



Eficacia del tratamiento intravesical con mitomicina C en pacientes con carcinoma urotelial superficial de vejiga posterior a resección transuretral de tumor vesical y correlación de los síntomas con la recidiva tumoral

Velázquez-Macías RF, Monroy-Bolaños GE

Resumen

ANTECEDENTES: el cáncer de vejiga es la segunda neoplasia urológica más frecuente en todo el mundo (3.3%). La resección transuretral de un tumor vesical y la administración intravesical de mitomicina C representan opciones de tratamiento en pacientes con cáncer de vejiga no invasor al músculo.

OBJETIVO: determinar la eficacia del tratamiento con mitomicina C luego de la resección transuretral de un tumor vesical superficial e identificar los factores de riesgo asociados con la recidiva.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio analítico, observacional y ambispectivo efectuado en pacientes con cáncer superficial de vejiga, intervenidos de resección transuretral de tumor vesical, que posteriormente recibieron tratamiento intravesical con mitomicina C. Los pacientes se dividieron en grupo 1: sin recidiva tumoral y grupo 2: con recidiva. Variables estudiadas: edad, sexo, síntomas relacionados con el tumor, grado histológico, recidiva y efectos adversos de la mitomicina C. Para el análisis de los datos se utilizaron las pruebas estadísticas: t de Student, χ^2 y coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS: la edad promedio del grupo 1 (G1) fue 67.7 años y 66.8 años, para mujeres y hombres, respectivamente; en el grupo 2 (G2) fue 66 y 62.8 años, sin registrarse diferencia estadística (χ^2 , $p = 0.410$). El seguimiento de los pacientes del G1 fue 41.4 y del G2 de 43.8 meses. En el G1 predominó el sexo masculino (60%) y en el G2 el femenino (62.25%), sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos (χ^2 , $p=0.410$). El tiempo promedio de aparición de la recidiva fue de 10.3 meses. En el G1 disminuyen los síntomas después del tratamiento; la disuria (χ^2 , $p=0.006$), el ardor uretral (χ^2 , $p=0.005$) y la polaquiuria (χ^2 , $p=0.030$) disminuyeron clínicamente, con significancia estadística. En el G2 disminuyó la hematuria, urgencia, nocturia y dolor suprapúbico; se mantuvieron sin cambios: disuria, ardor uretra y polaquiuria, pero aumentó el tenesmo vesical, sin ser estadísticamente significativo. En relación con la recidiva tumoral, se observó asociación positiva entre hematuria (Correlación de Spearman, $p=0.000$), disuria (Correlación de Spearman, $p=0.004$), ardor uretral (Correlación de Spearman, $p=0.004$) y polaquiuria postratamiento (Correlación de Spearman, $p=0.030$); también resultó una asocia-

Servicio de Urología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (ISSSTE). Ciudad de México, México.

Recibido: diciembre 2016

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Rafael Francisco Velázquez Macías
ravelma@urocirugia.com

Este artículo debe citarse como

Velázquez-Macías RF, Monroy-Bolaños GE. Eficacia de la terapia intravesical con mitomicina C en pacientes con carcinoma urotelial superficial de vejiga posterior a resección transuretral de tumor vesical y correlación de los síntomas con la recidiva tumoral. Rev Mex Urol. 2017 jul-agos;77(4):258-264.

DOI: <https://doi.org/10.24245/revmexurol.v77i4.1070>



ción positiva entre dolor suprapúbico pretratamiento (Correlación de Spearman, $p=0.026$) y estadio tumoral (Correlación de Spearman, $p=0.001$). Los efectos colaterales de la mitomicina se observaron en 15 pacientes (53.6%), el más frecuente fue infección de vías urinarias, seguida de estenosis uretra.

CONCLUSIONES: la mitomicina C es efectiva para el control y disminución de los síntomas relacionados con el tumor vesical. La hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria postratamiento se correlacionan positivamente con recidiva; del mismo modo, el dolor suprapúbico pretratamiento y estadio tumoral, también se asocian con dicha recidiva.

