

RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES VESICALES SUPERFICIALES DE ALTO GRADO (T1G3) MEDIANTE RESECCIÓN TRANSURETRAL

A. PÁEZ BORDA, M. LUJÁN GALÁN, J.M. GÓMEZ DE VICENTE,
A. MORENO SANTURINO, F. ABATE, A. BERENGUER SÁNCHEZ

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Tumores vesicales. Vigilancia. Recidiva. Factores pronósticos.

KEY WORDS:

Bladder neoplasms. Surveillance. Prognosis. Recurrence.

Actas Urol Esp. 25 (3): 187-192, 2001

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar los resultados del tratamiento de los tumores vesicales superficiales (TVS) primarios en estadio T1G3 mediante RTU como monoterapia.

METODOLOGÍA: Treinta y dos pacientes con TVS primarios estadio T1G3 fueron incluidos en un programa de vigilancia. Para este estudio se analizaron los factores clínicos para la progresión. Acto seguido, se establecieron las proyecciones de la supervivencia libre de enfermedad y libre de progresión.

RESULTADOS: Cinco individuos (15,6%) resultaron perdidos en su seguimiento. Veintitrés (85%) sufrieron recidivas de carácter superficial. En cuatro pacientes (14,8%) la enfermedad progresó a infiltración muscular o se diseminó. No fue posible identificar factores de riesgo independientes para la progresión. La mediana de tiempo a la recidiva fue de 8 meses. La proyección del riesgo de recidivar a los 79 meses fue del 84,9%. La mediana de tiempo a la progresión todavía no se ha alcanzado. La proyección del riesgo de progresar a los 79 meses de seguimiento se situó en el 46,3%.

CONCLUSIONES: Bajo el esquema de tratamiento descrito, la mayoría de los tumores recidivan, y lo hacen con gran frecuencia. Sin embargo, las proyecciones de progresión a medio plazo permiten considerar la vigilancia como una alternativa a otros tratamientos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To examine the results of monotherapy with TUR in the treatment of primary T1G3 transitional cell carcinoma (TCC).

METHODOLOGY: Thirty-two patients with primary TCC of the bladder were allocated into a surveillance program. Risk factors for progression to muscle-invasive disease were determined. Immediately, projections of disease-free and progression-free survival were calculated.

RESULTS: Five patients (15,6%) were lost in follow-up. Twenty-three (85%) had superficial recurrences. Four patients (14,8%) progressed to muscle-invasive or metastatic disease. No independent risk-factors for progression were disclosed. Median disease-free survival was 8 months. Projection of the risk of recurrence at 79 months was 84,9%. Median time to progression has not been reached yet. Projection of progression at 79 months was 46,3%.

CONCLUSIONS: The above mentioned treatment schedule is associated with very high recurrence rates. In addition, recurrences are very frequent. Nevertheless, in the medium run, projections of progression suggest that surveillance can be an alternative to other treatments in the management of T1G3 TCC of the bladder.

Las evidencias sugieren que la quimioterapia tópica no previene la progresión de los tumores vesicales superficiales (TVS)¹⁻³. Si bien hay razones para creer que la inmunoterapia con BCG sí es eficaz^{4,5}, existen argumentos bien fundamentados en el sentido contrario^{3,6-8}. En tanto se acumulan evidencias en una u otra dirección, y teniendo en cuenta la toxicidad de la BCG, deben definirse con claridad los grupos de pacientes más expuestos a progresar. Adicionalmente, y dado el modesto impacto de la cistectomía sobre la supervivencia una vez que tiene lugar la progresión a enfermedad infiltrante, resulta imperativo identificar los casos más expuestos⁹.

Este estudio analiza los resultados del tratamiento de los TVS estadio T1G3 mediante monoterapia con RTU, como medio de identificar factores predisponentes para la progresión a enfermedad músculo-infiltrante (o diseminación).

