

Artículo original

Original article

CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA. Quimioprofilaxis endovesical

TRANSITIONAL CELL BLADDER CARCINOMA. Intravesical chemotherapy

Dres. Tobía González, S.; Santomil, F.; Visuara Maldonado, A.; Fernández, M.; Varea, S.

RESUMEN: Objetivo: El presente trabajo intenta determinar la eficacia del uso de la quimioprofilaxis endovesical posresección transuretral (RTU) en el carcinoma transicional superficial de vejiga (pTa - pT1).

Material y Métodos: Se analizaron en forma retrospectiva todos los carcinomas transicionales superficiales primarios de vejiga (pTa - pT1), entre los años 1992 y 1996.

Se dividió la muestra en dos grupos, uno se trató solo con RTU (grupo I), y el otro recibió quimioprofilaxis endovesical adyuvante luego de la RTU (grupo II).

Resultados: Se revisaron 198 tumores, de los cuales 76 (38,4%) pertenecen al grupo I y 122 (61,6%) al grupo II. La recidiva global fue de 40,8% para el grupo I y de 32,23 para el grupo II ($p=0,22$). A los 24 meses de seguimiento el 93% de los pacientes del grupo I presentaban recidivas, contra un 74,48% del grupo II ($p=0,008$).

Conclusión: En nuestra experiencia, la quimioprofilaxis endovesical es de utilidad en el tratamiento de tumores superficiales de vejiga (pTa - pT1), ya que prolonga significativamente el período libre de enfermedad y disminuye el índice de progresión histológica.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, N° 4, Pág. 164, 1999)

Palabras clave: Neoplasmas de la vejiga; Carcinoma transicional; Quimioterapia intravesical.

SUMMARY: Objective: The objective of the present work is to determine the effectiveness of the intravesical chemotherapy post transurethral resection (TUR) in the superficial transitional cell bladder carcinoma (pTa - pT1).

Material and Methods: A retrospective analysis of all the primary superficial transitional cell carcinoma (pTa - pT1) between the years 1992 through 1996. The sample was divided in two groups, one was treated with TUR only, the other with adjuvant intravesical chemotherapy after TUR.

Results: One hundred ninety eight tumors were reviewed, of these, 76 (38,4%) belong to group I and 122 (61,6%) to group II. Global recurrence was 40,8% group I and 32,2% for group II ($p=0,22$). At 24 months of follow up, 93% of the patients of group I compared to 74,48% of group II, had recurrence ($p=0,008$).

Conclusions: In our experience, the intravesical chemotherapy is recommended in the treatment of the superficial bladder tumors stages pTa - pT1, because it prolong significantly the disease free survival and decrease the histologic progression.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, N° 4, Pág. 164, 1999)

Key words: Vesical neoplasms; Transitional carcinoma; Intravesical chemotherapy.

Servicio de Urología, Hospital Privado de Comunidad
Córdoba 4545, (7600) Mar del Plata. Argentina. Tel/Fax: (0223) 499-0000/499-0099.

INTRODUCCION

El cáncer de vejiga es una de las enfermedades más comúnmente tratadas por el urólogo, siendo la mayor parte carcinomas del epitelio de transición (90%). Se manifiesta en dos formas principales: tumores superficiales (70%) y neoplasias invasoras.⁽¹⁾

Los parámetros clinicopatológicos en el cáncer superficial de vejiga de mayor importancia clínica para predecir recurrencia tumoral y la progresión ulterior del cáncer en el paciente son la edad del paciente, el tamaño de la neoplasia, la configuración multifocal de los tumores, la frecuencia de la recurrencia tumoral, el grado del tumor, la profundidad de penetración tumoral y la invasión linfática, siendo los más importantes el grado histológico, el estadio y la presencia de carcinoma *in situ*.⁽²⁻⁶⁾ La mayoría de los pacientes con carcinoma superficial de vejiga pueden ser adecuadamente tratados mediante resección transuretral (RTU), empleándose como único tratamiento o con diferentes modalidades terapéuticas como adyuvantes, a fin de prevenir las recurrencias.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Se realiza un estudio retrospectivo para evaluar el tratamiento del carcinoma transicional superficial de vejiga analizando el tratamiento del mismo con RTU como única modalidad terapéutica en comparación con RTU seguida de quimioterapia intravesical profiláctica.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron en forma retrospectiva 198 pacientes, a quienes se diagnosticaron carcinoma transicional de vejiga con tejido obtenido por RTU completa, entre los años 1992 y 1996. Se incluyeron solamente los tumores primarios, es decir, sin antecedentes de cirugías previas por cáncer de vejiga; y de estadio tumoral pTa - pT1, según la clasificación de UICC.⁽¹¹⁾ La incorporación para el análisis fue independiente de la edad, el sexo, el grado tumoral y el número de tumores sincrónicos al momento del diagnóstico.

