuvimos ninguna reacción grave y en ningun caso hubo que retirar el paciente del tratamiento excepto en aquellos casos de reacciones anafilácticas.

Tipos de reacciones y porcentajes (Gráfica 36):

Infecciones Urinarias 52 % de las reacciones totales.

Discrasias sanguíneas (leuco y trombocitopenia) 25 % .

Cistitis químicas 16 %

Reacciones anafilácticas 6,7 %.

La infección urinaria como tal no es una reacción inherente al citostático pero se ha incluido al igual que Torti (218), por su alta incidencia en nuestra serie, superior a la suma total del resto de las reacciones adversas. Este hecho podria atribuirse a

la frecuencia de cateterismos vesicales junto a otros factores favorecedores como la irritación local que ocasiona el citostático y la reacción inflamatoria local secundaria a la propia R.T.U..

Analizando la totalidad de reacciones por citostático (Gráfica 37), el mayor porcentaje se obtuvo con Thiotepa (71 %), seguido del Cis-Platino (30 %), Adriamicina (26 %) y Mitomicina (16 %).

Recordando los tipos de reacción y porcentajes por citostático (Gráfica 38) para estudio comparativo con otras series obtuvimos :

Thiotepa : Discrasias sanguíneas 28 %
Infecciones urinarias 25 %
Cistitis químicas 18 %

Adriamicina : Infecciones urinarias 25 %
Cistitis químicas 1,66 %

Cis-Platino : Reacciones anafilácticas 25 %
Infecciones urinarias 5 %

Mitomicina : Infecciones urinarias 13 %
Discrasias sanguíneas 2,6 %

Como vemos, el citostático que en nuestra serie arroja mayor variedad y porcentajes de reacciones adversas es el Thiotepa, por el contrario, en la Mitomicina sus porcentajes y tipos son los más bajos de la serie.

Comparando nuestras reacciones adversas con las comunicadas por otros autores veremos que son muy

similares a ellas tanto en los tipos de reacciones como en sus incidencias. Solo en el el tipo infección urinaria diferimos con la totalidad de los autores que despues describiremos, excepto con Torti y cols. (218) quienes en otras series revisadas valoran las infecciones urinarias como tales.

Otros autores no las mencionan y podrian quedar incluidas con el título de síntomas de irritabilidad vesical que en muchas ocasiones van paralelas o incluidas en las cistítis químicas.

Paulson (166), en una revisión de series de otros autores encuentra las siguientes reacciones en los citostáticos:

Thiotepa: Discrasias sanguíneas 2-27 %
Cistitis químicas 2-47 %

Adriamicina: Discrasias sangíneas % no valorable
Cistitis químicas 26 %

Mitomicina: Discrasias sanguíneas % no valorable
Cistitis químicas 7 %

Jauhiainen y col. (112), en su serie obtiene:

Adriamicina: Cistitis químicas 13 %

Mitomicina: Cistitis químicas 13 %
Reacciones cutaneas locales 1 caso.

Lancina y cols. (12) en su serie obtiene resultados superponibles al grupo Cueto.

Grupo Cueto (7): En el estudio randomizado:

Thiotepa: Discrasias sanguíneas 21 %

Adriamicina: Discrasias sanguíneas 5 %

Cistitis químicas 4,76 %

Martinez-Piñeiro y cols. (137) en su estudio comparativo con Thiotepa, Adriamicina y BCG (solo nos sirven de patrón comparativo los dos primeros) obtiene:

Thiotepa: Discrasias sanguíneas 23 %

Cistitis químicas 13 %

Adriamicina: Discrasias sanguíneas % no valorable

Cistitis químicas 14,3 %

Torti y col. (218) realiza una revisión de series de diversos autores y sus resultados son:

Thiotepa: Discrasias sanguíneas 2-26 %

Cistitis químicas % mínimos

Infecciones urinarias 2-40 %

Adriamicina: Discrasias sanguíneas ninguna

Cistitis químicas 25 %

Infecciones urinarias 15-30 %

Mitomicina: Discrasias sanguíneas % mínimos

Cistitis químicas 10-15 %

Rash cutáneo 5-10 %

En las series antes citadas no se mencionan reacciones adversas con Cis-Platino, pues no han sido valoradas posiblemente por no incluirle en tratamientos endovesicales, siguiendo la recomendación de la EORTC, por su alta incidencia de reacciones anafilácticas como comunica Bouffioux y cols. (19) en una revisión de protocolos de la EORTC donde se iniciaron estudios con

este citostático.

Nogueira y cols. (161) en una serie publicada donde realiza estudio comparativo con Thiotepa, Cis-Platino y Adriamicina, comenta que dejó de utilizar el Cis-Platino siguiendo el consejo de la EORTC pero que en su casuística no obtuvo toxicidad sistémica y una tolerancia local buena.

Los resultados de las series y autores antes mencionados son muy similares a los obtenidos en el presente estudio, a excepción del Cis-Platino, por los motivos antes comentados y nuestra baja casuística.

En el resto de los citostáticos podemos tambien observar algunas diferencias en los resultados de la reacción cistitis química, que como antes se dijo, podria estar englobada en las infecciones urinarias por los síntomas de irritabilidad vesical que estas ocasionan.

Al igual que las series consultadas, obtenemos menor variedad y porcentaje de reacciones adversas con los citostáticos Adriamicina (26,66 %) y Mitomicina (16 %) (Gráfica 37). Destacamos por su comportamiento desde este punto de vista el citostático Mitomicina.

X: CONSIDERACIONES EN LA R.T.U.:

Independientemente de los factores antes mencionados por apartados en la presente discusión existe un factor no relacionado con los citostáticos

pero sí muy importante en la valoración de sus resultados, se trata de la R.T.U.

Esta técnica quirúrgica, idónea para el tratamiento de base de los tumores vesicales superficiales ha de ser lo más cuidadosa posible, teniendo en cuenta varios factores que consideramos de gran importancia para los posteriores tratamientos a seguir y sus resultados:

* Exploración detenida y minuciosa de todas las paredes vesicales, cuello y uretra prostática antes de iniciar la R.T.U., prestando especial atención a zonas displásicas o sugestivas de inquietud celular. En este caso se harán biopsias frias de dichas zonas con objeto de evitar que se nos escapen pequeñas lesiones papilares o carcinomas in situ que a posteriori pueden ser juzgados como recidivas o recurrencias.

* Realizar R.T.U. del tumor en su totalidad y periferia, procurando dejar perfectamente descubiertas y libres de tumor las fibras musculares, evitando así la persistencia de pequeños focos tumorales o tumor residual que tambien pueda en un futuro confundirse con una recurrencia tumoral.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1 : Los mayores porcentajes de curación a largo plazo se han conseguido con los citostáticos Adriamicina y Mitomicina.

2 : Los factores número de tumores, tamaño, tipo (primario o recurrente) no han mostrado influencia pronóstica en el periodo libre de tumor de nuestra serie.

3 : Los menores porcentajes de recidivas a largo plazo se obtuvieron con Mitomicina seguida de Adriamicina.

4 : El mejor comportamiento desde el punto de vista histopatológico de las recidivas se obtuvo con Mitomicina seguido de Adriamicina.

5 : El citostático que mostró menor toxicidad fué Mitomicina seguido Adriamicina.

