

Efecto terapéutico de Mitomicina C en el postoperatorio inmediato de pacientes con tumores vesicales no músculo invasores de riesgo intermedio

Jalón Monzón A, Fernández Gómez JM, Escaf Barmadah S,* Álvarez Múgica M,
Martín Benito JL, Regadera Sejas FJ.

Servicio de Urología-1. Hospital Universitario Central de Asturias. *Servicio de Urología. Hospital de Jove. Asturias.

Actas Urol Esp. 2008;32(9):894-903

RESUMEN

EFFECTO TERAPÉUTICO DE MITOMICINA C EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE PACIENTES CON TUMORES VESICALES NO MÚSCULO INVASORES DE RIESGO INTERMEDIO.

Introducción: Aproximadamente del 70-85% de los carcinomas de células transicionales de vejiga no invaden la muscular propia. La recidiva después de la cirugía se cifra en un 60-90% de pacientes, siendo el periodo de alto riesgo los dos primeros años. La causa fundamental de recidiva en tumores de riesgo intermedio podría ser la inestabilidad del uroelio, por lo que la instilación única de un quimioterápico después de la RTU podría considerarse insuficiente, recomendándose un tratamiento diferido asociado con mantenimiento en algunos casos.

Pacientes y Métodos: Estudio prospectivo, controlado y randomizado. Sólo se incluyeron pacientes con tumores vesicales no músculo-invasores de grado intermedio. Todos los pacientes fueron sometidos inicialmente a RTU y posteriormente randomizados para recibir Mitomicina C (MMC) postoperatoria en dosis única.

Resultados: Se incluyeron 105 pacientes. La media de seguimiento fue de $22,70 \pm 8,15$ meses. Se administró MMC en 53 pacientes, de los cuales el 66% no recidió y el 34% lo hicieron como tumor vesical no invasor. De los 52 pacientes que no recibieron MMC, el 53,8% no recidivaron, el 44,2% recidivaron como tumor no invasor y sólo un caso recurrió como tumor invasor. En cuanto al tiempo libre de enfermedad, no se encontraron diferencias significativas en los que se empleó MMC postoperatoria o tratamiento diferido. Sólo existió un caso de mielosupresión.

Discusión: En tumores no músculo invasores de medio riesgo, diversos estudios sugieren que una instilación intravesical inmediata de un quimioterápico disminuye el riesgo de recidiva después de la RTU. No hemos logrado demostrar diferencias significativas al comparar la MMC postoperatoria frente a las instilaciones tradicionales.

Palabras clave: No músculo-invasor. Cáncer vesical. Terapia intravesical. Quimioterapia. Mitomicina C.

ABSTRACT

THERAPEUTIC EFFECT OF MITOMYCIN C IN THE IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE-RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER TUMORS.

Introduction: Approximately 70-85% of transitional bladder cell carcinomas are non-muscle-invasive. After an initial surgery, around 60-90% will have a recurrence, being the highest risk period the first two years. Urothelium instability could be the main reason for recurrence in mid grade tumours, reason why a single dose of a chemotherapy after transurethral resection of the bladder (TURB) might be insufficient. That is why a deferred therapy in occasions associated with maintenance is recommended.

Patients and methods: A prospective, controlled and randomized study was performed. We included non-muscle-invasive mid risk bladder tumours. All patients had initially a TURB performed and were randomized to receive a single dose of mitomycin C (MMC), in the immediate postoperative period.

Results: A total of 105 patients were included. Mean follow-up was 22, $70 \pm 8, 15$ months. MMC was administered to 53 patients. Of these 66, 0% had no recurrence and 34,0% had a non-muscle-invasive recurrence. Of the 52 patients in the non MMC group, 53,8% had no recurrence and 44,2% had a non-muscle-invasive recurrence and only 1 patient had a muscle-invasive progression. We did not find significantly differences in time to recurrence in mid risk tumours when using immediate postoperative single dose of MMC or deferred therapy. There was only one case of myelosuppression.

Discussion: In mid risk non-muscle-invasive tumors, some studies suggest that early intravesical instillation of chemotherapy reduces the risk of recurrence after TURB. We could not show significantly differences when comparing postoperatorive MMC versus traditional deferred instillations.

Keywords: Non muscle-invasive. Bladder cancer. Intravesical therapy. Chemotherapy. Mitomycin C.

En España, la incidencia anual por cáncer de vejiga y la mortalidad anual sobrepasan los 8.000 y 2.200 nuevos casos, respectivamente¹. Representa el 4,7% de todos los tumores en hombres y el 1,5% en mujeres.

La incidencia de esta patología tumoral en España conlleva costes tanto sociales como económicos para el paciente y el sistema sanitario. Pocos estudios profundizan sobre el impacto psicosocial que el tumor provoca en la persona, afectando de manera negativa en su calidad de vida².

La gran mayoría de los tumores vesicales derivan del urotelio, siendo denominados carcinomas de células transicionales (CCT). Cerca del 70-85% de los CCT de vejiga no invaden la muscular propia, siendo definidos como carcinomas "superficiales". Sin embargo, dado que algunos invadirán la lámina propia y hasta el 20-40% de casos progresarán a cáncer músculo-invasor, conviene referirse a ellos como tumores no músculo-invasores^{3,4}.