Los pacientes recibieron como tratamiento inicial RTU y luego, en algunos casos, doxorubicina o mitomicina C intravesical, y la muestra se dividió en dos grupos: uno de 76 pacientes (38,4%), que recibió sólo RTU como tratamiento (grupo 1); y otro de 122 pacientes (61,6%), que recibió alguna de las drogas mencionadas como tratamiento intravesical quimioprofilático posterior a la RTU (grupo 2). El esquema de tratamiento para la doxorubicina fue una aplicación endovesical semanal por cuatro semanas, seguidas de una instilación mensual hasta completar el año, en dosis de 50 mg en 50 ml de solución salina. Para mitomicina C, se utilizó un esquema de una aplicación semanal por seis semanas, seguidas de una instilación mensual hasta completar el año, utilizando dosis de 20 mg en 50 ml de solución salina;

en algunos pacientes, y 40 mg en 50 ml de solución salina en otros. El seguimiento se efectuó con cistoscopias trimestrales por dos años, semestrales los siguientes 24 meses y luego anualmente.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el test exacto de Fisher, el test de Ji cuadrado y el test de T.

RESULTADOS

Se realizó el estudio de 198 pacientes en los que se diagnosticaron, entre los años 1992 - 1996, carcinomas transicionales de vejiga que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio; fueron tumores primarios y estadio pTa - pT1. De éstos, 76 (38,4) se trataron con RTU solamente, y 122 (61,6) recibieron además quimioprofilaxis con alguna de las drogas mencionadas.

Los pacientes estudiados presentaban un predominio de sexo masculino (82,8%), una edad promedio de 70 (± 90) años, grado tumoral II (65%), de presentación unifocal (66,2%) y aspecto endoscópico papilar de los tumores (79%), sin diferencias significativas entre los dos grupos de la muestra (Tabla 1).

En cuanto a las recidivas se observó un 40,8% global en los pacientes tratados sólo con RTU (grupo 1), siendo estadísticamente significativa ($p=0,001$) la incidencia de recidiva entre los tumores de grado II (35,5%) y los tumores de grado III (51,6%). En los pacientes del grupo 2, el índice de recidiva global fue del 32,23%, se registró una diferencia significativa entre los tumores de grado II (61,53%) y los de grado III (38,46%) ($p=0,001$), notando una relación inversa en comparación con el grupo I. Se destaca que no existieron diferencias significativas en el índice global de recidiva para ambos grupos ($p=0,22$). Las características de las recidivas observadas fueron de predominio grado II (49,3%) y grado III (43,5%), únicas (62,3%), con un índice superior de progresión tumoral en grado, en el grupo 1 (9,3%) contra el grupo 2 (3,6%), sin llegar a ser estadísticamente significativo entre ambos grupos ($p=0,23$), ni entre los distintos grados histológicos ($p=0,35$). El porcentaje total de progresión para ambos grupos fue de 11,6% ($p=0,05$). Se destaca que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a las características de las recidivas (Tabla 1).

El seguimiento se efectuó durante 48 meses como promedio en ambos grupos. Se presentaron complicaciones en un 43% en el grupo de quimioprofilaxis, pero todas ellas fueron menores y no impidieron la continuidad del tratamiento. El promedio de meses libre de enfermedad fue de 10,61 meses en el grupo 1 y de 15 meses en el grupo 2.