6 : Seria aconsejable utilizar quimioprofilaxis en el periodo de instilaciones con antisépticos urinarios para disminuir la incidencia de infecciones urinarias.

7 : En la quimioprofilaxis de recidivas de los tumores vesicales superficiales, teniendo en cuenta las anteriores conclusiones, los citostáticos de elección a nuestro criterio y por orden de preferencia serian Mitomicina y Adriamicina.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1 : *ABASSIAN, A.; and WALLACE, D.M. :*
Intracavitary chemotherapy of diffuse noninfiltrating papilary carcinoma of the bladder.
J. Urol., 96 : 461-465, 1966

2 : *ABOULKER, P.; et SMAGGHE, G. :*
Le déspistage par la cistoscopie des tumeurs vésicales chez les travailleurs des matières colorantes.
J. Urologie, 59 : 397-402, 1953.

3 : *ABRAMS, PH.; CHOA, R.G.; GACHES, CGC.; et al. :*
A controlled trial of single done intravesical Adriamycin in superficial badder tumours.
Br. J. Urol., 53: 585-587, 1981.

4 : *ALBARRAN, J. :*
Les tumeurs de la vessie.
Paris, G. Stheinheil, 1892, p. 14.

5 : *ALLEGRA, S.R.; FANNING, J.P.; STREKER, J.F.; and CONVERSE, N.M. :*
Cytologic diagnosis of occultand in situ carcinoma of the urinary sistem.

Acta Cytol., 10 : 340-349, 1986.

6 : ALLEGRA, S. R.; BRODERIK, P.A.; and CONVERSE, N.M. :
Cytologic and histogenetic observation in vell differentiated transitional cell carcinoma of bladder.
J. Urol., 107 : 777-782, 1972.

7 : ALLONA, A.; SANTOS, I.; DIAZ, R.; y cols. (Grupo Cueto) :
Resultados preliminares de un estudio randomizado entre Adriamicina y Thiotepa en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga.
Arch. Esp. Urol., 37 : 113-122, 1984.

8 : ALROY, J.; TERAMURA, K.; MILLER, A.W.; et al. :
Isoantigens A, B, and H in urinary bladder carcinomas following radiotherapy.
Cancer, 41 : 1739-1745, 1978.

9 : ANDERSON, J.; ENGLAND, H.R.; MOLLAND, E.A.; and BLANDY, J.P. :
The effects of overstretching on the structure and function of the bladder in relation to Helmstein's distension therapy.
Br. J. Urol., 47 : 835, 1975.

10 : ARMSTRONG, B.; and DOLL, R. :
Bladder cancer mortality in England and woles in relation to cigarette smoking and saccharin consumption.
Br. J. Rev. Soc. Med., 1974, pp 233-240.

11 : AROCENA, F.; SAN SEBASTIAN, I.; LLUCH, A.; y cols.
Quimioprofilaxis despues de la R.T.U. con Adriamicina endovesical en tumores papilares (Ta-T1) de vejiga.
informe preliminar de un ensayo clínico multicéntrico.
Oncologia, 6 : 272-276, 1983.

12 : BARBER, M.; BROOKSBANK, B.W.; and KUPER, S.W.A. :
Staphylococcal phosphatase, glucuronidase and sulphatase.
J. Pathol. Bacteriol., 63 ; 57, 1951.

13 : BARNES, R.W.; DICK, A.L.; HADLEY, H.L.; et al. :
Survival following transurethral resection of bladder carcinoma.
Cancer Res., 37 : 2895-2897, 1977.

14 : BATATA, M.A.; CHU, F.C.H.; HILARIS, B.S.; et al. :
Radiation therapy before cystectomy in the management

of patients with bladder cancer.
Clin. Radiol., 33 : 109-114, 1982.

15 : BAUMRUCKER, G.O. :
Modification of Nesbit resectoscope.
J. Urol., 55 : 567, 1946.

16 : BERF, A.; FEDOR, E.J.; and FISHER, B. :
Phisiologic observations related to the transurethral resection reaction.
J. Urol., 87 : 596, 1962.

17 : BESSMAN, J.D.; JOHNSON, R.K.; and GOLDIN, A. :
Permeability of normal and cancerous rat bladder to antineoplastic agents.
Urology, 6 : 187-193, 1975.

18 : BILLIARD-DUCHESNE, J.L. :
Les aminotumeurs de la vessie: 12 cas inédits.
J. Urologie, 65: 748, 1959.

19 : BOUFFIOUX, CH.; DENIS, L.;, KURTH, K.H.; et al. :
Quelle chimiothérapie intravésicale pour quelle tumeur de vessie?.
J. Urologie, 94,5-6 : 253, 1988.

20 : BLINST ITALIAN COOPERATIVE GROUP :
Intravesical Doxorubicin for the prophylaxis of superficial bladder tumors: A multicenter study.
Cancer, 54 : 756-761, 1984.

21 : BRAND, K.G. :
Schistosomiasis-cancer: Etiological considerations: A review.
Acta Trop. (Basel), 36 : 203, 1979.

22 : BRAVO, M.P.; DEL REY CALERO, J.; y CONDE, M. :
Exposición a tintes y colorantes y cancer de vejiga en varones.
Oncologia, 11 : 15-18, 1988.

23 : BRIAN, F.; BRIAN, F.ISSEL; GEORGE, R. PROUT Jr.; et al.:
Mitomycin C inttravesical therapy in noninvasive bladder cancer after failure on Thiotepa.
Cancer, 53 : 1025-1028, 1984.

24 : BRICKER, E.M. :
Bladder substitution after pelvic evisceration.
Surg. Clin. N. Amer., 30 : 1511, 1950.

25 : BROOKES, P. :
Chemical carcinogenesis.
Br. Med. Bull., 36 : 1, 1980.

26 : BROSMAN, S. A. :
Experience with bacillus Calmette Guerin in patients with superficial blsdder carcinoma.
J. Urol., 128 : 27-30, 1982.

27 : BRULE, J.M.; ROY, C.; WENGER, P.; BARTH, M.; et WARTER, P. :
Afections tumorales de la vessie.
Encycl. Méd.Chir. (Paris-France). Radiodiagnostic V, 34402-D10, 1988, pp. 6-11.

28 : BRYAN, G.T.; and SPRINGBERG, P.D. :
Role of the vehicle in the genesis of bladder carcinomas in mice by the pellet implantation technique.
Cancer Res., 26 : 105, 1966.

29 : BRYAN, G.T. :
Pellet implantation studies of carcinogen compounds.
J. Natl. Cancer Inst., 43 : 255, 1969.

30 : BRYAN, G.T. :
The role of the urinary tryptophan metabolites in the etiology of bladder cancer.
Am. J. Clin. Nutr., 24 : 841, 1971.

31 : BUCK, H.; HAUSER, P.K.; and RUDIGER, W. :
Uber die ausseheidung eines noch nicht beschriebenen Penacetin metaboliten bein Menschen und beiden ratte.
Arch. Pathol. Pharmacol., 253 : 25, 1966.

32 : BURNARD, K.G.; BOYD, P.J.R.; MAYO, M.E.; et al. :
Intravesical Thiotepa as an adjuvant to cystodiatermy in the treatment of transitional cell bladder cancer.
Br. J. Urol., 48 : 55-59, 1976.