El tratamiento estándar de los CCT de vejiga no músculo-invasores es la resección transuretral. La recidiva de un tumor vesical no músculo-invasor después de la cirugía de un CCT se cifra en un 60-90% de pacientes, siendo el periodo de alto riesgo para recidiva inicial de 2 años⁵. Muchos factores, tal como la implantación de células cancerosas, crecimiento de lesiones vesicales microscópicas coexistentes y la continua exposición del epitelio vesical a carcinógenos, puede relacionarse con recidiva vesical después de cirugía de tumores vesicales superficiales. La implantación de células cancerosas puede ser el factor más importante responsable de una temprana recidiva vesical postoperatoria en pacientes con este tipo de tumores⁶.

La resección endoscópica sola es una terapia adecuada para muchos pacientes con cáncer vesical superficial. En un meta-análisis de estudios prospectivos randomizados, el 49% de pacientes tratados únicamente mediante RTU permaneció libre de recidiva⁷.

Algo distinto se produce en pacientes de alto grado. De estos últimos, el paradigma lo representa el tumor T1G3, donde juegan un papel relevante las terapias adyuvantes, pues sólo el 20-30% de estos se curan únicamente con resección⁸.

En tumores vesicales de riesgo intermedio la probabilidad de recidiva a uno y cinco años, respectivamente, son 24-38% y 46-62%, siendo la probabi-

lidad de progresión, respectivamente, de ≤ 1-5% y ≤ 1-17%⁹. La causa fundamental de la recidiva sería la inestabilidad del urotelio, por lo que una instilación sola se considera insuficiente, recomendándose un tratamiento diferido asociado con mantenimiento en algunos casos. Existen pocos datos acerca de la efectividad de una instilación postoperatoria única asociada a la terapia diferida, si bien parece que puede ser tan efectiva como la terapia de mantenimiento con quimioterapia durante varios meses. En el presente estudio pretendemos conocer la efectividad de la quimioterapia precoz frente a la diferida.

Analizaremos también la seguridad del tratamiento con mitomicina C postoperatoria, valorando su toxicidad y comparándola con la del grupo sin instilación del quimioterápico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Desde febrero de 2003 hasta junio de 2005 se realizó un estudio prospectivo, controlado y randomizado en pacientes con tumores vesicales no músculo-invasores de riesgo intermedio, para evaluar la eficacia del tratamiento con Mitomicina C administrada intravesicalmente en el postoperatorio inmediato.

La mayoría de los casos procedieron del programa habitual de control de recidivas de tumores vesicales establecido en nuestro Servicio, basado en las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU). En algunos casos el tumor fue primario, llegándose al diagnóstico tras estudio por hematuria macroscópica o microhematuria en el sedimento de orina.

Según el aspecto macroscópico durante la cistoscopia intraoperatoria, los pacientes eran incluidos o excluidos del estudio. Los tumores de aspecto sésil, recidivantes en el último año o sospecha de Tis, eran excluidos.

Los pacientes fueron sometidos a cirugía transuretral, con la realización de tacto bimanual antes y después de la cirugía, y toma de biopsias múltiples aleatorias. Al finalizar la intervención, los pacientes fueron clasificados desde el punto de vista de cada tumor según el aspecto morfológico macroscópico del mismo, el número de neoplasias, la localización y el tamaño (se tuvo en cuenta el tamaño del tumor más grande en caso de neoplasias múltiples).

Los pacientes sometidos a RTU vesical fueron randomizados para recibir mitomicina C postopera-

toria. Inicialmente se incluyeron todos los casos en el estudio, pero posteriormente se seleccionaron únicamente los que cumplían los requisitos histopatológicos de inclusión en el ensayo, aunque fueron considerados inicialmente todos los casos. De esta manera, finalmente se eligieron para el estudio final sólo aquellos cuyo patrón histopatológico fuese carcinoma transicional Ta-1 G1-2, sin TIS ni alto grado de malignidad y que no hubieran tenido recidiva en el último año.

Estos tumores de medio riesgo pudieron haber sido tratados con MMC postoperatoria o no, según la randomización. Si *no fueron tratados* con MMC postoperatoria seguirán profilaxis con MMC 40 mg una vez por semana durante 6 semanas, continuándose con un mantenimiento de MMC 40 mg una vez al mes durante 9 meses. En caso de *haber sido tratados* con MMC postoperatoria, no precisarán más instilaciones.

En cuanto al seguimiento, en la mayoría de pacientes planteamos realizar control cistoscópico y citologías urinarias cada 4 a 6 meses durante los dos primeros años, incluyendo una UIV o ecografía abdominal anualmente. Posteriormente, se repitieron estos controles cada 6 meses durante el tercer a quinto año pasando luego a realizar ecografía abdominal y citologías anualmente.

El protocolo fue aceptado por el CEIC (Comité Ético de Ensayos Clínicos) tras informe pertinente al mismo del ensayo. No existieron contraprestaciones económicas.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, versión 11. Se consideró la existencia de significación estadística cuando la *p* fue menor de 0,05.

Se recogieron variables de cada tumor referidas a las características de la neoplasia y a la evolución de los pacientes en cuanto a recidiva y progresión: estadio T, grado, tamaño, número de tumores, tiempo libre de enfermedad, tipo de recidiva (superficial, invasiva, recidiva tras cistectomía) y estado actual.

RESULTADOS

Se incluyeron 105 tumores vesicales útiles para el estudio, descartando pacientes con tumores de alto grado y/o presencia de TIS, datos incompletos de la enfermedad o del seguimiento, o por error en la asignación del grupo de randomización. Estos casos fueron inicialmente analizados, pero en esta

revisión sólo se presentan aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y que tenían los datos completos.

