

Quimioprofilaxis en la recidiva tumoral vesical

Chemoprophylaxis in the vesical tumoral recurrence

Dr. Roberto E. Ruiz Reyes, Lic. Liuba Crespo Cervantes, Lic. Yaniset Tejeda Cabrera

Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Los tumores vesicales superficiales se caracterizan por una alta tasa de recidiva, que ocurre especialmente dentro de los dos primeros años, y que es aun mayor en los grupos de alto riesgo. Existe consenso en la utilidad del uso del Bacilo de Calmette-Guerin para disminuir la recurrencia tumoral. La quimioterapia intravesical con otros medicamentos han demostrado su utilidad o no en disminuir la recurrencia de estos tumores vesicales. Entre los años 1999 y 2008 se estudian y tratan 110 pacientes (96 hombres y 14 mujeres), con una edad promedio de 63 años, divididos en tres grupos para tratamiento de la recidiva tumoral después de resección transuretral o cistectomía parcial, con tres diferentes agentes quimioprolifáticos e inmunomoduladores (Thio-Tepa, BCG+factor de transferencia, doxorubicina+interferón alfa 2b). El objetivo de esta investigación fue presentar la experiencia en el tratamiento de estos pacientes, donde se observa mejores resultados en 5 años, con el grupo tratado con doxorubicina+interferón alfa 2b, seguido del grupo tratado con BCG+factor de transferencia, con una marcada disminución de las recurrencias y una limitación en la progresión de la enfermedad a largo plazo.

Palabras clave: quimioprofilaxis, recidiva tumoral vesical, thio-tepa, BCG, factor de transferencia, doxorubicina, interferón alfa 2b.

ABSTRACT

The superficial bladder tumors are characterized by a high rate of recurrence taking place especially within the first two years that is even higher in the high risk

groups. There is an agreement in the usefulness of the Calmette-Guerin Bacillus (CGB) to diminish the tumoral recurrence. The intravesical chemotherapy with other medications have demonstrated its profit or not in decreasing the recurrence of these bladder tumors. Between 1999 and 2008 we studied and treated 110 patients (96 men and 14 women), aged in average 63 years old. They were divided into three groups for the treatment of the tumoral recidivism after the transurethral resection or partial cystectomy, using three different chemoprophylactic agents and inmunomodulators (Thio-Tepa, BCG+Transference Factor, Doxorubicin + Interferon Alpha 2b). The objective of this research was presenting our experience in the treatment of these patients during five years, obtaining better results in the group treated with doxorubicin + interferon alpha 2b, followed by the group treated by means of BCG + transference factor, with a remarked decrease of the recurrence and a limitation in the long term progression of the disease.

Key words: chemoprophylaxis, vesical tumoral recidivism, thio-tepa, BCG, transference factor, doxorubicin, interferon alpha 2b.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga ocupa el segundo lugar de los tumores malignos genitourinarios y es el cuarto más común en el hombre, con una incidencia de presentación del 7 % de todos los tumores.⁽¹⁾ Alrededor de 60 000 casos nuevos son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, de los cuales 13 000 fallecen cada año.^(1,2)

Por su parte, los tumores no invasivos son los más frecuentes y constituyen el 80 % de todos los tumores vesicales, correspondiéndole all *in situ* (TA) al 60 %; a los T1 y T2 (invasión hasta la lámina propia) les corresponde un 30 y 10 %, respectivamente.⁽¹⁻³⁾

La historia natural del cáncer superficial de vejiga se caracteriza por su recidiva con tumores de similares características, en aproximadamente el 70 % de los casos y por su progresión en grado y estadio en el 30 % restante. La mayoría de las recidivas se presentan en los dos primeros años, después del tratamiento inicial con Resección Transuretral (RTU).

La estandarización del tratamiento inicial para estos pacientes con tumor superficial de vejiga, es la RTU en el 80 % de los casos y la cistectomía parcial en el resto (20 %), con un 70 % de recurrencia y un 25 % de progresión al musculo en 5 años, cuando se utilizan como tratamientos únicos.⁽⁴⁾

La quimioterapia intravesical y la inmunoterapia son utilizadas como coadyuvantes del tratamiento quirúrgico inicial del tumor para prevenir la recurrencia o progresión tumoral.