MATERIAL Y MÉTODOS

Treinta y dos pacientes con CCT primarios en estadio T1G3 fueron incluidos en un programa de vigilancia tras la RTU inicial. La Tabla I recoge las principales características de los pacientes y sus tumores. Durante el primer año, los controles se

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE SUS TUMORES. ENTRE PARENTESIS, TANTO POR CIENTO

Pacientes evaluables (seguimiento ≥ 3 meses)		32
Edad media al diagnóstico		65 años
Sexo	Varones	28 (87,5)
	Mujeres	4 (12,5)
Número de tumores	Único	22 (68,7)
	Múltiple	9 (28,2)
	ND	1 (3,1)
Tamaño del tumor	< 2 cm	2 (6,2)
	≥ 2 cm	29 (90,7)
	ND	1 (3,1)
Utilización de terapia adyuvante	Nunca	24 (75)
	Quimio o inmunoterapia	8 (25)

ND: no disponible

llevaron a cabo cada tres meses mediante cistoscopia y citología urinaria, alternas con ecografía y citología. El esquema fue idéntico durante el segundo año, aunque con periodicidad semestral. A partir del tercer año, el seguimiento se llevó a cabo con carácter anual y por medio de ecografía y citología. Las recidivas fueron resecaadas. Ocho individuos (25%) recibieron tratamiento (mitomicina C, 30 mg semanales durante 4 semanas y durante 11 meses más, o BCG, 54 mg semanales durante 6 semanas) por recidivas como T1G3 (4 casos), o por la aparición de carcinoma in situ en su seguimiento (4 casos).

Para identificar factores predisponentes a la progresión, se exploraron las relaciones entre las características de los pacientes y sus tumores, y la progresión. Como comprobación bivalente, se llevó a cabo un análisis multivariante por medio de un modelo de regresión logística utilizando una estrategia de eliminación *hacia atrás*. En cada paso, se eliminó la variable con el valor de P más elevado. El modelo máximo incluyó la edad, el sexo, la utilización de inmuno o quimioterapia endovesical, el tamaño y el número de tumores. Las proyecciones de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de progresión, se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier. Para todas las comparaciones estadísticas se utilizó un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 26 meses. Cinco pacientes (15,6%) resultaron perdidos. De los 27 restantes, veintitrés (85%) sufrieron recidivas de carácter superficial. La mediana de tiempo a la recidiva fue de 8 meses. La tasa de recurrencia anual alcanzó 0,93 (IC 95%, 0,53-1,33). En cuatro pacientes (4/27, 14/8%) la enfermedad progresó a infiltración muscular o se diseminó. La mediana de tiempo a la progresión todavía no se ha alcanzado. En el análisis univariante, la edad media de los pacientes que sufrieron progresión (78 años) fue superior ($p = 0,025$) a la de aquellos que no lo hicieron (63 años). El resto de los factores no se asoció con la progresión. La relación de la edad con la progresión no pudo confirmarse en el análisis multivariante. La proyección del riesgo de recidivar a los 79 meses fue del 84,9%. La proyección del riesgo de mantenerse

libre de progresión a los 79 meses de seguimiento, se situó en el 53,7%. Las Tablas II y III recogen los principales resultados del estudio. La Tabla IV recoge los datos fundamentales en relación a la supervivencia libre de progresión estimada mediante el método de Kaplan-Meier. Las Figuras 1 y 2 representan gráficamente la SLE y la supervivencia libre de progresión, respectivamente.

Para examinar el efecto de las pérdidas, se asumió que *todos* los sujetos perdidos sufrieron progresión. Los resultados del análisis tras esa asunción no fueron significativamente diferentes de los obtenidos excluyendo las pérdidas.

TABLA II

PRINCIPALES RESULTADOS. LA TASA DE RECURRENCIA ANUAL ES EL PRODUCTO DE DIVIDIR EL NÚMERO DE RECIDIVAS POR EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO, Y MULTIPLICAR POR 12

Seguimiento (mediana)	26 meses
Tasa de recurrencia anual	0,93
Recidivas (%)	85
Progresiones (%)	14,8

TABLA III

ANÁLISIS DE LOS VÍNCULOS ENTRE LAS VARIABLES A ESTUDIO Y LA PROGRESIÓN. EN NINGUNO DE LOS CASOS LAS DIFERENCIAS ADQUIRIERON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Progresión (entre paréntesis, tanto por ciento de progresiones)		Probabilidad de que la diferencia no obedezca al azar
Sexo		0,16
Varones	2/23 (8,6)	
Mujeres	2/4 (50)	
Número de tumores		0,75
Único	2/18 (11,1)	
Múltiple	2/9 (22,2)	
Tamaño del tumor		0,69
< 2 cm	2/4 (50)	
≥ 2 cm	3/23 (13)	
Utilización de terapia adyuvante		0,7
Nunca	3/19 (15,7)	
Quimio o inmunoterapia	1/8 (12,5)	

