

---

## Quimioprofilaxis en los tumores transicionales de vejiga de alto grado.

---

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

**RESUMEN:** El papel de la quimioprofilaxis de recidivas en los tumores transicionales de vejiga de alto grado sigue siendo aún un problema no resuelto.

El presente estudio expone un análisis retrospectivo de los resultados de la profilaxis con thiotepa o doxorrubicina en los carcinomas Ta-T1 grado 3.

Se incluyeron 13 pacientes tratados con alguna de las dos drogas y 10 casos manejados solamente con resección transuretral (RTU); estos últimos se tomaron como grupo control.

Con respecto a las características iniciales, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se observaron recidivas tumorales en el 30,8% de los pacientes tratados con quimioprofilaxis y en el 70% de los sometidos a RTU ( $p=0,09$ ).

Se halló progresión a tumor invasor solo en el grupo control (10%),  $p=NS$ .

No pudo establecerse una mayor predisposición a presentar recidivas en los tumores multicéntricos, posiblemente debido a lo reducido de la muestra.

En lo referente al análisis actuarial de ausencia de recidivas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la quimioprofilaxis ( $p=0,04$ ), con un porcentaje libre de tumor a los 60 meses del 51,4% en el grupo tratado con alguna de las drogas y del 23,3% en los que solo se resecaron.

Se concluye que la quimioprofilaxis de recidivas con thiotepa o doxorrubicina es una alternativa válida en el tratamiento de los carcinomas transicionales de vejiga Ta-T1 de grado tumoral 3.

*(Revista Argentina de Urología, Vol. 58, Nº 2, Pág. 62, 1993)*

---

**Palabras Clave:** Vejiga - Tumores transicionales de alto grado - Quimioprofilaxis.

---

---

### INTRODUCCION

---

La quimioprofilaxis de recidivas en los tumores superficiales de vejiga constituye actualmente una alternativa terapéutica empleada en forma rutinaria en la práctica urológica (1).

Sin embargo, en los carcinomas transicionales de alto grado, existen aún dudas sobre su verdadera eficacia dado el alto índice de recidivas y progresión tumoral que presentan. (1) (2) (3) (4).