33 : BYAR, D.; and BLACKARD, C. :
Comparison of placebo, pyridoxine and topical Thiotepa preventing recurrence of stage I bladder cancer.
Urology, 10 : 556-561, 1977.

34 : CAMUZZI, F.; BONDHUS, M.; LOCKHART, J.; et al. :
Mitomycin C in the treatment of superficial bladder cancer.
Proc. Am. Urol. Assn 1980 (Abstr 120).

35 : CANCER FACTS AN FIGURES 1986
American Cancer Society.

36 : CIFUENTES, L.; y LORENZO, A. :
Frecuencia de las neoplasias vesicales en España (1953-1973)
Problemas Actuales de Urologia. Ed. Salvat, Barcelona 1986, pp. 1-7.

37 : CIFUENTES, L. :
Cirugia Urológica Endoscópica.
Edit. Paz Montalvo, Madrid 1981, pp. 268-273.

38 : CIFUENTES, L. :
Cirugia Urológica Endoscópica.
Edit. Paz Montalvo, Madrid 1981, pp 291-294.

39 : CIFUENTES, L. :
El Laboratorio del Urólogo.
Edit. Salvat, Barcelona 1974.

40 : CIFUENTES, L. :
Cirugia Urológica Endoscópica.
Edit. Paz Montalvo, Madrid 1981, p. 40.

41 : CIFUENTES, L.; ALFEREZ, C.; GARCIA, E.; y VELA, R.
Problemas Actuales de Urologia.
Edit. Salvat, Barcelona 1986, pp 25-27.

42 : CIFUENTES, L.:
Cirugia Urológica Endoscópica.
Edit. Paz Montalvo, Madrid 1981, pp 322-323.

43 : COHEN, S.M. :
Urinary bladder carcinogenesis. Initation-promotion.
Semin. Oncol., 6 : 157, 1979.

44 : COLE, P.; MONSON, R.R.; HANING, H.; et al. :
Smoking and cancer of the lower urinary tract.
N. Engl. J. Med., 284 : 129, 1971.

45 : COLE, P. H. :
Coffe drinking and cancer of the lower urinary tract.
Lancet, 1 : 1335-1340, 1971.

46 : COLLEEN, S.;EK.,A.; HELLSTEN, S.; et al. :
Intracavitary epodyl for multiple non-invasive highly differentiated bladder tumors.
Scand. J. Urol. Nephrol., 14 : 43-45, 1980.

47 : CONNOLLY, J.G.; ANDERSON, C.; and JOHNSON, I. :
Some newer approacher to the treatment of the mucosa of patients with superficial bladder canncer: 1.Continuous bladder irrigation with 5-fluouracil.
Can. Med. Assoc. J., 121 : 318-320, 1979.

48 : CORRAL, F.J. :
Clínica de los tumores vesicales.
Arch. Esp. Urol., 25 : 209, 1972.

49 : CORREDERA, M.; GALBIS, F.; y CACERES, F. :
Nuestra experiencia en el tratamiento de los tumores superficiales de vejiga con el binomio cirugia endoscópica-quimioterapia local (Adriamicina).
Actas Urol. Esp., 7 : 427-432, 1983.

50 : COX, C.E.; CASS, A.S.; and BOYCE, W.H. :
Bladder cancer: A 26 year rewiew. Transactions of the American Association of Genitourinary.
Surgeons, 60 : 22-30, 1968.

51 : CHEVLEN, E.M.; AIRWARD, H.K.; ZIEGLER, J.L.; et al. :
Cancer of the bilharzial bladder.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5 : 921, 1979.

52 : DENIS, L.; BARBUT, P.; OOSTERLINCK, W.; et al. :
Phase III chemotherapy with Thiotepa, Adriamycin and Cis-Platinum for recurrent T1 carcinoma of the bladder.
Abstract 6 th Congress EAU 1984, p.221.

53 :DORR, R.T.; and FRITZ, W.L :
Cancer chemotherapy handbook.
New York. Elsevier-Holland, 1980.

54 : DROLLER, M.J. :
The controversial role of radiation therapy as adyuntive treatment of bladder cancer.
J. Urol., 129 : 897-903, 1983.

55 : EDSMYR, F.; and BOMAN J. :
Instillation of Thiotepa in vesical papillomatosis.
Acta Radiol. Ther. (Diag.) (Stockh), 9 : 395-400, 1970.

56 : EDSMYR, F.; BERLIN, T.; BOMAN, J.; et al. :
Intravesical therapy with Adriamycin in patients with superficial bladder tumors.
Eur. Urol., 6 : 132-136, 1980.

57 : EINSTEIN, A.B. Jr.. :
Chemotherapy and cystectomy and/or radiation therapy. In " Advances in Bladder Cancer Research ". Abstract from the Second National Bladder Cancer Conference.
Sarasota. Florida, USA, January 5-8, 1983.

58 : EISENBERG, R.G.; ROTH, R.B.; and SCHWEINSBERG, M.H. :
Bladder tumors and associated proliferative mucosal lesions.
J. Urol., 84 : 544-550, 1960.

59 : EKMAN, B.; and STROMBECK, J.P. :
Demonstration of tumorigenic decomposition products of 2,3-azotoluene.
Acta Physiol. Scand., 14 : 43, 1947.

60 : EKSBORG, S.; NILSSON, S.; and EDSMYR, F. :
Intravesical instillation of Adriamycin: A model for standardization of the chemotherapy.
Eur. Urol., 6 : 218-220, 1980.

61 : EL-MASRI, W.S.; and FELOWS, G. :
Bladder cancer after spinal cord injury.

Paraplegia, 19 : 265, 1981.

62 : ELLIOT, A.Y.; FRALEY, E.E.; CASTRO, A.E.; et al. :
Isolation of RNA virus from transitional cell tumours of the human urinary bladder.
Surgery, 74 : 46-50, 1973.

63 : EMMET, J.L.; and WINTERRINGGER, J.R. :
Experience with implantation of radon seeds for bladder tumors: Comparison of results with other forms of treatment.
J. Urol., 73 : 502-515, 1955.

64 : EMMOTT, R.C.; DROLLER, M.J.; and JAVADPOUR, N. :
Studies of A, B or O (H) surface antigen specifity: Carcinoma in situ and non-malignant lesions of the bladder.
J. Urol., 125 : 37-39, 1981.

65 : ESPOSTI, P.L.; and ZAJICEK, J. :
Grading of transitional cell neoplasm of the urinary bladder from smears of bladder washings.
Acta Cytol., 16 : 529-537, 1972.

66 : ESPUELA, R. :
Valor diagnóstico del ultrasonido en las enfermedades

vesicales.
Tesis Doctoral Universidad de Granada 1979.

67 : ESQUIVEL, E.L.; MACKENZIE, R.; and WITMORE, W.F. :
Treatment of bladder tumors by instillation of Thiotepa, Actinomycin D, or 5-Fluouracil.
Inves. Urol., 2 : 381-386, 1965.

68 : FABIANO, A. :
Il fluorescente " creening test " endoscopinei tumori vesicali e prostatici.
Minerva Urol., 17 : 49-54, 1965.