PALABRAS CLAVE: cáncer de vejiga, mitomicina C, recidiva.

Rev Mex Urol. 2017 Jul-Aug;77(4):258-264.

Efficacy of intravesical therapy with mitomycin C in patients with superficial urothelial carcinoma of the bladder after transurethral resection of bladder tumor and symptomatic correlation with tumor recurrence

Velázquez-Macías RF, Monroy-Bolaños GE

Abstract

BACKGROUND: Bladder cancer is the second most frequent urologic cancer worldwide (3.3%). Transurethral resection of bladder tumor followed by adjuvant intravesical therapy with mitomycin C is a therapeutic option when the cancer is non-muscle-invasive.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of mitomycin C after transurethral resection of superficial bladder tumor and to identify the risk factors associated with tumor recurrence.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, analytic, observational, and longitudinal study was conducted on patients with superficial bladder cancer that underwent transurethral resection of bladder tumor and then received intravesical therapy with mitomycin C. The patients were divided into group 1: with no tumor recurrence and group 2: with tumor recurrence. The study variables were: age, sex, tumor-associated symptomatology, histologic grade, recurrence, and adverse effects from mitomycin C. The Student's t test, chi-square test, and Spearman's rho were the statistical tests used for the data analysis.

RESULTS: There were 20 patients in group 1 and 8 in group 2. The mean age of the group 1 patients was 67.7 and 66.8 years, for women and men, respectively, and was 66 and 62.8 years in group 2 (χ^2 , $p = 0.410$). Mean follow-up in group 1 was 41.4 months, and 43.8 months in group 2. Male sex predominated in group 1 (60%) and female sex in group 2 (62.25%), with no statistical difference between the two groups (χ^2 , $p=0.410$). The mean presentation time of recurrence was 10.3 months. Symptoms improved in G1 after treatment. There was clinical improvement in dysuria (χ^2 , $p=0.006$), urethral burning sensation (χ^2 , $p=0.005$), and pollakiuria (χ^2 , $p=0.030$) that was statistically significant. In the G2 group hematuria, urgency, nocturia, and suprapubic pain decreased and dysuria, urethral burning sensation, and pollakiuria remained unchanged. Bladder tenesmus increased, but without statistical significance. In relation to tumor recurrence, there was a positive association with hematuria (Spearman's rho, $p=0.000$), dysuria (Spearman's rho, $p=0.004$), urethral burning sensation (Spearman's rho, $p=0.004$), and pollakiuria (Spearman's rho, $p = 0.030$) after treatment. There was also a positive association with pretreatment suprapubic pain (Spearman's rho, $p=0.026$) and tumor stage (Spearman's rho, $p=0.001$). Fifteen patients (53.6%) had adverse effects from mitomycin C and the most frequent was urinary tract infection, followed by urethral stricture.

CONCLUSIONS: Mitomycin C was effective for controlling and reducing symptoms related to bladder cancer.

KEYWORDS: Bladder cancer; Mitomycin C; Recurrence

Urology Service, Hospital Regional
Licenciado Adolfo López Mateos (ISSSTE),
Mexico City, Mexico.

Correspondence

Dr. Rafael Francisco Velázquez Macías
ravelma@urocirugia.com

ANTECEDENTES

El cáncer de vejiga es la segunda neoplasia urológica más frecuente en todo el mundo, después del cáncer de próstata;¹ representa 3.3% de todos los tumores (4.7% en hombres y 1.6% en mujeres).² Según el Registro Mexicano Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2003 se registraron 2272 casos de cáncer de vejiga, que representaron 2.06% de las neoplasias en general: 1630 en varones (4.27%) y 642 en mujeres (0.89%). La tasa de mortalidad estimada es de 0.6; 60% se manifiestan como tumores superficiales, de los que 50 a 70% son recurrentes y 10 a 20% evolucionan a cáncer invasor.³

