

Actualización en el tratamiento quimioterápico e inmunoterápico endovesical

Autor: Dr. Pedro Carrión López (MIR Urología)
Tutor : Dr. Rafael Ruiz Mondéjar
Jefe de Servicio: Dr. Julio A. Virseda Rodríguez

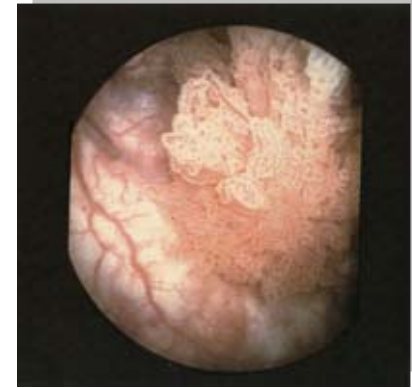


Complejo
Hospitalario
Universitario
de Albacete

Clasificación de tm superficiales.-



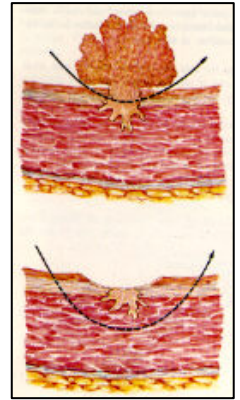
Tumores
superficiales
Ta, T1, CIS



Tumores de bajo riesgo	Tumores de riesgo intermedio	Tumores de alto riesgo
Individuales, Ta, G1, <3cm	Ta-T1, G1- G2, multifocales, >3cm	T1-G3, CIS, (multifocales, >3cm)

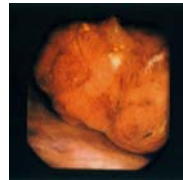
Recidiva en 5 años: 50-80%

Primeros pasos



- Antes de iniciar tto endovesical → RTU completa

- En tm voluminosos o multifocales de alto riesgo



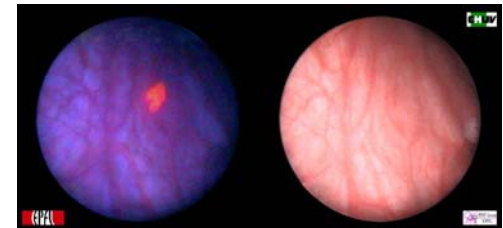
↪ Residuo tumoral en 30- 40%

- Los tm que afectan capa muscular **NO** son sensibles a la aplicación local de la QMT endovesical.

- CIS: tendencia a multifocalidad → difícil completa resección

- Biopsias aleatorias?? {
 - citología +
 - sospecha de CIS
 - tm de alto riesgo

- Re-RTU {
 - Tm bajo riesgo: no recomendada
 - Tm alto riesgo: siempre (3 meses)



96%

77%

Terapia endovesical.-

- ¿Proporciona la eficacia esperada?
- ¿Qué pacientes se benefician de él?
- ¿En qué momento se debe administrar?
- ¿Durante cuánto tiempo?
- ¿Cuál es el mejor fármaco?
- ¿Qué régimen terapéutico es el más adecuado?
- ¿QMT o inmunoterapia?

Terapia endovesical.-

■ Indicaciones fundamentales de terapia endovesical.-

- Profiláctica o adyuvante.-
- Terapéutica.- (CIS)

■ Formas de administración.-

- Precoz → < 24 horas post-RTU
- Inducción → Primer ciclo de QMT aplicado 1 – 3 semanas post-RTU (6 sem aprox)
- Mantenimiento → Aplicación de nuevas sesiones de QMT intravesical después de haber finalizado el ciclo de inducción, cuando el paciente ya está en remisión completa.

QMT perioperatoria con citotóxicos.-

Sylvester RJ et al. J Urol 2004;171:2186-90

- **Una sola dosis de citotóxicos tras RTU** ↓ **recidiva 15-50%** respecto a aquellos pacientes sometidos sólo a tto mediante RTU. Sin embargo en los tm de alto grado la disminución de la tasa de recidivas es mucho menor.
- Administración en primeras 24h post RTU.
- Omisión del tto {
 - Posible perforación
 - Resección de amplios lechos tumorales
 - Persistencia de hemorragias moderadas
- En general buena tolerancia
 - ↳ 3,5 % *cistitis químicas leves y rash*
- ~~■ Inmunoterapia perioperatoria → INF: ineficaz~~
- ~~■ Tiopepa → mielodepresión → BCG: riesgo sepsis~~



