



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
CALIDAD ASISTENCIAL

Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL BREVE

Efectividad de un programa de instilación de quimioterapia precoz en pacientes con cáncer de vejiga



P. Beardo Villar^{a,*}, A.B. Pérez Pérez^b, M.J. Castro Dorantes^c,
S.J. Jiménez Delgado^d, P. Alamillos Ortega^d y R. Gavira Moreno^e

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Urología, Hospital de Jerez, Cádiz, España

^d Unidad de Gestión Clínica de Medicina Preventiva, Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz, Cádiz, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz, Cádiz, España

Recibido el 14 de febrero de 2015; aceptado el 10 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 23 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Adherencia al
tratamiento;
Mitomicina C
intravesical precoz;
Cáncer vesical no
músculo infiltrante

Resumen

Objetivo: Determinar la efectividad de un programa de tratamiento con quimioterapia precoz para pacientes con cáncer vesical no músculo infiltrante antes y después de un plan de formación y comunicación dirigido a los profesionales que intervienen en el mismo.

Método: Estudio longitudinal prospectivo, no experimental, de una cohorte de 349 pacientes con diagnóstico endoscópico de tumor vesical no músculo infiltrante en el AGS norte de Cádiz, entre 2010 y 2013, subsidiarios de tratamiento con mitomicina C posoperatoria.

Resultados: La tasa media de pacientes incluidos en el programa fue del 53,9%. Esta tasa aumentó un 79,3% a los 3 años. La reducción absoluta del riesgo de recidiva para los pacientes que recibieron QTP fue del 18,1% (IC 95%: 8,8-27,4, $p < 0,001$), y el número de pacientes necesario a tratar de 5,5 (IC 95%: 3,6-11,3, $p < 0,001$).

Conclusiones: Un programa de quimioterapia precoz postoperatoria que contemple un plan de evaluación y difusión de resultados ha conseguido un adecuado nivel de adherencia entre los profesionales, obteniendo el impacto esperado en la disminución de la recidiva precoz del cáncer de vejiga no músculo infiltrante.

© 2015 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beardo.pastora@gmail.com (P. Beardo Villar).

KEYWORDS

Treatment adherence;
Early single instillation mitomycin C;
Non-muscle invasive bladder cancer

Effectiveness of a program of early instillation single chemotherapy in patients with bladder cancer

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of early intravesical chemotherapy intervention for patients with non-muscle invasive bladder cancer, before and after a training and inter-professional communication plan.

Method: Non-experimental prospective longitudinal study of a cohort of 349 patients with endoscopic diagnosis of a non-muscle invasive bladder tumour in Northern Area Health Management of Cadiz between 2010 and 2013 and amenable to postoperative treatment with mitomycin C.

Results: The mean rate of patients included in the program was 53.9%. The inclusion rate rose by 79.3% at 3 years. The absolute risk reduction of recurrence for patients receiving treatment is 18.1% (95% CI; 8.81% - 27.48%, $p < .001$), and the number of patients needed to treat was 5.5 (95% CI; 3.6 - 11.3, $p < .001$).

Conclusions: A program of early postoperative chemotherapy that includes a plan for evaluation and dissemination of results has achieved a good level of adherence among professionals, obtaining the expected impact on the reduction of early recurrence of non-muscle invasive bladder cancer.

© 2015 SECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de vejiga es uno de los tumores sólidos que más gasto sanitario provoca¹, debido principalmente a la alta tasa de recurrencia del tumor vesical urotelial no músculo infiltrante (NMI), aquel confinado al urotelio [pTa] o a la lámina propia [pT1], que puede llegar hasta el 80%². Uno de los mecanismos implicados en la recidiva precoz de estos tumores son los implantes en el urotelio de las células tumorales durante o inmediatamente después de la resección transuretral (RTU) del tumor³. Así, un metaanálisis de 13 estudios en 2.548 pacientes demostró una disminución absoluta del riesgo de recidiva tumoral del 12% (IC 95%: 6-18%, $p < 0,001$) con la instilación de quimioterapia (mitomicina C o epirrubicina) dentro de las primeras 24 h después de la RTU. Según estos estudios, el número de pacientes a tratar para evitar una recidiva es de 9 (IC 95%: 6-17)⁴. Sin embargo, a pesar de la efectividad demostrada de este tratamiento, que además supone una disminución de los costes y una mejora en la calidad de vida de estos pacientes⁵, existe una escasa adherencia de los profesionales a su utilización⁶. El objetivo de este estudio es evaluar si la formación y comunicación entre los profesionales supone una herramienta útil para mejorar la efectividad de este tratamiento.