El cáncer de vejiga aparece, en promedio, a los 73 años de edad y entre 75 y 85% de los pa-

cientes cursa con cáncer confinado a la mucosa (estadio Ta, Cis) o submucosa (estadio T1). El 75% corresponde a cáncer no invasor al músculo, 20% invasor al músculo y 5% metastásico.⁴ La resección transuretral del tumor vesical, seguida del tratamiento intravesical coadyuvante con mitomicina C, representan opciones de tratamiento en pacientes con cáncer no invasor al músculo.^{4,5} La mitomicina C es un antibiótico antitumoral aislado de *Streptomyces caespitosus* en 1956, cuya activación ocurre en los tejidos, formando un agente alquilante que produce rotura parcial del ADN en las células cancerosas e inhibe la división de éstas al interferir en la biosíntesis del ADN.^{6,7}

El objetivo de este ensayo fue determinar la eficacia de la mitomicina C después de la resección transuretral de un tumor vesical superficial, e



identificar los factores de riesgo asociados con la recidiva tumoral.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional y ambispectivo efectuado en pacientes con cáncer superficial de vejiga a quienes se efectuó resección transuretral de tumor vesical, que posteriormente recibieron tratamiento intravesical con mitomicina C, atendidos en el servicio de Urología entre los años 2000 y 2013. Los pacientes se dividieron en Grupo 1: sin recidiva tumoral y Grupo 2: con recidiva.

Resección del tumor y administración de mitomicina C

La resección transuretral del tumor vesical fue realizada por el urólogo a cargo del paciente, cuya meta fue la resección completa. Se utilizó solución de glicina (Baxter® al 1.5%) como medio de irrigación. La mitomicina C (Mitolem®, Lemery) fue proporcionada por la institución médica; cada frasco-ampolla con polvo contiene 5 mg de mitomicina, que se diluye en 10 mL de agua inyectable, para administrar 8 frascos (40 mg/80 mL) por paciente; para aplicarla se coloca un catéter tipo Nelaton de 16 Fr, se vacía la vejiga en su totalidad y se aplica el fármaco de forma lenta y posteriormente se retira la sonda. Se pidió al paciente no orinar mínimo dos horas después de aplicar el medicamento, subir y bajar escaleras según la tolerancia y posteriormente se le permitía orinar. La aplicación inmediata, post-resección transuretral del tumor vesical se realizó a través de la sonda, colocada al momento de la resección, se pinzaba 2 horas y se abría; dicha aplicación se hacía en las primeras 12 horas del posoperatorio. El retiro de la sonda quedaba a criterio del médico tratante. El paciente acudió para su aplicación semanal hasta completar ocho sesiones, y después una aplicación mensual por ocho meses.

Medición de las variables

Se determinaron: edad, sexo, síntomas relacionados con el tumor, grado histológico, recidiva y efectos adversos de la mitomicina C. La recidiva se detectó mediante citologías urinarias y cistoscopias, por lo menos tres veces al año, ya que quedaba a criterio del urólogo a cargo; si apreciaba recidiva se realizaban estudios de extensión como: telerradiografía de tórax, tomografía de abdomen y pelvis, y gammagrama óseo.

Análisis estadístico

La información de los pacientes se obtuvo del expediente clínico y de los registros del sistema electrónico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE-SIMEF). Los datos se analizaron en el programa Excel para el procesamiento estadístico; se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizaron las pruebas estadísticas: t de Student, χ^2 y coeficiente de correlación de Spearman, mediante el programa estadístico SPSS versión 20.

Consideraciones éticas

El riesgo fue mínimo para los pacientes y el estudio se apejó al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, mencionado en el Título Primero y Segundo, Capítulo Primero y Cuarto, Título Quinto y Sexto.