DISCUSIÓN

Afortunadamente, la mayor parte de los tumores vesicales debutan como TVS. También por fortuna, la proporción de tumores invasores del corion y de alto grado de desdiferenciación (en otras palabras, T1G3) es baja. No obstante, y dada la variabilidad en la interpretación de esos rasgos^{10,11} la proporción de T1G3 puede ser muy diferente. En este Servicio, representan el 10,8% de todos los TVS primarios y, aunque en nuestra experiencia los tumores con esas características no representan el *máximo riesgo* -su comportamiento biológico no difiere sustancialmente del que exhiben el resto de TVS en estadio T1-¹², si son objeto de un seguimiento estrecho. Dos factores, adicionalmente, condicionan la estrategia de este Servicio frente a los TVS T1G3: de una parte, la limitada efectividad de quimio e inmunoterapia endovesicales en la prevención de la progresión a enfermedad músculo-infiltrante, y, de otra, la toxicidad de la BCG en nuestras manos. El efecto de la terapia endovesical (quimio e inmunoterapia) sobre las recidivas de los TVS parece evidente: cualquier agente modifica la incidencia de recidivas cuando se compara con la simple observación³. Sin embargo, su efecto sobre la progresión -entendiendo como tal el desarrollo de enfermedad músculo-infiltrante o la diseminación a distancia- no está completamente demostrado, en particular a largo plazo⁵. Existen, además, estudios que demuestran la equivalencia de algunas drogas (como la mitomicina C) y la BCG^{6,7}.

La presente experiencia confirma los resultados de otros autores^{13,14}, y subraya las escasas diferencias -en términos de proyecciones de progresión a medio plazo- entre la utilización de terapia adyuvante y la simple observación^{9,15-21}. En relación al análisis de los factores de riesgo para la progresión, este estudio no permitió identificar rasgos predisponentes. La heterogeneidad del comportamiento de los TVS -incluidos los T1G3- es tal, que resulta imposible anticipar los casos más expuestos. ¿Qué hacer, en consecuencia, ante el TVS con alto riesgo de progresión? En primer lugar, recordar que el número de recidivas y la tasa de recurrencia, aunque parezca paradójico, no están asociados con la progresión o aparición de metástasis, ni con la mortalidad por cáncer^{22,23}; considerando que todavía está por demos-

TABLA IV

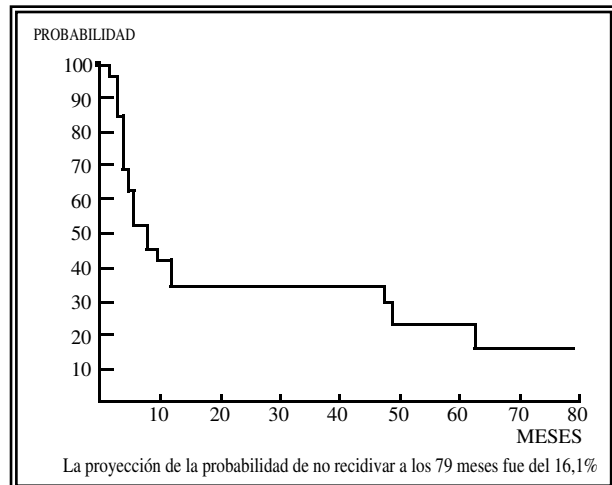
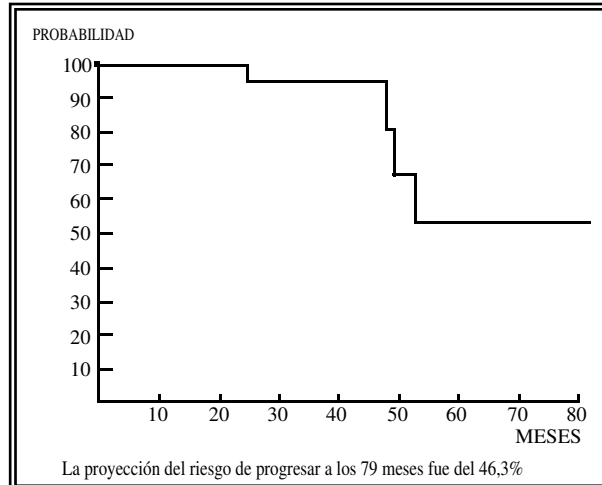
LA RAZÓN DE PREDOMINIO LO ES EN REFERENCIA AL VALOR CATEGORIZADO COMO INFERIOR (SEXO FEMENINO, NÚMERO ÚNICO DE TUMORES, TAMAÑO PEQUEÑO Y NO UTILIZACIÓN DE TERAPIA ENDO-VESICAL). EN NINGUNO DE LOS CASOS LA RAZÓN DE PREDOMINIO PUDO SER TENIDA EN CONSIDERACIÓN (EN TODAS LAS CAUSAS ATRIBUIBLES, EL IC 95% DE LAS OBSERVACIONES INCLUYE EL 1)