La edad media de los pacientes fue de $68,95 \pm 10,23$ años (47-88). El 88,3% fueron varones, representando las mujeres el 11,7% restante.

Grupos de riesgo y Multiplicidad

Al analizar el número de tumores según el grupo de riesgo, estos se distribuyeron de la siguiente manera: 5 casos eran TaG1 pero con 3 ó más tumores (de ahí que se incluyesen en el grupo de medio riesgo); de los 31 casos de tumores TaG2, 30 de ellos presentaron 1-2 tumores, siendo únicamente 1 caso el que mostraba 3 ó más tumores; de los tumores T1G1, 2 casos tenían 1-2 tumores (66,7%) y 1 caso con 3 ó más tumores (33,3%); por último, de los tumores T1G2, 52 casos mostraron 1-2 tumores (78,8%) y 14 (21,2%) presentaron 3 ó más tumores (Fig. 1).

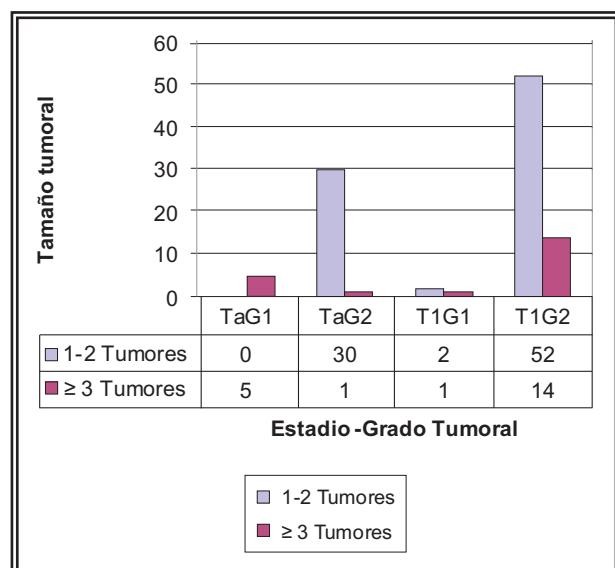


FIGURA 1. Tumores de medio riesgo: distribución según Estadio Tumoral (T) Grado (G) y Número de tumores.

Tamaño Tumoral

El tamaño medio de los tumores de riesgo intermedio (*n*: 105) fue de $15,19 \pm 8,09$ mm (2-50 mm).

Recidivas

Durante el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, se comprobó recidiva tumoral en 42 casos.

La distribución de los grupos de riesgo en relación a las características de las neoplasias recidivadas fue la siguiente: 3 recidivaron como Neoplasia Urotelial Papilar de Bajo Potencial Maligno (NUPBPM); 10 recidivaron como tumores TaG1 (5 presentando 1-2 tumores y otros 5 con ≥ 3 tumores); 1 recidivó como tumor TaG2; 12 casos se clasificaron como tumores T1G1 (11 de ellos presentaron 1-2 tumores y sólo uno mostró 3 o más tumores); 10 recidivaron como tumores T1G2 (7 mostraban 1-2 tumores y 3 de ellos presentaron ≥ 3 tumores en la recidiva); hubo 3 casos de tumores T1G3 todos presentando 1-2 tumores; recidivaron dos tumores clasificados como TIS y hubo un caso que recidivó como tumor vesical infiltrante clasificado como T2-4 (Fig. 2).

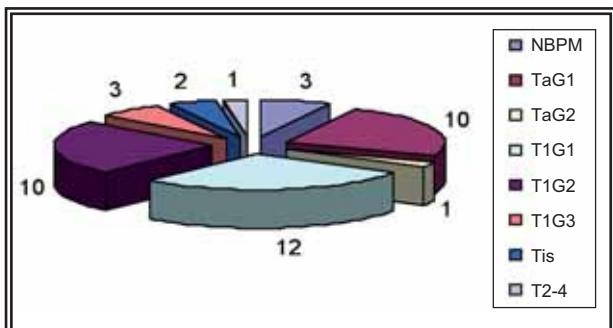


FIGURA 2. Distribución de las recidivas tumorales en pacientes de medio riesgo, según el estadio (T) y el grado (G) tumoral.

Del total de las recidivas tumorales, se encontró un TIS asociado al tumor recidivado en dos casos (uno asociado a una recidiva tumoral clasificada como T1G1 y el otro asociado a una recidiva tumoral T1G2), además de 2 TIS aislados ya comentados en el párrafo anterior.

Seguimiento

La media del tiempo de seguimiento fue de $22,70 \pm 8,15$ meses (3-37), con una mediana de 24 meses.

Tratamiento endovesical

Aunque de manera global se empleó MMC postoperatoria en 53 pacientes, analizamos a continuación su aplicación según el *Estadio tumoral* y el *Grado*:

- Tumores TaG1. Se empleó en 4 pacientes clasificados como de riesgo intermedio al ser tumores TaG1 múltiples), no utilizándose en 1 de ellos.

- Tumores TaG2. Se empleó en 21 pacientes (67,7% del total de estos tumores), dejando únicamente 10 pacientes sin tratar (32,3%).
- Tumores T1G1. Se utilizó en 1 caso (33,34% del total de estos tumores), no empleándose en 2 (66,66%).
- Tumores T1G2. Se aplicó en 27 pacientes (40,9% del total de estos tumores), no administrándose a 39 pacientes (59,1%) (Fig. 3).