Distintos autores han utilizado agentes quimioprolifáticos e inmunomoduladores. Entre los quimioprolifáticos se señalan: thio-tepa,^(5,6) doxorubicina y

epirrubicina,⁽⁷⁻¹⁰⁾ ethoglucid,⁽¹¹⁾ valrrubicin,^(12,13) Suramin^(14,15) y otras combinaciones de tratamientos.⁽¹⁶⁾ Entre los inmunomoduladores: bacilo de Calmette-Guerin (BCG), que es el más utilizado y el de primera línea, así como el más efectivo en la profilaxis y tratamiento del carcinoma *in situ* (TA), interferones (IFN)^(17,18) y las interleukinas 2 y 12.⁽¹⁹⁻²¹⁾

La adición de estos agentes a la quimioterapia intravesical después de la RTU o cistectomía parcial ha disminuido la recurrencia en un 14-17 %, y ha limitado la progresión de la enfermedad.⁽²²⁾

El servicio de urología del Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy, de la ciudad de Matanzas, no cuenta con una valoración del uso de los quimioprofilácticos en la recidiva tumoral vesical de bajo grado de malignidad. El objetivo de la presente investigación es presentar la experiencia de los autores en el tratamiento de estos pacientes con las instilaciones intravesicales de dos quimioprofilácticos: Thio-tepa y doxorubicina, y dos inmunomoduladores: BCG e Interferón alfa-2b.

MÉTODOS

Entre los años 1999 y 2008 se realizó un estudio descriptivo prospectivo en el Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy, de la ciudad de Matanzas, donde se estudia y trata un universo de 110 pacientes diagnosticados con tumor vesical de bajo grado de malignidad, de ellos 96 hombres y 14 mujeres, con una edad promedio de 63 años.

El tratamiento de estos tumores fue la cistectomía parcial y la RTU del tumor. En la profilaxis a la progresión del tumor, después del tratamiento inicial quirúrgico, se utilizaron varios compuestos quimioprofilácticos e inmunomoduladores: Thio-Tepa, BCG+Factor de transferencia (FT), doxorubicina+ Interferón alfa 2b (IFN). El esquema de tratamiento utilizado lo definió la disponibilidad de los productos quimioterapéuticos en las diferentes etapas o períodos por las que transitó el proceder:

- En una etapa inicial, Thio-tepa: instilaciones intravesicales a una dosis de 30 mg disueltas en 20 c/c. de suero fisiológico una vez por semana durante 4 semanas, y posteriormente una vez al mes durante 4 meses.
- En una segunda etapa, Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) liofilizado, diluido en 20 c/c de suero fisiológico en instilaciones vesicales y en la misma frecuencia que la Thio-tepa, además a estos pacientes se les administró factor de transferencia (FT) intramuscular: 1000 UI, semanales.
- En una tercera etapa y final, doxorubicina, 30 mg, diluidos en 20 c/c de suero fisiológico. También una vez por semana durante 4 semanas y posteriormente una vez por mes durante 4 meses. A estos pacientes se les administro interferón alfa 2b intramuscular 3 000 UI. una vez por semana durante 4 semanas y posteriormente una vez al mes durante 4 meses.

Todas las instilaciones intravesicales se realizaron con sonda uretral, reteniendo el medicamento en vejiga durante 2 horas y recomendándole al paciente cambiar de

posición frecuentemente a fin de que el quimioterapico se ponga en contacto con toda la superficie vesical.

- Cada 3 meses y al término del tratamiento se les realizó a los pacientes estudios hematológicos, ultrasonido renal y vesical y cistoscopia. Al año se repitió el tratamiento.
- Si el tumor recidiva antes de terminar el tratamiento, se realizó una nueva RTU o reintervención quirúrgica, y siempre que no progresara, la infiltración del tumor se comenzaba nuevamente con el ciclo quimioterapéutico.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo al proceder quimioterápico e inmunomodulador, utilizado en el esquema antes referido:

Grupo A: thio-tepa.

Grupo B: BCG+factor de transferencia (ft)

Grupo C: doxorrubicina+ interferon alfa 2b

Los datos de los tumores vesicales se expresan acorde a la clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer y se procesan en cifras absolutas y porcentuales, presentándolas en tablas confeccionadas al efecto.

RESULTADOS

En la tabla 1 se aprecia que el tratamiento postquirúrgico realizado a los pacientes con 3 tipos de quimioterapicos e inmunomoduladores, los que se agrupan en respectivos grupos. Thio-tepa, 32 pacientes (29,1 %); BCG+FT, 36 pacientes (32,8 %); y Doxorrubicina+Interferon alfa 2b, 42 pacientes (38,1 %). Resulta evidente que en este estudio fue más frecuente la presentación tumoral T1 (58,2 %), seguidos del TA y T2 en igual proporción (20,9 %). Siendo por ello mayor la proporción de estos tumores tratados con los diferentes quimioprofilácticos en las tres etapas del estudio.