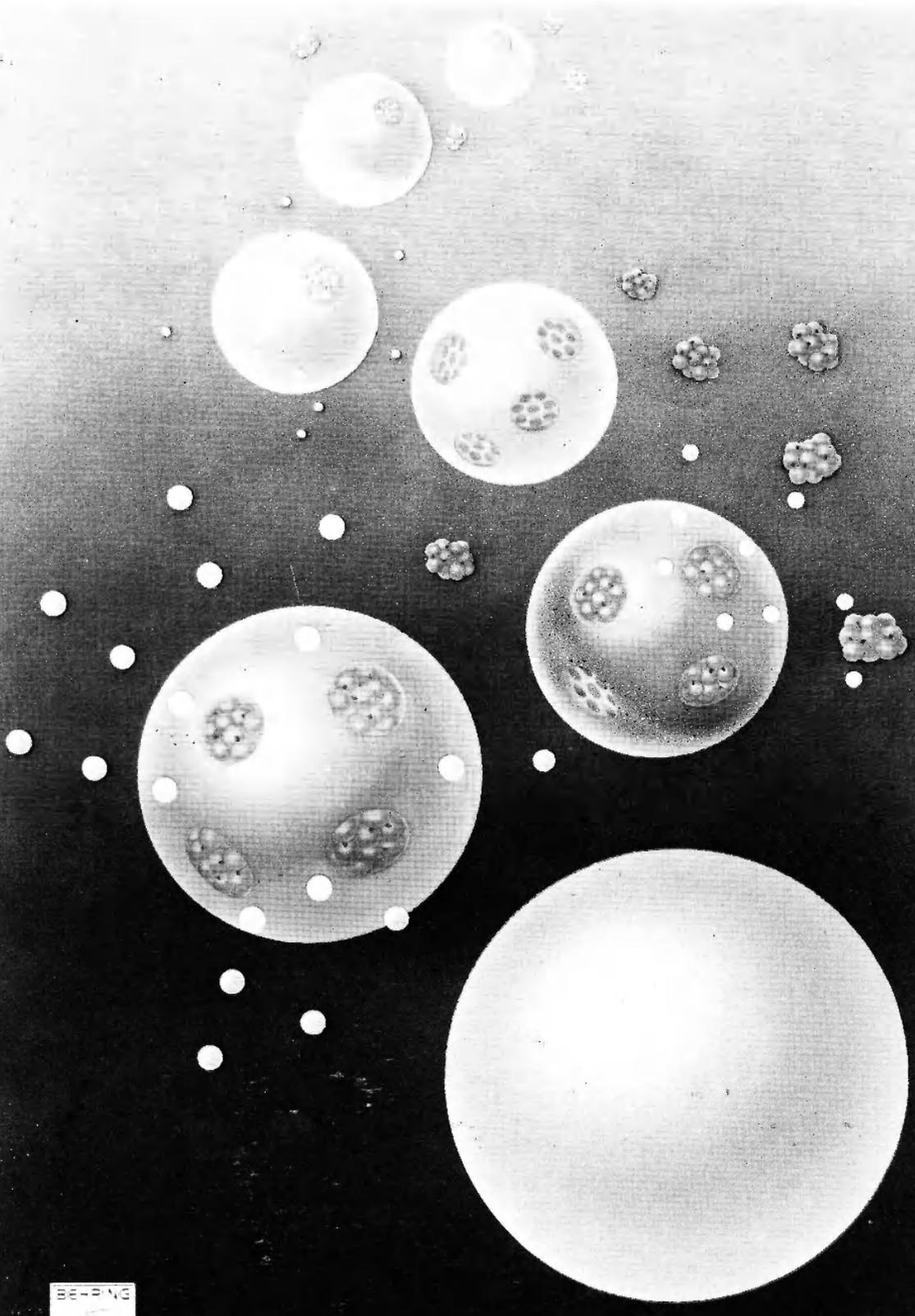
El objetivo del presente estudio es el de analizar los resultados de la quimioprofilaxis en los pacientes portadores de tumores transicionales pTa-T1 G3.

---

(\*) Servicio de Urología Hospital Privado de Comunidad  
Córdoba 4545 (7660) Mar del Plata, Buenos Aires.

# SUPREFACT

## MECANISMO DE ACCIÓN



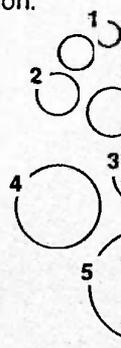
1. El hipotálamo libera la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).  
2. Esta hormona actúa sobre los neurones hipofisiarias de la hipófisis anterior.  
3. Cada neurona hipofisiaria libera una hormona (gonadotropina luteinizante) que actúa sobre un receptor específico en la célula diana (como la célula de Leydig del testículo).  
4. Cada hormona se une a un receptor específico en la célula diana (como la célula de Leydig del testículo).

2. Se produce la liberación de la hormona luteinizante (LH) por la hipófisis anterior.

3. Si un agente hipofisiario (como la LHRH) actúa sobre la hipófisis anterior, se logra una mayor permanencia del eje hipotálamo-hipofisiario.

4. Este proceso, es decir, una regulación negativa, se logra mediante la acción de SUPREFACT® sobre los receptores de la hormona luteinizante (LH) de la célula diana.

5. ... la célula diana (como la célula de Leydig del testículo) se inhibe a sí misma, reduciendo la liberación de la hormona luteinizante (LH) y suprimiendo así la liberación y secreción de la hormona testosterona por los testículos, reduciendo así los niveles de la hormona testosterona en la sangre.



BE-RING

Hoechst

# CIPROTERONA LABINCA 50 mg

(Acetato de Ciproterona)

ALTERNATIVA  
DE ELECCION

NUEVA PERSPECTIVA  
PARA EL  
TRATAMIENTO  
ENDOCRINO  
DEL CARCINOMA  
PROSTATICO.

#### FORMULA:

Cada comprimido contiene:  
Acetato de Ciproterona 50 mg.  
Excipientes (lactosa; Talco; Polivinilpirrolidona; Estearato de magnesio;  
Almidón de maíz) c.s.p. 200 mg.