Fármacos.-

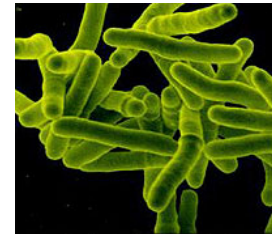
■ QMT.-

- TIOTEPA
- DOXORRUBICINA
- EPIRRUBICINA
- MITOMICINA C
- GEMCITABINA



■ Inmunoterapia.-

- Bacilo de Calmette – Güerin
- INF



Comparación de los fármacos intravesicales.-

Fármaco	Uso periQx	PM	Grupo	Cistitis	Efectos 2º	Abandonos	Coste \$
TIOTEPA	No	180	Bajo - moderado	10-30%	Mielodepresión (8-19%)	2-11%	80
DOXORRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	20-40%	Fiebre, alergia	2-16%	36
EPIRRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	10-30%	Espasmos	3-6%	595
MITOMICINA	Sí	350	Bajo - moderado	30-40%	Rash (8%), Cistitis graves (5%)	2-14%	130
GEMCITABINA	Sí	300	De rescate	leve	Nauseas	<10%	1080
BCG	No		Moderado - alto	60-80%	Sepsis (5%)	5-10%	150
INF	No		De rescate	< 5%	Pseudogripe (30%)	Raros	1000

Comparación de los fármacos intravesicales.-

Fármaco	Uso periQx	PM	Grupo	Cistitis	Efectos 2º	Abandonos	Coste \$
<u>TIOTEPA</u>	No	180	Bajo - moderado	10-30%	Mielodepresión (8-19%)	2-11%	80

Primer fármaco endovesical (años 60)

Agente alquilante que inhibe la síntesis de ADN.

No se debe usar < 24 horas post-RTU → ↓ **P.M.**

Comparación de los fármacos intravesicales.-

Fármaco	Uso periQx	PM	Grupo	Cistitis	Efectos 2º	Abandonos	Coste \$
TIOTEPA	No	180	Bajo - moderado	10-30%	Mielodepresión (8-19%)	2-11%	80
<u>DOXORRUBICINA</u>	Sí	580	Bajo - moderado	20-40%	Fiebre, alergia	2-16%	36
<u>EPIRRUBICINA</u>	Sí	580	Bajo - moderado	10-30%	Espasmos	3-6%	595

ATB antracíclico → inhibe la síntesis proteica al interrumpir la replicación y transcripción de ADN

Habitualmente una instilación semanal durante 3 semanas

No demostrada diferencia significativa entre las pautas largas (durante 6 sem) respecto a las cortas

Comparación de los fármacos intravesicales.-

Fármaco	Uso periQx	PM	Grupo	Cistitis	Efectos 2º	Abandonos	Coste \$
TIOTEPA	No	180	Bajo - moderado	10-30%	Mielodepresión (8-19%)	2-11%	80
DOXORRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	20-40%	Fiebre, alergia	2-16%	36
EPIRRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	10-30%	Espasmos	3-6%	595
<u>MITOMICINA C</u>	Sí	350	Bajo - moderado	30-40%	Rash (8%), Cistitis graves (5%)	2-14%	130

Agente alquilante → Inhibe síntesis de ADN.

Para incrementar la captación de MMC en la pared vesical:

- Alcalinización de orina.
- ↓ diuresis previa instilación
- Instilación electromacánica mediante corrientes electricas.

Comparación de los fármacos intravesicales.-

Fármaco	Uso periQx	PM	Grupo	Cistitis	Efectos 2º	Abandonos	Coste \$
TIOTEPA	No	180	Bajo - moderado	10-30%	Mielodepresión (8-19%)	2-11%	80
DOXORRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	20-40%	Fiebre, alergia	2-16%	36
EPIRRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	10-30%	Espasmos	3-6%	595
MITOMICINA C	Sí	350	Bajo - moderado	30-40%	Rash (8%), Cistitis graves (5%)	2-14%	130
GEMCITABINA	Sí	300	De rescate	leve	Nauseas	<10%	1080

Asociado a Cisplatino para tto de Ca vesical músculo invasivo por vía sistémica.

Recientemente uso intravesical, de rescate, en pacientes que han fracasado a QMT y BCG previamente.

Comparación de los fármacos intravesicales.-

Fármaco	Uso periQx	PM	Grupo	Cistitis	Efectos 2º	Abandonos	Coste \$
TIOTEPA	No	180	Bajo - moderado	10-30%	Mielodepresión (8-19%)	2-11%	80
DOXORRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	20-40%	Fiebre, alergia	2-16%	36
EPIRRUBICINA	Sí	580	Bajo - moderado	10-30%	Espasmos	3-6%	595
MITOMICINA C	Sí	350	Bajo - moderado	30-40%	Rash (8%), Cistitis graves (5%)	2-14%	130
GEMCITABINA	Sí	300	De rescate	leve	Nauseas	<10%	1080
BCG	No		Moderado - alto	60-80%	Sepsis (5%)	5-10%	150
<u>INF</u>	No		De rescate	< 5%	Pseudogripe (30%)	Raros	1000

INF α -2b y γ

Resultados dispares que no superan a BCG

Tto de 2º línea

Tumores de alto grado.-

¿Tratamiento radical o conservador?

