



Profilaxis con la aplicación de epirrubicina de la recurrencia y progresión del cáncer superficial de vejiga

Adolfo Gerardo De Alba Mayans, ** Luis Carlos Sánchez Martínez*

RESUMEN

Objetivos: Demostrar que el esquema que incluye dosis inmediata (24-48 horas) después de la resección transuretral de tumor (RTUV) disminuye la tasa de recurrencia y progresión tumoral, comparado con la dosis mediata post RTUV, lo que permite así disminuir los efectos colaterales y terminar los esquemas en el mayor número de pacientes. Dentro de los objetivos específicos se encuentra identificar el grupo etáreo en el que se presenta la mayor incidencia de cáncer vesical de bajo grado en la población del Hospital, analizar los tipos de recidiva que se presentan más comúnmente e identificar los efectos adversos más comunes y sus características. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, en el cual se incluyeron los pacientes con cáncer vesical superficial (Ta, T1) captados en el UMAE Especialidades "La Raza", con diagnóstico histopatológico confirmatorio, con o sin resección previa, no habiendo recibido quimioterapia ni radioterapia previamente. Se excluyeron los pacientes con Cáncer invasor, historia de otras neoplasias, infección de vías urinarias refractaria y se eliminaron los pacientes que no toleraron el medicamento intravesical más de 90 minutos o presentaron reacciones adversas severas (hematuria o disuria). Se distribuyeron en forma aleatoria para la aplicación del esquema inmediato acortado de epirrubicina contra el esquema tradicional mediato de seis dosis semanales y seis mensuales. **Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes con cáncer vesical superficial los cuales se distribuyeron en forma aleatoria para aplicación de epirrubicina: Esquema inmediato vs. mediato. Se eliminaron tres pacientes por no tolerar el medicamento, hematuria incoercible y disuria severa. Se excluyeron dos pacientes por Cáncer avanzado y quimioterapia previa. Se aplicó el esquema inmediato a ocho pacientes y a seis el mediato; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos etáreos, ni el estadio del tumor; tampoco en los efectos secundarios; la intolerancia al tratamiento se presentó en 12.5% de los pacientes del esquema inmediato y 33% del mediato. La recidiva temprana sólo se presentó en 12.5% del grupo inmediato y en 33% del mediato (χ^2 de 0.346 con $p < 0.05$). El diagnóstico se realizó por medio de cistoscopia. **Conclusiones:** Se modificó el esquema para la aplicación de la epirrubicina a las primeras 24 a 48 horas posteriores a la RTUV; los resultados obtenidos nos permiten corroborar que el índice de recidiva temprana (tres a seis meses) es menor con el esquema inmediato que con el mediato, además de permitir una mejor tolerancia hasta el término del protocolo. Las reacciones secundarias son únicamente locales y pueden ser manejadas con sintomáticos, no presentándose ninguna alteración hematológica característica de la quimioterapia sistémica.

Palabras clave: Cáncer vesical superficial, epirrubicina, esquema inmediato y mediato, recidiva.

ABSTRACT

Objetives: To demonstrate that the immediate dose scheme (24-48 h) after the TURB (Transurethral Resection of the Bladder) diminishes the rate of recurrence and tumor progression, compared with the mediate dose post TURB; thus allowing to diminish the collateral effects and to finish the schemes in the greater number of patients. Within the specific objectives one is to identify the group of age; which has the greater incidence of superficial bladder cancer in our Hospital, to analyze the most common types of recurrence and to identify the more common adverse effects and their characteristics. **Material and methods:** Prospective longitudinal study in which the patients with superficial bladder cancer (Ta, T1) seeing in the UMAE Especialidades "La Raza" are included; with confirming histopathology diagnosis, with or without previous TURB; having not received chemotherapy nor radiotherapy previously. The patients with invading cancer are excluded, also patients with history of other neoplasias, refractory urinary infection and the patients who did not tolerate the intravesical

** Médico Residente de 5o. año. * Médico adscrito del Servicio de Urología.

Departamento de Urología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza". México, D.F.

