



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

TÍTULO DE LA TESIS

**DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA TERAPEÚTICA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL CON
MITOMICINA C EN LOS PACIENTES POSOPERADOS POR RESECCIÓN TRANSURETRAL VESICAL DE
CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

UROLOGÍA

PRESENTA

DR. JOSÉ LUIS MONTEERRUBIO VALENCIA

DIRECTORES

DR. ÉDGAR CÁRDENAS RODRÍGUEZ

MÉDICO NO FAMILIAR

DR. EDUARDO GÓMEZ CONDE

MÉDICO NO FAMILIAR



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Edgar Cárdenas Rodríguez y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: Descripción de la experiencia terapéutica de la quimioterapia intravesical con mitomicina c en los pacientes posoperados por resección transuretral vesical de cancer vesical superficial, del Doctor José Luis Monterrubio Valencia, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a Enero del 2015

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Edgar Cárdenas Rodríguez



Dr. Eduardo Gómez Conde

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por su coraje, valor y empeño para sacar adelante a sus hijos. Eres mi ejemplo.

A mi familia por el apoyo incondicional.

A mi amigo y maestro Édgar Cárdenas gracias a tu influencia estoy aquí.

RESUMEN

DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA TERAPEÚTICA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL CON MITOMICINA C EN LOS PACIENTES POSOPERADOS POR RESECCIÓN TRANSURETRAL VESICAL DE CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL.

Monterrubio, J.* Cárdenas, E. Gómez, E.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho".
IMSS- Puebla; Departamento de Urología.
*Correspondencia: joseluis_monterrubio@hotmail.com

JUSTIFICACIÓN: En México no se ha determinado el beneficio de la quimioterapia intravesical solo con el agente Mitomicina C en pacientes con cáncer vesical superficial, por tal motivo se describirá en el presente estudio.

OBJETIVO: Describir la experiencia terapéutica de la quimioterapia intravesical con mitomicina C en los pacientes con cáncer vesical superficial.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio unicéntrico, descriptivo retrospectivo observacional y transversal, de enero del 2002 a enero del 2014, en el Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Manuel Ávila Camacho" en pacientes con cáncer vesical superficial que recibieron quimioterapia intravesical posterior a resección transuretral vesical. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con cáncer vesical superficial que se les haya realizado resección transuretral vesical y que posteriormente hayan recibido quimioterapia intravesical con Mitomicina C. Las variables analizadas fueron: Edad y género, etapificación TNM, esquema de QT utilizado, grado de diferenciación celular tumoral, complicaciones asociadas al uso de quimioterapia vesical con Mitomicina C, recurrencia y progresión de la enfermedad. Se usó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas.

RESULTADOS: Se incluyeron 39 pacientes con cáncer vesical superficial TaN0M0 y T1N0M0. La edad media fue de 63 años. El 69.2% de los pacientes fueron hombres y el 30.8% mujeres. La clasificación TNM fue TaN0M0 en 10.3 % y T1N0M0 en 89.7 %. El grado de diferenciación celular, fue tumor urotelial de alto grado en el 51.3% de los pacientes y de bajo grado en el 48.7% de ellos. Recibieron quimioterapia intravesical inmediata 10 pacientes correspondientes al 25.6% de ellos y 29 de ellos (74.4%) quimioterapia intravesical de inducción posterior a la resección vesical del tumor. De los pacientes incluidos el 56% recurrió. La progresión se presentó en 11 (28.2%) pacientes. Se observaron complicaciones en 4 pacientes.

CONCLUSIÓN: La quimioterapia intravesical en pacientes posoperados de resección transuretral vesical disminuye el índice de recurrencia y progresión asociado a efectos secundarios de carácter leve.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	5
1.1 Generales	5
1.2 Específicos	23
2. JUSTIFICACIÓN	23
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4. PREGUNTA CIENTÍFICA	24
5. HIPÓTESIS	24
5.1 Alterna	24
5.2 Nula	24
6. OBJETIVOS	24
6.1 Objetivo general	24
6.2 Objetivos específicos	24
7. MATERIAL Y MÉTODO	25
7.1 Diseño del estudio	25
7.2 Ubicación espacio y tiempo	25
7.3 Estrategia de trabajo	25
7.4 Marco muestral	26
7.4.1 Población fuente	26
7.4.2 Población elegida	26
7.5 Criterios de selección	26
7.5.1.1 De inclusión	26
7.5.1.2 De exclusión	26
7.5.1.3 De eliminación	26
7.6 Diseño y tipo de muestreo	26
7.7 Tamaño de la muestra	26
7.8 Variable y escala de medición	27
7.9 Características de las variables	28
7.10 Método de recolección de datos	28
7.11 Técnica y procedimiento	28
7.12 Análisis de datos	29
8. LOGÍSTICA	30
8.1 Recursos humanos	30
8.2 Recursos materiales	30
8.3 Recursos financieros	30
8.4 Consideraciones éticas	30
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
10. DIAGRAMA DE FLUJO	32
11. RESULTADOS	34
12. DISCUSIÓN	42
13. CONCLUSIONES	47
14. BIBLIOGRAFÍA	48

ANTECEDENTES

Generales

Epidemiología

El carcinoma de vejiga es la neoplasia maligna más frecuente del aparato urinario (1).

Aproximadamente el 75 %-85 % de los pacientes con cáncer de vejiga debuta con una enfermedad limitada a la mucosa (estadio Ta, CIS) o submucosa (estadio T1) (2).

Clasificación

La clasificación TNM de 2002 aprobada por la Unión internacional contra el cáncer (UICC) goza de una aceptación generalizada (tabla 1) (3-5).

Tabla 1: Clasificación TNM de 2002 del cáncer de vejiga

T - Tumor primario

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 Ausencia de datos de tumor primario Ta Carcinoma papilar no invasor Tis Carcinoma *in situ*: "tumor plano"

T1 El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial

T2 El tumor invade el músculo

T2a El tumor invade el músculo superficial (mitad interna)

T2b El tumor invade el músculo profundo (mitad externa)

T3 El tumor invade el tejido perivesical:

T3a Microscópicamente

T3b Macroscópicamente (masa extravesical)

T4 El tumor invade cualquiera de las estructuras siguientes: próstata, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal

T4a El tumor invade la próstata, el útero o la vagina

T4b El tumor invade la pared de la pelvis o la pared abdominal

N-Ganglios linfáticos

TX No se puede evaluar el tumor primario

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis en un sólo ganglio linfático de 2 cm o menos en su eje mayor

N2 Metástasis en un solo ganglio regional mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm, en su eje mayor, o varios ganglios regionales, ninguno de ellos mayor de 5 cm en su eje mayor

N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm en su eje mayor

M-Metástasis a distancia

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia **M0** Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Graduación histológica de los tumores vesicales sin invasión muscular

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad internacional de patología urológica (ISUP, *International Society of Urological Pathology*) propusieron la nueva clasificación de los tumores uroteliales no invasores (clasificación de la OMS/ISUP de 1998), que fue publicada por la OMS en 2004 (6,7) (tabla 2). Su principal contribución es una descripción histológica detallada de los diversos grados, aplicando criterios citológicos y estructurales específicos.

Se creó un sitio web (www.pathology.jhu.edu/bladder) con ejemplos de los diversos grados para mejorar aún más la exactitud al utilizar el sistema.

Tabla 2: Graduación de la OMS de 1973 y 2004 (6,7)

Graduación de la OMS de 1973

Papiloma urotelial

Grado 1: bien diferenciado

Grado 2: moderadamente diferenciado Grado 3: mal diferenciado

Graduación de la OMS de 2004

Papiloma urotelial

Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM) Carcinoma urotelial papilar de bajo grado

Carcinoma urotelial papilar de alto grado

Graduación de la OMS/ISUP

La graduación de la OMS de 2004 diferencia entre las neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno (NUPBPM) y los carcinomas uroteliales de bajo y alto grado.

Las NUPBPM se definen como lesiones que carecen de características citológicas de malignidad, pero muestran células uroteliales normales en una configuración papilar. Aunque conllevan un riesgo insignificante de progresión, no son completamente benignas y siguen presentando tendencia a recurrir. Se ha eliminado el grado intermedio (grado 2), que suscitó controversia en la clasificación de la OMS de 1973.

Se recomienda utilizar la clasificación de la OMS de 2004, ya que ello se traduciría en un diagnóstico uniforme de los tumores, que se clasifican mejor según el riesgo potencial. Sin embargo, hasta que no se haya validado dicha clasificación en más estudios clínicos, hay que graduar los tumores mediante las clasificaciones de la OMS de 1973 y 2004 (8).

La mayoría de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha sobre los tumores vesicales TaT1 se han llevado a cabo con la clasificación en grados de la OMS de 1973, motivo por el que la presente guía clínica se basa en esta misma clasificación.

Definición controvertida de tumores sin invasión muscular (superficiales)

Un tumor papilar limitado a la mucosa se clasifica como estadio Ta según el sistema TNM. Los tumores que han invadido la lámina propia se clasifican como estadio T1. Dado que los tumores Ta y T1 pueden extirparse mediante resección transuretral (RTU), se agrupan bajo el término 'cáncer de vejiga sin invasión muscular (superficial) con fines terapéuticos. Este término engloba los tumores planos de alto grado limitados a la mucosa, clasificados como carcinoma *in situ* (CIS). Sin embargo, las técnicas de biología molecular y la experiencia clínica han demostrado el potencial invasor sumamente maligno del CIS y las lesiones T1. Por consiguiente, los términos cáncer de vejiga sin invasión muscular y superficial constituyen una descripción subóptima.

Variabilidad inter e intraobservadores en la estadificación y graduación

A pesar de los criterios bien definidos para el diagnóstico del carcinoma urotelial, existe una variabilidad notable entre los anatomopatólogos que definen la displasia y el CIS. También hay una variabilidad interobservadores importante en la clasificación de los tumores en estadio T1 o Ta y la graduación de los tumores (9,10). Por consiguiente, este grupo de trabajo recomienda encarecidamente que el urólogo examine los datos histológicos con el anatomopatólogo.

FACTORES DE RIESGO

Se conocen muchos de los factores etiológicos del desarrollo de tumores vesicales y el urólogo ha de ser consciente de los tipos de exposiciones profesionales que pueden guardar relación con carcinógenos uroteliales (11). Las aminas aromáticas fueron los primeros en ser descubiertos. Entre los grupos de riesgo figuran los trabajadores de las siguientes industrias: impresión, procesamiento del hierro y aluminio, pintura industrial y fabricación de gas y alquitrán.

Otro factor de riesgo destacado es el tabaquismo, que triplica el riesgo de padecer un cáncer de vejiga (12,13). El tabaquismo provoca una mayor mortalidad por cáncer de vejiga durante el seguimiento a largo plazo, si bien, en un análisis multifactorial, el efecto pronóstico del tabaquismo fue más débil que el de otros factores, como estadio, grado, tamaño y multifocalidad del tumor (14).

