

Quimioprofilaxis de los tumores superficiales de vejiga. Thiotepa vs. Doxorrubicina

Dres. FRATTINI, G.; RODRIGUEZ CONSOLI, J.; FERNANDEZ, M.; DE BATTISTA, N.; CAPONI, H (*)

RESUMEN: El presente estudio, expone un análisis retrospectivo de 50 casos de tumores transicionales primarios de vejiga, estadio T1, sometidos a quimioprofilaxis con doxorrubicina o thiotepa. Se halló que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características iniciales de cada grupo (sexo, edad, aspecto y número tumoral). Un 42,8% abandonó el tratamiento con thiotepa y un 51,7% lo hicieron con doxorrubicina ($p=NS$), en la mayor parte de los casos por efectos colaterales de ambas drogas.

Thiotepa mostró significativamente más efectos adversos que doxorrubicina ($p<0,01$).

El análisis actuarial de ausencia de recidiva realizado sobre los pacientes que completaron el tratamiento ($n=28$) muestra que a partir de los 24 meses el $77.9 \pm 11.7\%$ estaban libres de recurrencia para doxorrubicina y el $67.9 \pm 12.2\%$ para thiotepa, no demostrándose diferencias significativas entre ambas cifras.

En conclusión: la información elaborada sobre efectos colaterales de las drogas y sobre el análisis actuarial de ausencia de recidiva debe ser tenida en cuenta en la elección del agente quimioprofiláctico y la información al paciente.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 56, pág. 148, 1991)

Palabras clave: **Vejiga - Tumores superficiales - Quimioprofilaxis endovesical - Thiotepa - Doxorrubicina.**

INTRODUCCION

Es una característica conocida de los carcinomas transicionales de vejiga, su alto porcentaje de recurrencias, que oscila entre el 30% para los tumores papilares solitarios y el 90% para los casos de lesiones múltiples (1,2).

En un intento por disminuir estos índices, se han utilizado desde las primeras experiencias con nitrato de plata a principios de siglo hasta el momento, una serie de drogas que, aplicadas localmente en la cavidad vesical, tendrían una acción beneficiosa en la prevención de recurrencias o en la prolongación del llamado intervalo libre de enfermedad (3, 4, 5, 6, 7).

El presente trabajo expone una comparación entre thiotepa y doxorrubicina, utilizadas como profilaxis de recidivas en los tumores superficiales de vejiga.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron en forma retrospectiva todos los pacientes con tumores primarios de tipo transicional diagnosticados por análisis anatomopatológico de tejido obtenido por resección transuretral completa de éstos en el Hospital Privado de Comunidad entre enero de 1984 y julio de 1989.

Se incluyeron sólo los tumores en estadio T1 que fueron seleccionados para iniciar quimioprofilaxis con thiotepa o doxorrubicina endovesical de acuerdo al siguiente esquema:

(*) Servicio de Urología Hospital Privado de Comunidad Córdoba 4545
7600 Mar del Plata - Argentina

Thiotepa: 60 mg en 50 ml de solución fisiológica semanales durante 4 semanas y luego mensualmente hasta completar un año.

Doxorrubicina: 50 mg en 50 ml de solución fisiológica siguiendo una periodicidad similar.

La aplicación endovesical se realizó por consultorio externo utilizando sondas bequille calibre 10-14 F y jeringas estériles de 50 ml.

Se aconsejó a los pacientes retener la droga en la vejiga durante una hora como mínimo, permaneciendo acostados, cambiando de decúbito cada 15'.

Previa a cada aplicación se realizaron controles de urocultivo y recuento de plaquetas, suspendiendo el procedimiento en caso de hallarse infección urinaria o número de plaquetas inferior a 100.000/ml.

Se efectuó cistoscopia de control cada 3 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses en los siguientes 2 años y anualmente en los controles ulteriores.

Se tomaron en cuenta los efectos adversos, las causas de abandono de tratamiento, las recidivas, su número, estadio y grado.

Se consignaron como recidivas sólo aquellas lesiones con confirmación anatomopatológica.

Para el análisis de las características generales de ambos grupos y los efectos adversos se consideraron los pacientes según los criterios de inclusión anotados anteriormente.