Método

Estudio longitudinal prospectivo no experimental unicéntrico en 349 pacientes del Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz, intervenidos de tumor vesical NMI subsidiarios de tratamiento con quimioterapia postoperatoria (QTP), de los cuales se incluyeron en el programa el 53,9% (188 pacientes) y el tratamiento se administró al 47% (164 pacientes). El 5,8% (22 pacientes) no recibió la QTP por contraindicaciones contempladas en el protocolo (5 sospechas de perforación,

16 hematurias postoperatorias y un caso de fiebre postoperatoria) y el 0,5% (2 pacientes) por ingreso en otra unidad diferente a urología.

El programa se implementó en 2010 y se evaluó anualmente durante 4 años con el objetivo de analizar la efectividad de un programa de administración de mitomicina C intravesical dentro de las primeras 6 h tras la cirugía mediante RTU del tumor vesical NMI.

Los puntos principales del programa fueron:

1. Acuerdo de colaboración entre las unidades implicadas (urología, farmacia, medicina preventiva, unidad de prevención de riesgos laborales y dirección de enfermería).
2. Diseño del protocolo de administración de QTP según la mejor evidencia científica disponible. Los puntos principales del protocolo son:
 - 2.1 Identificación del paciente subsidiario de QTP en el momento de inclusión en el registro de demanda quirúrgica para RTU de tumor vesical.
 - 2.2 Prescripción del tratamiento tras la RTU según los hallazgos durante la cirugía.
 - 2.3 Evaluación de la idoneidad de la administración del tratamiento en la unidad de hospitalización en función del grado de hematuria postoperatoria.
 - 2.4 Registro de la administración de la QTP en la historia clínica digital.
3. Formación específica acreditada para el personal implicado, que incluyó medidas de autoprotección para el profesional responsable de la administración del fármaco.
4. Análisis anual de resultados.
 - 4.1 Indicadores de proceso: tasa anual de pacientes subsidiarios de QTP incluidos en el programa, incidencia de accidentes laborales relacionados con la administración del tratamiento, incidencia de

Tabla 1 Evolución anual del porcentaje de pacientes incluidos en el programa de administración intravesical de mitomicina posresección transuretral de próstata

	Incluido en el programa		No incluido en el programa
	Tratado, n (%)	No tratado, n (%)	
2010	4 (4,9)	3 (3,6)	75 (91,5)
2011	26 (31,7)	1 (1,2)	55 (67,1)
2012	65 (68,4)	9 (9,5)	21 (22,1)
2013	69 (76,7)	10 (11,1)	11 (12,2)

hematuria postoperatoria que pueda relacionarse con una inadecuada indicación o administración del tratamiento.

- 4.2 Indicadores de resultado: análisis comparativo anual de la tasa de recidiva tumoral en el grupo con y sin QTp.
- 5. Plan anual de comunicación con difusión de resultados a los profesionales implicados en el programa, y nueva formación específica para los profesionales que lo solicitan.

Para la evaluación del impacto global del programa se calculó la reducción absoluta del riesgo de recidiva tumoral y el tiempo libre de recidiva tumoral en el grupo con y sin QTp.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron el tratamiento complementario intravesical adicional (entre las 4 y 8 semanas después de la cirugía) adecuado a su riesgo de recidiva y progresión con quimioterapia o inmunoterapia², y firmaron el consentimiento informado específico.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como números absolutos y porcentajes. Para el análisis comparativo de la recidiva tumoral se realizó la prueba de Chi al cuadrado de McNemar, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), y se calculó la reducción absoluta del riesgo para los pacientes tratados y el número necesario a tratar (NNT). Se empleó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y log rank test para el cálculo comparativo del tiempo libre de recidiva en ambas cohortes.

Resultados

Se observó un incremento anual significativo ($p < 0,0001$) de pacientes incluidos en el protocolo de tratamiento con QTp durante los 3 primeros años de la implementación del programa. El incremento global de tratamiento fue del 71,8% ($p < 0,001$), y en la intención de tratar del 79,3% ($p < 0,001$) (tabla 1). Se objetivó una diferencia estadísticamente significativa de la tasa de recidiva global en el grupo tratado y sin tratar ($p < 0,05$) (fig. 1).