DIAGNÓSTICO

Síntomas de los tumores vesicales TaT1

La hematuria es el hallazgo más frecuente en los tumores vesicales TaT1. Los tumores TaT1 no causan dolor vesical y rara vez cursan con irritación vesical, disuria o tenesmo vesical. En los pacientes que manifiestan estos síntomas hay que sospechar un CIS.

Exploración física

La exploración física no pondrá de manifiesto tumores vesicales TaT1.

Estudios de imagen

Urografía intravenosa y TC

Los tumores grandes se pueden ver como defectos de llenado en la vejiga. También se utiliza la urografía intravenosa (UIV) para detectar defectos de llenado en los cálices, la pelvis renal y los uréteres, así como hidronefrosis, que puede indicar la presencia de un tumor ureteral. Actualmente se pone en duda la necesidad de realizar una UIV sistemáticamente una vez que se detecta un tumor vesical debido a la baja incidencia de hallazgos significativos obtenida con este método (15-17). La incidencia de tumores de las vías urinarias superiores es baja (1,8 %), pero aumenta al 7,5 % en el caso de los tumores localizados en el trigono (16). El riesgo de recidiva tumoral en las vías urinarias superiores durante el seguimiento se incrementa en los tumores múltiples y de alto riesgo (18).

En muchos centros se emplea la urografía por tomografía computarizada (TC) como alternativa a la UIV convencional (19). Especialmente en el caso de tumores invasores de las vías superiores, la urografía por TC aporta más información que la UIV. Sin embargo, la

urografía por TC tiene el inconveniente de una exposición mucho mayor a la radiación que la UIV.

Ecografía

La ecografía se emplea cada vez con más frecuencia como método inicial para evaluar las vías urinarias. Este hecho no sólo obedece a que evita el uso de medios de contraste, sino también a que los transductores sensibles han mejorado la visualización de las vías urinarias superiores y la vejiga.

La ecografía transabdominal posibilita la caracterización de masas renales, la detección de hidronefrosis y la visualización de defectos de llenado intraluminales en la vejiga. Combinada con radiografías simples de abdomen, puede ser tan precisa como la UIV para diagnosticar la causa de una hematuria (15,16).

Citología urinaria

El examen de una muestra de orina miccionada o de lavado vesical en busca de células cancerosas exfoliadas tiene una sensibilidad elevada en los tumores de alto grado pero baja en los de bajo grado. Por consiguiente, resulta útil cuando existe una neoplasia maligna de alto grado o CIS; sin embargo, un resultado negativo no excluye la presencia de un cáncer de bajo grado.

Una citología urinaria positiva puede indicar la presencia de un tumor urotelial en algún lugar del aparato urinario, desde el cáliz hasta la vejiga y la porción proximal de la uretra pasando por los uréteres. La interpretación citológica depende del usuario (20). La evaluación es más complicada en caso de bajo rendimiento celular, infecciones urinarias, cálculos o instilaciones intravesicales. No obstante, en manos experimentadas, la especificidad supera el 90 % (21). La citología debe efectuarse con orina reciente y con fijación adecuada. La orina matutina no es idónea porque presenta citólisis a menudo.

Análisis moleculares en orina

Numerosos estudios se han centrado en la evaluación de marcadores moleculares urinarios. Se dispone de varios análisis basados en la detección de marcadores solubles o asociados a células (21). La mayor parte de estas pruebas tienen una mayor sensibilidad para detectar el cáncer de vejiga que la citología urinaria, pero su especificidad es menor. Sigue sin estar claro si estas pruebas ofrecen información adicional que resulta útil para la toma de decisiones, el seguimiento, el tratamiento y el pronóstico de los tumores vesicales sin invasión muscular (21-24). Además, hay que tener en cuenta los costes adicionales de algunas de estas pruebas.

Cistoscopia

El diagnóstico del cáncer de vejiga depende en último término de la exploración cistoscópica de la vejiga y del examen histológico del tejido resecado. Por lo general, la cistoscopia se efectúa en un principio en el consultorio, con instrumentos flexibles. Cuando se ha visualizado un tumor vesical en los estudios de imagen iniciales, se puede omitir la cistoscopia diagnóstica dado que el paciente se someterá a una RTU.

Se requiere una descripción meticulosa de los hallazgos, que ha de incluir el lugar, tamaño, número y aspecto (papilar o sólido) de los tumores, así como una descripción de las alteraciones de la mucosa. Se recomienda emplear un diagrama vesical.

Resección transuretral de los tumores vesicales TaT1

El objetivo de la RTU en los tumores vesicales TaT1 consiste en establecer el diagnóstico correcto y en extirpar todas las lesiones visibles.

La modalidad de resección depende del tamaño de la lesión. Los tumores pequeños (menores de 1 cm) se pueden resecar en bloque, de modo que la pieza contiene el tumor completo más una parte de la pared de la vejiga subyacente. Algunos expertos consideran que no se requiere una resección profunda en las lesiones pequeñas de grado aparentemente bajo con antecedentes de un tumor TaG1. Los tumores más grandes deben researse por separado en fracciones, que comprenden la parte exofítica del tumor, la pared de la vejiga subyacente con el músculo detrusor y los bordes de la zona de resección. Hay que enviar al anatomopatólogo las piezas de las distintas fracciones en recipientes independientes para que pueda hacer un diagnóstico correcto. En la medida de lo posible, ha de evitarse la cauterización durante la resección para evitar la destrucción del tejido.

Una RTU completa y correcta es esencial para el pronóstico del paciente (25).

Biopsias de la vejiga y uretra prostática

Los tumores vesicales suelen ser multifocales. Además, los tumores TaT1 se pueden acompañar de CIS o displasia. Estas lesiones pueden manifestarse como zonas enrojecidas aterciopeladas indistinguibles de inflamación o no verse en absoluto.

Habitualmente no se recomienda practicar biopsias de mucosa de aspecto normal en pacientes con tumores TaT1, las denominadas biopsias aleatorias o biopsias mucosas de zonas seleccionadas. La probabilidad de detectar CIS, especialmente en los tumores de bajo riesgo, es extremadamente baja (menos del 2 %) y la elección del tratamiento intravesical adyuvante no está determinada por el resultado de la biopsia (26). Han de realizarse biopsias de 'cono en frío' de mucosa de aspecto normal cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico no tiene un aspecto papilar. Cuando se observan

zonas anormales de urotelio, se recomienda tomar biopsias de 'cono en frío' o biopsias con un asa de resección. El material obtenido con biopsias aleatorias o dirigidas debe enviarse para examen anatomopatológico en recipientes independientes.

Se ha descrito afectación de la uretra y los conductos prostáticos en varones con tumores vesicales TaT1. Aunque se desconoce el riesgo exacto, parece ser mayor cuando el tumor está localizado en el trigono o el cuello de la vejiga, en presencia de CIS de vejiga y en caso de tumores múltiples (27,28). En estos casos y cuando la citología es positiva, sin datos de tumor en la vejiga, o se ven alteraciones de la uretra prostática, se recomienda practicar biopsias de esta zona. La biopsia se obtiene con un asa de resección a partir del área precolicular.

Cistoscopia de fluorescencia

Como procedimiento convencional, la cistoscopia y la RTU se realizan con luz blanca. Sin embargo, el uso de luz blanca puede pasar por alto lesiones presentes pero no visibles.

La cistoscopia de fluorescencia se lleva a cabo con luz violeta tras la instilación intravesical de un fotosensibilizante, habitualmente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o hexaminolevulinato (HAL). Se ha confirmado que la biopsia y la resección guiadas por fluorescencia son más sensibles que los procedimientos convencionales para detectar tumores malignos, sobre todo CIS (29-31). Sin embargo, la inflamación y la RTU o la instilación intravesical recientes pueden producir falsos positivos.

El efecto beneficioso de la RTU guiada por fluorescencia sobre la supervivencia sin recidivas se ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño (32-34), si bien aún ha de comprobarse su utilidad para mejorar la evolución de los pacientes en cuanto a progresión o supervivencia. Hay que tener en cuenta los costes adicionales del equipo.

Segunda resección

Se ha demostrado el riesgo significativo de tumor residual después de la RTU inicial de lesiones TaT1 (25, 35). En el 33 % a 53 % de los pacientes se observa una enfermedad persistente tras la resección de tumores T1 (35-41).

Además, es posible que la resección inicial clasifique el tumor por debajo de su estadio real. La probabilidad de que un tumor de alto grado TaT1 se haya clasificado por debajo de su estadio real y que, por tanto, presente invasión muscular es del 10 % (36, 37). Dado que el tratamiento de un tumor de alto grado TaT1 y un tumor T2 es completamente diferente, es importante una estadificación correcta.

Ha de contemplarse una segunda RTU cuando la resección inicial haya sido incompleta, por ejemplo, cuando hay tumores múltiples o grandes, o cuando el anatomopatólogo

indique que la muestra no contenía tejido muscular. Además, ha de practicarse una segunda RTU cuando en la inicial se detecte un tumor de alto grado sin invasión muscular o un tumor T1.

Se ha demostrado que una segunda RTU aumenta la supervivencia sin recidivas (39, 40). No hay unanimidad con respecto a la estrategia y el momento de la segunda RTU. La mayoría de los autores recomiendan la resección al cabo de 2-6 semanas de la RTU inicial. La intervención debe incluir la resección del foco tumoral primario.

Informe anatomopatológico

El examen anatomopatológico de la pieza obtenida mediante RTU y las muestras de biopsia es un paso esencial en el diagnóstico del cáncer de vejiga. El informe anatomopatológico debe especificar el grado de la lesión y la profundidad de la invasión tumoral en la pared de la vejiga, así como ofrecer información acerca de si hay lámina propia y músculo presentes en la muestra (42).

Se recomienda una cooperación estrecha entre el urólogo y el anatomopatólogo.

Recomendaciones relativas a la evaluación primaria de los tumores vesicales TaT1

- Ecografía renal y vesical, UIV o TC en casos seleccionados (tumores localizados en el trígono).
- Cistoscopia con descripción del tumor (localización, tamaño, número y aspecto) y las alteraciones de la mucosa. Se recomienda un diagrama vesical.
- Análisis de orina
- Citología urinaria
- RTU en una pieza en el caso de tumores pequeños (menores de 1 cm), con inclusión de una parte de la pared de la vejiga subyacente.
- RTU en fracciones (con inclusión de tejido muscular) en el caso de tumores grandes.
- Biopsias del urotelio de aspecto normal y biopsias de la mucosa de aspecto normal cuando la citología es positiva o cuando el tumor exofítico no tiene aspecto papilar.
- Biopsia de la uretra prostática en el caso de tumores del cuello de la vejiga, cuando existe o se sospecha un CIS de vejiga, en el caso de una citología positiva sin indicios de tumor en la vejiga o cuando se ven alteraciones de la uretra prostática. En caso de no haberse practicado durante el procedimiento inicial, puede llevarse a cabo en el momento de la segunda resección. La biopsia se obtiene con un asa de resección a partir del área precolicular.
- Si se dispone del equipo pertinente, biopsia guiada por fluorescencia cuando se sospecha un CIS de vejiga (por ejemplo, citología positiva, tumor recidivante con antecedentes de una lesión de alto grado).