69 : FARBER, E. :
Chemical carcinogenesis and urinary bladder.
In Connolly, J.G. (Ed.): Carcinoma of the bladder.
New York, Raven Press, 1981, p.67.

70 : FARROW, G.M.; UTZ, D.C.; and RITE, C.C. :
Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy.
Cancer Res., 36 : 2495-2501, 1976.

71 : FARROW, G.M.; UTZ, D.C.; RITE, C.C.; et al. :
Clinical observation on 69 cases of in situ carcinoma

of the urinary bladder.
Cancer Res., 37 : 2794-2798, 1977.

72 : FAWCET, D.W. :
Tratado de Histologia.
11 Edición, Edit. Interamericana San Francisco, 1987, pp.761-797.

73 : FRANKLIN, S.A.; and MERRIL, J.P. :
Acute renal failure.
New. Engl. J. Med., 262 : 711, 1960.

74 : FRANKSSON, C. :
Tumors of the urinary bladder: A pathological and clinical study of 434 cases.
Acta Chir. Scand., 515 (suppl), 1 : 203, 1950.

75 : FRIEDELL, G.H.; BELL, J.R.; BURNEY, S.W.; et al. :
Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma.
Urol. Clin. North. Am., 3 : 53-70, 1976.

76 : FUKUI, I.; YOKOKAWA, M.; MITANI, G.; et al. :
In vivo staining of the bladder cancer with methylene blue.
Jap. J. Clin. Urol., 31 : 41, 1977.

77 : FURIA DE, M.D. ; BRACKEN, R.B. ; JOHNSON, D.E. ; et al. :
Phase I-II study of Mitomycin C topical therapy for low grade, low stage transitional cell carcinoma of the bladder: An interim report.
Cancer Treat. Rep., 64 : 225-230, 1980.

78 : GARVIN, D.D. ; WEBER, C.H. Jr. ; and POLSKY, M.S. :
Carcinoma in the defunctionalized bladdr: Report of a case and review of the literature.
J. Urol., 117 : 669, 1977.

79 : GELFAND, M. ; WEINBERG, R.W. ; and CASTLE, W.M. :
Relationship between carcinoma of the bladder and infestation with schistosoma haematobium.
Lancet, 1 : 1249, 1967.

80 : GIERTZ, G. :
Classification of bladder tumors.
C.R. du XIiI Congrès de la Société Internationale d'Urologie 1964.
Livingstone, edit., Edimbourg et London, 1965, p.138.

81 : GILBERT, H. ; SOTO, E.A. ; and NAGY, G.K. :
Estudio citológico e histopatológico de pacientes con cancer vesical:

Clin. Urol. North. Am., 1976, pp. 82-85.

82 : GOODMAN, G.B.; HISLOP, T.G.;ELWOOD, J.M.; et al. : Conservation of bladder function in patients with bladder cancer treated by definitive irradiation and selective cystectomy.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 7 : 559, 1981.

83 : GREENE, L.F.; HANASH, K.A.; and FARROW, G.M. : Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder ?.
J. Urol., 110 : 205-207, 1973.

84 : HARRIS, M.J.; SCHWINN, C.P.; MORROW, J.; et al. : Exfoliative cytology of the urinary bladder irrigation specimen.
Acta Cytol., 15 : 385-399, 1971.

85 : HECHT, S.S.; TSO, T.C.; and HOFFMAN, D. : Selective reduction of tumorigenicity of tabacco smoke IV. Approaches to the reduction of N-nitrosamines and aromatic amines.
Proc. Third World Conf. on Smoking and Health. Washinton, D.C., DHEW Pub.# (NIH), 76-1221, 1976, p. 35.

86 : HELMSTEIN, K. :
Treatment of bladder carcinoma by hydrostatic pressure technique.
Br. J. Urol., 44 : 434, 1972.

87 : HERRING, H.T. :
The treatment of vesical papilloma by injections.
Br. Med. J., 2 : 1398, 1903.

88 : HIATT, H.A.; WATSON, J.D.; and WINSTEN, J.A. (Eds.) :
Origins of human cancer. Vol. 4
Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation, 1977.

89 : HICKS, R.M. :
The permeability of rat transitional cell epithelium.
J. Cell. Biol., 28 : 21, 1966.

90 : HICKS, R.M. :
Multistage carcinogenesis in the urinary bladder.
Br. Med. Bull., 36 ; 39, 1980.

91 : HINDER, R.A.; and SCHAMAN, A. :
Bilharziasis and squamous carcinoma of the bladder.

S. Afr. Med. J., 43 : 617, 1969.

92 : HISAZUMI, H.; UCHIBAYASHI, T.; NAITO, K.; et al. :
The prophylactic use of Thiotepa and urokinase in transitional cell carcinoma of the bladder: A preliminary report.
J. Urol., 114 : 394-398, 1975.

93 : HOFFMAN, D.; MASUDA, Y.; and WYNDER, E.L. :
Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke.
Nature, 221 : 254, 1969.

94 : HOLLANDS, F.C. :
The results of diathermy treatment of villous papilloma of the bladder.
Br. J. Urol., 22 : 342, 1950.

95 : HOME, G.R.; BURCH, J.D.; MILLER, A.B.; et al. :
Artificial sweeteners and bladder cancer. (Letter).
Lancet, 2 : 578-581, 1977.

96 : HOOVER, R.N.; and STRASSER, P.H. :
Artificial sweeteners an human bladder cancer: Preliminary results.
Lancet, 1 : 837, 1980.

97 : HORN, V.; EIDELMAN, A.; WALACH, N.; and ILIAN, M.:
Intravesical chemotherapy in a controlled trial Thiotepa versus Doxorubicin hydrochloride.
J. Urol., 125 : 652-654, 1981.

98 : HULAND, H.; OTTO, U.;DROESE, M.; and KLÖPPEL, G.:
Long-term Mitomycin C instilation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma: Influence on recurrence progression and survival.
J. Urol., 132 : 27-29, 1984.

99 : HUTCH, J.A. :
Anatomy and physiology of the bladder trigone an uretra.
Butterworths, edit., Londres, 1972.

100 : IGLESIAS, J. :
Modification of resectoscope.
J. Urol., 59 : 890, 1948.

101 : IPIENS, A. :
La distensión hidráulica vesical en Urologia.
Arch. Esp. Urol., 31 : 407, 1978.

102 : IRELAND, C.R.; ZEDLITZ, W.H.; and SCHIRES, T. : :
Recognition and management of acute output renal failure.
J. Urol., 108 : 40, 1972.

103 : ISSEL, B.F.; DE FURIA, M.D.; and FANDRICH, S.E. :
Topical Mitomycin C in Thiotepa refractory non invasive bladder cancer.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 22 : 464, 1981 (Abstr.).

104 : JACOBI, G.H.; JASKE, G.; THUROFF, J.W.; et al. :
Intravesical chemotherapy for prophylaxis of recurrent superficial bladder tumor: A randomized trial of 122 patients.
Proc. Am. Urol. Assn., 1971 (Abstr.579).

105 : JACOBI, G.H.; KURTH, K.H.; KLIPPEL, K.F.; et al.
On the biological behavior of T2 transitional cell tumors of the urinary bladder and initial results of the prophylactic use of topical Adriamycin under controlled and randomized conditions, in WHO, diagnostics and treatment of superficial urinary bladder tumors.
Stockholm, Collaborating Centre for Research and Treatment of Bladder.