Dirección para correspondencia: Dr. Adolfo Gerardo De Alba Mayans
Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Hospital Centro Médico Nacional "La Raza". Ciudad de México, México. Tel.: 5397-4898 md_Adolfo@yahoo.com

epirubicine for more than 90 minutes or presented severe adverse reactions (hematuria or dysuria). Patients were distributed in random fashion for the application of the immediate epirubicine scheme or the mediate (traditional) scheme of 6 weekly doses and 6 monthly. **Results:** 16 patients with superficial bladder cancer were included and distributed in random form for application of epirubicine: Immediate scheme versus mediate. 3 patients were eliminated because they could not tolerate the medicine, severe hematuria or dysuria. 2 patients were excluded: One because of advanced cancer and the other because the application of chemotherapy. The immediate scheme was applied to 8 patients and the mediate to 6; there were not significant differences between the age's groups, or the stage of the tumor; neither in the secondary effects; the intolerance to the treatment appeared in 12.5% of the patients of the immediate scheme and 33% of mediate. The early recurrence appeared in 12.5% of the immediate group and 33% of the mediate one (χ^2 of 0,346 with $p < 0.05$). The diagnosis was made by means of cystoscopy. **Conclusions:** The scheme for the application of the epirubicine in the first 24 to 48 hours after the TURB was modified; the obtained results allowed us to corroborate that the index of early recurrence (3 to 6 months) is smaller with the immediate scheme versus the mediate one; and allows a better tolerance until the term of the protocol. The secondary reactions are solely local and can be handled with symptomatic; not appearing any hematology alteration characteristic of the systemic chemotherapy.

Key words: Superficial bladder cancer, epirubicine, immediate and mediate scheme, recurrent bladder cancer.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer vesical tuvo una incidencia de 53,200 nuevos casos en el 2000 en Estados Unidos de América, con una proporción de 2.5 a 1 hombre/mujer, en el hombre es la cuarta neoplasia después del carcinoma prostático.^{1,2}

Existen varios factores los cuales favorecen el desarrollo de cáncer de células transicionales como: edulcorantes, tabaquismo, nitritos, tinturas, analgésicos (fenacetina), infecciones, cálculos intravesicales, agentes inmunosupresores, radioterapia pélvica y alteraciones genéticas.^{3,4}

Carcinoma *in situ*

El carcinoma *in situ* se presenta en 25% de los pacientes con tumores superficiales de alto grado y de 40 a 83% progresa a invasión muscular. El carcinoma *in situ* se presenta en 20 a 75% de los tumores invasores de alto grado. De los tumores vesicales, 90% son de células transicionales.²

GRADO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

Grado 0. Lesión papilar con núcleo fibrovascular cubierto de mucosa normal, no excede de siete capas celulares.

Grado 1. Tumor bien diferenciado, el cual tiene un núcleo fibrovascular engrosado y recubierto por urotelio engrosado con más de siete capas celulares, con mínima anaplasia y pleomorfismo.

Grado 2. Lesión moderadamente diferenciada, tiene un núcleo fibrovascular muy engrosado con alteraciones en maduración celular y polaridad, hay alteraciones en el radio núcleo citoplasma y nucléolos prominentes.

Grado 3. Pobremente diferenciado, tiene células que no presentan ninguna maduración.⁵

La clasificación de la OMS se determina en 1998 y se divide en: *Bajo grado*, el cual incluye el grado 1 y 2 de la clasificación previa y *alto grado* que incluye el grado 3.

El cáncer vesical tiene ciertas características que son factores pronósticos para su recurrencia: Grado de diferen-

ciación celular, tamaño del tumor, apariencia papilar, alteraciones genéticas y multicentricidad.⁴

El manejo del carcinoma de células transicionales de vejiga inicia con la resección transuretral (RTU) que sirve para estadificación y tratamiento. De los tumores identificados, 70 a 85% son superficiales, pero tienen un índice de recurrencia muy alto después de un año de la RTU; 50 a 75% para los tumores de bajo riesgo y más de 75% para los de alto riesgo, con una progresión de 2-5% y de 30-50%, respectivamente.^{4,6}

La accesibilidad a la mucosa vesical para la aplicación de tratamiento tópico permite y justifica la utilización de la inmunoterapia y quimioterapia intravesical para el cáncer de vejiga.⁴

Los factores más importantes usados para predecir el resultado de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de carcinoma de vejiga, son el estadio del tumor, el grado de diferenciación del tumor, la multiplicidad y el tamaño del tumor.⁴

La quimioterapia adyuvante intravesical y la inmunoterapia se utilizan para reducir la recurrencia tumoral, prolongar el tiempo de la recurrencia, así como la progresión a la invasión muscular. La quimioterapia intravesical fue introducida en la práctica clínica desde hace más de 30 años como terapia adyuvante a la RTU.⁷