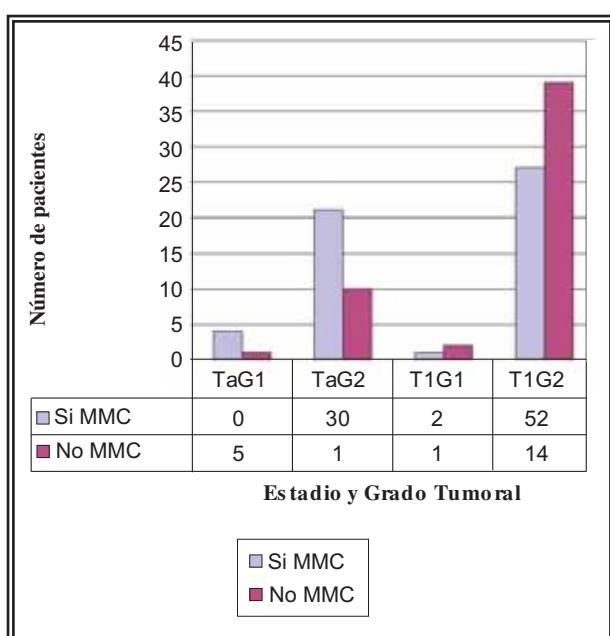


FIGURA 3. Distribución de MMC postoperatoria según el Estadio Tumoral (T) y Grado (G).

Toxicidad

Tan sólo existió 1 caso de mielosupresión en un paciente con un tumor de medio riesgo TaG2 único. Esta mielosupresión consistió en un descenso del recuento total de leucocitos que se demostró en el hemograma practicado a las 24 horas de administrarse MMC endovesical. En la analítica practicada a las 48 horas se comprobó un recuento de leucocitos y granulocitos en rangos de la normalidad.

Terapia de mantenimiento

Independientemente del grupo al que fueron asignados los pacientes para recibir o no terapia con MMC postoperatoria, si el estudio anatomo-patológico tras la RTU practicada clasificaba al paciente como de alto riesgo de progresión o medio-alto riesgo de recidiva, el paciente recibió profilaxis con BCG o MMC según el caso.

Estado actual

Al finalizar el seguimiento (media: $22,70 \pm 8,15$ meses; mediana: 24 meses) el estado actual fue: el 1,7% muertos por cáncer vesical, el 6,7% muertos por otra causa, el 1,7% vivos con cáncer vesical, el 88,3% libres de neoplasia y el 1,7% perdidos.

Recidivas

En total fueron 105 pacientes incluidos, habiéndose administrado MMC postoperatoria a 53 pacientes, no recibiéndola un total de 52 casos. De estos 53 pacientes que *si recibieron terapia endovesical*, 35 no recidivaron (66,0%), 18 lo hicieron como tumor superficial (34,0%) y ninguno como tumor vesical profundo. De los 52 pacientes que *no recibieron tratamiento postoperatorio inmediato*, no recurrieron 28 (53,8%), recidivaron como tumor superficial 23 (44,2%), y un caso (1,9%) recurrió como tumor vesical profundo.

Recidiva Tumoral según el Estadio y Grado

Estos pacientes de medio riesgo (n: 105) se distribuyeron en función de haber o no recibido MMC postoperatoria: 53 pacientes recibieron MMC y 52 no la recibieron.

Del total de pacientes que *recibieron MMC postoperatoria*, 18 recidivaron como tumor vesical superficial: 7 como tumor TaG1 (38,9%), 5 recidivaron como tumores T1G1 (27,8%), 2 como T1G2 (11,1%), otros 2 casos como T1G3 (11,1%) y finalmente 2 recidivaron como TIS (11,1%).

De los pacientes que *no recibieron MMC postoperatoria*, 23 recidivaron como tumor vesical superficial: 3 como NUPBPM (12,5%), 3 como tumor TaG1 (12,5%), 1 como tumor TaG2 (4,2%), 7 casos como tumor T1G1 (29,1%), 8 como tumor T1G2 (33,3%) y un 1 caso como T1G3 (4,2%). Existió 1 caso de recidiva como tumor vesical profundo T2-4 (4,2%) (Tabla 1).

Recidiva Tumoral y Número de Tumores

Hubo 16 pacientes pertenecientes al grupo de medio riesgo que si habían recibido MMC, pero que *recidivaron como tumor vesical superficial* (excluimos

dentro de este grupo a los 2 pacientes que recidivaron como TIS). Todos ellos presentaron en la recidiva menos de 3 tumores.

De los que no habían recibido MMC, hubo 24 pacientes que *recidivaron como tumor vesical superficial* (excluimos el único caso que recidivó como tumor músculo-invasor). El número de tumores en la recidiva de estos 24 pacientes se distribuyó de la manera siguiente: 19 (79,2%) presentaron 1-2 tumores en la recidiva y 5 (20,8%) mostraron 3 ó más tumores.

Tiempo libre de enfermedad

La media del tiempo libre de enfermedad fue de $19,1 \pm 9,3$ meses (3-37).

Del total de pacientes incluidos en el estudio (n: 105), se produjo progresión a tumor músculo invasor en 1 caso. Se trataba de un paciente que había sido diagnosticado previamente de una neoplasia T1G2 túnica (medio riesgo), tratada mediante RTU vesical y mitomicina C endovesical en pauta larga (6 instilaciones semanales y dosis posterior de mantenimiento). No encontramos diferencias significativas (p: 0,28) en el tiempo libre de enfermedad en los que se empleó MMC postoperatoria o tratamiento diferido (Fig. 4).