Cancer, 1978, pp. 83-94.

106 : JACOBI, G.H. :
Topische intravesikale auwendung von chemotherapeutika beim ubergangs epitheltumor der marublase:
I. Adjuvante rezidivchemoprophylaxe.
Therapiewoche, 29 : 5954-5959, 1979.

107 : JACOBI, G.H.; and KURTH, K. :
Studies on the intravesical action of topically administred G3 H-doxorubicin hydrochloride in men:
Plasma uptake and tumor penetration.
J. Urol., 124 : 34-37, 1980.

108 : JASKE, G.; and HOFSTADTER, F. :
Intravesival doxorubicin hydrochloride in the management of carcinoma in situ of the bladder.
Eur. Urol., 6 : 103-106, 1980.

109 : JASKE, G. :
Intracavitery doxorubicin hydrochloride treatmen for carcinoma in situ of the urinary bladder.
Eur. Urol., 7 : 68-72, 1981.

110 : JASKE, G.; HOFSTADTER, F.; and MARBERGER, H. :
Intracavitary doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder.
J. Urol., 125 : 185-189, 1981.

111 : JASKE, G.; HOFSTADTER, F.; and MARBERGER, H. :
Topical doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder: A follow-up.
J. Urol., 131 : 41-46, 1984.

112 : JAUHIAINEN, K.; and ALFTHAN, O. :
Instillation of Mitomycin C and Doxorubicin in the prevention of recurrent superficial (Ta-T1) bladder.
Br. J. Urol., 60 : 54-59, 1987.

113 : JEWETT, H.J. :
Carcinoma of bladder: importance of recto-abdominal palpation under anesthesia in selection off cases for total cystectomy.
J. Urol., 49 : 34, 1943.

114 : JEWETT, H.J.; and STRONG, G.H. :
Infiltrating carcinoma of the bladder. Relation off depth of penetration of the bladder wal to incidence of local extension and metastases.

J. Urol., 55 : 366, 1946.

115 : JONES, H.C.; and SWINNEY, J. :
Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder.
Lancet, 2 : 615-618, 1961.

116 : KING, C. M. :
The origins of urinary bladder cancer.
In Bonney W.W. and Prout G.R. Jr (Eds): AUA Monographs.Vol. I : Bladder Cancer.
Baltimore, The Williams & Wilkings Co, 1982, p.13.

117 : KONDO, A.; KAKEL, H.; KOBAYASHI, O.; and MITSUYA, H. :
Acute renal insuficiency following hydrostatic pressure treatment : Comments on technical procedure.
J. Urol , 114 : 43, 1978.

118 : KOONTZ, W.W. Jr.; PROUT, G.R. Jr.; SMITH, W.; et al. :
The use of intravesical Thiotepa in the management of non invasive carcinoma of the bladder.
J. Urol., 125 : 307-312, 1981.

119 : KOVARIT, S.; DAVIDSOHN, I.; and STEJSKAL, R. :
ABO antigens in cancer. Detection with the mixe cell

agglutination reaction.
Arch. Pathol., 86 : 12-21, 1968.

120 : KURTH, K.H.; SCHRODER, F.H.; TUNN, U.; et al. :
Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: Preliminary results of a european organization for research an treatment of cancer randomized trial comparing Doxorubicin hydrochloride, Ethoglucid and transurethral resection alone.
J. Urol., 132 ; 258-262, 1984.

121 : LANCINA,J.;MONSALVE,M.; GOMEZ, S.;y GARCIA, J.:
Quimioprofilaxis con Thiotepa endovesical en los tumores vesicales no infiltrantes.
Arch. Esp. Urol., 39, 7 : 479-483, 1986.

122 : LASSAU, J.P.; et BASTIAN, D. :
Anatomie de la vessie.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Vessie, 3.25.12, 18200, A10, pp.38-56, 1967.

123 : LAWLEY, P.D. :
Carcinogenesis by alkylating agents.
In Searle, C.E. (Ed.): Chemical carcinogenesis.
Washington, D.C., Americal Chemical Society, 1976,

p. 366.

124 : LERMAN, R.I.; HUTTER, R.V P., and WITMORE, W.F. :
Papilloma of the urinary bladder.
Cancer, 25 : 333-342, 1970.

125 : LIBERTI, M.; TENAGLIA, R.; DE BENARDINIS, E.; and GENTILE, V. :
Neoplasie primitive della vescica allo stadio P1: Valutazione critica dei risultati ottenuti con l'impiego dell'Adriamicina e della Mitomicina C nella profilassi delle recidive.
Min. Med., 75 : 391-394, 1984.

126 : LILIENFELD, A.M.; LEVIN, M.L.; and MOORE, G.E. :
The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans.
Arch. Intern. Med., 98 : 129, 1956.

127 : LOPEZ, G. :
Mortalidad por cancer en España.
Oncologia, 9 : 35-39, 1985.

128 : LUTZEYER, W.; RÜBBEN, H.; and DAHM, H. :
Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases.

J. Urol., 127 : 250-252, 1982.

129 : LYNCH. H.T.; and WALZAK, M.P. :
Genetics in urogenital cancer.
Urol. Clin. North.Am., 7 : 815, 1980.

130 : LLOPIS, B.; GALLEGO, J.; BORONAT, F.; y col. :
Estudio comparativo de Thiotepa, Adriamicina y Cis-Platino en la profilaxis de las recidivas del carcinoma vesical superficial en un grupo de 217 pacientes.
Actas Urol. Esp., 10 : 225-230, 1986.

131 : MACKENZIE, N.; TORTI, F.M.; and FAYSAL, M. :
The natural history of superficial bladder tumors.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 22 : 198, 1981 (Abstr.).

132 : MALUT, NSR. :
Absortion of water, urea, glucose and electrolytes through the human bladder.
J. Urol., 69 : 396-404, 1953.

133 : MARC, B.G.; DEBRA S.; MERVIYN,I.; et al. :
Intravesical Doxorubicin for prophylasis in the management of recurrent superfical bladder cancer.
J. Urol., 131 : 43-46, 1984.

134 : MARSHALL, V.F. :
The relation of the preoperative estimate to the pathologic demostration of the extend of vesical neoplasm.
J. Urol., 68 : 714, 1952.

135 : MARTINEZ-PIÑEIRO, J.A.; PEREZ-CASTRO, E.; JIMENEZ, J.; y cols. :
Cistoscopia con luz ultravioleta en el diagnóstico de los tumores de vejiga.
Act. Asoc. Esp. Urologia Vol.II, 2 : 227, 1970.

136 : MARTINEZ-PIÑEIRO, J.A.; PEREZ-CASTRO, E.; JIMENEZ, J.; y cols. :
Tinción diferencial in vivo con azul de metileno y cistoscopia microscópica en tumores vesicales.
Arch. Esp. Urol., 37 (Suplto 2) : 742-745, 1984.

137 : MARTINEZ-PIÑEIRO, J.A.; DE LA PEÑA, J.; HIDALGO, L.; y cols :
Tumores vesicales superficiales. Resultados preliminares de un estudio prospectivo, comparando BCG, Adriamicina y Thiotepa endovesical.
Arch. Esp. Urol., 38 : 545-553, 1985.