La epirubicina es un antibiótico antracíclico, similar a la doxorubicina, de la cual se diferencia por la epimerización del hidroxilo en posición 4. Su mecanismo de acción se manifiesta principalmente por inhibición del proceso bioquímico de la duplicación del ADN y su ruptura. Cuando ésta se aplica por vía intravenosa las reacciones adversas que se pueden presentar son cardiotoxicidad, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, leucopenia, trombocitopenia, anemia e hiperuricemia.⁸

La aplicación de un agente intravesical, como la epirubicina, tiene efecto antitumoral menor a la doxorubicina, pero con menor incidencia de reacciones adversas y toxicidad al corazón y otros órganos.⁵

La epirubicina se caracteriza porque raramente presenta efectos tóxicos sistémicos, esto debido a que su absor-

ción transurotelial es mínima y las reacciones secundarias pueden ser síntomas irritativos y hematuria.^{4,7}

Se han realizado estudios en los cuales se incrementaba la dosis de epirrubicina al doble, 2 mg/mL sin mejoría en el tiempo de recurrencia.⁷

En estudios llevados a cabo en Egipto por Ali-El-Deim, demostraron que la epirrubicina aplicada en las primeras 24 a 48 horas post RTU y ocho dosis semanales, posteriormente completando con dosis mensuales a un año, presentaban recidiva inicial a los 16 meses promedio y los que habían sido manejado solamente con RTU la presentaban a los seis meses.⁸

En otros estudios se observó que el porcentaje de recurrencia de las tumoraciones vesicales era significativamente menor en los pacientes tratados con epirrubicina que en los pacientes de grupo control, sin la misma.^{7,9}

Hirofumi y cols. reportaron que la instilación de epirrubicina por tiempo prolongado disminuye el índice de recurrencia en relación con la aplicación única o discontinua; en el grupo que recibió 19 dosis la recidiva fue de 14.8% a tres años en tanto que el grupo que recibió nueve dosis presentó recidiva de 36.1% en el mismo periodo de tiempo.¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivos

Objetivo general

Demostrar que el esquema que incluye dosis inmediata (24-48 horas) después de la RTUV y cuatro dosis semanales y cuatro mensuales disminuye la tasa de recurrencia y progresión tumoral; comparado con la dosis mediata post RTUV y su esquema completo seis dosis semanales y seis mensuales, permitiendo así disminuir el número de dosis y sus efectos colaterales, lo que facilita tener esquemas completos en el mayor número de pacientes con una optimización de recursos.

Objetivos específicos

1. Identificar la edad y sexo en que se presenta el mayor número de casos de cáncer vesical de bajo grado, y el patrón de recurrencia posterior a la utilización de dosis repetidas de epirrubicina; dosis inmediata vs. mediata.
2. Identificar el tiempo libre de recurrencia de cáncer superficial de vejiga con aplicación de esquemas de epirrubicina.
3. Identificar si la recurrencia se presenta como una tumoración única o múltiple.
4. Determinar si la recurrencia tumoral se diagnostica más tempranamente por cistoscopia o citología urinaria.
5. Identificar los efectos adversos y su frecuencia con la aplicación de dosis de epirrubicina inmediatamente después de la resección transuretral del cáncer superficial de vejiga.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo y comparativo, de tipo clínico, cuasiexperimental. En el periodo del 1 de noviembre del 2004 al 15 de junio de 2005, en el que se incluyeron todos los pacientes con cáncer superficial de vejiga captados en la consulta externa de Urología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" que cumplieron con los criterios de inclusión.

Programa de trabajo

A todos los pacientes se les realizó previo a su inclusión en el protocolo, historia clínica completa, examen físico completo, determinación de exámenes de laboratorio tales como biometría hemática completa (BH), tiempos de coagulación (TP y TTP), plaquetas, química sanguínea (QS), pruebas de función hepática (PFH), electrolitos séricos (ES), examen general de orina (EGO), urocultivo (UC), citologías urinarias (mínimo tres), cistoscopia descriptiva de la lesión; en los casos que ameriten TAC y radiografía de tórax.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en forma aleatoria.

Al grupo 1, se le aplicaron 50 mg de epirrubicina diluido en 50 cc de solución salina estéril a las 24-48 horas después de la resección transuretral del cáncer superficial de vejiga tres dosis semanales más y cuatro mensuales. El grupo 2 recibió 50 mg de epirrubicina diluido en 50 cc de solución salina estéril a los 7-14 días de la RTUV y cinco dosis semanales más y seis mensuales.

El medicamento se aplicó a través de una sonda Foley transuretral y no se les retiró de la cavidad vesical hasta dos horas después de la aplicación.