Causa atribuible		Mediana (meses)	Supervivencia libre de progresión a 4 años*	Razón de predominio (IC para el 95%)
Sexo	Varones	49	50 ± 0,35	0,12 (0,01-1,43)
	Mujeres	NA	74,2 ± 0,17	
Número de tumores	Único	NA	75 ± 0,21	1,26 (0,17-9,03)
	Múltiple	NA	57,1 ± 0,24	
Tamaño de los tumores	Pequeño (< 2 cm)	NA	77,7 ± 0,15	0,1 (0,006-1,8)
	Grande (≥ 2cm)	NA	NC	
Utilización de terapia endovesical	Nunca	NA	73,3 ± 0,17	0,86 (0,088-8,40)
	Quimio o inmunoterapia	NA	50 ± 0,35	

NA: no alcanzada todavía

NC: no calculable por escaso número de individuos en esa categoría

*Los valores son tasas de supervivencia libre de progresión ± error estándar

**FIGURA 1. Supervivencia libre de enfermedad.****FIGURA 2. Supervivencia libre de progresión. Proyección a 79 meses.**

trar que quimio o inmunoterapia modifiquen la progresión o la supervivencia, su utilización sólo debe incidir en la recurrencia. Acto seguido, conviene tener presente que la persecución e identificación a ultranza de la progresión -con toda la logística que representa-, probablemente no alargue la vida del paciente aunque existen opiniones encontradas al respecto^{9,22,23}; la cistectomía diferida -en el momento de la progresión- tiene

muchas posibilidades de no ser eficaz en términos de supervivencia. Cabe plantearse, finalmente, la cistectomía precoz. Desde el punto de vista oncológico representa la alternativa más resolutive: elimina el órgano, poniendo fin a los síntomas y al seguimiento local, y permite un estadiaje exacto²⁴. Sin embargo, una estrategia de esas características representa un exceso para la mayoría de los pacientes.

En la actualidad, y a falta de factores de riesgo para la progresión, todos los pacientes con TVS en estadio T1 (G1, G2 y G3) diagnosticados en este Servicio se incorporan al programa de seguimiento ya descrito. Todas las recidivas son nuevamente resecaadas: en caso de persistencia del estadio (con independencia del grado), los pacientes son incluidos en un programa de profilaxis con mitomicina C a dosis estándar (y RTU de las recidivas posteriores hasta la progresión). En el momento presente, no se contempla la inmunoterapia ni la cistectomía precoz. Hasta la fecha, las progresiones han sido tratadas mediante cistectomía.

CONCLUSIONES

Este estudio no pudo identificar pacientes particularmente expuestos a la progresión. Bajo el esquema de tratamiento descrito, la mayoría de los tumores recidivaron, y lo hicieron con gran frecuencia. Sin embargo, las proyecciones de progresión a medio plazo permiten considerar la vigilancia como una alternativa a otros tratamientos.