#### ACCION TERAPEUTICA:

Antiandrógeno oral.  
Inhibe la acción de los andrógenos y actúa como gestágeno y  
antigonadotropo.

#### INDICACIONES:

**CIPROTERONA LABINCA 50 mg** está indicada en el tratamiento  
antiandrogénico del carcinoma de próstata inoperable.

#### PRESENTACION:

**CIPROTERONA LABINCA 50 mg:** Envases con 50 comprimidos ranurados.

Para Acciones colaterales y secundarias, Precauciones y advertencias, y Contraindicaciones  
consultar literatura especializada.



## MATERIAL Y METODOS

Se analizaron en forma retrospectiva todos los carcinomas transicionales de vejiga superficiales diagnosticados por análisis anatomopatológico del tejido obtenido por resección transuretral (RTU) en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata desde el año 1983 hasta 1991.

Se incluyeron para este estudio solo aquellos pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) ser tumores primarios de vejiga (es decir, no recidivas de Ca. previos).

2) ser tumores superficiales (Ta-T1 según la clasificación de la UICC o estadio A de Jewet) 1.

3) ser de grado tumoral 3, de acuerdo a la clasificación en cuatro grados de Ash 5.

4) que hubieran recibido quimioterapia con Thiotepa o Doxorubicina.

El esquema de tratamiento utilizado fue el siguiente: una aplicación endovesical semanal durante cuatro semanas, seguidas de una aplicación mensual hasta completar un año. La dosis administrada mensual fue de 60 miligramos para Thiotepa y de 50 miligramos para Doxorubicina.

Se realizaron cistoscopías cada tres meses durante los primeros dos años de control, cada seis meses los siguientes 24 meses y luego anualmente.

La inclusión fue independiente de la edad y sexo de los pacientes.

Se consignó el número, aspecto y T inicial así como la droga administrada.

Se analizaron la aparición de recidivas tumorales y las características de éstas en cuanto a aspecto, número, grado y estadio.

Como límite de seguimiento se tomó la fecha de la última cistoscopia normal o bien la fecha de aparición de recidivas para los casos que la presentaron.

Se tomó, además, un grupo control de pacientes constituido por aquellos casos que, en el mismo período, cumplieron con los criterios de inclusión, pero que se manejaron solo con RTU sin recibir quimioterapia.

**Análisis estadístico:** El análisis estadístico se llevó a cabo con el Test exacto de Fisher, Test de T el Test de Ji cuadrado. El análisis actuarial de sobrevida se efectuó con el método de Kaplan y Meier y el test de Wilcoxon.

## RESULTADOS

Entre los años 1983 a 1991 se diagnosticaron en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata 23 casos de carcinoma transicional de vejiga que cumplieron con los criterios de ser: tumores superficiales (Ta-T1 o estadio A), primitivos y grado tumoral 3.

Trece pacientes recibieron quimioterapia y 10 se trataron solo con RTU; esto últimos se tomaron como grupo control.

Las drogas utilizadas fueron: Thiotepa en cuatro pacientes (30.8%) y Doxorubicina en nueve pacientes (69.2%).

La edad fue de 72 +/- 11 años para el grupo que recibió quimioterapia (Grupo 1), y de 74.3 +/- 7 años para el grupo control (Grupo 2), p=NS.

Hubo un 84.6% de hombres en el primer grupo y un 90% de hombres en el grupo 2.

En cuanto a las características iniciales de cada grupo puede decirse que la mayor parte de los tumores fueron T1 y papilares.

El 46,2% fueron tumores múltiples (dos o más) en el grupo que hizo quimioterapia mientras que la multicentricidad la presentaron el 60% de los casos del grupo control.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características iniciales de ambos grupos estudiados (cuadro 1).

### CARACTERISTICAS INICIALES

	GRUPO 1 (Quimioterapia)		GRUPO 2 (solo RTU)		Valor de P
	n	%	n	%	
Edad	72	=/ 11	74,3	=/ 7	NS
Sexo (hombres)	11	84,6	9	90	NS
Tumor único	7	53,8	4	40	NS
Tumor múltiple	6	46,2	6	60	NS
Tumor papilar	11	84,6	10	100	NS
pT1	12	92,3	9	90	NS

#### CUADRO 1

La aparición de recidivas tumorales se observó en el 30.8% de los casos que recibieron alguna de las dos drogas y en el 70% de los que se manejaron con RTU (p=0.09) (cuadro 2).