- Una segunda RTU a las 2-6 semanas de la resección inicial cuando ésta haya sido incompleta o cuando se detecte un tumor de alto grado o T1.
- El informe anatomopatológico debe especificar el grado del tumor y la profundidad de la invasión tumoral, así como si hay lámina propia y músculo en la muestra.

PREDICCIÓN DE LAS RECIDIVAS Y LA PROGRESIÓN EN LOS TUMORES TaT1

La forma clásica de clasificar a los pacientes con tumores TaT1 consiste en distribuirlos en grupos de riesgo según los factores pronósticos derivados de análisis multifactoriales. Con esta técnica se propuso distribuir a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (43). Sin embargo, al utilizar estos grupos de riesgo no suelen hacerse diferencias entre el riesgo de recidiva y progresión. Aunque los factores pronósticos pueden indicar un riesgo elevado de recidiva, el riesgo de progresión puede seguir siendo bajo, mientras que otros tumores pueden conllevar un riesgo alto de recidiva y progresión.

Con el fin de predecir por separado los riesgos a corto y largo plazo de recidiva y progresión en pacientes concretos, la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) elaboró un sistema de puntuación y tablas de riesgo (44). El fundamento de estas tablas es la base de datos de la EORTC, que contenía datos individuales de 2.596 pacientes diagnosticados de tumores TaT1 que fueron aleatorizados en siete estudios de la EORTC. No se incluyó a pacientes exclusivamente con CIS. El 78 % recibió tratamiento intravesical, en su mayor parte quimioterapia. Sin embargo, no se sometieron a una segunda RTU ni recibieron BCG de mantenimiento. El sistema de puntuación está basado en los seis factores clínicos y anatomopatológicos más importantes:

- número de tumores
- tamaño del tumor
- frecuencia de recidiva anterior
- categoría T
- presencia de un CIS concomitante
- grado del tumor

En la tabla 3 se recogen las ponderaciones aplicadas a diversos factores para calcular las puntuaciones totales de recidiva y progresión. En la tabla 4 se muestran las puntuaciones totales estratificadas, como en el artículo original (44), en cuatro categorías que reflejan las diversas probabilidades de recidiva y progresión al cabo de 1 y 5 años. Mediante una combinación de dos de las cuatro categorías de manera definida en la recidiva y la progresión, el grupo de trabajo de la EAU aconseja usar, tal como se muestra en la columna situada más a la derecha de la tabla 4, un sistema de 3 niveles que define grupos de riesgo bajo, intermedio y alto de recidiva y progresión.

Tabla 3: Ponderación utilizada para calcular las puntuaciones de recidiva y progresión

Factor	Recidiva	Progresión
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Diámetro del tumor		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Frecuencia de recidiva anterior		
Primario	0	0
≤ 1 recidiva/año	2	2
> 1 recidiva/año	4	2
Categoría		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS concomitante		
No	0	0
Sí	1	6
Grado (OMS de 1973)		
G1	0	0
G2	1	6
G3	2	5
Puntuación total	0-17	0-23

CIS = *carcinoma in situ*

Tabla 4: Probabilidad de recidiva y progresión según la puntuación total

Puntuación de recidiva	Probabilidad de recidiva al cabo de 1 año		Probabilidad de recidiva al cabo de 5 años		Grupo de riesgo de recidiva
	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Riesgo bajo
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Riesgo intermedio
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Riesgo alto

Puntuación de progresión	Probabilidad de progresión al cabo de 1 año		Probabilidad de progresión al cabo de 5 años		Grupo de riesgo de progresión
	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)	Riesgo bajo
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)	Riesgo intermedio
7-13	5	(4-7 %)	17	(14-20)	Riesgo alto
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Quimioterapia intravesical

Aunque una RTU moderna podría erradicar totalmente, por sí sola, un tumor TaT1, estos tumores recidivan en un porcentaje elevado de casos y progresan a un cáncer de vejiga con invasión muscular en un pequeño número de ellos. La gran variabilidad de la tasa de recidivas a los 3 meses indica que la RTU es incompleta o produce recidivas en un porcentaje considerable de pacientes (25). Por tanto, en todos los casos es necesario contemplar el tratamiento adyuvante.

En un metaanálisis de siete ensayos aleatorizados (1.476 pacientes con una mediana de seguimiento de 3,4 años), una instilación inmediata de quimioterapia después de la RTU disminuyó el porcentaje de pacientes con recidivas en un 12 % (del 48,4 % al 36,7 %) y las posibilidades de recidiva en un 39 %. El efecto beneficioso se confirmó en tumores tanto únicos como múltiples (45).

La diferencia del 12 % significa que, por cada 100 pacientes, pueden evitarse 12 RTU con una instilación postoperatoria, es decir, que hay que tratar a 8,5 pacientes para prevenir una recidiva. Dado que los costes de una RTU, anestesia y hospitalización en la mayoría de los países superan en 8,5 veces el coste de una instilación, se considera que este procedimiento es rentable. El efecto puede explicarse por la destrucción de las células tumorales circulantes, inmediatamente después de la RTU, o como un efecto ablativo (quimiorresección) de las células tumorales residuales en el lugar de la resección.

El momento de la instilación es fundamental. En todos los estudios, la instilación se administró en las 24 horas siguientes. En un estudio se comunicó que, cuando la primera

instilación no se administró el mismo día que la RTU, se produjo una duplicación del riesgo relativo de recidiva (46).

No hay ningún medicamento que sea más eficaz que los demás. Mitomicina C, epirrubicina y doxorubicina han mostrado efectos beneficiosos (45).

En todos los pacientes debe administrarse una instilación postoperatoria inmediata de quimioterapia después de la RTU de un cáncer de vejiga probablemente sin invasión muscular. Se han descrito complicaciones graves en pacientes en los que se extravasó el medicamento (47). Por tanto, la instilación inmediata debe omitirse en caso de sospecha o certeza de una perforación intra o extraperitoneal, que tiene más probabilidades de aparecer en los procedimientos extensos de RTU.

Hay que dar instrucciones claras al personal de enfermería para que controle el flujo libre de la sonda vesical al final de la instilación.

Instilaciones adicionales de quimioterapia intravesical adyuvante

La necesidad de tratamiento intravesical adyuvante adicional depende del pronóstico del paciente. En los casos con un riesgo bajo de recidiva tumoral (véase la tabla 4), una sola instilación inmediata disminuye el riesgo de recidiva y puede considerarse el tratamiento de referencia en estos pacientes (45). No debe administrarse más tratamiento a estos pacientes antes de una recidiva posterior. En otros casos, sin embargo, sigue siendo un tratamiento incompleto ya que la probabilidad de recidiva o progresión es considerable.

El efecto de la instilación inmediata de quimioterapia se produce durante el primer y el segundo año (48, 49). A partir de los datos de cinco ensayos aleatorizados (49) se ha calculado que la reducción de las recidivas persiste aproximadamente 500 días.

La elección entre quimioterapia o inmunoterapia adicional depende en gran medida del riesgo que hay que reducir: recidiva o progresión. En un metaanálisis de datos de la EORTC y el *Medical Research Council*, en el que se comparó la quimioterapia intravesical con la RTU aislada, se demostró que la quimioterapia previene la recidiva pero no la progresión (50). La eficacia de la quimioterapia intravesical para disminuir el riesgo de recidiva tumoral se confirmó en otros dos metaanálisis en tumores primarios (51) y recurrentes (52).

Se sigue debatiendo la duración y la frecuencia con que deben administrarse las instalaciones de quimioterapia intravesical. Según una revisión sistemática de la bibliografía de estudios clínicos aleatorizados, en la que se compararon distintas pautas de instilaciones de quimioterapia intravesical, tan sólo puede llegarse a la conclusión de que aún no se han definido la duración y la intensidad ideales de la pauta debido a la existencia de datos contradictorios (53).

Optimización de la quimioterapia intravesical

Un estudio aleatorizado ha demostrado que la adaptación del pH urinario, la disminución de la excreción urinaria y el tamponamiento de la solución intravesical reducen la tasa de recidivas (54).

En otro ensayo aleatorizado se constató que la concentración fue más importante que la duración del tratamiento (55). A la vista de estos datos, que han de confirmarse, parece aconsejable pedir a los pacientes que no beban la mañana antes de la instilación y que disuelvan el medicamento en una solución tamponada a un pH óptimo.

Inmunoterapia intravesical con BCG

Eficacia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

En varios metaanálisis se han abordado cuestiones importantes referentes a la eficacia del BCG en los tumores vesicales TaT1. Sin embargo, ninguno de ellos se basa en datos de pacientes individuales.

En cuatro metaanálisis se confirmó que el BCG después de la RTU es superior a la RTU aislada o a RTU y quimioterapia en lo que respecta a prevenir las recidivas de los tumores TaT1 (56-59).

Dos metaanálisis demostraron que el tratamiento con BCG previene, o al menos retrasa, el riesgo de progresión del tumor (60, 61). En un metaanálisis efectuado por la EORTC se evaluaron los datos de 4.863 pacientes incluidos en 24 estudios aleatorizados. Un total de 3.967 (81,6 %) pacientes presentaban únicamente tumores papilares y 896 (18,4 %), un CIS primario o concomitante. Se emplearon cinco cepas diferentes de BCG y en 20 de los 24 ensayos se utilizó alguna forma de mantenimiento con BCG. Tan sólo en cuatro estudios se empleó un ciclo de inducción de 6 semanas. Con una mediana de seguimiento de 2,5 años y un máximo de 15 años, 260 de los 2.658 pacientes (9,8 %) tratados con BCG presentaron progresión en comparación con 304 de los 2.205 (13,8 %) incluidos en los grupos de control (RTU aislada, RTU más quimioterapia intravesical o RTU más otra inmunoterapia). Esto se traduce en una reducción del 27 % de las posibilidades de progresión con el tratamiento con BCG ($p = 0,0001$). La magnitud de la reducción es similar en los pacientes con tumores papilares TaT1 y en aquellos con CIS (61).

Sin embargo, en otros dos metaanálisis se indicó un posible sesgo a favor del BCG al incluir en los estudios a pacientes tratados previamente con quimioterapia intravesical (62,63).

Pauta óptima de BCG

A fin de obtener una eficacia óptima, el BCG ha de administrarse en una pauta de mantenimiento (59-61). En el metaanálisis de la EORTC tan sólo se beneficiaron los

pacientes que recibieron BCG de mantenimiento. En los cuatro estudios en que no se administró mantenimiento no se observó ninguna reducción de la progresión. En los 20 ensayos en que se administró alguna forma de mantenimiento con BCG se observó una reducción del 37 % de las posibilidades de progresión ($p = 0,00004$). El metaanálisis no pudo determinar cuál fue la pauta más eficaz de mantenimiento con BCG (61). En sus metaanálisis, Bohle y cols. llegaron a la conclusión de que se necesita al menos un año de mantenimiento con BCG para demostrar la superioridad del BCG sobre mitomicina C en cuanto a prevención de la recidiva o progresión (59,60).