Para el análisis actuarial de la ausencia de recidiva, se consideraron sólo los pacientes que cumplieron el tratamiento.

Como límite de seguimiento, se consideró la fecha de última cistoscopia, tanto en los casos que no recidivaron, como en los que sí lo hicieron.

RESULTADOS

Entre los meses de enero de 1984 y julio de 1989 se realizaron en el Hospital Privado de Comunidad 269 resecciones endoscópicas de tumores vesicales en estadio T1 o Ta.

De éstas, sólo 50 cumplieron con los requisitos de ser tumores T1 primitivos y que hubieran recibido quimioprofilaxis endovesical con alguna de las 2 drogas en estudio.

Las características de los grupos estudiados fueron las siguientes: 29 pacientes (58%) fueron tratados con doxorubicina y 21 pacientes (42%) con thiotepa.

La distribución de sexos fue: para el grupo tratado con thiotepa hombres 76,2% y para el grupo tratado con doxorubicina hombres 58,6%.

La edad fue de 70,9 ± 9,8 para thiotepa y de 71,8 ± 8,1 para doxorubicina.

El detalle de las características tumorales de ambos grupos se describen en la Tabla 1.

Tabla 1

	Thiotepa	Doxorrubicina	P
Pacientes	21 (42%)	29 (58%)	
Sexo (hombres)	76,2%	58,6%	NS
Edad (en años)	70.9 ± 9.8	71.8 ± 8.1	NS
Grado Inicial:			
I	9.5%	3.5%	NS
II	80.9%	79.3%	NS
III	9.5%	17.2%	NS
Aspecto Inicial:			
Unico	80.9%	79.3%	NS
Múltiple	19.1%	20.7%	NS
Sólido	23.8%	17.2%	NS
Papilar	76.2%	82.8%	NS
Abandonó tratamiento	42.8%	51.7%	NS

NS: No significativo

Cabe destacar que no existieron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, grado número y aspecto tumoral.

Referente a la totalidad de los efectos adversos, son significativamente más importantes en el grupo tratado con thiotepa (90.5%), que en el que recibió doxorubicina (48.3%) (p<0.01). Por otra parte, en el detalle de los efectos secundarios se nota que el más frecuente es la cistitis química, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

Del grupo inicial, 9 pacientes (42,8%) abandonaron el tratamiento con thiotepa y 16 pacientes (51,7%) lo hicieron con doxorubicina por diversos motivos, que se detallan en la Tabla 2 (p=Ns). La tabla muestra, además, un detalle de los efectos adversos observados.

Tabla 2

Efectos Adversos

	Thiotepa			Doxorrubicina			P
	n	%	AT	n	%	AT	
Plaquetopenia	4	19.1	1	1	3.5	1	0.069
Cistitis química	5	23.8	1	8	27.6	5	NS
Infección urinaria	6	28.6	3	2	6.9	1	0.03
Dolor hipogástrico post aplicación	2	9.5	1	-	-	-	0.08
Hematuria	2	9.5	-	2	6.9	2	NS
Espasticidad vesical	-	-	-	1	3.5	-	NS
Total	19	90.5		14	48.3		0.0019

AT: Abandono de tratamiento.

En la Tabla 3 se detallan las causas de abandono no relacionadas con el tratamiento, siendo la más importante la recidiva tumoral

Se encontraron 5 lesiones proliferativas en el grupo de doxorubicina y sólo una en el de thiotepa. Estas lesiones se interpretaron cistoscópicamente como recidivas y fueron resecaadas por vía transuretral, resultando el informe de anatomía patológica: cistitis crónica. Estos pacientes continuaron con el tratamiento. No hubo diferencias significativas en la presentación de estas lesiones en ambos grupos.

Tabla III

Otras causas de abandono de tratamiento

	Thiotepa		Doxorrubicina	
	n	%	n	%
Recidiva	1	4.8	2	6.9
Infarto agudo de miocardio	-	-	1	3.5
Obito	-	-	2	6.9
Desconocida	-	-	1	3.5

Estudio actuarial de ausencia de recidiva

Con el objeto de estudiar la prevalencia de recidivas utilizando técnicas actuariales se incluyeron para este efecto sólo aquellos pacientes que cumplieron con el tratamiento de acuerdo al esquema inicialmente previsto, encuadrándose en estos requisitos 28 pacientes (13 para thiotepa y 15 para doxorubicina).