Utilizando el método de *Kaplan y Meyer*, se observó que a los 12 meses el 80% de los pacientes del grupo 1, había presentado al menos una recidiva tumoral, mientras sólo el 48,71% de los pacientes del grupo 2 tuvieron recidivas tumorales; este porcentaje fue del 90% y

	Grupo I (Tto. Rtu)	Grupo II (Rtu + Quimio.)	Valor de P
Edad	72 (± 9)	69 (± 7)	NS
Sexo Masc.	66 (86,8%)	96 (78,69%)	NS
Fem.	10 (13,2%)	26 (21,31%)	NS
Grado I	11 (14,50%)	6 (4,91%)	NS
II	41 (53,90%)	87 (71,31%)	NS
III	24 (31,60%)	26 (21,31%)	NS
<i>In situ</i>	0 (0,00%)	3 (2,45%)	NS
Carac. Papilar	58 (76,30%)	99 (81,14%)	NS
Sólido	18 (23,70%)	23 (18,85%)	NS
Unifocales	57 (75%)	75 (61,47%)	NS
Multifocales	19 (25%)	27 (38,52%)	NS
Recidiva	31 (40,80%)	39 (31,96%)	NS
G I	4 (12,90%)	0 (0,00%)	NS
G II	11 (35,50%)	24 (61,53%)	NS
G III	16 (51,6%)	15 (38,46%)	NS

Tabla 1

61,53% a los 18 meses respectivamente y a los 24 meses de 93% y 79,48%, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,008$) (Figura 1).

DISCUSION

Aproximadamente el 70% de los carcinomas de vejiga son tumores superficiales de bajo grado. De los pa-

cientes que desarrollan recurrencias tumorales después de la RTU, un 25% recurre en la forma de lesiones con un grado más alto. (2,12,13,14) Los índices de recurrencia y progresión del tumor son más altos en los pacientes con neoplasias más grandes o multifocales, de alto grado y/o invasión de lámina propia (pT1). (2,3,15)

La quimioterapia intravesical se encuentra indicada en los pacientes con alto riesgo de recurrencia tumoral debido a la presencia de tumores múltiples, de alto grado, asociados con atipia urotelial o carcinoma *in situ*. (6,13,16)

En cuanto a la muestra estudiada cabe destacar que no se hallaron diferencias significativas estadísticamente entre las características iniciales de ambos grupos, por lo que puede decirse que los mismos son comparables para el propósito de este trabajo.

La drogas utilizadas fueron doxorubicina y mitomicina C; no se efectuó un estudio profundo por separado de las mismas ya que no hubo un número suficiente de pacientes para realizar un análisis estadístico serio entre ellas; aunque todos los agentes destinados a quimioprofilaxis intravesical se asocian con una eficacia más o menos similar. (17-22)

Es preciso destacar el mayor índice de recidiva tumoral significativamente estadístico en aquellos tumores grado III (51,6%) tratados con RTU solamente, en comparación de un índice mayor de recidivas tumorales

Porcentaje de recidivas en el tiempo

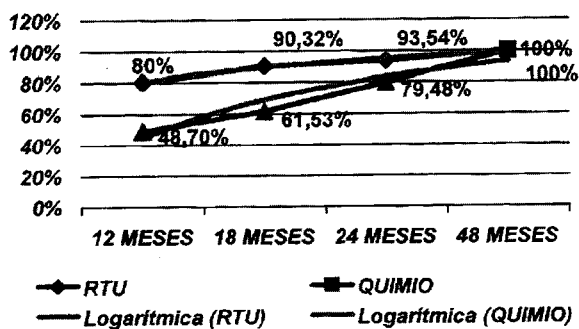


Figura 1

en los tumores de grado II (61,53%) en el grupo tratado con quimioterapia intravesical, lo que avalaría el hecho del beneficio de las drogas intravesicales utilizadas en tumores de alto grado citado en otros trabajos científicos. (10,23) Es de destacar que el mayor porcentaje de recidivas para ambos grupos ocurrió en los primeros 24 meses de seguimiento.

El porcentaje de progresión global (11,6%) detectado es menor que el comunicado en la literatura (25%), sin evidenciarse una significancia estadística entre ambas opciones terapéuticas, ni entre los grados histológicos en particular dentro de los grupos estudiados. (24)

Existen varios trabajos científicos que citan el empleo de agentes quimioterápicos como profilaxis contra la recurrencia tumoral, los índices de recurrencia descienden hasta 30 - 44%, en comparación con un 70% de los controles. (25-27) Esta situación no se evidenció en el índice de recidiva global descrito en nuestra casuística, comparando ambos grupos.