¿Cuáles y cuando van a progresar?

Tratamiento de los tumores T1 G3.-

RTU



T1G3



No tto adyuvante



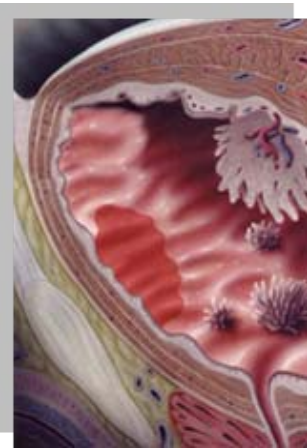
60-80% recidivas (25-65% infiltran músculo)



33-50% de muertes en 5 – 10 años

Tratamiento de los tumores T1 G3.-

■ *Posibilidades terapéuticas.-*



- RTU sola
- RTU + tto endovesical
- Cistectomía radical
- Quimiorradiación

Tratamiento de los tumores T1 G3.-

- **RTU sola** → 60-80% recidivas (25-65% infiltran músculo)

- **RTU + tto endovesical.-**
 - RTU + radioterapia: progresión a 5 años del 54%
 - RTU + QMT endovesical: resultados ↓ que con BCG
(periodo libre de enfermedad menor)

Tratamiento de los tumores T1 G3.-

□ RTU + BCG: **TRATAMIENTO DE ELECCIÓN**

- Sólo un reducido nº de publicaciones encuentran resultados similares entre la QMT y la inmunoterapia endovesical.
- Tasas de respuesta completa: Tras 1º ciclo: 51%; Tras 2º ciclo: aumenta un 38%
- El riesgo de progresión tras el fracaso de un segundo ciclo aumenta hasta el 30%.
- El riesgo de desarrollar un Ca musculoinvasivo tras dos ciclos de BCG supera las posibilidades de erradicar el tm.

¿inducción o mantenimiento?

Grupo SWOG

Una instilación semanal durante seis semanas, (a las 1 – 3 sem post-RTU), seguidas de tres instilaciones semanales en los meses 3 y 6, seguida de ciclos repetidos cada 6 meses a 3 años.

Tratamiento de los tumores T1 G3.-

■ Cistectomía radical precoz.-

- Pacientes que presentan *factores de mal pronóstico* y han recibido un ciclo de BCG previo.

- Tm de gran tamaño
- Infiltración profunda de la lámina propia
- CIS asociado
- Persistencia en la Re-RTU o recidiva temprana
- Invasión de uretra prostática
- Sobreexpresión p53

- S.V. a largo plazo de cistectomía precoz respecto diferida (79% vs 26%)

■ Quimiorradiación.-

- En la actualidad desempeña un papel de mínima importancia.

Tratamiento de los CIS.-

- En los casos de CIS, al BCG se le atribuye más de un 75% de las remisiones completas mientras que los resultados de la quimioterapia suelen estar en torno al 50%.
- Tras una resección incompleta hay índice de respuesta total en un 55% de los casos.
- Los resultados son mejores en el CIS primario que en el CIS asociado, en especial cuando está asociado a tm T1, situación en el que el riesgo de progresión es alto (20 – 40%).
- ¿Inducción o mantenimiento en el CIS?

Manejo de pacientes con tm vesical superficial.-

Tumores de bajo riesgo	Tumores de riesgo intermedio	Tumores de alto riesgo
Individuales, Ta, G1, <3cm	Ta-T1, G1- G2, multifocales, >3cm	T1-G3, CIS, (multifocales, >3cm)