Tabla 1. Grupos de tratamiento quimioprofiláctico y gradación tumoral

Esquema quimioprofiláctico	Gradación inicial del tumor vesical						Total	
	TA		T1		T2		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Grupo A (thio-tepa)	6	18,8	19	59,3	7	21,9	32	29,1
Grupo B BCG+ FT	5	13,9	22	61,1	9	25,0	36	32,8
Grupo C doxorrubicina+ interferon alfa 2b	12	28,6	23	54,8	7	16,6	42	38,1
Total	23	20,9	64	58,2	23	20,9	110	100

La resección transuretral (RTU) se practicó en 28 pacientes para un 25,4 % del total y la cistectomía parcial en 82 casos para el 74,5 % restante. En los casos con RTU la mayor proporción de casos tratados con quimioprofilaxis correspondió al

grupo C de la doxorubicina+interferon alfa 2b. En los pacientes en los que se practicó la cistectomía parcial la proporción de los esquemas quimioprolifáticos fue muy similar. (Tabla 2)

Tabla 2. Tratamiento del tumor inicial

Esquema quimioprolifático	Tratamiento inicial del tumor n=110			
	Resección transuretral		Cistectomía parcial	
	No.	%	No.	%
Grupo A (thio-tepa)	5	4,5	27	24,5
Grupo B BCG+ FT	8	7,3	28	25,4
Grupo C doxorubicina+ interferon alfa 2b	15	13,6	27	24,5
Total	28	25,4	82	74,5

En la tabla 3 se puede apreciar que los pacientes del grupo A, a los que se les aplicó el esquema con Thio-Tepa, tuvieron una alta proporción de recidivas antes del año de tratamiento (78,1 %), a expensas de las gradaciones tumorales T1 y T2, siendo el predominio en los T2. El grupo B del esquema terapéutico con BCG+FT presentó las recidivas entre 2 y 4 años de tratados con un proporción menor (27,8), también con predominio en la gradación tumoral T2. Los pacientes con menor proporción de recidivas fueron los del esquema C (19,1 %), tratados con DOX+IFN, que se presentaron en todas las gradaciones, pero entre 4 y 5 años posteriores al tratamiento en todas las gradaciones tumorales con un total de bajo tratamiento.

Tabla 3. Pacientes con recidiva tumoral por tipo de tumor y años de aparición

Grupos de Tratamiento	Tiempo de aparición de las recidiva por tipo tumoral									Total	
	Hasta 1 año			De 2 a 3 años			De 4 a 5 años			No.	%
	TA	T1	T2	TA	T1	T2	TA	T1	T2		
Grupo A (n=32)	-	9	16	-	-	-	-	-	-	25	78,1
Grupo B (n=36)	-	-	-	1	3	6	-	-	-	10	27,8
Grupo C (n=42)	-	-	-	-	-	-	2	2	4	8	19,1
Total (n=110)	-	9	16	1	3	6	2	2	4	43	39,1

En la tabla 4 se puede apreciar que, de los esquemas de tratamiento quimioprolifático en los tumores vesicales, evidentemente la mayor proporción de pacientes sin recidivas a los 5 años del tratamiento le corresponde al esquema C que utiliza DOX+IFN con un 80,1 % de los casos, seguido del esquema B, con un 72,2 %. La gradación tumoral que menos recidiva presentó de forma general con los esquemas utilizados fueron los T1, con un 43,5 % de casos; en este grupo de tumores se destaca el 44,4 % de casos sin recidivas del esquema de tratamiento (BCG+FT), seguido del esquema C con 42,8 % de sus pacientes.

Tabla 4. Pacientes sin recidiva tumoral en 5 años después de tratamiento

Grupos de tratamiento	Pacientes sin recidiva en las diferentes gradaciones tumorales						Total	
	TA		T1		T2		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Grupo A (n=32)	1	3,1	4	12,5	2	6,2	7	21,9
Grupo B (n=36)	7	19,4	16	44,4	3	8,3	26	72,2
Grupo C (n=42)	12	28,6	18	42,8	4	9,5	34	80,1
Total (n=110)	20	18,2	38	43,5	9	8,2	67	60,9

DISCUSIÓN

La terapéutica consistente en la administración de agentes quimioterapéuticos e inmunomoduladores por instilación endovesical con el fin de retardar las recidivas en los tumores vesicales no infiltrantes, ha sido investigada y demostrada como eficaz desde hace algún tiempo.⁽²³⁾ En este estudio resultó más frecuente la presentación tumoral T1, seguidos del TA y T2, aproximadamente en igual proporción. La RTU se practicó menos que la cistectomía parcial. La mayoría de los autores utilizan como tratamiento primario del tumor la RTU en mayor proporción que la cistectomía parcial.⁽²⁴⁻²⁶⁾

En la serie de pacientes estudiados hay una particularidad: en los esquemas de tratamientos B y C, el factor de transferencia y el interferón alfa 2b fueron administrados intramuscular y no en combinaciones intravesicales como lo utilizan otros autores.^(18,23,24,27) En los pacientes no hubo reacciones adversas a los agentes intravesicales utilizados, lo cual consideramos se deba a los inmunomoduladores empleados intramuscularmente.