RESULTADOS

Se registraron 20 pacientes en el grupo 1 (G1) y 8 en el grupo 2 (G2). La edad promedio del G1 fue de 67.7 años en mujeres y de 66.8 años en hombres, y la del G2 fue de 66 vs 62.8 años, respectivamente; sin observar diferencia estadística (**Cuadro 1**, χ^2 , $p = 0.410$). En el grupo 1 hubo mayor predominio de hombres (60%) y en el grupo 2 de mujeres (62.2%); sin embargo, no se registró

Cuadro 1. Características de los pacientes

Variable	Sin recidiva tumoral (n=20)	Con recidiva tumoral (n=8)	p
Edad			
Sexo femenino	67.7 ± 7.7	66 ± 7.9	* 0.410
Sexo masculino	66.8 ± 7.8	62.8 ± 6.1	
Frecuencia			
Sexo femenino	8 (40%)	5 (62.25%)	* 0.410
Sexo masculino	12 (60%)	3 (37.75%)	
Seguimiento (meses)	41.4 ± 14.3	43.8 ± 13.2	** 0.400
Tiempo de aparición de la recidiva (meses)	-	10.3 ± 3.8	No aplica
Estadio tumoral			
Tis	0	4	
Ta	12	1	* 0.002
T1	8	3	
Grado tumoral			
1	8	1	No aplica
2	12	1	
3	0	6	

* χ^2 ; ** t de Student; grado tumoral 1: papiloma urotelial; 2: neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno; 3: carcinoma papilar urotelial de bajo grado.

diferencia estadística significativa (p = 0.410). El seguimiento de los pacientes del G1 fue de 41.4 meses y el del G2 de 43.8 meses (p = 0.400). El tiempo promedio de aparición de la recidiva fue de 10.3 meses. Solo en el grupo 2 se registraron 4 casos de carcinoma *in situ*, que resultaron estadísticamente significativos (p = 0.002). El **Cuadro 1** también muestra el grado tumoral; se observa que la mayoría de los pacientes tuvo grados bajos (I-III); no obstante, los seis pacientes con grado III o carcinoma papilar urotelial de bajo grado expresaron recidiva tumoral.

Antes de la resección transuretral de un tumor vesical y la aplicación de mitomicina C, los síntomas principales asociados con el cáncer vesical fueron: hematuria, disuria y urgencia miccional (85.7, 60.7 y 57.1%, respectivamente). Después del tratamiento quirúrgico y farmacológico, los síntomas principales fueron: disuria, polaquiuria y urgencia miccional (46.4, 32.1 y 28.6%, respectivamente). **Cuadro 2**

Los síntomas del grupo 1 disminuyeron después de implementar el tratamiento descrito, con mejo-

Cuadro 2. Síntomas pre y posresección transuretral de tumor vesical y aplicación de mitomicina C

Síntoma o signo	Sin recidiva	Recidiva tumoral	p*
Hematuria			
Pre (n=24, 85.7%)	16 (89%)	8 (100%)	0.172
Pos (n=5, 17.9%)	-	5 (62.5%)	No aplica
Disuria			
Pre (n=17, 60.7%)	10 (50%)	7 (88%)	0.660
Pos (n=13, 46.4%)	6 (30%)	7 (88%)	0.006
Ardor uretral			
Pre (n=11, 39.3%)	7 (88%)	4 (50%)	0.463
Pos (n=5, 17.9%)	1 (5%)	4 (50%)	0.005
Tenesmo vesical			
Pre (n=5, 17.9%)	4 (20%)	1 (12.5%)	0.640
Pos (n=3, 10.7%)	1 (5%)	2 (25.0%)	0.122
Polaquiuria			
Pre (n=11, 39.3%)	6 (30%)	5 (62.5%)	0.112
Pos (n=9, 32.1%)	4 (20%)	5 (62.5%)	0.030
Urgencia			
Pre (n=16, 57.1%)	11 (55%)	5 (62.5%)	0.717
Pos (n=8, 28.6%)	4 (20%)	4 (50%)	0.112
Nicturia			
Pre (n=6, 21.4%)	4 (20%)	2 (25.0%)	0.771
Pos (n=3, 10.7%)	2 (10%)	1 (12.5%)	0.847
Dolor suprapúbico			
Pre (n=4, 14.3%)	1 (5%)	3 (37.5%)	0.260
Pos (n=1, 3.6%)	-	1 (12.5%)	0.107