El seguimiento de los pacientes fue por la consulta externa, cada tres meses con toma de BH, QS, PFH completas, ES, TP y TTP, EGO, UC, citologías urinarias (3) y cistoscopia.

Al detectarse recurrencia de la tumoración se recabaron los datos de los pacientes y se da por terminado el estudio para continuar el tratamiento correspondiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos con: estadística descriptiva y χ^2 .

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 16 pacientes con cáncer vesical superficial de nuevo diagnóstico a quienes se les distribuyó en forma aleatoria dentro de los dos grupos del estudio, en el periodo de noviembre 2004 a junio 2005. Del total de pacientes se excluyeron tres pacientes masculinos: uno por no tolerar el medicamento más de 90 minutos, el segundo por hematuria incoercible, la cual ameritó revisión endoscópica y el último por disuria severa.

Los dos grupos contaban con cáncer de semejante estadio clínico y las características de las dos poblaciones no muestran diferencias significativas, siendo el promedio de

Cuadro I. Características de la población y estadio tumoral de los pacientes del estudio.

Esquema inmediato			Esquema mediato		
Edad	Sexo	Estadio	Edad	Sexo	Estadio
60	F	CCT ASH II, superficial pT1	79	M	CCT ASH II pT1
63	F	CA mixto: transicional y epidermoide. Alto grado. Moderadamente diferenciado. R	61	M	CCT ASH II superficial pT1, R, NT, nefroureterectomía
74	M	CCT ASH III, Superficial pT1, NT	63	M	CCT ASH II, pT1.
67	M	CCT ASH II, Superficial pT1	64	M	CCT ASH II, diferenciado, pT1
66	M	CCT ASH III, Superficial pT1	56	M	CCT ASH II, diferenciado, pT1, NT
79	M	CCT ASH II, Superficial pT1	67	M	CCT ASH II, pT1, R
58	M	CCT ASH II, Superficial pT1			
64	M	CCT ASH I, Superficial pT1			
Excluido 70	M	CCT invasor, T2b			
Excluido 50	M	Quimio previa			

NT = no tolero R = recidiva

Cuadro II. Reacciones secundarias más comunes en los dos esquemas de aplicación de epirrubicina. UMAE Especialidades "La Raza", periodo noviembre-junio 2005.

Hematuria esquema inmediato			Hematuria esquema mediato		
Leve	Moderada	Severa	Leve	Moderada	Severa
4	4	0	3	2	1
Disuria esquema inmediato			Disuria esquema mediato		
3	4	1	1	4	1
Contracciones vesicales esquema inmediato			Contracciones vesicales esquema mediato		
2 en 2 mensual			2 en 6a. semana	2 en 6a. semana	

edad de 65 y 66 años, respectivamente; los laboratoriales –biometría hemática, tiempos, electrolitos y pruebas de función hepática– no presentaron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los grupos.

Se excluyeron dos pacientes masculinos (11% del total): uno por presentar tumor profundo en el resultado histopatológico y el otro por haber recibido quimioterapia previa (*Cuadro I*).

Las reacciones secundarias más frecuentemente encontradas fueron: Disuria, hematuria y espasmos vesicales; dentro del grupo al cual se le aplicó el *esquema inmediato* se presentaron cuatro pacientes con hematuria leve, la cual inició entre la 3a. y 4a. aplicación semanal, cuatro pacientes con hematuria moderada iniciando entre la 2a. y 3a. dosis semanal. En el *esquema mediato* se presentaron tres pacientes con hematuria leve iniciando entre la 2a. y 4a. dosis semanal, dos moderada iniciando en la 2a. y 5a. dosis se-

manal y una hematuria severa en la segunda dosis mensual, la cual condicionó *eliminación* del protocolo (*Cuadro II, Figura 1*). El valor de χ^2 fue de 1.52 para un nivel de confianza de 0.05 (5.9) y 0.01 (9.21), por lo tanto no existió cambio en la intensidad de los síntomas con los distintos esquemas.