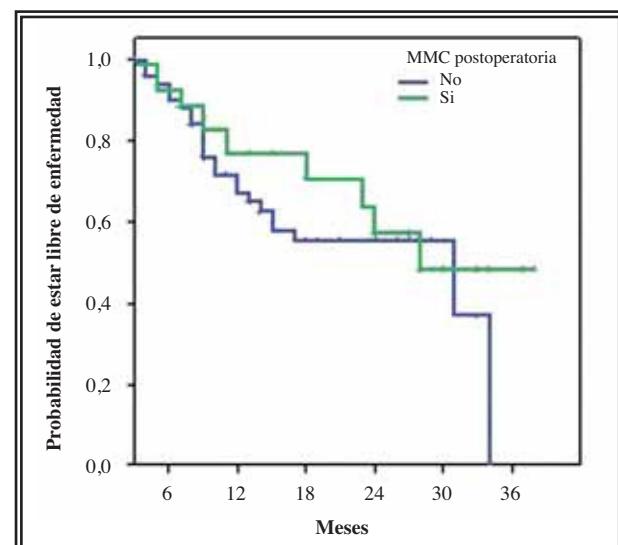


FIGURA 4. Tiempo libre de enfermedad según fueran tratados con MMC postoperatoria o tratamiento endovesical diferido.

Tabla 1. Análisis del Estadio y Grado tumoral en las recidivas, según hubiesen recibido o no MMC postoperatoria.

	NBPM n(%)	TaG1 n(%)	TaG2 n(%)	T1G1 n(%)	T1G2 n(%)	T1G3 n(%)	Tis n(%)	T2-4 n(%)	Total n(%)
Si MMC	-	7 (38,9)	-	5 (27,8)	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	-	18 (100)
No MMC	3 (12,5)	3 (12,5)	1 (4,2)	7 (29,1)	8 (33,3)	1 (4,2)		1 (4,2)	24 (100)

En cuanto al tiempo libre de enfermedad (Tabla 2), el 61,5% de los que recidivaron en el primer año, no habían sido tratados con MMC en el postoperatorio inmediato, y el 38,5% si la habían recibido. Estos dos grupos de pacientes, que habían o no recibido terapia endovesical temprana, se igualan a partir del primer año con cierto beneficio para aquellos que no habían sido tratados con MMC en el postoperatorio, probablemente por el efecto del tratamiento largo que se pautó en estos pacientes de manera diferida (MMC semanal durante 6 semanas y dosis posterior de mantenimiento durante un mínimo de 9 meses). Esta diferencia sería más patente todavía con mayor número de pacientes y seguimientos más prolongados.

Tabla 2. Tasa de recidivas, según se emplee o no MMC endovesical.

Recidiva	Tiempo libre		
	≤ 12 meses n(%)	> 12 meses n(%)	Total n(%)
Si MMC	10 (38,5)	8 (53,3)	18 (43,9)
No MMC	17 (61,5)	7 (46,7)	24 (57,1)

DISCUSIÓN

Aproximadamente un 70-85% de los carcinomas de células transicionales de vejiga no invaden la muscular propia siendo definidos actualmente como tumores vesicales no músculo-invasores^{3,4}. El tratamiento de la enfermedad en estas etapas iniciales es la resección transuretral (RTU) de la vejiga. Sin embargo, después de la RTU de un tumor vesical no músculo-invasor, entre el 40% y el 80% reaparecerán en 12 meses¹⁰ y aproximadamente el 50% a los 2 años, siendo el riesgo de progresión a tumor músculo-invasor después de 5 años del 5 al 30%¹¹.

Por esta razón se ha propuesto la administración de quimioterapia o inmunoterapia adyuvante después de RTU en un intento de reducir la recidiva y posiblemente prevenir la progresión.

La European Organisation for Research and Treatment of Cancer han proporcionado una Tablas de Riesgo que permiten calcular en un paciente con neoplasia no músculo-invasor el riesgo de recidiva y progresión después de la RTU. Para los tumores de medio riesgo, la probabilidad de recidiva a 1 y 5 años, respectivamente, era de 24-38% y 46-62%, y la probabilidad de progresión, respectivamente, era ≤ 1-5% y ≤ 1-17%⁹.

De manera global, y después de la RTU vesical de un carcinoma no músculo-invasor, se debería proponer a todo paciente una instilación inmediata con un agente quimioterápico, ya que podría reducir el riesgo de recidiva en cerca del 50% a los 2 años y más del 15% a los 5 años¹²⁻¹⁴. La tendencia más acertada es la de agrupar a los tumores vesicales superficiales en grupos de riesgo, en función del estadio y el grado, para permitir diferenciar comportamientos biológicos más o menos homogéneos y a su vez, aplicar tratamientos diferentes en cada grupo¹⁵. Al analizar el tiempo libre de enfermedad por grupos de riesgo, según recomiendan Millán et al.¹⁵, en los pacientes incluidos en el *grupo de medio riesgo* no se encontraron diferencias significativas ($p: 0,28$) al comparar la mitomicina C postoperatoria frente al tratamiento diferido (mitomicina C semanal más dosis de mantenimiento) durante el periodo de estudio. En este grupo de medio riesgo no ha podido evaluarse bien la influencia del tratamiento tradicional con instilaciones semanales de mitomicina C por el corto periodo de seguimiento y el número demasiado ajustado de casos. Sin embargo, parece desprenderse de los resultados de este trabajo, que la mitomicina C postoperatoria en estos pacientes es tan eficaz como la pauta tradicional, suponiendo un ahorro económico y social importante, además de disminuir la morbilidad de los sondajes repetidos que han de llevarse a cabo cuando nos decidimos por la administración de mitomicina C semanalmente. Quizás estas observaciones sean algo precipitadas, siendo necesarios estudios más profundos dedicados a este grupo de pacientes específicamente.