* χ^2



ría clínica en disuria, que resultó estadísticamente significativa (χ^2 , $p = 0.006$), ardor uretral (χ^2 , $p = 0.005$) y polaquiuria (χ^2 , $p = 0.030$). En los pacientes del grupo 2 disminuyó la hematuria, urgencia, nicturia y dolor suprapúbico, sin ser estadísticamente significativa (χ^2 , $p > 0.05$); se mantuvieron sin cambios la disuria, ardor uretral y polaquiuria; el tenesmo vesical aumentó, pero no fue estadísticamente significativo (χ^2 , $p = 0.122$).

Durante la vigilancia, un hombre con recidiva evolucionó a estadio T2a y grado tumoral alto, con metástasis a ganglios obturadores y pulmonares, y una mujer a T2a y grado tumoral alto, únicamente con metástasis a ganglios obturadores. Ambos pacientes manifestaron carcinoma *in situ* (Tis), con grado tumoral bajo desde el inicio.

La correlación de Spearman aplicada a las variables relacionadas con la recidiva tumoral mostró asociación entre hematuria ($p = 0.000$), disuria ($p = 0.004$), ardor uretral ($p = 0.004$) y polaquiuria ($p = 0.030$) postratamiento. El dolor suprapúbico pretratamiento ($p = 0.026$) y el estadio tumoral ($p = 0.001$) también se asociaron estadísticamente con la recidiva. El resto de las características clínicas no mostraron correlación con la recidiva (**Cuadro 3**).

El **Cuadro 4** describe los efectos adversos de la aplicación de mitomicina C ($n = 15$; 53.6%),

Cuadro 3. Correlación de las características clínicas con la recidiva tumoral

Síntoma o signo	Pacientes con recidiva tumoral
Hematuria postratamiento*	$p = 0.000$
Disuria postratamiento*	$p = 0.004$
Ardor uretral postratamiento*	$p = 0.004$
Polaquiuria postratamiento*	$p = 0.030$
Dolor suprapúbico pretratamiento*	$p = 0.026$
Estadio tumoral pretratamiento*	$p = 0.001$

* Prueba de Spearman.

Cuadro 4. Efectos adversos de la mitomicina C

Efectos adversos	Casos*
Infección de vías urinarias	7 (25%)
Estenosis uretral	4 (14.3%)
Fiebre	2 (7.1%)
Exantema	1 (3.6%)
Síntomas gripales	1 (3.6%)

*Total de pacientes con efectos adversos.

principalmente infección de vías urinarias, seguida de estenosis uretral.

DISCUSIÓN

Torres y su grupo⁸ realizaron un estudio en 81 pacientes con cáncer vesical, en el que encontraron 16 casos con carcinoma superficial, 65 infiltrante y el resto con carcinoma *in situ*; el objetivo del estudio fue demostrar la prevalencia de manifestación por sexo y edad. Se registraron 91% de hombres y 9% de mujeres. La edad de manifestación fue de 44 a 83 años (media de 60.9 años). En el estudio aquí realizado obtuvimos una distribución por sexo diferente: 53.57% de hombres y 46.42% de mujeres, además de una media de edad mayor (66.82 años). En esa misma serie, 8 (33%) pacientes tuvieron carcinoma *in situ* versus 14.3% en nuestro estudio.