138 : MARTINEZ, J.L.; SOLER, M.; PUEBLA, M.; y cols. :
Binomio RTU más RT en el tratamiento de los tumores vesicales uroteliales profundos.
Comunicación al LIV Congreso Nacional de Urologia, Toledo, Mayo 1989.

139 : McCARTY, J.F. :
Further developments in the surgery of the prostate.
J. Urol., 37 : 18, 1937.

140 : McDONALD, D.F.; and THORSEN, T. :
Clinical implications of transplantability of induced bladder tumors to intact transitional epithelium in dogs.
J. Urol., 75 : 690-694, 1956.

141 : MELICOW, M.M. :
Tumor of the urinary bladder, a clinico-pathological analysis of over 2.500 specimens and biopsies.
J. Urol., 74 : 498-521, 1955.

142 : MELICOW, M.M. :
The urothelium: A battle ground for oncogenesis.
J. Urol., 120 : 43-47, 1978.

143 : MILANI, C.; BASSI, P.F.; MENEGUINI, A.; et al. :
La mitomycina C en el tratamiento tópico de las neoplasias vesicales superficiales.
Arch. Esp. Urol., 42 : 761-767, 1989.

144 : MILLER, A.B. :
The etiology of bladder cancer from the epidemiological viewpoint.
Cancer Res., 37 : 2939, 1977.

145 : MILLER, A.B. :
Articial sweeteners and human bladder cancer (letter).
Cancer, 2 : 1221-1222, 1977.

146 : MILLER, E.C. :
Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals.
Cancer Res., 38 : 1479, 1978.

147 : MILLER, L.S. :
Bladder cancer: Superiority of preoperative irradiation therapy and cistectomy in clinical stage B2 and C .
Cancer, 39 : 973, 1977.

148 : MILNER, W.A. :
The role of conservative surgery in the treatment of bladder tumors.
Br. J. Urol., 26 : 375-384, 1954.

149 : MISHINA, T.; ODA, K.; MURATA, S.; et al. :
Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors.
J. Urol., 114 : 217-219, 1975.

150 : MONTIE, J.E.; STRAFFON, R.A.; and STEWART, B.H. :
Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder.
J. Urol., 131 : 477-482, 1984.

151 : MORALES, A.; EIDENGER, D.; and BRUCE, A.W. :
Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors.
J. Urol., 116 : 180-183.

152 : MORGANTI, G.; GIANFERRAI, L.; CRESSERI, A.; et al. :
Recherches clinico-statistiques et genetiques sur les neoplasies de la vessie.
Acta Genet., 6 : 306, 1956.

153 : MORRISON, A.S. :
Advances in the etiology of urothelial cancer.
Urol. North. Am., 11 : 557-560, 1984.

154 : MOSTOFI, F.K.; SABIN, L.H.; and TOLONI, H. :
Histological typing of urinary bladder tumors.
International Histological Classification of tumors,
10-GenevaWorks Health Organization, 1973.

155 : NATALE, R.B.; YAGODA, A.; WATSON, R.C.; et al. :
Methotrexate: An active drug in bladder cancer.
Cancer, 47 : 1246-1250, 1981.

156 : NESBIT, R.M. :
An improved resectoscope in sizes 24, 26 and 28 F..
J. Urol., 63 : 1950.

157 : NIEH, P.T.; DALY, J.J.; HEANEY, J.A.; et al. :
The effect of intravesical thiotepa on normal and tumor
urothelium.
J. Urol., 119 : 59-61, 1978.

158 : NIELSEN, H.V.; and THYBO, E. :
Epodyl treatment of bladder tumors.
Scand. J. Urol. Nephrol., 13 : 59-63, 1979.

159 : NIIJIMA, T. :

Intravesical therapy with Adriamycin and new trends in the diagnostics and therapy of superficial bladder tumors, in WHO. Diagnostics and treatment of superficial urinary bladder tumors.

Stockholm. Collaborating Centre for Research and treatment of Urinary Bladder Cancer. 1978, pp. 37-44.

160 : NISSENKORN, I.; HERROD, H.; and SOLOWAY, M.S. :

Side effects associated with intravesical Mitomycin C . J. Urol., 126 : 596-597, 1981.

161 : NOGUEIRA, J.L.; OJEA, A.; JAMARDO, D.; y FIGUEIREDO, L.:

Estudio comparativo de tres series de pacientes tratados respectivamente con Thiotepa, Adriamicina y Cis-Platino.

Actas Urol. Esp., 8 : 325-328, 1984.

162 : O'FLYNN, J.D.; SMITH, M.; and HANSON, J.S. :

Transurethral resection for the assessment and treatment of vesical neoplasm.

Eur. Urol., 1 : 38-40, 1975.

163 : OJEA, A.; NOGUEIRA, J.L.; FIGUEIREDO, L.; y cols.
Evaluación de la eficacia del Cis-Platino endovesical en los tumores superficiales de vejiga.
Actas Urol. Esp., 8 : 217-220, 1984.

164 : OMOTO, T.; KANO, M.; ARIYOSHI, A.; et al. :
Postoperative prophylactic intravesical instillation of citosine arabinoside and mitomycin C in superficial bladder tumor. A follow-up study.
Urology, 20 : 510-514, 1982.

165 : PALMER, J.P.; and SPRATT, D.W. :
Pelvic carcinoma follwing irradiation for benign neoplasma and gynecological diseases.
A. J. Obstet. Gynec., 72 : 497-505, 1956.

166 : PAULSON, D.F. :
Treatment superficial carcinoma of the bladder.
World J. Urol., 4 : 52-59, 1986.

167 : PAVONE-MACALUSO, M. :
Chemiotherapy of vesical and prostatic tumors.
Br. J. Urol., 43 : 701, 1971.

168 : PAVONE-MACALUSO, M.; and THE EORTC GENITOURINARY COOPERATIVE GROUP :

Single drug chemotherapy of bladder cancer with adriamycin, VM-26 or bleomycin.
Eur. Urol., 2 : 138-141, 1976.

169 : PAVONE-MACALUSO, M.; GEBBIA, N.; BIONDO, F.; et al. :
Permeability of the bladder mucosa to Thiotepa, Adriamycin and daunomycin in men and rabbits.
Urol. Res., 4 : 9-13, 1976.

170 : PAVONE-MACALUSO, M. :
Intravesical treatment of superficial (T1) urinary bladder tumors: A review of a 15 year experience, in WHO.
Diagnostics and Treatment of Superficial Urinary Bladder Tumors. Collaborating Centre for Research and Treatment of Urinary Bladder Cancer. 1978, pp. 21-36.

171 : PAVONE-MACALUSO, M.; and INGAUGIOLA, G.B. :
Local chemotherapy in bladder cancer treatment.
Oncology, 37 (Supp) : 71-76, 1980.

172 : PETERSEN, R.O. :
Urologic Pathologic.
Edited Lippincott Company, 1986, p.325.

173 : PLOTKIN, G.M.; BRIGHAM, S.C.; and WOLF, G. :
Uridine-5-diphosphate galactose: Glycoprotein galactosyl transferase activity in exfoliated bladder epithelial cells in rats fed N-4-15-nitro-2 furyl-2-thiazolyl formamide.
Cancer Bioch. Biophys., 2 : 59, 1977.