La disuria en el grupo con *aplicación inmediata* se presentó en forma leve en tres pacientes iniciando entre la 2a. y 3a. dosis semanal, cuatro casos de disuria moderada iniciando en la 1a. y 2a. dosis semanal y un paciente con disuria severa en la 2a. dosis mensual por lo cual se *eliminó* del protocolo. Esto con una tasa de 3.75 para disuria leve, 5 para moderada y 1.25 severa, contra 1.6 leve, 6.6 moderado y 1.6 severa. En el *esquema mediato* se presentaron seis casos de disuria: Uno con disuria leve en la 3a. dosis semanal, cuatro moderadas entre la 2a. y 3a. dosis semanal y un caso de disuria severa en la 2a. dosis

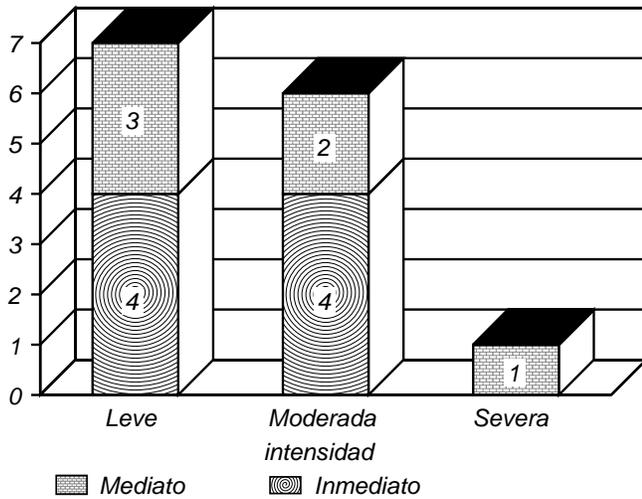


Figura 1. Efectos secundarios. Hematuria en pacientes en tratamiento con epirrubicina intravesical post RTUV. UMAE Especialidades "La Raza", periodo noviembre-junio 2005.

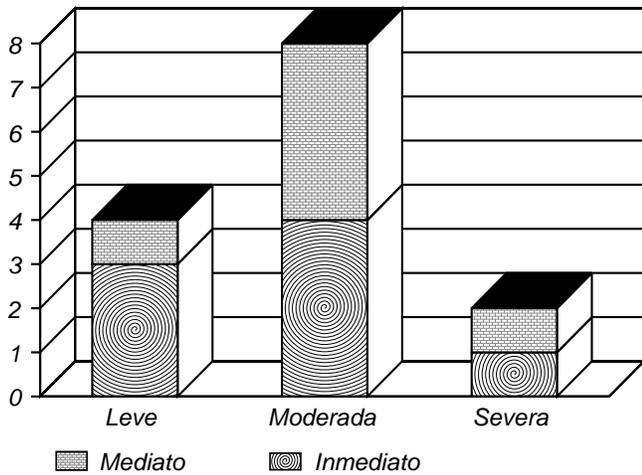


Figura 2. Efectos secundarios. Disuria en pacientes PO de RTUV y aplicación de epirrubicina intravesical. UMAE Especialidades "La Raza", periodo noviembre-junio 2005.

mensual condicionando *eliminación* del protocolo en la 3a. dosis mensual por no tolerar el medicamento en vejiga el tiempo necesario. (Cuadro II, Figura 2).

La prueba de χ^2 mostró relación directa entre los síntomas y la aplicación de la epirrubicina sin diferencia entre el esquema y la intensidad (0.023 con $p < 0.01$).

Los espasmos vesicales se presentaron en dos pacientes del grupo con *aplicación inmediata* en la 2a. dosis mensual y en cuatro pacientes del *grupo mediato* en la 6a. dosis semanal, coincidiendo en que en ambos grupos se presentó en la 6a. aplicación con un efecto acumulativo, lo cual dificultaba la retención del medicamento y la tolerancia al mismo (Cuadro II).

La recidiva temprana se diagnosticó en todos los casos por medio de cistoscopia, realizada en nuestro servicio,

encontrándose una recidiva a los tres meses en un paciente de los ocho (12.5%) de *esquema inmediato* documentándose como: Implante único de 4 mm en pared lateral derecha (sitio del primario); en tanto que el *esquema mediato* presentó dos recidivas en seis pacientes (33.33%), a los tres y cinco meses; la primera con implantes múltiples (tres totales) uno en trigono de 4 mm y dos en pared lateral derecha de 4 y 6 mm y el otro paciente presentó un solo implante en pared lateral izquierda de 5 mm (Figura 3). Lo anterior nos muestra un valor de χ^2 de 1.55 con una $p < 0.05$ (3.84) y 0.01 (6.63), un grado de libertad de 1, pero se disminuyen las recidivas de 1/3 a 1/8 de los casos y se incrementa en 50% la tolerancia hasta el término del tratamiento.

Las citologías urinarias no mostraron datos de recidiva temprana, ya que en todos los casos fueron inespecíficas, por infección o manipulación previa.