Aunque se han probado algunas modificaciones, las instilaciones de BCG de inducción se administran clásicamente con arreglo a la pauta de inducción empírica cada 6 semanas introducida por Morales hace 30 años. Sin embargo, se han utilizado muchas pautas de mantenimiento diferentes, que varían desde un total de 10 instilaciones administradas en 18 semanas hasta 30 instilaciones durante 3 años (64). Sigue sin conocerse el número óptimo de instilaciones de inducción y la frecuencia y la duración óptimas de las instilaciones de mantenimiento. A tenor del grado de respuesta inmunitaria intravesical, se piensa que tres instilaciones semanales consecutivas logran una respuesta máxima (65).

Dosis óptima de BCG

A fin de reducir la toxicidad del BCG, algunos autores han propuesto instilaciones de una tercera o cuarta parte de la dosis de BCG. Al comparar un tercio de la dosis con una dosis plena de BCG en 500 pacientes, el Club urológico español de tratamiento oncológico (CUETO) no observó diferencias globales en cuanto a eficacia. Sin embargo, hubo indicios de que una dosis plena de BCG podría ser más eficaz en caso de enfermedad multifocal (66,67). Aunque menos pacientes notificaron toxicidad con la dosis reducida, la incidencia de toxicidad sistémica grave fue similar en los grupos de dosis convencional y reducida. El mismo grupo español comprobó, en un estudio aleatorizado y prospectivo, que un tercio de la dosis convencional de BCG podría ser la dosis eficaz mínima en los tumores de riesgo intermedio. Una disminución adicional a una sexta parte de la dosis conllevó una reducción de la eficacia para prevenir las recidivas sin disminución de la toxicidad (68).

Toxicidad del BCG

Suponiendo que el tratamiento de mantenimiento sea necesario para lograr una eficacia óptima, el problema de la toxicidad del BCG adquiere más relevancia. Debido a los efectos secundarios más pronunciados del BCG en comparación con la quimioterapia intravesical, sigue habiendo reticencia a utilizar BCG. Las muertes originadas por sepsis por BCG y la elevada frecuencia de cistitis inducida por BCG han puesto en peligro el uso de BCG. Sin embargo, al aumentar la experiencia en la aplicación del BCG, ahora parece que los efectos secundarios son menos prominentes. Se observan efectos adversos graves en menos del 5 % de los pacientes y pueden tratarse con eficacia en casi todos los casos (69).

Tras la absorción sistémica del medicamento pueden surgir complicaciones importantes. Por tanto, no debe administrarse BCG durante las dos primeras semanas después de una RTU, a los pacientes con hematuria ni tras un sondaje traumático.

Indicaciones del BCG

Aunque el BCG es un tratamiento muy eficaz, existe el consenso de que no todos los pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular deben ser tratados con BCG a causa del riesgo de toxicidad. En último término, la elección del tratamiento depende del riesgo de recidiva y progresión del paciente.

El uso de BCG no modifica la evolución natural de la enfermedad en los tumores con un riesgo bajo de recidiva y progresión (véase la tabla 4) y se puede considerar un tratamiento excesivo para esta categoría. En los pacientes con tumores con un riesgo alto de progresión, en los que no se practica una cistectomía, y después de una instilación inmediata de quimioterapia está indicado el uso de BCG con una pauta de mantenimiento.

Aunque en los metaanálisis se incluyó a pacientes con un riesgo intermedio de progresión (59, 60), no se dispone de una confirmación independiente de la superioridad del BCG en estos pacientes.

Se puede ofrecer BCG a este grupo cuando la quimioterapia se tolera mal o el paciente sigue teniendo recidivas a pesar de las instilaciones repetidas de quimioterapia. En tal caso, el BCG debe administrarse durante un mínimo de un año.

Tratamiento de los fracasos del tratamiento intravesical

Fracaso de la quimioterapia intravesical

Los pacientes con recidivas sin invasión muscular después de la quimioterapia intravesical pueden beneficiarse de las instilaciones de BCG (62).

Fracaso de la inmunoterapia intravesical con BCG

Se considera que el tratamiento con BCG ha fracasado en las situaciones siguientes:

Cuando se detecta un tumor con invasión muscular durante el seguimiento.

Cuando hay un tumor sin invasión muscular de alto grado presente al cabo de 3 y 6 meses (70). En los pacientes con presencia de tumor a los 3 meses, un ciclo adicional de BCG logra una respuesta completa en más del 50 % de los casos, en pacientes tanto con tumores papilares como con CIS (70,71).

Todo empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento con BCG, como un número mayor de recidivas, un T más alto o un grado mayor o la aparición de CIS, a pesar de una respuesta inicial.

Los pacientes con una recidiva posterior después de finalizar el tratamiento con BCG pueden ser tratados con arreglo a la clasificación del riesgo (tablas 3 y 4).

La sustitución del BCG por quimioterapia intravesical o instilaciones de quimioterapia asistidas por un dispositivo puede deparar respuestas en casos seleccionados con fracaso del BCG sin invasión muscular. Sin embargo, la experiencia es limitada y se considera que estas estrategias son experimentales. Dado el elevado riesgo de aparición de un tumor con invasión muscular en estos pacientes (70,72). Se recomienda firmemente una cistectomía inmediata en caso de fracaso del BCG.

Recomendaciones relativas al tratamiento adyuvante

- El tipo de tratamiento intravesical se basa en los grupos de riesgo según se indica en la tabla 4
- En los pacientes con un riesgo bajo de recidiva y progresión del tumor, se recomienda enca- recidamente una instilación inmediata de quimioterapia como tratamiento adyuvante completo.
- En los pacientes con un riesgo intermedio o alto de recidiva y un riesgo intermedio de pro- gresión, una instilación inmediata de quimioterapia debe seguirse de más instilaciones de quimioterapia o de un mínimo de un año de BCG.
- Si se administra quimioterapia, se aconseja utilizar el medicamento a su pH óptimo y mantener la concentración del mismo durante la instilación reduciendo el aporte de líquidos. La pauta y la duración óptimas de las instilaciones de quimioterapia siguen sin estar claras, aunque es probable que deban administrarse durante 6 a 12 meses.
- En los pacientes con un riesgo alto de progresión del tumor, tras una instilación inmediata de quimioterapia, está indicada la administración intravesical de BCG durante al menos un año.
- Puede ofrecerse una cistectomía radical inmediata a los pacientes que corren un **mayor riesgo de progresión del tumor**. En los pacientes con fracaso del BCG se recomienda la cistectomía.
- Los riesgos absolutos de recidiva y progresión no siempre indican el riesgo en el que resulta óptimo un determinado tratamiento. La elección del tratamiento puede contemplarse de manera diferente en función del riesgo que sea aceptable para el paciente concreto y para el urólogo.

CISTECTOMÍA PARA EL CÁNCER DE VEJIGA SIN INVASIÓN MUSCULAR

Muchos expertos consideran razonable proponer una cistectomía inmediata a los pacientes con un tumor sin invasión muscular que corren un riesgo elevado de progresión. Según las tablas de riesgo de la EORTC (véanse las tablas 3 y 4), se trata de:

- múltiples tumores de alto grado recurrentes
- tumores T1 de alto grado
- tumores de alto grado con CIS concomitante.

En los pacientes sin invasión muscular con fracaso del BCG se recomienda una cistectomía tal como se ha mencionado anteriormente. El aplazamiento de la cistectomía en estos pacientes puede conllevar una disminución de la supervivencia específica de la enfermedad (73).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMORES VESICALES TaT1

A causa del riesgo de recidiva y progresión, los pacientes con tumores vesicales TaT1 han de ser objeto de seguimiento; sin embargo, la frecuencia y la duración de las cistoscopias deberían reflejar el grado de riesgo de cada paciente. Mediante el uso de tablas de riesgo (véanse las tablas 3 y 4) se pueden predecir los riesgos a corto y largo plazo de recidiva y progresión en pacientes concretos y adaptar el calendario de seguimiento en consonancia (44):

a. La detección inmediata de recidivas con invasión muscular y recidivas de alto grado sin invasión muscular es fundamental porque un retraso en su diagnóstico y tratamiento pone en peligro la vida del paciente.

b. La recidiva tumoral en el grupo de bajo riesgo casi siempre es de grado bajo y estadio bajo. Las recidivas papilares de grado bajo, pequeñas y no invasoras (Ta) no suponen un peligro inmediato para el paciente y su detección precoz no es esencial para el éxito del tratamiento (74-81).

c. El resultado de la primera cistoscopia después de la RTU a los 3 meses es un factor pronóstico muy importante de recidiva y progresión (44,72,82,83). Así pues, la primera cistoscopia siempre debe realizarse 3 meses después de la RTU en todos los pacientes con un tumor vesical TaT1.

Faltan estudios aleatorizados en los que se investigue la posibilidad de disminuir con seguridad las cistoscopias de seguimiento. Por tanto, las recomendaciones siguientes están basadas exclusivamente en experiencia retrospectiva.

Recomendaciones relativas a la cistoscopia de seguimiento

- Los pacientes con tumores con un riesgo bajo de recidiva y progresión deben someterse a una cistoscopia al cabo de 3 meses. En caso de ser negativa, se aconseja efectuar la siguiente cistoscopia a los 9 meses y, posteriormente, una vez al año durante 5 años.
- Los pacientes con tumores con un riesgo alto de progresión deben someterse a una cistoscopia y una citología urinaria al cabo de 3 meses. En caso de ser negativas, las siguientes cistoscopias y citologías han de repetirse cada 3 meses durante un período de 2 años, cada 4 meses en el tercer año, luego cada 6 meses hasta los 5 años y anualmente a partir de entonces. Se recomienda una exploración anual de las vías superiores.
- Los pacientes con un riesgo intermedio de progresión (en torno a un tercio de los pacientes) deben seguir un esquema de seguimiento intermedio con cistoscopia y citología, adaptado en función de factores personales y subjetivos.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La mitomicina C es un agente alquilante que se ha usado de forma habitual en pacientes que tienen cáncer vesical superficial de bajo riesgo, sin embargo, en la literatura médica se encuentra siempre tratando de optimizar su efectividad (84,85), o comparándose con otras sustancias activas (86,87) por lo tanto la evidencia en la literatura médica acerca de su eficacia y seguridad es limitada.

JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia intravesical para el cáncer vesical superficial ha sido una importante opción terapéutica para prevenir la recurrencia de la enfermedad, existen múltiples agentes usados con tal fin; uno de ellos es la Mitomicina C, sin embargo al analizar la literatura médica habitualmente los estudios se realizan comparandolos frente a otros o analizando la forma de optimizar la misma.

En México no se ha determinado la utilidad de la quimioterapia intravesical solo con el agente Mitomicina C en pacientes con cáncer vesical superficial, por tal motivo se describira en el presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debemos conocer que las estrategias internacionales para disminuir el riesgo de recidiva son realmente válidas en nuestro medio, ante la falta de algún estudio que describa y valide en México el uso de quimioterapia intravesical con Mitomicina C para disminuir el riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad, así como sus posibles complicaciones.

PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la experiencia terapéutica de la quimioterapia intravesical con mitomicina c en los pacientes con cáncer vesical superficial posoperados de resección transuretral vesical?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

La Quimioterapia intravesical con Mitomicina C es útil para disminuir el índice de recurrencias en los pacientes con cáncer vesical superficial EC 0a y I y presenta mínimos efectos secundarios indeseables en el paciente.

Hipótesis nula

La Quimioterapia intravesical con Mitomicina C no es útil para disminuir el índice de recurrencias en los pacientes con cáncer vesical superficial EC 0a y I y presenta efectos secundarios indeseables en el paciente.

OBJETIVO

Objetivo general

Describir la experiencia terapéutica de la quimioterapia intravesical con mitomicina C en los pacientes con cáncer vesical superficial.

Objetivos específicos

Describir las complicaciones asociadas a la quimioterapia intravesical con Mitomicina C en pacientes posoperados de resección transuretral vesical.

Describir la presencia de recurrencia en los pacientes con cáncer vesical superficial posoperados de resección transuretral vesical y tratados con quimioterapia intravesical con Mitomicina C.

Describir si los pacientes con cáncer vesical superficial posoperados de resección transuretral vesical y tratados con quimioterapia intravesical han presentado progresión.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

- Por el tipo de estudio: descriptivo.
- Por la participación del investigador: observacional.
- Por la temporalidad del estudio: transversal.
- Por la direccionalidad: retrospectivo.
- Por la institucionalidad: unicéntrico.
- Por el tipo de población: retrolectivo.

Ubicación espacio tiempo y estrategia de trabajo

Este estudio se realizará de enero del 2002 a enero del 2014, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho" IMSS Puebla.

Marco muestral

Población fuente

Pacientes del Hospital de Especialidades IMSS UMAE Puebla CMN "Manuel Ávila Camacho".

Población elegida

Pacientes del Servicio de Urología con cáncer vesical superficial.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer vesical en etapa clínica 0a y I.
- Que hayan sido sometidos a resección transuretral vesical y que posteriormente se les haya administrado quimioterapia intravesical a base de Mitomicina C.

Criterios de exclusión

- Pacientes que fueron reetapificados durante su seguimiento.
- Que tuvieran cáncer in situ
- Que hubiesen sido sometidos a otro tipo de tratamiento adyuvante.

Criterios de eliminación

- Que hubiesen fallecido por causas diferentes al cáncer vesical.
- Pacientes cuyos datos no estaban completos del expediente clínico.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron un total de 54 pacientes. El tipo de muestreo es no probabilístico debido a que nuestra unidad hospitalaria es un centro de referencia de tercer nivel por lo cual se trata todo el cáncer vesical.

VARIABLES DE POBLACIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa	Continua	0-99 años
Género	Cualitativa	Nominal Binaria	Femenina / Masculino

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Complicaciones	Cualitativa	Nominal binaria	Cistitis química Extravasación Reacciones de hipersensibilidad.
Recurrencia	Cualitativa	Nominal binaria	Presencia de lesiones tumorales intra o extravesicales (Presenta / No presenta)
Progresión	Cualitativa	Nominal binaria	Invasión locorregional, metástasis a distancia. (Presenta / No presenta)

VARIABLES CONFUSORAS

Variable	Tipo	Escala	Definición operacional
Etapificación TNM	Cualitativa	Ordinal	TaNOM0 / T1NOM0
Esquema QT	Dependiente	Binaria	Inmediata PO / De inducción
Grado de diferenciación celular	Independiente Cualitativa	Ordinal	Grado de anaplasia celular en el tumor descrito por patología. (bajo grado / alto grado)

CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES

Etapificación TNM

Conceptual: Forma de describir el grado extensión de la enfermedad internacionalmente aceptado, cuya descripción es publicada por la Union for International Cancer Control (UICC).

Operacional: Para el estudio se usará la clasificación TaN0M0 y T1N0M0 que corresponden al cáncer vesical superficial.

Esquema de Quimioterapia intravesical

Conceptual: Forma de administrar la quimioterapia intravesical inmediata posoperatoria y de inducción. Esquema de quimioterapia inmediata administrada dentro de las primeras 24 horas posterior a resección transuretral vesical. De inducción: administrada a las 4 semanas posterior a la resección transuretral vesical 1 vez semana por 10 semanas.

Operacional: Dentro de las primeras 24 horas posoperado de RTUV y a las 4 semanas posoperado de RTUV

Grado de diferenciación celular

Conceptual: Descripción microscópica de las características celulares del tumor que implican la agresividad del mismo.

Operacional: Reporte de patología escrito en el expediente clínico por anatomopatólogo como bajo grado ó alto grado.

Complicaciones

Cistitis química

Conceptual: Reacción inflamatoria mediada por acción directa del agente quimioterapéutico sobre el urotelio sano vesical.

Operacional: Presencia de tenesmo, poliuria, polaquiuria, tenesmo vesical.

Extravasación

Conceptual: Ingreso del agente quimioterapéutico al torrente sanguíneo con manifestaciones clínicas de este hecho.

Operacional: Presencia de al menos 2 de los siguientes signos y síntomas dentro de los primeros 45 minutos posteriores a la administración de quimioterapia intravesical con Mitomicina C: fiebre, ataque al estado general, náusea y vómito

Reacciones de hipersensibilidad

Conceptual: Respuesta inmune al agente quimioterapéutico mediada por inmunidad celular ó humoral.

Operacional: Presencia de ronchas, habones, eritema en piel, anafilaxia.

Recurrencia tumoral

Aparición de nuevos tumores posterior a resección transuretral vesical más quimioterapia intravesical en la vejiga o a distancia de esta posteriores a 3 meses a haberse realizado RTUV.

Progresión tumoral

Aumento del grado de invasión del tumor vesical o más del 25% de la suma de sus diámetros fuera de la vejiga dentro de los tres meses posteriores a la resección transuretral vesical.

Método de recolección de datos

Hoja de recolección de datos tomados del expediente clínico.

Técnica y procedimiento

Recopilación de información solicitada en hoja de recolección de datos de forma directa a partir del expediente clínico.

Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas.

Las variables cualitativas fueron reportadas reportadas en porcentajes y proporciones.

Se aplicó estadística inferencial para variables cuantitativas y cualitativas.

LOGÍSTICA

Recursos humanos

Investigador principal

Asesor metodológico

Asesor experto

Recursos materiales

Expedientes clínicos.

Material bibliográfico recopilado.

Hojas de recolección de datos.

Papelería, computadora, impresora.

Programa SPSS

Recursos financieros

Recursos propios del investigador principal

Recursos del Hospital de Especialidades Puebla, CMN "Manuel Ávila Camacho".

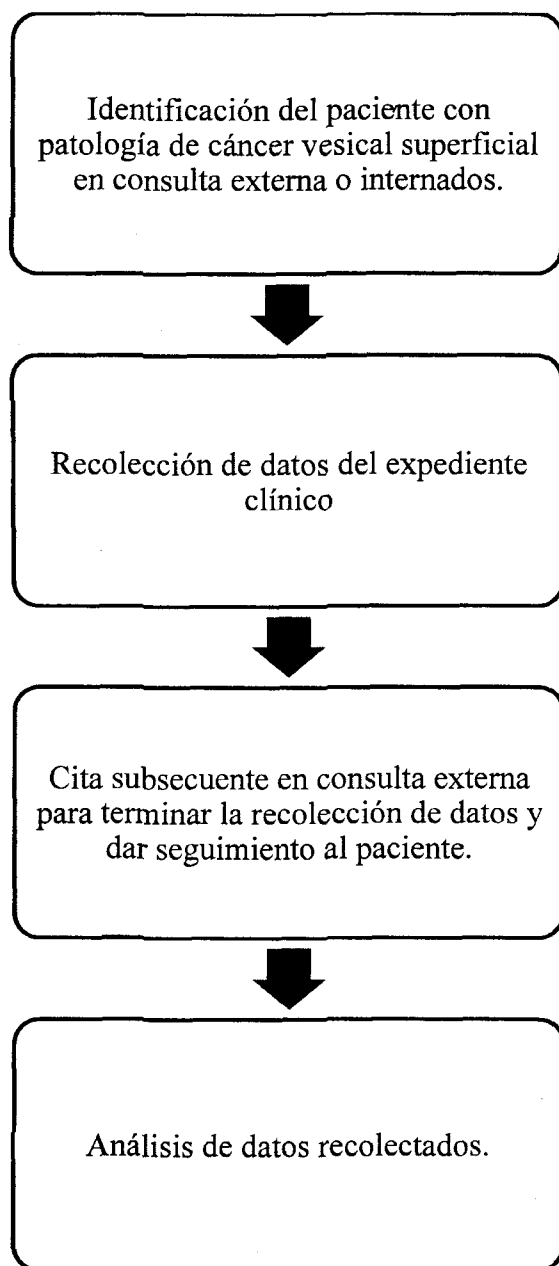
Consideraciones éticas y de bioseguridad

Durante la recopilación de datos del expediente clínico se solicitó el consentimiento informado del paciente y asimismo si se analizaba una probable recidiva o progresión se solicitaron al paciente a los estudios correspondientes para documentarlos o descartarlos en su caso.

Cronograma de actividades

	Enero a Junio 2014	Junio 2014	Marzo a Julio 2014	Marzo a Julio 2014	Julio-Agosto 2014	Sept - Oct 2014	
Recopilación Bibliográfica							
Elaboración del Proyecto							
Desarrollo de Investigación							
Captura de Información							
Análisis de datos							
Redacción de conclusiones							
Redacción de Tesis							

DIAGRAMA DE FLUJO



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS
DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

No aplicó al tratarse de un estudio descriptivo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE LES APLICÓ QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL CON MITOMICINA C POSTERIOR A RESECCIÓN TRANSURETRAL VESICAL.

De los 39 pacientes a los que se les aplicó quimioterapia intravesical con mitomicina c posterior a la resección transuretral vesical, la edad media fue de 63 años, con un rango de 54 años, el paciente más joven de 32 años y el de mayor edad de 86 años, (tabla 1).

Edad							
Media	DE	Mediana	Moda	N	Min	Max	C.V
63.54	12.81	66	66.0 (N=4)	N=39	32	86	20%

Tabla 1: Estadística descriptiva de la edad de los pacientes a quienes se les aplicó quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

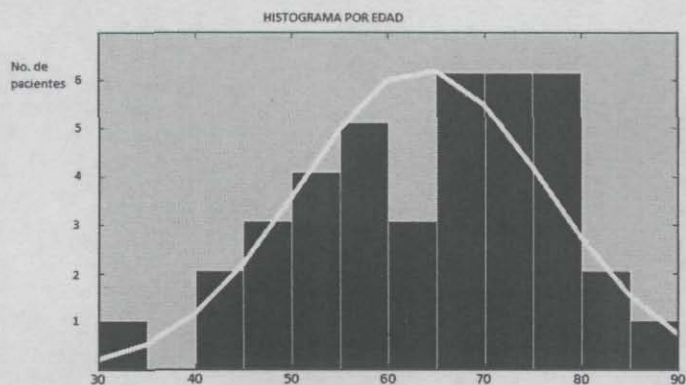


Ilustración 1: Histograma para edad de los pacientes a quienes se les aplicó mitomicina C intravesical posterior a la resección transuretral vesical.