REFERENCIAS

- PAWINSKI A, SYLVESTER R, KURTH KH, BOUFFIOUX C, VAN DER MEIJDEN A, PARMAR MKB, BIJNENS I for the members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer: A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 1996; **156**: 1.934-1.941.
- KURTH K, TUNN U, AY R et al., and members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group: Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; **158**: 378-384.
- SMITH JA: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). *J Urol* 1999; **162**: 1.697-1.701.
- HERR HW, SCHWALB DM, ZHANG ZF et al.: Intravesical BCG therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; **13** (6): 1.404-1.408.
- HERR HW: Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 2000; **163** (1): 60-61.
- KREGE S, GIANI G, MEYER R, OTTO T, RÜBBEN H: A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: TURBT only vs TURBT plus mitomycin C vs TURBT plus BCG. *J Urol* 1996; **156** (3): 962-966.
- WITJES JA, CARIS CTM, MUNGAN NA, DEBRUYNE FMJ, WITJES WPJ: Results of a randomized phase III trial of sequential combination of intravesical therapy with mitomycin-C and BCG vs mitomycin-C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998; **160**: 1.668-1672.
- LUNDHOLM C, NORLEN BJ, EKMAN P et al.: A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of MMC and BCG in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1996; **156**: 372-376.
- HERR HW: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997; **80** (5): 762-765.
- OOMS EC, ANDERSON WA, ALONS CL, BOON ME, VELDHUIZEN RW: Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Path* 1983; **14**: 140-143.
- HERR HW, LAUDONE VP, WHITMORE WF Jr: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. *J Urol* 1987; **138**: 1.363-1.368.
- PÁEZ A, LUJÁN M, LLANES L, BERENGUER A: Resultados a medio plazo de un programa de vigilancia en los tumores vesicales superficiales. *Arch Esp de Urol* 1999; **52**: 229-235.
- HAUKAAS S, DAEHLIN L, MAARTMANN-MOE H, ULVIK NM: The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single institutional experience. *BJU Intl* 1999; **83**: 957-963.
- ZUNGRI E, MARTÍNEZ L, DA SILVA EA, PESQUEIRA D, DE LA FUENTE BUCETA A, PEREIRO B: T1 GIII bladder cancer. Management with transurethral resection only. *Eur Urol* 1999; **36** (5): 380-384.
- THANOS A, KARASSANTES T, DAVILLAS E, SOTIRIOU V, DAVILLAS N: Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk superficial bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1994; **28** (4): 365-368.
- HURLE R, LOSA A, MANZETTI A, LEMBO A: Intravesical bacille Calmette-Guerin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urology* 1999; **54** (2): 258-263.
- BANIEL J, GRAUSS D, ENGELSTEIN D, SELLA A: Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1998; **52** (5): 785-789.
- COOKSON MS, SAROSDY MF: Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1992; **148**: 797-801.
- PANSADORO V, EMILIOZZI P, DEFIDIO L et al.: Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results. *J Urol* 1995; **154** (6): 2.054-2.058.

20. ZHANG GK, UKE ET, SHARER WC et al.: Reassessment of conservative management for stage T1NoMo transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1996; **155**: 1.907-1.909.
 21. LEBRET T, GAUDEZ F, HERVE JM, BARRE P, LUGAGNE PM, BOTTO H: Low-dose BCG instillations in the treatment of stage T1 grade 3 bladder tumours: recurrence, progression and success. *Eur Urol* 1998; **34 (1)**: 67-72.
 22. THOMPSON RA, CAMPBELL EW, KRAMER HC et al.: Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; **149**: 1.010-1.011.
 23. HROUDA D, OGDEN C, MORRIS SB, WANNEDÉYA N, FISHER C, WOODHOUSE CRJ: Multiple frequent recurrences in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: is survival compromised by a conservative management strategy? *Br J Urol* 1997; **79**: 726-730.
 24. FREEMAN JA, ESRIG D, STEIN JP et al.: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995; **76**: 833-839.
 25. MILLÁN RODRÍGUEZ F, CHECHILE TONIOLO G, SALVADR 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.
-

Dr. A. Páez Borda
Servicio de Urología
Hosp. Univ. de Getafe
Ctra. Toledo km. 12,500
28905 Getafe (Madrid)

(Trabajo recibido el 15 Noviembre 2000)