En el primer año de implementación del programa se comunicó un accidente laboral desde la implementación del programa, secundario a la ausencia de las correctas medidas

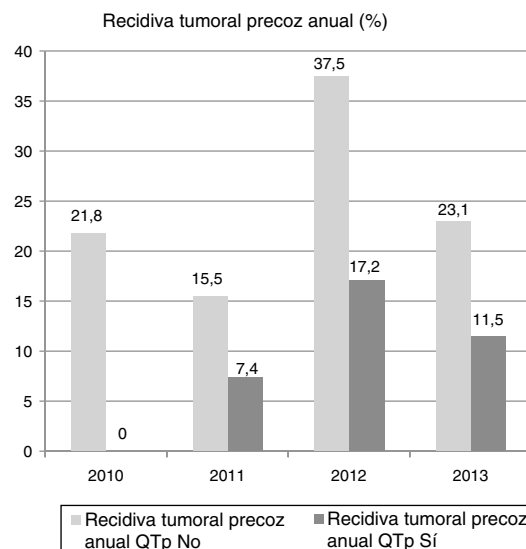


Figura 1 Tasa anual de recidiva tumoral precoz en el grupo con y sin quimioterapia postoperatoria (QTp).

de autoprotección. No existieron más accidentes laborales registrados durante el periodo analizado en este estudio.

La incidencia global de hematuria postoperatoria fue mayor en el grupo sin QTp (14,8%) que en el grupo con QTp (6,4%), estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para la hematuria grado 3-4 (fig. 2).

En el seguimiento hubo 35 pérdidas (10,2%), 21 en el grupo no tratado y 14 en el grupo tratado. La tasa de incidencia de recidiva tumoral en el grupo no expuesto fue del 34,1% (56 de 164 pacientes) frente al 16% (24 de 150 pacientes) en el grupo que recibió QTp, siendo la reducción absoluta del riesgo de recidiva para los pacientes que recibieron QTp del 18,15% (IC 95%; 8,8-27,4%, $p < 0,001$), y el NNT de 5,5 (IC 95%; 3,6-11,3; $p < 0,001$). Con un seguimiento medio global de $27,7 \pm 0,7$ meses, el tiempo libre de recidiva fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento con una instilación postoperatoria de quimioterapia que en el

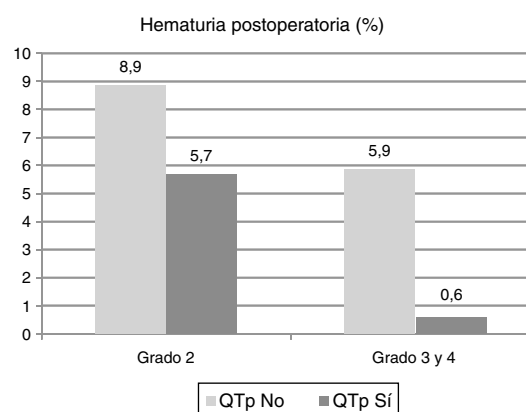


Figura 2 Incidencia de hematuria postoperatoria en el grupo con y sin tratamiento con quimioterapia postoperatoria (QTp). Se observan diferencias estadísticamente significativas para la hematuria grado 3 y 4 ($p < 0,05$); sin diferencias estadísticas en la hematuria grado 2 ($p > 0,05$).

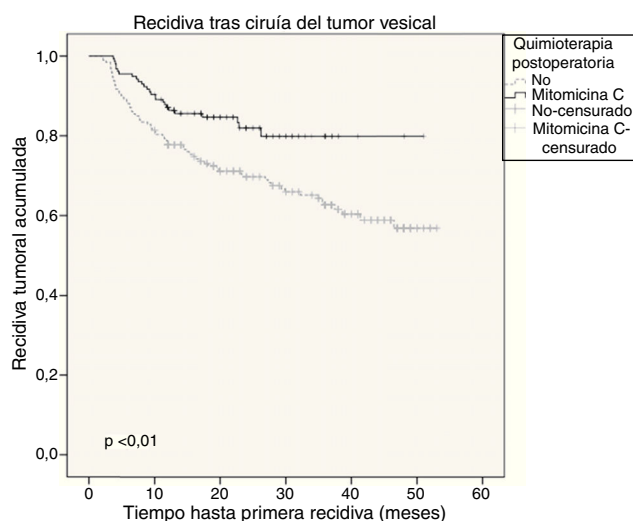


Figura 3 Tiempo hasta primera recidiva tumoral en el grupo tratado con quimioterapia (mitomicina C) post-RTU y en el grupo sin tratamiento.

grupo al que no se le administró (43,5 meses [IC 95%: 40,7-46,3 meses] frente a 38,5 meses [IC 95%: 35,4-41,6 meses] $p < 0,05$) (fig. 3).

Discusión

A pesar del claro beneficio del tratamiento con QTP en el cáncer de vejiga NMI, el grado de adherencia a esta recomendación es mejorable. En un estudio americano solo el 63% de los profesionales utilizan este tratamiento⁵, y en un reciente estudio multicéntrico español el 59% de los pacientes solo reciben tratamiento con RTU⁷. Algunas de las razones de esta no-adherencia son las dificultades de coordinación entre el personal de quirófano, farmacia y la unidad postoperatoria, así como la necesidad de la realización de un cuidado extra postoperatorio por parte del personal de enfermería⁸. Igual que en otros estudios consideramos fundamental la colaboración interprofesional^{9,10} para la implementación de tratamientos específicos como este, con un plan de trazabilidad que incluya a cada uno de los profesionales implicados¹¹.