En los gráficos 1 y 2 se nota que, a partir de los 24 meses, la ausencia de recidiva es de $77.9 \pm 11.7\%$ para doxorubicina y de $67.9 \pm 12.2\%$ para thiotepa, no existiendo diferencias significativas entre ambas.

Se observaron recidivas en un 23,07% para thiotepa (1 intratratamiento) y en un 33,33% para doxorubicina (2 intratratamiento).

Las características previas de los tumores que recidivaron se detallan en la Tabla 4

Tabla 4

	Thiotepa	Doxorrubicina	P
Seguimiento	36.3 ± 10.3	28.7 ± 15.8	NS
Recidivas	3 (23.1%)	5 (33.3%)	NS
Meses recidiva	16.7 ± 8.5	12.4 ± 6.6	NS

Características Previas de las Recidivas

Grado	Thiotepa	Doxorrubicina	P
II	100%	80%	NS
III	—	20%	NS
Unico	66.6%	60%	NS
Múltiple	33.4%	40%	NS
Papilar	100%	100%	NS

Las recidivas se observaron a los $16.7 \pm 8,5$ meses para thiotepa y a los $12.4 \pm 6,6$ meses para doxorubicina ($p=NS$).

DISCUSION

Puede considerarse que ambos grupos son comparables en sus características pretratamiento, las cuales se encuadran dentro de los rasgos que suele presentar, habitualmente, el cáncer de vejiga en cuanto a edad, sexo, número, etc. (5).

Llama la atención el alto grado de abandono de tratamiento en ambos grupos debido, en la mayoría de los casos, a reacciones adversas a las drogas.

El porcentaje de reacciones colaterales observado fue superior al informado por otros autores, especialmente en lo referido a efectos sistémicos (6, 8, 9).

Thiotepa presentó el mayor número de efectos adversos (90,4%) ($p=0,0019$) coincidente con los datos informados en otras publicaciones.

Con respecto a las recidivas, los porcentajes hallados en esta serie fueron similares a los de informes previos (3, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Una característica a tener en cuenta es la aparición de lesiones proliferativas por cistitis crónica producidas por ambas drogas, que suelen confundirse con recidivas tumorales y deben ser resecaadas para tener confirmación histológica ante de decidir abandonar el esquema terapéutico.

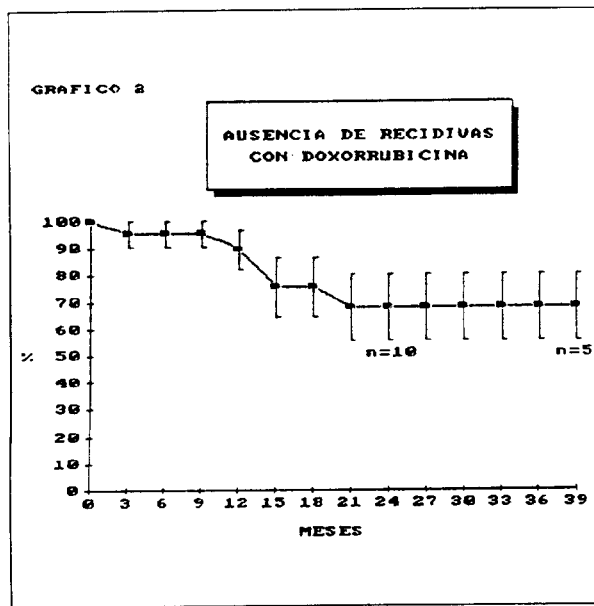
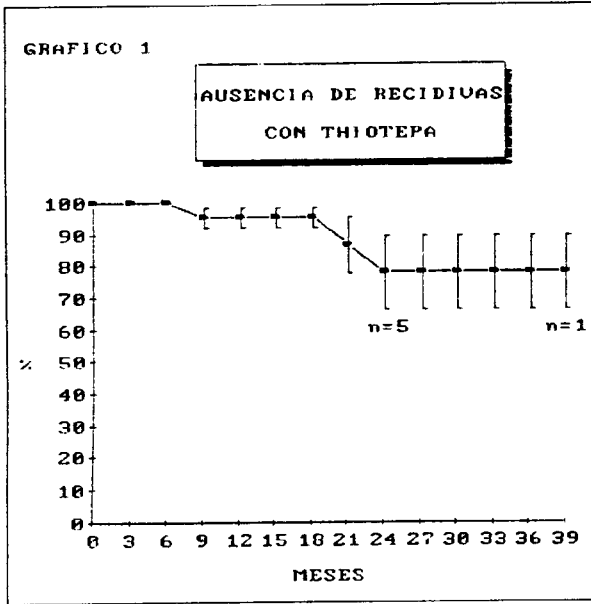
El intervalo libre de enfermedad del grupo estudiado coincide con los datos hallados por Martínez Piñeiro y asociados (8).