Como afirman las guías de la EAU del 2007 y el meta-análisis realizado por Sylvestre et al. en 2004¹², hemos encontrado que los pacientes de riesgo intermedio con múltiples tumores, se beneficiaron de una instilación postoperatoria inmediata de un quimioterápico. Si bien los resultados de nuestro estudio no fueron estadísticamente significativos para este grupo de medio riesgo, creemos que al aumentar el tamaño muestral se consigan estas diferencias significativas.

La disminución en la tasa de recidivas es más evidente en el primer año del empleo de mitomicina C postoperatoria en estos tumores medio riesgo. A partir de los 12 meses se encuentran pocas diferencias en cuanto a la tasa de recidivas, hallándose

incluso cierto beneficio del tratamiento tradicional con mitomicina C. Quizás el efecto de la mitomicina C es más duradero en estos últimos casos, al ser más prolongado el tratamiento y haber pasado ya la protección de la mitomicina C postoperatoria en cuanto a evitar la implantación de células tumorales.

El meta-análisis realizado por Sylvestre et al.¹² y el estudio de Bouffoux et al.¹⁴, muestran que una instilación intravesical inmediata de quimioterapia disminuye significativamente el riesgo de recidiva después de RTU en pacientes con tumores vesicales únicos o múltiples estadio Ta-T1. Estos pacientes con tumores únicos o múltiples tenían un riesgo de recidiva del 35,8 % y 65,2% respectivamente, lo cual también muestra que una única instilación es tratamiento insuficiente para pacientes con tumores múltiples, debiendo ser tratados estos casos con un curso adicional de 4 a 8 semanas de instilaciones vesicales. Estos estudios citados confirman nuestras observaciones. En los pacientes de medio riesgo que recidivan en el primer año, el 61,5% no habían sido tratados con mitomicina C en el postoperatorio y el 38,5% sí lo habían sido. A partir del primer año se igualan las diferencias, con cierto beneficio para los que no habían sido tratados con mitomicina C en el postoperatorio pero que fueron tratados con quimioterapia en pauta larga semanal y de mantenimiento posteriormente. Entre los agentes quimioterápicos, la mitomicina C y la epirubicina son los más frecuentemente utilizados. En el meta-análisis de Bohle et al. (16), 1328 pacientes con carcinoma transicional vesical no músculo-invasor fueron tratados con MMC adyuvante. Sin una clara separación de resultados para pacientes con tumores de alto o medio riesgo, el índice de recidiva total era de 46,4% después de una media de seguimiento de 26 meses.

Pawinski et al¹⁷ analizan varios ensayos que comparan el tratamiento adyuvante después de RTU o RTU sola, en pacientes con tumores Ta-T1 vesicales. Los 1629 pacientes eran randomizados para un tratamiento profiláctico adyuvante, con una media de seguimiento de 4,6 años para supervivencia libre de enfermedad, 5,5 años para invasión muscular, y 7,8 años para supervivencia. El tratamiento profiláctico adyuvante tuvo un 6% de descenso en el riesgo de recidiva comparado con el grupo de no tratamiento (47% versus 52,6%), y tenía un impacto favorable estadísticamente signifi-

cativo sobre el intervalo libre de enfermedad. Sin embargo, a largo plazo no hubo diferencias en términos de tiempo de invasión muscular, supervivencia o progresión.

Otro estudio importante y más reciente que apoya la conveniencia de administrar MMC intravesicalmente en el postoperatorio inmediato tras RTU de tumores vesicales superficiales de medio riesgo, es el realizado por Divrik et al. en 2006. Para este estudio, fueron randomizados prospectivamente 147 pacientes con diagnóstico reciente de tumor vesical T1 en 2 grupos. El primer grupo incluyó 74 pacientes sometidos a re-RTU (es decir, una segunda RTU vesical realizada entre las 2 a 6 semanas siguientes a la RTU inicial) y MMC intravesical adyuvante. El segundo grupo estuvo formado por 68 pacientes que recibieron MMC adyuvante tras la RTU inicial. Todos los pacientes recibieron la primera instilación de 40 mg de MMC dentro de las 24 horas de la operación. El tiempo medio de instilación tras la cirugía fue de 2 horas. Después de la primera instilación recibieron 40 mg de MMC semanalmente durante 7 semanas más. Se detectó tumor residual en 27 pacientes (33,8%) en el grupo re-RTU. Este tumor residual era detectado en 5,8%, 38,2% y 62,5% en tumores G1, G2 y G3 respectivamente en el grupo 1. El riesgo de tener tumor residual se correlacionaba directamente con el grado tumoral inicial ($p = 0,009$). El índice de supervivencia libre de recidiva era de 86,35%, 77,67% y 68,72% en el grupo 1, y 47,08%, 42,31% y 37,01% en el grupo 2, para el primer, segundo y tercer año respectivamente. La recidiva se observó en 19 de los 74 (25,68%) pacientes del grupo 1 y en 43 de los 68 (63,24%) pacientes del grupo 2. La progresión (definida como invasión muscular y/o presencia de CIS) fue observada en 3 de los 74 (4,05%) pacientes del grupo 1, comparado con 8 de los 68 (11,76%) pacientes del grupo 2 (rango logarítmico de 0,0974). Concluyen diciendo que los altos índices de recidiva en pacientes que no se sometieron a re-RTU era debida a los altos índices de tumor residual tras la RTU inicial. El significativamente corto periodo libre de recidiva en el grupo 2 también sugiere la presencia de tumor residual más que recidiva real. El beneficio de la re-RTU estaría especialmente indicado en tumores de alto grado. La administración de MMC no estaría indicada en caso de resección incompleta.