En relación con el análisis actuarial descrito en este trabajo, se desprende que la quimioprofilaxis intravesical, con las drogas consignadas, en el carcinoma superficial de vejiga, previene la aparición de recurrencias tumorales en forma estadísticamente significativa (Figura 1), lo cual refleja las observaciones realizadas por otros investigadores. (19,20,21,28,29)

CONCLUSION

La quimioprofilaxis de recidivas es de utilidad en el tratamiento del carcinoma transicional superficial de vejiga, ya que prolonga significativamente el período libre de recurrencias tumorales en general, con una mayor acción sobre los tumores de alto grado, y se acompaña de un bajo índice de progresión histológica tumoral.

BIBLIOGRAFIA

1. Catalona, W.: Urothelial tumors of the urinary tract. En: Walsh, P.; Retik, A.; Stamey, T.; Vaughan, E. 6th Ed. Campbell's Urology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994.
2. Fitzpatrick, J.M.; West, A. B.; Butler, M. R. y col.: Superficial bladder tumors (stage pTa, grade 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. *J. Urol.*, 135: 920, 1986.
3. Heney, N. M.; Ahmed, S.; Flanagan, M., y col.: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J. Urol.*, 130: 1083, 1983.
4. Madgar, L.; Goldwasser, B.; Nativ, O., y col.: Long-term follow-up of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 139:933, 1988.
5. Wolf, H. y Hojgaard, K.: Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumors as a determinant factor for future new recurrences. *Lancet*, 2:134, 1983.
6. Barnes, R. W.; Bergman, R. T.; Hadley, H. T., y col.: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J. Urol.*, 97:864, 1967.
7. Nichols, J. A. y Marshall, V. F.: The treatment of bladder carcinoma by local excision and fulguration. *Cancer*, 9:559, 1956.
8. Stricker, P. D.; Grant, A. B.; Husken, B. M., y col.: Topical Mitomycin C therapy for carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 138:1164, 1987.
9. Soloway, M. S.: The management of superficial bladder cancer. En: Jawadpour, N. (Ed.): Principles and Management of Urologic Cancer. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, p.446.
10. Soloway, M. S.: Intravesical and systemic chemotherapy in the management of superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 11:623, 1974.
11. Hermanek, P. y Sobin, L. H.: (Eds) UICC - International Union Against Cancer TNM Classification of Malignant Tumors, ed. 4. Heidelberg, Springer - Verlag, p. 135, 1987.
12. Althausen, A. F.; Prout, G. R. Jr., y Daly, J. J.: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associates with carcinoma in situ. *J. Urol.*, 116:575, 1976.
13. Gilbert, H. A.; Logan, J. L.; Logan, A. R., y col.: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselect population on the basis of histologic grading. *J. Urol.*, 119:486, 1978.
14. Malmstrom, P. U.; Bush, C.; Norlen, B. J., y col.: Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 22:265, 1987.
15. Dalesio, O.; Shchulman, C. C.; Sylvester, R., y col.: Prognostic factors in superficial bladder tumors: A study of the European Organization for Research on the Treatment of Cancer: Genitourinary tract. Cancer Cooperative Group. *J. Urol.*, 129:730, 1983.
16. Rubben, H.; Lutze, W.; Fischer, N., y col.: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 139: 283, 1988.
17. Denovic, M.; Bavier, R.; Surkissian, J., y col.: Intravesical instillation of Mitomycin c in the prophylactic treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br. J. Urol.*, 55:382, 1983.
18. Lockhart, J. L.; Chaikin, L.; Bandhus, M. J., y col.: Prostatic recurrences in the management of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 130:256, 1983.
19. Lundbeck, F.; Mogensen, P. y Jeppesen, N.: Intravesical therapy of noninvasive bladder tumors with doxorubicin and urokinase. *J. Urol.*, 130:1087, 1983.
20. Nijima, T.; Koiso, K.; Akasa, Akasa, H. y The Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin: Randomized clinical trial an chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 11 (suppl.): 79, 1983.
21. Kurth, K. H.; Schroder, F. H.; Tunn, U., y col.: Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: Preliminary results of European Organization for Research on Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and transurethral resection alone. *J. Urol.*, 132:258, 1984.
22. Newling, D.: Intravesical therapy in the management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Experience of the EORT group. *Br. J. Cancer*, 61:197, 1990.
23. Hellsten, S.; Mansson, W.; Henrikson, H., y col.: Intravesical Mitomycin C for carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 24:35, 1990.
24. Garnick, M. B.; Schade, D.; Israel, M., y col.: Intravesical doxorubicin prophylaxis in the management of recurrent superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 131:43, 1984.