De los 39 pacientes a los que se les aplicó quimioterapia intravesical con mitomicina c posterior a resección transuretral vesical se obtuvo que el 69.2% de los pacientes incluidos fueron hombres y el 30.8% fueron mujeres, (tabla 2).

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
GÉNERO	HOMBRE	27	0.692	69.2%	2.25	225X100	7.3%	54.9<69.2<83.5
	MUJER	12	0.308	30.8%	0.44	44X1000	7.3%	16.5<30.8<45.1

Tabla 2: Estadística descriptiva del género de los pacientes a quienes se les aplicó quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

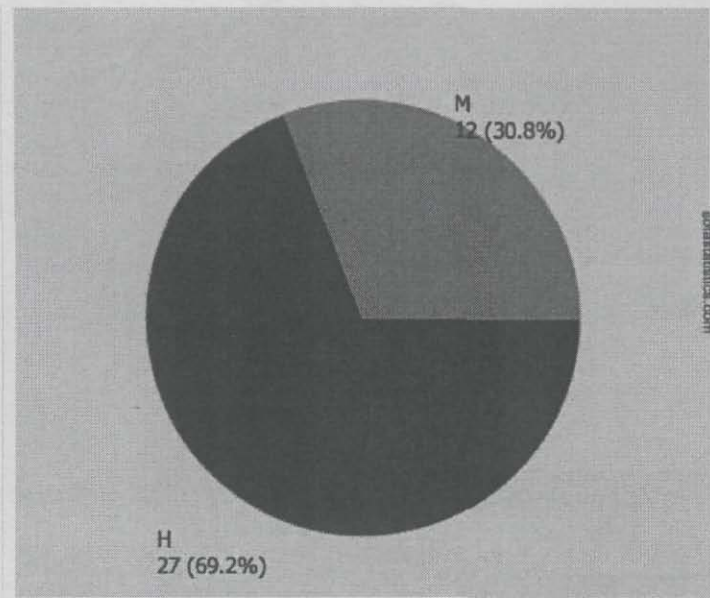


Ilustración 2: Porcentaje de pacientes por género a quienes se les administró quimioterapia intravesical con Mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

Etapificación TNM

Con el reporte de patología posterior a RTUV se determinó la profundidad de la invasión, TaNOM0 (10.3 %) sin invasión a la lámina propia y T1NOM0 (89.7 %) que invade la lámina propia sin invadir la muscular, (Tabla 3).

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
ETAPIFICACIÓN	T1NOM0	35	0.897	89.7%	8.75	875X100	4.86%	80.2<89.7<99.2
	TaNOM0	4	0.103	10.3%	0.11	11X100	4.86%	0.8<10.3<19.8

Tabla 3: Etipificación de los pacientes a quienes se les administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

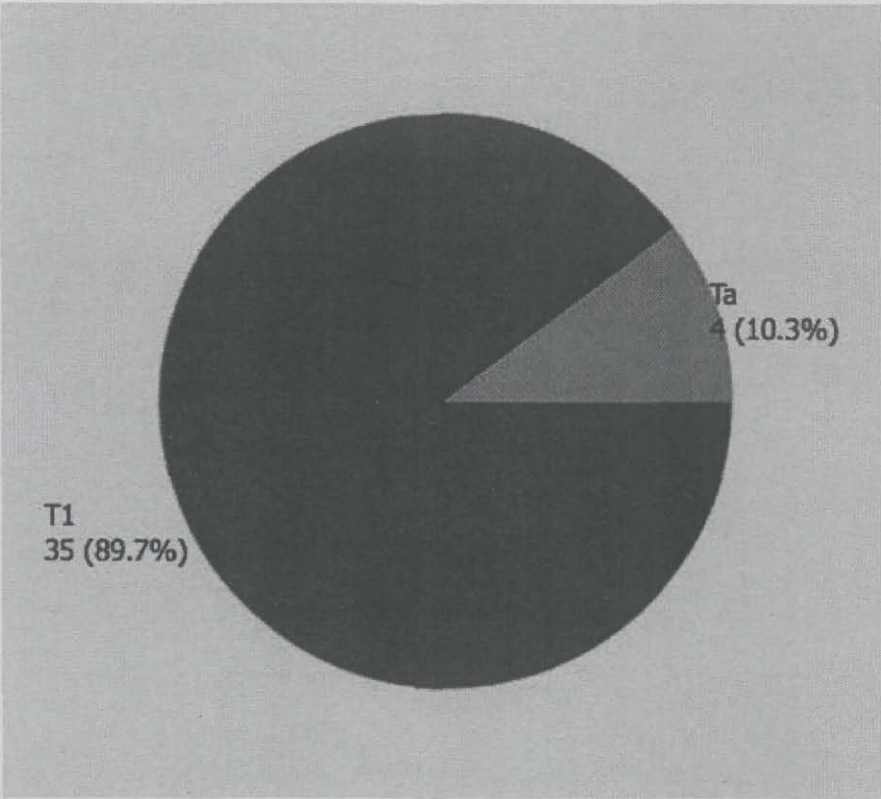


Ilustración 3:Etipificación TNM de los pacientes tratados con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

Grado de diferenciación celular

El grado de diferenciación celular determinado por histopatología, con base en la clasificación de la OMS de 2004, fue tumor urotelial de alto grado en el 51.3% de los pacientes y de bajo grado en el 48.7% de ellos. (Tabla 4).

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
Grado	ALTO	20	0.513	51.3%	1.01	101X100	8%	35.7<51.3<66.9
	BAJO	19	0.487	48.7%	0.95	95X100	8%	33.1<48.7<64.3

Tabla 4: Grado de diferenciación celular de las muestras de patología de los pacientes a quienes se les administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

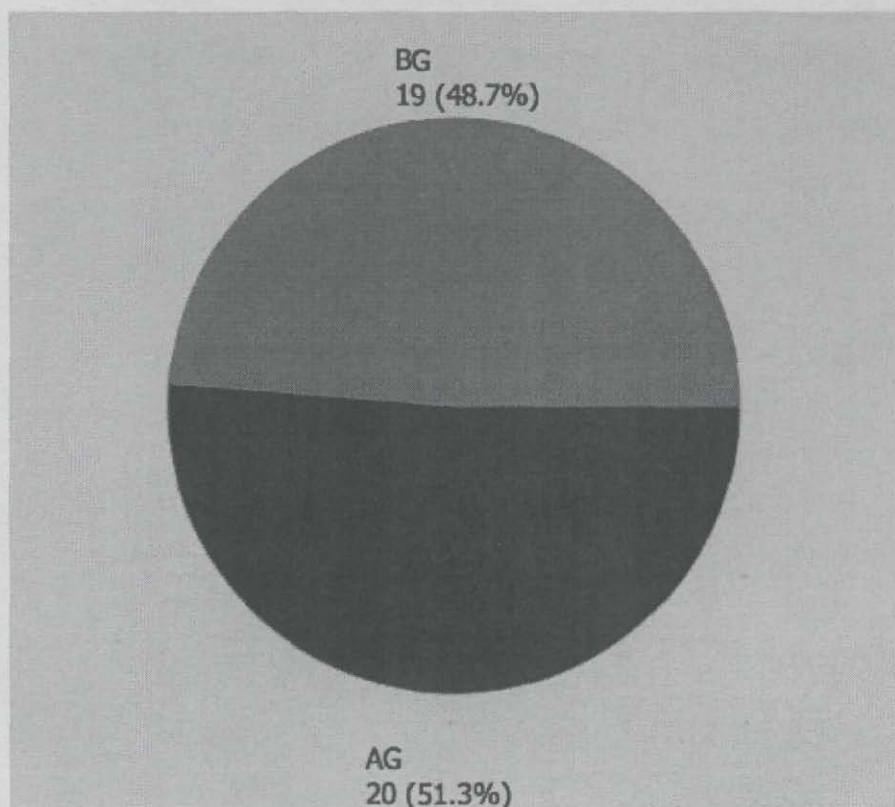


Ilustración 4: Grado de diferenciación celular de las muestras de patología de resección transuretral vesical de los pacientes quienes recibieron quimioterapia intravesical.

Tipo de quimioterapia otorgada

Recibieron quimioterapia inmediata 10 pacientes correspondientes al 25.6% de ellos y 29 de ellos (74.4%) un ciclo de inducción un mes posterior a la resección vesical del tumor, al recabar el resultado histopatológico positivo a malignidad. (Tabla 5)

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
Quimioterapia administrada	Inducción	29	0.744	74.4%	2.9	29x10	6.98%	60.8<74.4<88
	Inmediata	10	0.256	25.6%	0.34	34x10	6.98%	12<25.6<39.2

Tabla 5: Tipo de quimioterapia administrada a los pacientes posterior a resección transuretral vesical

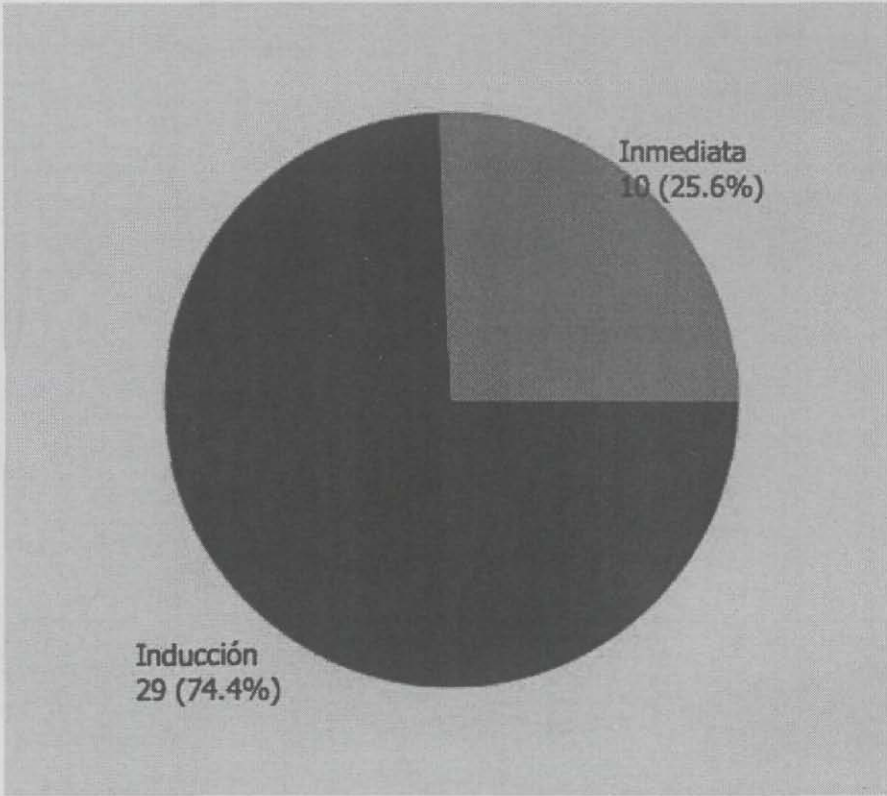


Ilustración 5: Tipo de quimioterapia intravesical administrada en los pacientes a quienes se les realizó resección transuretral vesical.