Jalón y sus colaboradores,⁹ en su estudio con 105 pacientes con tumores vesicales no invasores al músculo y riesgo intermedio, mostraron una media de seguimiento de 22.7 ± 8.1 meses, comparada con nuestra serie que fue casi el doble de tiempo (41 a 42 meses); esos autores administraron mitomicina C a 53 pacientes: 66% sin recidiva y 34% con recidiva y tumor vesical no invasor; la reacción al tratamiento de los pacientes aquí estudiados fue mejor (71.4%). Además, los mismos autores no encontraron diferencias en cuanto al tiempo libre de enfermedad en los pacientes que recibieron mitomicina postoperatoria o tratamiento diferido. Es impor-

tante recalcar que la cantidad de pacientes de nuestro ensayo es baja y esto puede explicar por qué obtuvimos mejores resultados con la administración posoperatoria.

En general, los síntomas clínicos disminuyeron con el tratamiento en ambos grupos; esto demuestra que la aplicación de mitomicina C es efectiva. Hasta la fecha no se había señalado en la bibliografía la asociación entre los síntomas pre y posresección transuretral de tumor vesical con la recidiva. Si bien la *n* es reducida, observamos que los síntomas posoperatorios (hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria) se asociaron con mayor posibilidad de recidiva tumoral, lo que puede relacionarse con infiltración del tumor y afectación neurológica vesical. Asimismo, el dolor suprapúbico preoperatorio, que tuvo correlación con dicha recidiva, también podría explicarse por un mecanismo semejante al descrito. Esto deja abierta la posibilidad de realizar estudios prospectivos, con enfoque clínico e histopatológico, que determinen si tal correlación tiene sustento celular. El grado tumoral se encuentra reportado como factor de riesgo para recidiva.

Estudios comparativos de mitomicina C y *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)^{10,11} sugieren que no existen diferencias significativas en recurrencia ni en reacciones adversas locales con ambos tratamientos; sin embargo, se han descrito reacciones sistémicas frecuentes con BCG. En nuestro estudio comprobamos que los efectos colaterales de la mitomicina C son solamente locales.

CONCLUSIONES

La mitomicina C es efectiva para el control del cáncer (71.4%) y disminución significativa de los síntomas relacionados con un tumor vesical. La hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria postratamiento se asocian positivamente con recidiva, al igual que el dolor suprapúbico

pretratamiento y el estadio tumoral. Los efectos adversos más frecuentes de la administración de mitomicina C son infección de vías urinarias, estenosis uretral y fiebre.

Financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Nota descriptiva No. 297. [En línea] Dirección URL: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>>. (Consulta: 7 de enero de 2011).
2. Asociación española contra el cáncer. Cáncer de vejiga. Incidencia. [En línea] Dirección URL: <<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEVEJIGA/Paginas/incidencia.aspx>>. (Consulta: 1 de abril de 2014)
3. Jiménez MA, Solares M, Martínez P, Martínez J, Hinojosa J, Zamora J, Rivera L.. Oncoguía. Cáncer de vejiga. *Cancerología* 2011;6:33-36.
4. Sánchez H. Cáncer de vejiga. En: Manual Práctico de Urología. 1ª ed. México: Cuellar Ayala, 2014;447.
5. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters G. Campbell/Walsh Urología. 2012, 10ª edición. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
6. Shen Z, Shen T, Guillaume M, O'Donnell, Au J. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* 2008;25(7):1500-1510.
7. Advanced Bladder (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48(2):189-201.
8. Torres O, Jofre M, López F, Rodríguez H, Issolio J, Muñoz G, Marcoos M, Zalazar J, Obregón H. Cáncer de vejiga: incidencia en nuestro servicio. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2002;115:8-9.
9. Jalón A, Fernández J, Escaf S, Álvarez M, Martín J, Regadera F. Efecto terapéutico de mitomicina C en el postoperatorio inmediato de pacientes con tumores vesicales no músculo invasores de riesgo intermedio. *Actas Urol Esp* 2008;32(9):894-903.
10. Celaya M, Buil P, Garjón J, Espeja M, Martínez C. Evaluaciones de las reacciones adversas y la eficacia de la mitomicina y la BCG en el tratamiento intravesical del cáncer superficial de vejiga. *Farm Hosp* 1997;21(3):137-142.
11. Shelley M, Mason M, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: A systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):195-205.