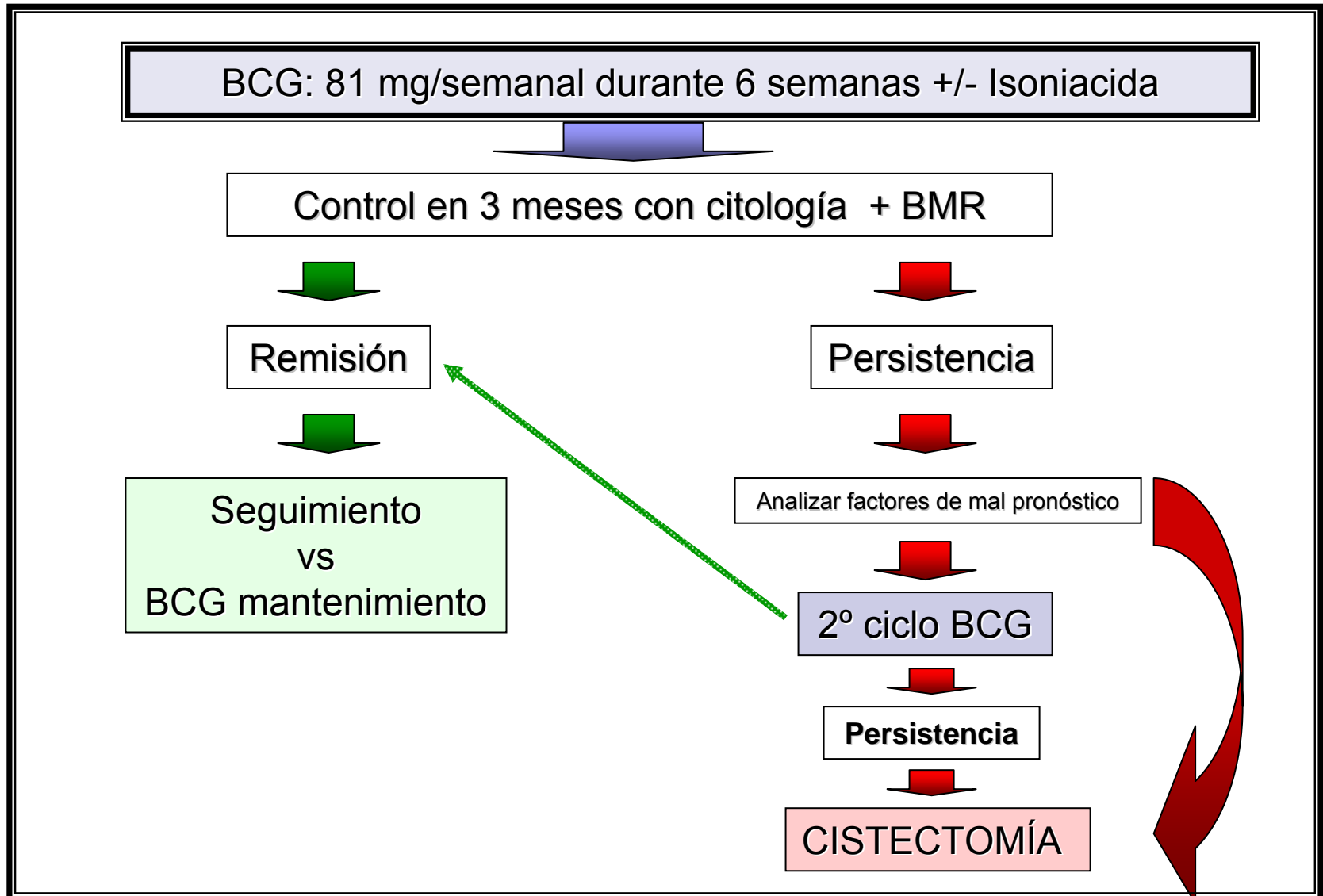


Instilación única de QMT endovesical precoz postRTU

QMT endovesical precoz, de inducción y de mantenimiento durante un corto periodo de tiempo (1-3 años)

BCG 1 - 3 sem post-RTU durante 6 semanas 1 aplicación semanal, y posteriormente BMR

Tratamiento de los tumores T1-G3.-



Seguimiento

¿Cómo se lleva a cabo?
¿Durante cuánto tiempo?

Bajo grado	Intermedio	Alto grado
ECO + citología cada tres meses durante el 1º año, cada seis meses hasta el 3º año, y posteriormente anualmente	Citología y cistoscopia cada tres meses durante el 1º año, cada seis meses hasta el 3º año y posteriormente ECO + citología anualmente.	Citología y BMR cada tres meses durante el 1º año, cada seis meses hasta el 3º año y posteriormente ECO + citología anualmente.

Estimación de puntuación de recidiva y progresión

FACTOR	Recidiva	Progresión
<u>Nº tumores</u>		
Único	0	0
2 a 7	3	3
> 8	6	6
<u>Diámetro del tumor</u>		
< 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
<u>Índice de recidiva anterior</u>		
Primario	0	0
< 1 recidiva/año	2	2
> 1 recidiva/año	4	2
<u>Categoría</u>		
Ta	0	0
T1	1	4
<u>CIS</u>		
No	0	0
Sí	1	6
<u>Clasificación</u>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
PUNTUACIÓN	0 - 17	0 - 23

PUNTUACIÓN DE RECIDIVA	PUNTUACIÓN DE RECIDIVA	PUNTUACIÓN DE RECIDIVA
	1º AÑO	5º AÑO
0	15%	31%
1-4	24%	46%
5-9	38%	62%
10-17	61%	78%
<u>PUNTUACIÓN DE PROGRESIÓN</u>		
	1º AÑO	5º AÑO
0	0,2%	0,8%
2-6	1%	6%
7-13	5%	17%
14-23	17%	45%



Gracias por la atención.....