Recurrencia

De los pacientes incluidos el 56% recurrió dentro de los primeros dos años de vigilancia trimestral hasta donde se realizó el seguimiento y donde la quimioterapia intravesical ha mostrado mayor impacto. (Tabla 6).

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
Recurrencia	No	17	0.436	43.6%	0.77	77x100	2.81%	38.1<43.6<49.12
	Si	22	0.564	56.4%	1.29	129x100	2.81%	12<25.6<39.2

Tabla 6: Recurrencia presentada en los pacientes a quienes se administró quimioterapia intravesical posterior a resección transuretral vesical.

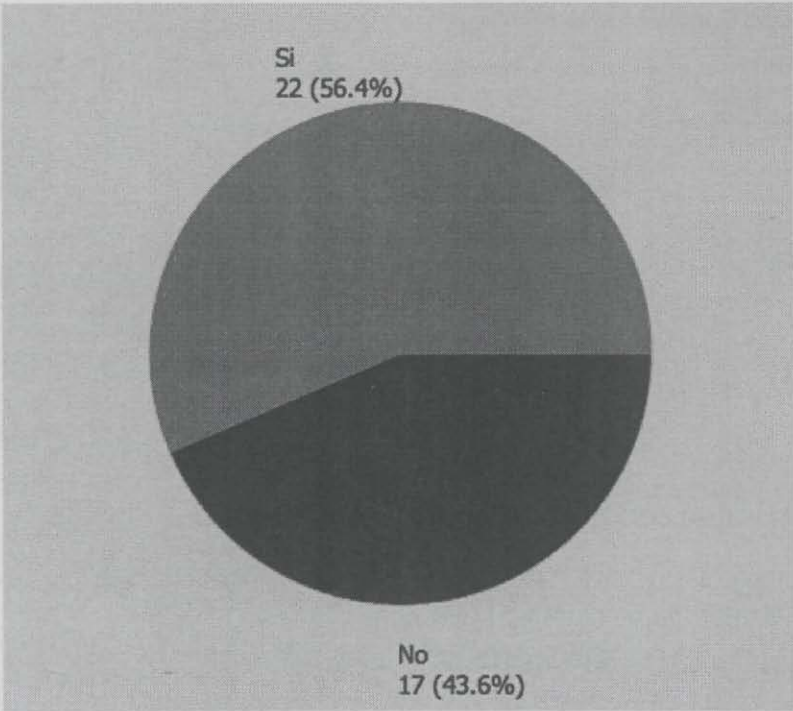


Ilustración 6: Presencia de recurrencia en los pacientes a quienes se les administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

Progresión

La progresión se presentó en 11 (28.2%) pacientes. (Tabla 7).

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
Progresión	No	28	0.718	71.8%	2.54	254x100	2.68%	66.6<71.8<77
	Si	11	0.282	28.2%	0.39	39x100	2.68%	23<28.2<33.4

Tabla 7: Presencia de progresión en los pacientes a los cuales se administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a la resección transuretral vesical.

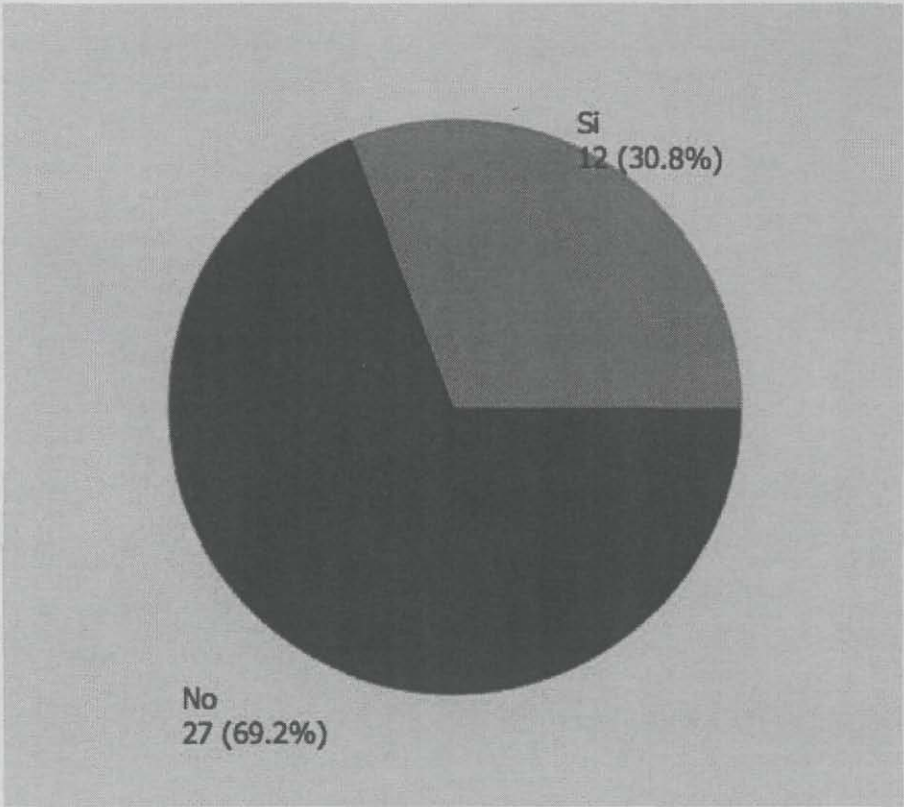


Ilustración 7: Presencia de progresión en los pacientes con cáncer vesical a quienes se les administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

Complicaciones

Se observaron complicaciones derivadas de la aplicación de mitomicina C intravesical en 4 pacientes, siendo todas en pacientes femeninas reportando hipersensibilidad cutánea en piel genital. No se presentaron reacciones adversas sistémicas. (Tabla 8).

		N	P	%	R/I	TASA	EEP	IC 95%
Complicaciones	No	35	0.897	89.7%	8.75	875x100	4.86%	80.2<89.7<99.2
	Si	4	0.103	10.3%	0.11	11x100	4.86%	0.8<10.3<19.8

Tabla 8: Presencia de complicaciones en pacientes tratados con quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

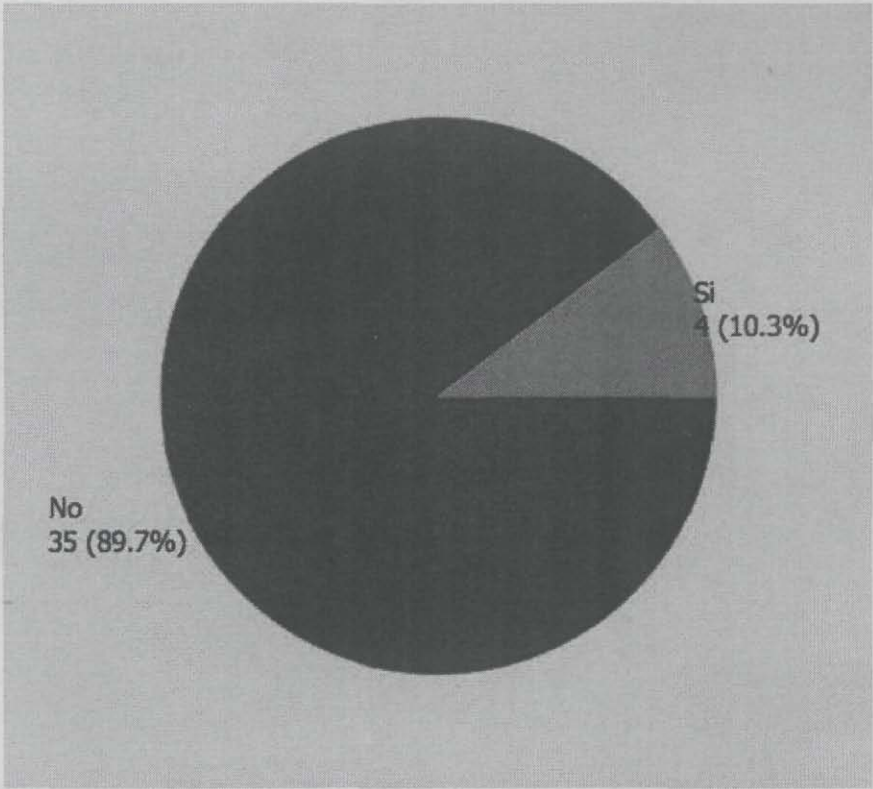


Ilustración 8: Presencia de complicaciones en pacientes con cancer vesical a quienes se les administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical.

Discusión

La edad más frecuente de presentación en el presente estudio para pacientes con cáncer vesical superficial tratados con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical fue de 63 años, mientras que en la literatura revisada el pico de incidencia se presenta durante la 8va década de la vida (4). lo cual sugiere que en la población en estudio el cáncer se presenta más tempranamente. Siendo la edad avanzada un factor de riesgo individual para el cáncer vesical en general (1-5).

El género predominante fue el masculino en un 69.2% en comparación con las pacientes del género femenino que fueron 30.8%, en comparación con la literatura internacional donde por cada 4 hombres una mujer presenta la enfermedad, explicándose por la mayor influencia de carcinógenos (1). Es más elevado el número de casos en pacientes femeninos en nuestra unidad, esto posiblemente por tratarse de un centro de referencia y posiblemente porque los casos en el género masculino en nuestro medio debutan con enfermedad más avanzada . Asimismo recordemos que los centros de tercer nivel con la capacidad para atender el cáncer vesical superficial son realmente pocos, nuestra institución recibe pacientes del sureste mexicano.

La etapificación TNM se realiza posterior a la resección transuretral vesical y a toma de muestra muscular para determinar el grado de invasión vesical, siendo el 75-80% de los casos debut con solo enfermedad superficial TaN0M0 y T1N0M0, obviando el Ca in situ que para el cáncer vesical se trata como patología aparte. (1-5). Durante el presente

estudio 89.7% de los pacientes incluidos fueron etapificados T1N0M0 (comparado con el 20% descrito en las series anglosajonas) y 10.3% de los mismos como TaN0M0, esto influye directamente en la progresión y en la recurrencia debido a que los casos T1N0M0 asociados a una pobre diferenciación celular tienen peor pronóstico (76,77), y reflejando la falta de una cultura de prevención en la población, acudiendo a recibir atención médica después de un tiempo prolongado de sufrir los síntomas de presentación.

El grado de diferenciación celular según la OMS del 2004 (8), lo dividimos en alto grado y bajo grado para los fines del presente estudio, siendo alto grado 51.3% de ellos y con ello conllevando peor pronóstico a pesar de las medidas terapéuticas realizadas y de bajo grado en 48.7% de ellos, respondiendo mejor al tratamiento con quimioterapia intravesical con mitomicina C. (siendo de todas formas la mejor opción para los T1N0M0 como mejor opción la inmunoterapia de la cual no disponemos en nuestra unidad)(66-68).