174 : PLOTKIN, G.M.; WIDES, R.J.; GILBERT, S.L.; et al. :
Galactosyl transferase activity in human transitional cell carcinoma lines and benign and neoplastic human bladder epithelium.
Cancer Res., 39 : 3856, 1979.

175 : POOLE-WILSON, D.S.; and BARNARD, R.J. :
Total cystectomy for bladder tumors.
Br. J. Urol., 43 : 16-24, 1971.

176 : PROUT, G.R.; COX, E.; CUMMINGS, K.B.; et al. :
Surveillance, initial assessment and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study.
Cancer Res., 37 : 2907-2910, 1977.

177 : PROUT, G.R.; GRIFFIN, P.P.; and NOCKS, B.N. :
Intravesical therapy of low stage bladder carcinoma with mitomycin C:Comparison of results in untreated and previously treated patients.
Proc. Am. Urol. Ass., 1981 (Abstr. 120).

178 : PROUT, G.F. Jr.; GARNICK, M.B.; and CANELLOS, G.P. :
The bladder.
In " Cancer Medicine ". Second Edition. Holland J.F., Frei E. III. (Eds) Lea Febiger, Philadelphia, 1982, pp.1896-1912.

179 : PROUT, G.F Jr.; GARNICK, M.B.; and CANELLOS, G.P.
Long term: Fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomy assigned to receive or not to receive Thiotepa.
J. Urol., 130 : 677-690, 1983.

180 : PYRAH, L.N.; RAPER, F.P.; and THOMAS, G.M. :
Report of follow-up of papillary tumors of the bladder.
Br. J. Urol., 36 : 14-25, 1964.

181 : RADWIN, H.M. :
Radiotherapy and bladder cancer: a critical review.
J. Urol., 124 : 4_-50, 1980.

182 : RASSWEILER, J.; GUMPINGER, R.; MILLER, K.; and EISENBERGER, F. :
The efficacy of long-term chemoprophylaxis with Mitomycin C in superficial bladder carcinomas.
G.A. Nagel, G, Ötingen et al. Actuelle Onklogie-28
W. Zuckschwerdt Verlagmünchen, Bern-Wien, 1985, pp.162-169.

183 : RATHER, P.; MELCHOR, H.; and LUTZEYER, W. :
Phenacetin: a carcinogen for the urinary tract?.
J. Urol., 113 : 653, 1975.

184 : REGISTRO DE CANCER DE GRANADA :
Año 1985. Boletin de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Diciembre 1987.

185 : REHN, L. :
Ueber blasentumorem bei fuchsinarbeitern.
Arch. Kind. Chir., 50 : 588, 1895.

186 : RIDDLE, P.R. :
The management of superficial bladder tumors with intravesical epodyl.
Br. J. Urol., 45 : 84-87, 1973.

187 : RODRIGUES, J.(Jr.); y LASERTA, G. :
Estudio comparativo de tratamiento en el carcinoma vesical: RTU, Thiotepa o BCG.
Arch. Esp. Urol., 34 : 369-374, 1981.

188 : ROSSOF, A.H.; TALLEY, R.W.; STEPHANS, R.; et al.
Phase II evaluation of cis-diammineaichloroplatinum II in avanced malignances of the genitourinary and gynaecologic organs. A south-west oncology group study.
Cancer Treat. Rep., 63 : 1557-1564, 1979.

189 : ROUVIERE :
Anatomie Humaine. 11 édition, revisée et aumentée par A. DELMAS.
Masson, edit., Paris, 1974.

190 : RÜBBEN, H.; LUTZEYER, W.; MORALES, M.; et al.:
Factores pronósticos de los tumores vesicales uroteliales superficiales bajo la influencia de diferentes modalidades terapéuticas.
Arch. Esp. Urol., 37, Extr 2 : 675-683, 1984.

191 : SADOUGHI, N.; MISNA, J.; GUINAN, P.; et al. :
Prognostic value of cell surface antigens using immunoperoxidase methods in bladder carcinoma.

Urology, 20 : 143-146, 1982.

192 : SANCHEZ, P.; AGUERA, L.; DE CASTRO, F.; y cols. :
Tumores vesicales superficiales: Valor pronóstico del periodo libre de enfermedad.
Actas Urol. Esp., 14 : 8-13, 1990.

193 : SANDBERG, A.A. :
Chromosomes in urologic cancers, in Javadpor N (ed.):
Recent Advances in Urologic Cancer.
Baltimore, Williams and Wilkins, 1982, pp. 21-46.

194 : SCHADE, R.O.K.; and SWINNEY, J. :
The association of urothelial atypism with neoplasia:
I'ts importance in treatment and prognosis.
J. Urol., 109 : 619-622, 1973.

195 : SCHULMAN, CC ; DENIS, L.J.; OOSTERLINCK, W.; et al. :
Early adjuvant Adriamycin in superficial bladder cancer.
Proc. Am. Urol. Assn., 1981 (Abstr. 436).

196 : SCHULMAN, CC. :
Intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors.

In: Denis L., Smith Ph., Pavone-Macaluso M., eds. Clinical Bladder Cancer.
New York: Plenum Press, 1982, pp. 101-111.

197 : SCHULMAN, CC.; ROBINSON, M.; DENIS, L.; et al. : Prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: an EORTC randomized trial comparing Thiotepa and Epipodophyllotoxin (VM-26) and TUR alone.
Eur. Urol., 8 : 207-212, 1982.

198 : SCHULMAN, CC. :
Quimioterapia intravesical en tumores vesicales superficiales de vejiga.
Arch. Esp. Urol., 36 : 32-40, 1983.

199 : SCHULMAN, CC.; SYLVESTER, R.; ROBINSON, M.; et al. :
Adjuvant therapy of t1 bladder carcinoma preliminary results of an EORTC randomized study.
Eur. Urol., 8 : 207-212, 1982.

200 : SEEMAYER, T.A.; KNAACK, J.; and THELMO, W.C. : Further observations on carcinoma in situ of the urinary bladder: Silent but extensive intraprostatic involvement.

Cancer, 36 : 514-520, 1975.

201 : SHAH, K.V. :

Investigation of human malignant tumours in Indiana for simian virus 40.

J. Nat. Cancer Inst., 42 : 139-145, 1969.

202 : SHARMA, S.K.; BAPVA, B.C.; and SING, S.M. :

Familial profile of transitional cell carcinoma.

Br. J. Urol., 48 : 442, 1976.

203 : SILVERBER, E. :

Cancer statistics.. Ca 1985, 35: 19-35.

204 : SKINNER, D.G.; TIFI, J.D.; and KAUFMAN, J.I. ;

High dose, short course preoperative radiation, therapy and immediate simple stage radical cystectomy with pelvic node disection in the management of bladder cancer.

J. Urol., 127 : 671-678, 1982.

205 : SMITH, PH. :

Doxorubicin in bladder cancer.

In : Hansen HH, ed.

Anthracyclines and cancer therapy. Amsterdam Excerpta Medica 1983, pp.119-136.

206 : SOLOWAY, M.S.:
Intravesical sand systemic chemotherapy of murine bladder cancer.
Cancer Res., 37 : 2918-2929, 1977.