Si bien el tratamiento con BCG endovesical ha mostrado tener mejores resultados (8, 10), sus efectos adversos son elevados (15, 16, 17), por lo que las 2 drogas analizadas son alternativas a tener en cuenta en el momento de elegir una quimioprofilaxis para los tumores superficiales de vejiga.

CONCLUSIONES

1. El análisis actuarial muestra que a los 24 meses, entre el 55,7% y el 89,6% estaban libres de enfermedad para ambas drogas, no existiendo entre ellas diferencias significativas.
2. La droga thiotepa produce significativamente más efectos colaterales que doxorubicina.
3. Estos conceptos deben ser tenidos en cuenta para la elección de la droga y la información al paciente.

BIBLIOGRAFIA



- Lerman, R. I. y col.: "Papilloma of the urinary bladder". *Cancer*, 25:333, 1970.
- Lutzeyer, W. y col.: "Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases". *J. Urol.*, 127:250, 1982.
- Herr, H. W. y col.: "An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors". Review article. *J. Urol.*, 138:1363, 1987.
- Pavone Macaluso, M. y col.: "Chemotherapy of bladder cancer". In: *Bladder cancer*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984. Pag. 136-147.
- Droller, M. J.: Cáncer de células transicionales: vías urinarias altas y vejigas". En: *Campbell-Urología*. 5ª ed. Ed. Panamericana, 1986.
- Lum, B. L.: "Intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer". In: *Urologic cancer chemotherapeutic principles and management*. Berlin: Springer-Verlag, 1983. Pag. 3-36.
- Herrign, H. T.: "The treatment of vesical papilloma by injections". *Brit. Med. J.*, 28:21, 1903.
- Martínez Piñeiro, J. A. y col.: "Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer". *J. Urol.*, 143:502, 1990.
- Lundbeck, F. y col.: "Intravesical therapy of noninvasive bladder tumors (stage Ta) with doxorubicin: Initial treatment results and the long-term course". *J. Urol.*, 139: 1212, 1988.
- Martínez Piñeiro, J. A. y col.: "Intravesical therapy comparing BCG adriamycin and thiotepa in 200 patients with superficial bladder cancer: a randomized prospective study". *Prog. Clin. Biol. Res.*, 310:237, 1989.
- Salinas Sánchez, A. S. y col.: "Comparative study of adriamycin and thiotepa in the chemoprophylaxis of superficial bladder tumors". *Actas Urol. Esp.*, 13 (2):99, 1989.
- Duran, R. y col.: "Chemoprophylaxis of superficial tumors of the bladder with thiotepa: long-term results. *Actas Urol. Esp.*, 13 (2):19, 1989.
- Kondas, J. y col.: "Local adriamycin treatment for prevention of recurrence of superficial bladder tumors". *Int. Urol. Nephrol.*, 20:611, 1988.
- Novak, R. y col.: "Effects of local chemotherapy and immunotherapy on the recurrence and progression to superficial bladder cancer". *Eur. Urol.*, 14:367, 1988.
- Lamm, D. L. y col.: "Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1.278 patients with bladder cancer". *J. Urol.*, 135:272, 1986.
- Rawls, W. H. y col.: "Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer". *J. Urol.*, 144:1328, 1990.
- Deresiewicz, R. L. y col.: "Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical bacillus Calmette-Guerin". *J. Urol.*, 144: 1331, 1990.