	QUIMIOTERAPIA		RTU		VALOR DE P
	n	%	n	%	
RECIDIVAS	4	30,8	7	70	0,09
PROGRESION	0	0	1	10	NS

#### CUADRO 2

El tiempo de recidiva fue de 28 +/- 19 meses en el grupo 1 y de 24.4 +/- 26 meses en el grupo control (p=NS) (cuadro 3).

Las características de las recidivas se anotan el cuadro 4.

El 10% de los pacientes del grupo control presentó progresión a tumor invasor en la primera recidiva, mientras que todos los casos que recibieron quimioterapia

recidivaron como tumores superficiales (p=NS) (cuadro 2).

	QUIMIOPROFILAXIS	RTU	VALOR DE P
TIEMPO RECIDIVA (meses)	28 +/- 19	24,4 +/- 26	NS
SEGUIMIENTO (meses)	27,4 +/- 25	27,4 +/- 24	NS

CUADRO 3

CARACTERISTICAS RECIDIVAS					
	QUIMIOPROFILAXIS		RTU		VALOR DE P
	n	%	n	%	

PAPILAR	3	75	6	85,7	NS
UNICO	2	50	6	85,7	
G1-G2	3	75	3	42,9	NS
G3	1	25	4	57,1	
Ta-T1	4	100	6	85,7	NS
T2-T3a	0	0	1	14,3	NS

CUADRO 4

El seguimiento se efectuó por 27.4 +/- 25 meses en el grupo 1 y por 27.4 +/- 24 en el grupo 2 (p=NS) (cuadro 3).

Ningún paciente murió como consecuencia de su tumor de vejiga en el período analizado, en ambos grupos.

El cuadro 5 muestra el porcentaje de aparición de recidivas y progresión tumoral dentro de las lesiones únicas y de las múltiples, en relación a si recibieron o no quimioprofilaxis.

En el cuadro 6, se compara a los tumores únicos, ver-

	TRATAMIENTO	RECIDIVA P	PROGRESION P
UNICO	QUIMIOPROF.	14,3 %	NS
	RTU	50 %	0 %
MULTIPLE	QUIMIOPROF.	50 %	NS
	RTU	83,3 %	16,7 %

CUADRO 5

sus los múltiples dentro del grupo que recibió terapia endovesical y el que solo se trató con resección.

En ambos análisis, se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos entre sí.

**Análisis actuarial de ausencia de recidiva:** El análisis de ausencia de recidivas tumorales utilizando técnicas actuariales, mostró que a los 60 meses, el 51.4% estaba libre de enfermedad en el grupo que recibió quimioprofilaxis, y en el grupo control, este porcentaje fué de 23,3

(p=0,04) (Gráfico 1).

		RECIDIVA P	PROGRESION P
QUIMIO- PROF.	UNICOS	14,3 %	0 %
	MULTIPLES	50 %	0 %
RTU	UNICOS	50 %	0 %
	MULTIPLES	83,3 %	16,7 %

CUADRO 6

### ANALISIS DE RECIDIVAS

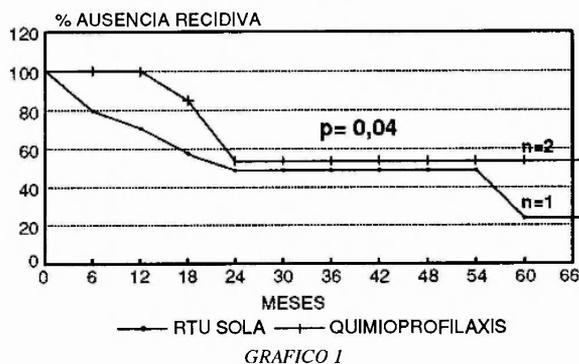


GRAFICO 1

### DISCUSION

Los tumores superficiales grado 3 son lesiones poco frecuentes, con una incidencia que varía entre el 6 y el 23% de todos los carcinomas no invasores (3), es por ello que el número de casos hallados es reducido.