En 1983 el grupo genitourinario de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) realizó dos estudios paralelos, uno con mitomicina C y otro con doxorrubicina, con el fin de responder a dos cuestiones:

1) ¿cuál es el momento más idóneo para iniciar el tratamiento intravesical adyuvante?

2) ¿durante cuánto tiempo debería ser administrado el fármaco para proporcionar profilaxis después de la RTU completa de un tumor vesical superficial?. Todos los pacientes incluidos se sometieron inicialmente a resección completa de su tumor vesical, por tumor vesical papilar de células transicionales (único o múltiple, primario o recidivante), en estadio Ta o T1. Los pertenecientes al grupo de MMC, eran randomizados a recibir una instilación de 30 mg de manera temprana (el día de la resección) o diferida (entre 7 y 15 días después de la RTU). Posteriormente, la instilación se repetía cada 4 semanas y después mensualmente durante 5 meses más (un total de 9 instilaciones). Después de estos 6 meses los pacientes eran randomizados a continuar con terapia de mantenimiento (1 mensual durante 6 meses) o no. Los pacientes incluidos en el grupo de doxorrubicina eran randomizados para recibir una instilación de 50 mg de manera precoz (el día de la resección), o diferida (entre 7 y 15 días después de la RTU); el resto del protocolo era idéntico al de MMC. Fueron incluidos finalmente 834 pacientes entre los dos estudios, incluyendo 457 en el protocolo con MMC y 377 en el de doxorrubicina. Un total de 417 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento precoz y 417 diferido. Fueron 625 pacientes randomizados para un segundo tiempo, incluyendo 305 para mantenimiento y 314 sin mantenimiento. De los 834 pacientes no se pudo recoger el seguimiento en cuanto a recidiva de 82. Por tanto, el tiempo de la primera recidiva, los índices de recidiva y la invasión tumoral se basaron en 752 pacientes. El análisis global mostró que el intervalo libre de enfermedad y el índice de recidiva no se influenciaban por el tiempo de la primera instilación. Sin embargo, cuando se analizaba este tiempo de la primera instilación de manera separada en cada protocolo, los resultados eran diferentes, siendo los índices de recidiva ligeramente superiores con el tratamiento diferido (principalmente en tumores de

buen pronóstico). Al analizar la duración del tratamiento de modo separado para cada protocolo, la terapia de mantenimiento no mostró ningún beneficio comparada con la terapia sin mantenimiento. Cuando ambos ensayos se combinaron, el análisis de los resultados indicó que los pacientes que recibían tratamiento temprano (con o sin mantenimiento) y aquellos que recibían tratamiento diferido con mantenimiento, tenían menos recidiva que aquellos que recibían tratamiento diferido sin mantenimiento ($p=0,001$). Estos hallazgos indican que cuando se considera quimioterapia adyuvante intravesical, si se elige tratamiento precoz no es necesario prolongarlo con terapia de mantenimiento, pero si la primera instilación no se lleva acabo dentro de las primeras 24 horas de la RTU, es preferible aplicar un régimen de tratamiento con mantenimiento a largo plazo¹⁴.

Nosotros hemos empleado la MMC en las 6 horas tras la RTU, y creemos que alargar el tiempo de su empleo a 24 horas de la resección ayudaría a incluir a más pacientes que quizás presenten hematuria en el postoperatorio inmediato, pero que disminuiría esta tras lavado continuo, pudiéndose beneficiar de su utilización. El ampliar esta franja de horas tras la resección parece que no disminuiría el efecto de la MMC para evitar la implantación de células tumorales en la mucosa vesical^{4,19}.

Como se recoge en las Guías Europeas del 2007, el tiempo de la instilación es crucial. En los estudios que emplean Mitomicina C en el postoperatorio inmediato, la instilación era administrada dentro de las 24 horas post-RTU: Bouffioux et al. el día de la resección¹⁴, Tolley et al. en las 24 horas tras la RTU¹³, Pawinski et al. en las 24 horas tras la RTU¹⁷, Solsona et al. en las 6 horas posteriores a la resección¹⁹, Silvestre et al. en las 24 horas posteriores a la RTU¹² y Divrik et al. también en las 24 horas tras la RTU¹⁸. Kaasinen et al.²⁰ expresan que si la primera instilación no era administrada dentro de las 24 horas, el riesgo de recidiva se duplicaba.