La implementación de un tratamiento no resulta garantía de éxito en la adherencia de los profesionales, pero la evaluación continua y el *feedback* en las intervenciones en salud se han señalado como elementos clave en la obtención de resultados¹². En nuestro estudio el importante incremento (71,8%) de los pacientes que se benefician del tratamiento a los 3 años de su implementación, demuestra la importancia de estos elementos en la mejora de la adherencia de los profesionales al tratamiento con QTP en el cáncer de vejiga NMI, y con ello la consecución de resultados en salud para estos pacientes. Por otro lado, el hecho de que es un tratamiento seguro tanto para profesionales como para pacientes, tal y como refieren otros estudios^{13,14}, es otro factor que contribuye a que los profesionales mejoren su adherencia al tratamiento.

En cuanto al mayor impacto del tratamiento en nuestra serie respecto al metaanálisis publicado⁴, puede explicarse porque los 13 estudios que este incluye son muy

heterogéneos, tanto en la quimioterapia utilizada, la dosis o el intervalo de tiempo entre la RTU y la administración.

Como limitaciones al estudio cabe señalar que el diseño prospectivo supone un sesgo de selección a la hora de evaluar el impacto del tratamiento debido a la pérdida durante el seguimiento. Por otro lado, los casos no realizan un seguimiento ciego, ya que este estudio trata de la evaluación de la práctica asistencial en condiciones reales, si bien consideramos que se minimiza este sesgo de información con el seguimiento endoscópico estandarizado de todos los pacientes del estudio.

Como conclusión, consideramos que un programa de quimioterapia precoz post-RTU en el que se realice una evaluación y difusión de los resultados obtenidos favorece que se consiga un adecuado nivel de adherencia entre los profesionales, lo cual facilita obtener los resultados esperados en la disminución de la recidiva del cáncer de vejiga NMI.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A todo el personal de enfermería de la Unidad de Hospitalización de Urología del Hospital de Jerez, por su colaboración en el desarrollo de este programa.

Bibliografía

1. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: A comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:1315-30.
2. 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;49:466-75.
3. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol*. 1983;130:1083-6.
4. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: An updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*. 2013;64:421-30.
5. Feifer A, Xie X, Brophy JM, Segal R, Kassouf W. Contemporary cost analysis of single instillation of mitomycin after transurethral resection of bladder tumor in a universal health care system. *Urology*. 2010;76:652-6.
6. Nielsen ME, Smith AB, Pruthi RS, Guzzo TJ, Amiel G, Shore N, et al. Reported use of intravesical therapy for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): Results from the Bladder Cancer Advocacy Network (BCAN) survey. *BJU Int*. 2012;110:967-72.
7. Schmidt S, Francés A, Lorente Garin JA, Juanpere N, Lloreta Trull J, Bonfill X, et al. Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: One-year results

- of a multicentre prospective cohort study. *Urol Oncol*. 2015;33:19e7–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.09.012>.
8. Cookson MS, Chang SS, Oefelein MG, Gallagher JR, Schwartz B, Heap K. National practice patterns for immediate postoperative instillation of chemotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2012;187:1571–6.
 9. Lemieux-Charles L, McGuire WL. What do we know about health care team effectiveness? A review of the literature. *Med Care Rev*. 2006;63:263–300.
 10. Fennell ML, Das IP, Clauser S, Petrelli N, Salner A. The organization of multidisciplinary care teams: Modeling internal and external influences on cancer care quality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010:72–80.
 11. Benizri F, Balladur E, Darse J, Guérin J, Boudy V, Echard M, et al. Quality insurance system establishment in the management of home-based chemotherapy: Example of hospital at home «Assistance publique-Hôpitaux de Paris». *Bull Cancer*. 2010;97:1073–85.
 12. Ivers NM, Grimshaw JM, Jamtvedt G, Flottorp S, O'Brien MA, French SD, et al. Growing literature, stagnant science? Systematic review, meta-regression and cumulative analysis of audit and feedback interventions in health care. *J Gen Intern Med*. 2014;29:1534–41.
 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;155:1233–8.
 14. De Nunzio C, Carbone A, Albisinni S, Alpi G, Cantiani A, Liberti M, et al. Long-term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: prospective, single-centre randomised trial. *World J Urol*. 2011;29:517–21.