Se seleccionaron solo los pacientes que recibieron Thiotepa o Doxorubicina ya que fueron las drogas más frecuentemente utilizadas en el período analizado.

No se realizó un estudio por separado de ambas drogas, ya que numerosos investigadores han demostrado que no existen diferencias entre ellas en cuanto a la prevención de recidivas tumorales (6,7,8,9).

La mayor parte de los pacientes que no recibieron quimioprofilaxis, se hallaron entre los años 1983 y 1986, período en el que este tipo de terapia adyuvante, no era de uso rutinario en la institución donde se realizó el estudio.

Dado que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características iniciales de ambos grupos, puede decirse que éstos son comparables para los propósitos de éste trabajo.

Si bien no se demostraron diferencias en cuanto a los atributos de las recidivas, es de destacar que en su mayor parte fueron lesiones papilares, únicas y de grado tumoral menor al inicial.

En cuanto al análisis actuarial pudo demostrarse que la quimioprofilaxis previene el desarrollo de recurrencias tumorales en forma estadísticamente significativa y si bien la muestra de pacientes considerada es pequeña, podría inferirse que indirectamente disminuiría el índice de progresión tumoral (aunque éste item no pudo ser demostrado).

Nótese que la mayor diferencia en cuanto a la aparición de recidivas, se obtuvo en los primeros 24 meses de seguimiento.

Los resultados obtenidos, son comparables a los informados por otros autores 10, 11.

A diferencia de otros estudios clínicos, no pudo demostrarse en éste, una mayor tendencia a recidivar en los tumores multicéntricos, probablemente debido a lo reducido del número de casos 2, 12.

Actualmente, la inmunoterapia con BCG endovesical ha probado ser la forma más efectiva de prevención de recurrencias en los tumores superficiales y aún en el CIS 1, 3, sin embargo, el presente trabajo avala la utilización de otros esquemas de quimioprofilaxis que podrían reservarse, por ejemplo, para los casos de toxicidad a la primer droga citada.

---

## CONCLUSIONES

---

La Quimioprofilaxis endovesical con Thiotepa o Doxorubicina previene en forma estadísticamente significativa la aparición de recidivas en los tumores superficiales grado 3.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Catalona W. C.: Urothelial tumors of the urinary tract. En: Campbell's Urology, 6ta. edición. Philadelphia, U.S.A: Editorial W.B. Saunders Comapny, 1992, Pág 1094 a 1058.
2. Abel P.: Prognostic indices in transicional cell carcinoma of the bladder. Br. J. Urol. 62:103. 1988.
3. Birch b. y col: The pT1 G3 Bladder Tumour. Br. J. Urol. 64:109, 1989.
4. Abel P. D. y col: Should pT1 Transitional Cell Cancers of the Bladder still be Classified as Superficial. Br. J. Urol. 62:235. 1988.
5. Kashgarian M. y Rosai J.: Urinary Tract. En: Ackerman's Surgical Psathology, Juan Rosai, seventh edition. St. Lous Missouri, USA, 1989, vol 1 pág. 905.
6. Frattini G. y col.: Quimioprofilaxis de los tumores superficiales de vejiga. Thiotepa vs Doxorubicina. Rev. Arg. Urol. 56:148, 1991.
7. Martinez Piñeiro J. y col.: Bacillus Clamette Guerin vs. Doxorubicin vs. Thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J. Urol. 143:502. 1990.
8. Salinas Sanchez A. y col.: Comparative study of Adriamycin and Thiotepa in the chemoprofilaxis of supervicial bladder tumors. Actas Urol. Esp. 13 (2): 99, 1989.
9. Herr H. y col.: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. Reviw article. J. Urol. 138: 1363, 1987.
10. Heney N. M. y col: Superficial Bladder Cancer: Progression and Recurrence. J. Urol. 130:1083, 1983.
11. Jackse G.: Stage T1, Grade 3 Transicional Cell Carcinoma of the Bladder: An Unfavorable Tumor. J. Urol. 137:39, 1987.
12. Lutzeyer W. y col: Prognostic Parameters in Superficial Bladder Cancer: An analisis of 315 cases. J. Urol. 127:250, 1982.