25. Ferraris, V.: Doxorubicin plus Mitomycin C regimen in the prophylactic treatment of superficial bladder tumors. *Cancer*, 62:1055, 1988.
26. Fukui, I.; Sekine, H.; Kihara, K., y col.: Intravesical combination chemotherapy with Mitomycin C and doxorubicin for carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 141:531, 1989.
27. Heney, N. M.; Koontz, W. W.; Barton, B., y col.: Intravesical thiotepa vs. Mitomycin C in paterns with pTa, pT1 and T1S transitional cell carcinoma of the bladder: A phase III prospective randomized study. *J. Urol.*, 140: 1390, 1988.
28. Kondas, J.; Szertgyorgy, E. y Szoke, D.: Local adriamycin treatment for prevention of recurrence of superficial bladder tumors. *Int. Urol. Nephrol.*, 20:611, 1988.
29. Lamm, D. L.: Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *AUA Update*, 2:2, 1983.

COMENTARIO EDITORIAL

Se sabe que más del 50% de los tumores superficiales recurren dentro del año de aparición y 15% progresan. Para mejorar estos porcentajes se pueden realizar instilaciones con agentes quimio o inmunoterápicos. Se acepta que los tumores Ta grado 1 no necesitan terapia intravesical, salvo que sean múltiples y recurrentes. Los tumores de grados 2-3 y de estadio Ta-T1 requieren dicho tratamiento de entrada.

La instilación intravesical se puede realizar de tres maneras: en forma *adyuvante* que implica el uso de un agente una sola vez después de la aparente resección completa del tumor para prevenir reimplante o subsecuente recurrencia; *profiláctica* que significa la instilación repetida de acuerdo con esquemas, y finalmente *terapéutica* si hay residuo tumoral luego de la resección.

Los autores presentan su experiencia de 198 pacientes (1992-1996) con carcinoma transicional de vejiga estadio pTa y pT1; 76 fueron tratados con RTU solamente (grupo I) y 122 con RTU + instilación endovesical de MMC o doxorubicina en forma profiláctica. En esta di-

visión no se establece el grado tumoral de los grupos.

La recidiva global fue del 40,8% en el grupo 1 vs. 32% en el grupo 2, la progresión en el grupo I fue del 9,3% vs. 3,6% en el grupo 2. El *seguimiento* fue de 48 meses y las *complicaciones* del 43% en el grupo 2, todas menores. El *promedio libre de enfermedad* fue de 10,61 meses en el grupo 1 y de 15 meses en el grupo 2.

Es muy halagüeño ver que la progresión en el grupo 2 fue sólo del 3,6%, que es baja.

En la literatura, en general, hay acuerdo en que tanto la MMC como la doxorubicina son efectivas en disimular sobre todo en los tumores de grado III. En estos casos y el CIS somos partidarios del uso de BCG. *Lamm, Montie, Morales y otros*, han demostrado en sus trabajos la superioridad de la BCG.

En cuanto a las complicaciones a pesar del 43%, todas han sido menores y no han tenido casos de alergias o irritación vesical que hayan obligado a la suspensión del tratamiento. La tolerancia ha sido muy buena.

Trabajos actuales demuestran que la MMC es un buen agente quimioterápico y es superior a la doxorubicina. Hubiese sido interesante desglosar en el grupo 2 el grado tumoral de los pacientes que luego fueron tratados con MMC o doxorubicina, de modo tal de conocer su evolución ulterior.

El trabajo es muy meritorio por el número de pacientes colectados con un seguimiento de 48 meses y el bajo índice de complicaciones. Felicito a los autores y recomiendo su lectura a aquellos interesados en el tratamiento del carcinoma transicional de vejiga.

Dr. Humberto E. Bogado

Jefe de Servicio de Urología

Hospital Italiano de Bahía Blanca

Alsina 306 (8000) Bahía Blanca

Tel.: 0291-453-9151 - Fax: 0291- 455-3978

E-mail: hbogado@bblanca.com.ar