Quizás adolece este estudio de un escaso tamaño muestral en relación con otras publicaciones ya referidas, provocando que muchos resultados obtenidos carezcan de significación estadística. Los de *medio riesgo* suponen un grupo de tumores amplio y heterogéneo, que requieren una mejor clasificación, quizás ayudada por la nueva gradación de

consenso (OMS/ISUP 2003) y probablemente mediante el empleo de técnicas moleculares y genéticas. Hay que tener en cuenta que no presentan el mismo riesgo de recidiva y progresión un tumor T1G1 único, que un T1G2 amplio y multifocal. No hemos encontrado diferencias significativas en este grupo de tumores, siendo igual de eficaz la Mitomicina postoperatoria que la pauta tradicional o diferida, quizás debido a cierto sesgo por el número de casos. En la bibliografía comentada al respecto, para este grupo de medio riesgo debe añadirse a la Mitomicina postoperatoria la Mitomicina diferida. Con una mejor clasificación puede haber probablemente subgrupos que se parezcan más a los de bajo riesgo y que únicamente requieran Mitomicina postoperatoria en dosis única, y otro de peor evolución que precisen ambos o incluso BCG. Ya que no es un tema resuelto, nuestros resultados en este grupo de medio riesgo son criticables, siendo necesarios probablemente mayor número de casos y mayor tiempo de seguimiento.

Independientemente que los pacientes recibiesen o no terapia endovesical con MMC, se produjeron recidivas tumorales durante el seguimiento. Al analizar el estadio y grado de estas recidivas en pacientes pertenecientes al *grupo de medio riesgo*, es en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento postoperatorio inmediato donde se concentra la mayor parte de recidivas tumorales que invaden la lámina propia (T1), proporcionando de este modo un efecto protector de invasión tumoral precisamente en pacientes de medio riesgo. Esta afirmación no la hemos encontrado en la revisión de la literatura al respecto.

Aunque no todas las publicaciones referidas con anterioridad han confirmado la seguridad de mitomicina C administrada de manera temprana, nosotros concluimos y confirmamos la seguridad de su empleo en nuestro estudio, pues únicamente constatamos un caso de mielosupresión asintomática y afebril, que revirtió de manera espontánea en el control analítico realizado a las 48 horas. En el estudio realizado por Mostafid et al.²¹ para evaluar la viabilidad y seguridad de la administración inmediata de 40 mg de mitomicina C intravesical tras la realización de RTU de tumor vesical no músculo-invasor, demostró efectos adversos únicamente en 2 casos (1%), apoyando de este modo la seguridad en su empleo.

CONCLUSIONES

En cuanto a los pacientes con tumores no músculo-invasivos de riesgo intermedio, diversos estudios sugieren que una instilación intravesical inmediata de un quimioterápico disminuye el riesgo de recidiva después de la RTU vesical, si bien, una única instilación podría ser tratamiento insuficiente en pacientes con tumores múltiples de medio riesgo. En este estudio hemos pretendido conocer la efectividad de la quimioterapia precoz respecto al tratamiento diferido en los tumores de medio riesgo, no logrando demostrar diferencias significativas al comparar la mitomicina C postoperatoria frente a las instilaciones diferidas tradicionales.

Podemos, sin embargo, confirmar la seguridad de la mitomicina C administrada de manera temprana, constatando un solo caso de mielosupresión como efecto secundario en nuestro estudio.

REFERENCIAS

- Angulo JC, Sánchez M, Domínguez P, López JI, Flores N, Pontes EJ et al. La predicción de pronóstico en pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria. Arch Esp Urol 1996;49 (4):374-384.
- Miller RN. The emotional problems of patients with bladder cancer. Cancer Res 1977; 37: 2789-2791.
- Brausi MA. New insights in the management of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2007; 6 (14): 787-788.
- Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Solsona E et al. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive). European Association of Urology Guidelines 2007: 1-17.
- Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol 1991; 67: 32-36.
- Soloway MS, Martino CC. Prophylaxis of bladder tumor implantation: Intravesical and systematic chemotherapy. Urology. 1976; 7:29-34.
- Lamm DL. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer (Review). Urol Clin North Am. 1992;19: 573-580.
- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol. 1983;130:1083-1086.
- Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49:466-477.
- Lum BL, Toti FM. Adjuvant intravesical pharmacotherapy for superficial bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1991;83:682-694.
- Pfister C, Chautard D, Devonec M, Perrin P, Chopin D, Rischmann P et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. J Urol. 2003;169(3):921-924.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published-results of randomised clinical trials. J Urol. 2004;171:2186-2190.

13. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol.* 1996 Apr;155(4): 233-1238.
14. Bouffoux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of two European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):934-941.
15. Millán-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 2000;164:680-684.
16. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90-95.
17. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffoux C, Van Der Meijden AP, Parmar MKB et al. A combined analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomised clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta T1 bladder cancer. *J Urol.* 1996;156:1934-1941.
18. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin. A prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5): 1641-1644.
19. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J Urol.* 1999;161:1120-1123.
20. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P et al. FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2002;42:167-174.
21. Mostafid AH, Rajkumar RGN, Stewart AB, Singh R. Immediate administration of intravesical mitomycin C after tumour resection for superficial bladder cancer. *BJU International* 2006; 97:509-512.

Correspondencia autor: Dr. A. Jalón Monzón
Servicio de Urología-I.

Hospital Universitario Central de Asturias
Celestino Villamil, s/n - 33006 Oviedo (Asturias)

Tel.: 985 108 004

E-mail autor: ajalonm@hotmail.com

Información artículo: Original - Cáncer vesical

Trabajo recibido: marzo 2008

Trabajo aceptado: mayo 2008