En la etapificación se encontró T1N0M0 en 89.7% de los casos,. Lo cual es bien descrito como un factor de riesgo para progresión tumoral (79). Estos hallazgos, en conjunto, nos hablan de que se llega al diagnóstico en etapas más avanzadas de la enfermedad, reflejando la falta de una cultura de prevención en la población, acudiendo a recibir atención médica después de un tiempo prolongado de sufrir los síntomas de presentación.

El tipo de quimioterapia intravesical empleada posterior a la resección transuretral vesical fue en un 74% terapia de inducción con mitomicina C, esto secundario a que gran parte de los pacientes fueron sometidos a la cirugía en un hospital de segundo nivel, donde no se cuenta con el medicamento a disponibilidad, refiriendo posteriormente a los pacientes

para completar protocolo de estudio y terapéutica a esta unidad, siendo importante señalar que en todos los casos las muestras de patología recibieron una segunda revisión por parte del grupo de patólogos de la unidad. En solo 25% de los pacientes se realizó resección transuretral vesical con instilación inmediata de mitomicina C intravesical, dentro de las primeras 24 horas de realizada la cirugía, correspondiendo a los pacientes que por alguna otra patología se ven en tercer nivel o que por el hallazgo de un tumor vesical es referido inmediatamente (y no por síntomas clínicos tales como hematuria, síndrome miccional, pérdida de peso, etc.), de acuerdo con los lineamientos establecidos de aplicación (1).

Existe evidencia de que la terapia de inducción tiene una menor efectividad en la prevención de recurrencia que la instilación postoperatoria inmediata (52), lo cual se puede relacionar con la alta tasa de recurrencia y progresión reportada en el estudio.

Durante el seguimiento de los pacientes de acuerdo a lo establecido por las guías de tratamiento internacionales, se encontró recurrencia tumoral en 56.4% de ellos, lo cual refleja una cifra ligeramente incrementada de acuerdo a lo aceptado internacionalmente (1-5) dada la naturaleza de la enfermedad. Con la instilación de la mitomicina C es importante el uso de la quimioterapia intravesical posoperatoria inmediata debido a que es la que ha demostrado ser más eficaz para prevenir recurrencia tumoral. (56-61).

La progresión del cáncer vesical superficial TaN0M0 y T1N0M0 estuvo presente en el 28.2% de los pacientes, esta variable se encuentra sujeta al grado de diferenciación celular encontrado inicialmente en las muestras de resección transuretral vesical debido a que es

más frecuente en pacientes con un tumor de alto grado y fue precisamente en ellos donde se encontró el mayor número de casos que progresó, siendo esto un hallazgo habitual en la literatura internacional. (66,67). Dos pacientes (5.12%) a los cuales no se detectó recurrencia local presentaron a lo largo del seguimiento progresión por desarrollo de metástasis a distancia. En ambos casos se trató de pacientes con tumores de alto grado y con invasión a la lámina propia.

Con respecto a la correlación entre tipo de terapia con mitomicina C recibida y la progresión/recurrencia, se observa que en aquellos con terapia inmediata recurrieron un 50% y progresaron un 30%. Mientras que aquellos con terapia de inducción recurrieron el 58.6% de las veces y recurrieron 31%. Lo anterior sugiere que no existe diferencia entre ambos grupos con respecto a la efectividad del tratamiento intravesical. Esto llama la atención ya que se ha descrito una reducción en la tasa de recurrencia al realizar instilación inmediata con respecto a la terapia de inducción. Una explicación posible al fenómeno observado es que se encontró una alta tasa de enfermedad de alto grado e invasiva, donde la mitomicina C tiene un menor impacto descrito (46).

El 10.3% de los pacientes del estudio que tuvieron complicaciones, todos en forma local, dentro de las complicaciones presentadas por los pacientes a quienes se les administró quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a la resección transuretral vesical, fueron reflejadas como síndrome miccional (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical). Sin embargo, las complicaciones locales no son las únicas que pueden presentarse, se han descrito complicaciones graves en pacientes en los que se extravasa el medicamento (47). Por tanto, la instilación inmediata debe omitirse en caso de sospecha o certeza de una

perforación intra o extraperitoneal, que tiene más probabilidades de aparecer en los procedimientos extensos de RTU. Hay que dar instrucciones claras para que controle el flujo libre de la sonda vesical al final de la instilación.

Debemos asimismo comentar que actualmente el uso de la quimioterapia intravesical con mitomicina C tiene su principal indicación tumores vesicales de bajo grado TaN0M0, y que para tumores de alto grado TaN0M0 y T1N0M0 es mejor la inmunoterapia con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), tanto para recidiva como para progresión (60,61). Sin embargo el uso de la mitomicina C en este tipo de pacientes tiene su utilidad en disminuir el índice de recidivas que tiene la enfermedad, la cual por la naturaleza misma de la enfermedad es elevada. (1-5).

Conclusiones

- 1) El uso de quimioterapia intravesical con mitomicina C en pacientes con cáncer vesical superficial TaN0M0 y T1N0M0 es eficaz.
- 2) Los pacientes tratados con quimioterapia intravesical con mitomicina C posterior a resección transuretral vesical no están exentos de complicaciones, en su totalidad locales sin repercusiones sistémicas.
- 3) La recurrencia del cáncer vesical superficial en pacientes tratados con quimioterapia intravesical con mitomicina c posterior a resección transuretral vesical en nuestra unidad hospitalaria es alta.
- 4) La progresión en los pacientes con cáncer vesical superficial tratados con mitomicina C intravesical posterior a resección transuretral vesical es baja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. European Association of Urology (EAU). Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-112.
2. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, Sylvester R, Boehle A, Rintala E, Lobel B. European Association of Urology. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004;46:147-154.
3. Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E. Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005;48:363-371.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globcan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARCC Press, 2004.
5. Sobin DH, Wittekind Ch, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002; 199-202.
6. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-448.
7. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, Grignon DJ, Hofstadter F, Lopez-Beltran A, Epstein JI. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004:29-34.
8. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46:170-176.
9. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002;168: 968-972.
10. Bol MG, Baak J, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjelleevold K, Janssen EA, Mestad O, Øgred P. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003;169:1291-1294.

11. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997;79:91-93.
12. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-639.
13. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen Et Al. Tobacco smoke and bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006;119:2412-2416.
14. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace D, Hey K, Murphy MF. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 2002;90:228-239.
15. Goessl C, Knispel HH, Millar K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157:480-481.
16. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, Villavicencio H. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumors. *J Urol* 2005;174:859-861.
17. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998;160:45-48.
18. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000;164:1183-1187.
19. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16:2670-2686.
20. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, Tammela TL; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284-289.
21. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:35-63.
22. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt P, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169:1975-1982.

23. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003;61:109-118.
24. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-748.
25. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffoux C, Sylvester RJ; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523-531.
26. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Baatincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35: 267-271.
27. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146:1207-1212.
28. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48:760-763.
29. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-138.
30. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gärtner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study. *J Urol* 2003;170:226-229.
31. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69:260-264.
32. Daniltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D. Longterm benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129-2133.

33. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoráček J. 5-aminolaevulinic acid -induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005;96:798-802.
34. Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid -induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69:675-679.
35. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43:241-245.
36. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539-546.
37. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165:808-810.
38. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubner G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002 ;59:220-223.
39. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli, TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-437.
40. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The effect of repeat transurethral 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;175:1641-1644.
41. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmström PU. Results of secondlook resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:206-210.

42. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;45:257-266.
43. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary su- perficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-684.
44. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predic- ting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:475-477.
45. 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 metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190.
46. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen T; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring su- perficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42:167-174.
47. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004;46:336-338.
48. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomy- cin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999;161:1120-1123.
49. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999;86:1818-1826.
50. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parkmar MK, Bijmens L. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of

Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996;156:1934-1940.

51. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53:676-680.

52. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21:765-769.

53. Sylvester RJ, Oosterlinck W and Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008;53:709-719.

54. Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:597-604.

55. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer –The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004;45:600-605.

56. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88:209-216.

57. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216-1223.

58. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-490.

59. Böhle 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;169:90-95.

60. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-687.
61. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-1970.
62. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:402-407.
63. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27:522-528.
64. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarasody MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
65. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, Drowart A, Decok M, Pirson M, Jurion F, Palfliet K, Denis O, Simon J, Schulmann CC. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000;37:470-477.
66. Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, Rioja LA, Martínez-Piñeiro L, Vela R, Camacho JE, Nogueira JL, Pereira I, Resel L, Muntanola P, Galvis F, Chesa N, de Torres JA, Carballido J, Bernuy C, Arribas S, Madero R; for CUETO (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-680.
67. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadan M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242-1247.
68. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Fernández Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñeiro LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñeiro JA, Madero R;

CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: lowdose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398-1406.

69. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44:429-434.

70. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706-1708.

71. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, Torres A, Watson R, Kurth KH. High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.

72. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164:685-689.

73. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, Dalbagni G. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1283-1286.

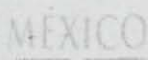
74. Oge O, Erdem E, Atsü N, Ahin A, Ozen H. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor. *Eur Urol* 2000;37:271-274.

75. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001;165:1124-1128.

76. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92:559-562.

77. Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F, Côté J, Valiquette L, Paquin JM, Mauffette F, Faucher R, Perreault JP. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999;162:1946-1950.

78. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000;85:824-828.
79. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, Wright KO, Wheelless LL, di Sant' Agnese PA, McNally ML, Messing EM. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003;169:2106-2109.
80. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003;170:438-441.
81. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol* 2006;49:303-307.
82. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167:1634-1637.
83. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005;173:1108-1111.
84. Arends TJ, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined Chemohyperthermia: 10-Year Single Center Experience in 160 Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2014; 189:236-249.
85. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Manuputty EE, Tamagno S, Puntoni M. Intravesical mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014; 73:925-30
86. Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, Erickson BA, Konety BR, O'Donnell MA. Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2014;32:35 15-9.
87. Chen CH, Yang HJ, Shun CT, Huang CY, Huang KH, Yu HJ, Pu YS. A cocktail regimen of intravesical mitomycin-C, doxorubicin, and cisplatin (MDP) for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2012;30:421-7.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 05/09/2014

DR. EDGAR CARDENAS RODRIGUEZ

P R E S E N T E

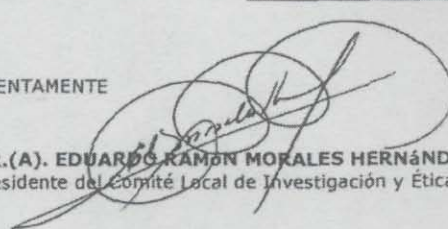
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA TERAPEÚTICA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL CON MITOMICINA C (3022) EN PACIENTES CON CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL POSOPERADOS DE RESECCIÓN TRANSURETRAL VESICAL.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-58

ATENTAMENTE


DR.(A). EDUARDO RAMON MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEV-REVISOR-REGISTRADO-CONT