207 : SOLOWAY, M.S.; MURPHY, W.; and RAOM, K. :
Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer.
J. Urol., 120 : 57-59, 1978.

208 : SOLWAY, M.S. :
Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer.
J. Urol., 123 : 461-466, 1980.

209 : SOLOWAY, M.S.; IKARD, M.; and FORD, K. :
Cisdiamminedichloroplatinum (II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer.
Cancer, 47 : 476-480, 1981.

210 : SOLOWAY, M.S. :
Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer.
Suppl. to Urology, 31 : 5-16, 1985.

211 : SOLOWAY, M.S. :
Treatment of superficial bladder cancer with intravesical Mitomycin C :Analysis of immediate and long-term response in 70 patients.
J. Urol., 134 : 1107-1109, 1985.

212 : SOLOWAY, M.S. :
Selecting initial therapy for bladder cancer.
Cancer, 60 : 502-513, 1987.

213 : SOQUET, Y. :
Combined surgery and adjuvant chemotherapy with high dose methotrexate and folinic acid rescue for infiltranting tumors of the bladder.
Br. J. Urol., 53 : 349-354, 1981.

214 : STEIN, B.S.; and KENDALL, A.R. :
Blood group antigens and bladder carcinoma: A perspective.
Urology, 20 : 229-233, 1982.

215 : STERN, M. :
Resection of obstructions at vesical orifice; new instruments and new method.
J. Am. Med. Ass., 87 : 1726-1926.

216 : STERNBERG, C.N.; YAGODA, A.; SCHER, H.I.; et al.:
Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium.
J. Urol., 133 : 403-407, 1985.

217 : THOMPSON, N. :
Bladder papilloma: An analysis of 75 cases.
Br. J. Surg., 47 : 419-424, 1960.

218 : TORTI, F.M.; and BERT, L.L. :
The biology and treatment of superficial bladder cancer.
J. Clin. Oncology, 2 : 505-531, 1984.

219 : TORTI, F.M. :
Superficial bladder cancer-risk of recurrence and potential role for interferon therapy.
Cancer, 59 (Supl.) : 613-616, 1987.

220 : TRONER, M.B. :
Cyclophosphamide, adriamycin an platinum (CAP) in the treatment of urothelial malignancy.
Proc. Assoc. Cancer Res., 20 : 117-123, 1979.

221 : TROT, P.A. :
Comparison of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer.
J. Urol., 110 : 664-666, 1973.

222 : U.I.C.C. :
Malignant tumors of the urinary bladder.
Research comittee on clinical stage classification and applied statistics, 1962.

223 : U.I.C.C.-TNM :
Classification of malignant tumours, 2nd ed. Geneva, U.I.C.C., 1974

224 : UMIKER, W.; LAPIDES, V.; and SOURENNE, R. :
Exfoliative cytology of papillomas and intraepithelial carcinomas of the urinary bladder.
Acta Cytol., 14 : 145-155, 1970.

225 : UTZ, D.C.; HANASH, K.A.; and FARROW, G.M. :
The plight the patient with carcinoma in situ of the bladder.
J. Urol., 103 : 160-164, 1970.

226 : VANDER WERF-MESSING, B. :
Carcinoma of the bladder treated by preoperative irradiation follwed by cystectomy: The second report.
Cancer, 32 : 1084-1090, 1973.

227 : VANDER WERF-MESSING, B. :
Le traitement des cancers de la vessie par la curietherapie.
J. Radiol., 55 : 823, 1974.

228 : VANDER WERF-MESSING, B. :
Carcinoma of the urinary bladder treated by interstitial radiotherapy.
Urol. Clin. N. Am., 11 : 659-664, 1984.

229 : VAN GROENINGER, C.J.; and STOTER, G. :
The role of systemic chemotherapy in advanced bladder cancer.
In:" Progress and Controversies in Oncological Urology".
Kurth K.H., Debruyne F.M.J., Schraeder F.H., Splinter T.A.W. and Wagmer T.D.J. (Eds.).Alan R. Liss, New York, 1984, pp.381-393.

230 : VEENEMA, R.J.; DEAN, A.L.; USON, A.C.; et al. :
Thiotepa bladder instillations: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors.
J. Urol., 101 : 711-715, 1969.

231 : VIRSEDA, J.A.; GOMEZ, A.; y ROSELL, J. :
Actualidad terapéutica de los tumores vesicales: Revisión. Oncologi 80, 7 : 68-72, 1985.

232 : WALSH, P.; GITTES, R.; PERLMUTTER, A.; and STAMEY,. T. :
In Campbell Urologia. Edit. Med. Panamericana, Buenos Aires, 1988. Vol.2, Droller Michael.
Cancer de células transicionales: Vias urinarias altas y Vejiga, p.1452.

233 : WALLACE, A.C.; and HERSCHFIELD, E.S. :
The experimental implantation of tumor cells in the urinary tract.
Br. J. Cancer, 12 : 622-630, 1958.

234 : WALLACE, D.M.; HINDMARSH, J.R.; WEBB, J.N.; et al. :
The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer.
Br. J. Urol., 51 : 535-540, 1979.

235 : WALLACE, D.M. :
Fundamental concepts in urothelial neoplasia.
In: Connolly, J.G. (Ed.): Carcinoma of the bladder.
New York, Raven Press, 1981, p.7.

236 : WELDON, T.E.; and SOLOWAY, M.S. :
Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation.
Urology, 5 : 824-827, 1975

237 : WESCOTT, J.W. :
The prophylactic use of thiotepa in transitional cell carcinoma of the bladder.
J. Urol., 96 : 913-918, 1966.

238 : WETTER, F. :
Tumeurs de vessie.
Encicl. Med.-Chirurg., 18244-A10, 1967, pp. 1-9.

239 : WETTER, F. :
Tumeurs de la vessie.
Encicl. Med.-Chirurg., 18244-A30, 1967, pp.2-3

240 : WHITMORE, W.F.; and BUSCH, I.M. :
Ultraviolet cystoscopy in patients with bladder cancer.

J. Urol., 95 : 201-207, 1966.

241 : WHITMORE, W.F. Jr. :
Total cystectomy.
In:"The Biology an Clinical Management of Bladder Cancer."
Cooper E.H.-Williams R. (Eds).
Oxford Scientific Publications, 1975, pp.193-215.

242 : WILLIAMS,J.L.; HAMMONDS, J.C.; and SAUNDERS,N.:
T1 bladder tumors.
Br. J. Urol., 8 : 663-668, 1977.

243 : WOLF, H. :
Studies on the role of tryptophan metabolites in the genesis of bladder cancer.
Acta Chir. Scand. (Suppl.), 433 : 154, 1973.

244 : YAGODA, A.; WATSON, R.C.; GRABSTALD, H.; et al. :
Adriamycin and cyclophosphamide in advanced bladder cancer.
Cancer Treat. Rep., 61 : 97-99, 1977.

245 : YAGODA, A. :
Chemotherapy of urothelial tract tumors.
Cancer, 60 : 574-585, 1987.

246 : ZUDAIRE, J.J.; ROBLES, J.E.; VALLEJO, S.;y cols.:
Tumores profundos de vejiga. Tratamiento radical.
Analisis de los factores de supervivencia.
Actas Urol. Esp., 11 : 15-22, 1987.