Por el tamaño de la muestra, es imposible determinar si el patrón de recidiva presentado en el esquema mediato es de peor pronóstico que el del esquema inmediato, ya que no se logra obtener valores estadísticos significativos ni diferencia entre el número y tamaño del implante.

DISCUSIÓN

Los estudios internacionales muestran que dosis elevadas de epirrubicina 2 mg/mL no presentaron disminución en el índice de recidiva tardía; en Egipto se demostró que las dosis tempranas de epirrubicina retrasaban la progresión de seis a 16 meses, pero no se concluía en porcentajes. En nuestro estudio logramos corroborar que las dosis inmediatas post RTUV disminuyen el porcentaje de recidiva temprana a tres y seis meses en 50% en relación con el esquema convencional, por lo tanto se

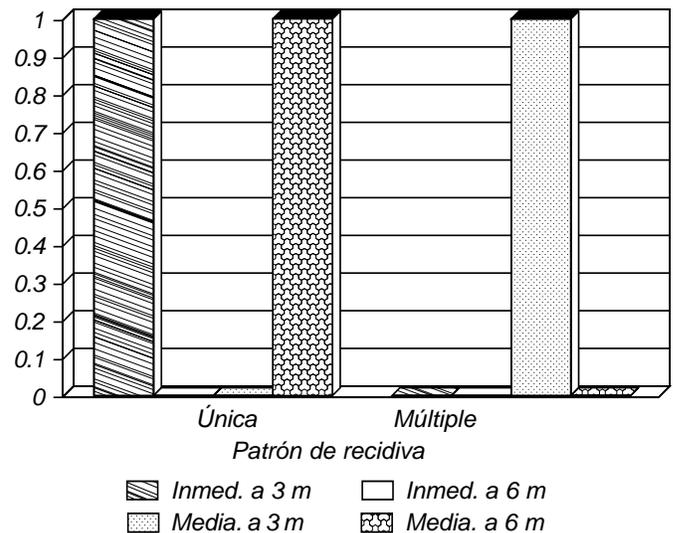


Figura 3. Patrón de recidiva dentro de los tres y seis meses en pacientes con aplicación de epirrubicina post RTUV en UMAE Especialidades "La Raza", periodo noviembre-junio 2005.

ofrece una mejoría significativa en cuanto a riesgo de recidiva.

Para determinar la progresión se debe realizar seguimiento por mayor tiempo.

CONCLUSIONES

Dentro de nuestro estudio sabemos que el cáncer vesical es quimiosensible y basándonos en los resultados conocidos con el esquema mediato, se modificó el mismo para aplicar el medicamento entre las primeras 24 a 48 horas posteriores a la RTUV, lo que permite que los efectos de la epirubicina sean aplicados sobre células tumorales libres post RTUV.

Los resultados obtenidos nos permiten corroborar que el esquema inmediato nos facilita obtener un menor porcentaje de recidiva temprana a los tres y seis meses en relación con el esquema mediato, además de permitir una mejor tolerancia hasta el término del protocolo y disminuir el consumo innecesario del medicamento.

El promedio de edad para la presentación del cáncer vesical superficial en nuestro estudio fue de 65 años.

Las reacciones secundarias son únicamente locales y pueden ser manejadas con sintomáticos; no presentándose ninguna alteración hematológica característica de la quimioterapia sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirofumi K, Kentaro K, et al. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003; 170: 433-7.
2. Fadi N, Brian S, et al. Contemporary management of superficial bladder cancer in the United States: A pattern of care analysis. *Urol*; 62(6): 1083-8.
3. Clifford Y, Scott M, et al. Urinary Bladder Cancer. *Clin Obst & Gyn* 2002; 45(3): 844-54.
4. Pashos C, Botteman M, et al. Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Cancer Pract* 2003; 10(6): 311-22.
5. AUA Annual Meeting. The Treatment of Bladder Cancer-Stage by Stage; 2000.
6. Kazuo G, Masashi N. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol*; 53(2): 308-14.
7. Masters JR, Popert R. Intravesical chemotherapy with epirubicin: A dose response study. 1999; 16(5): 1490-3.
8. Ali-El-Dein B, El-Baz M, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (Stages pTa and pT1): A randomized prospective study. *J Urol* 1997; 158(1): 68-73.
9. Ali-El-Dein, Nave A, et al. Sequential bacillus Calmette-Guerin an Epirubicin versus bacillus Calmette-Guerin alone for superficial bladder tumors: A randomized prospective study. 1999; 162(2): 339-42.