En la serie de casos de este estudio, resultó más efectivo el tratamiento del grupo C (Dox.+IFN alfa 2b), seguido del grupo B (BCG+FT), ya que en 5 años quedaron libres de recidiva el mayor por ciento de pacientes, y las recidivas que se presentaron fueron en un lapso mayor de tiempo. No sucedió así con el grupo A (Thio-Tepa), que presentó un mayor por ciento de recidivas en 5 años y un mayor por ciento también en un menor tiempo. Desde que Veenema,⁽²⁸⁾ en el año 1996, utilizó por primera vez Thio-Tepa en instilaciones vesicales, constató, al igual que Schulman,⁽²⁹⁾ que la Thio-Tepa disminuye en poca proporción la frecuencia y el número de recidivas y no alarga el período libre de enfermedad, como se demuestra en este trabajo. Además, su toxicidad con reacciones secundarias se presenta en un porcentaje no despreciable de casos. En los casos de la serie estudiada, se utilizó una dosis del medicamento por debajo de la utilizada por estos autores, por lo que consideramos sea la causa de no tener reacciones secundarias en ellos. La utilización de otros agentes quimioterápicos y los inmunomoduladores, con mayor eficacia y muchos menos efectos tóxicos han hecho decrecer y hasta olvidar la utilización de la Thio-Tepa en el tratamiento de la recidiva tumoral vesical, al extremo que ya en nuestros tiempos no se recomienda.

El Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) cuya acción es citolítica e inmunológica, a criterio de varios autores,^(2,4,6,11,18,19,22-24) continúa siendo el tratamiento de elección para la profilaxis de la recidiva tumoral vesical, solo o combinado con otros quimioterápicos e inmunomoduladores, ya que ha demostrado que disminuye las recurrencias y la progresión tumoral y la toxicidad es moderada y disminuida. En la serie de pacientes de este estudio, esto quedó demostrado, aunque existió diferencia mínima con la aplicación en el grupo C (Doxorrubicina +IFN alfa 2b). La doxorrubicina es un antineoplásico del grupo de las antraciclinas, cuya acción se ejecuta por medio de la acción a pares de bases de ADN interrumpiendo la replicación y transcripción del ADN y la síntesis proteica. Esta acción también se ejerce de forma local, cuando el fármaco es aplicado intravesical, sin producir efectos adversos, debido al alto peso molecular de la droga (580 kd) que impide su absorción y paso al torrente circulatorio. Por lo que lo consideramos superior al BCG. En el grupo C, donde se utilizó este fármaco, las recurrencias tumorales fueron pocas y se presentaron entre 36 y 60 meses posteriores al tratamiento. En estudios de metanálisis en que se analizan los resultados de ocho autores que utilizaron doxorrubicina, se mencionan recidivas de 25 a 56 %.⁽³⁰⁾

Estos buenos resultados alcanzados en la serie de este estudio no solo reflejan un escaso número de recidivas, sino también la prolongación del tiempo libre sin ellas. Prieto y colaboradores, en un grupo de 21 pacientes tratados con doxorrubicina post-resección transuretral, tuvieron recidivas del 9,5 %, pero en un lapso de tiempo de 6 meses.⁽³¹⁾ Además de un paciente con reacciones secundarias (cistitis con hematuria), reacciones que no se presentaron en los pacientes de este estudio, considerando que se deba a la administración del IFN alfa 2b intramuscular y no intravesical. Es bien conocida la eficacia de la terapia intravesical para disminuir la recurrencia tumoral y la prolongación del tiempo libre de recidivas.⁽³⁰⁾

En el presente trabajo se aprecia lo antes señalado para los grupos B y C tratados con BCG+FT y doxorrubicina+ IFN, respectivamente. Siendo efectiva en la disminución de la recidiva tumoral y la disminución del tiempo libre de recidiva en pacientes que padecen de tumores vesicales hasta una gradación T2, muy superior a los resultados obtenidos en nuestro estudio con el tratamiento con Thio-Tepa. Lo anterior permite sostener que el tratamiento con BCG continúa siendo el más utilizado, así como uno de los más efectivos en la profilaxis y tratamiento del carcinoma vesical de bajo grado de malignidad, y que la doxorrubicina también es una alternativa de tratamiento para estos pacientes, además de otros agentes señalados por diferentes autores.⁽³²⁻⁴⁰⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldousari S, Kassouf W. Update on the management on non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2010;4(1):56-64. Citado en PubMed; PMID: 20165581.
2. Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, Au JL. Intravesical treatment of bladder cancer: review. *Pharm Res.* 2008;25(7):1500-10. Citado en PubMed; PMID: 18369709.

3. Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, Greenberg RE, Keane TE. Bacillus calmette-guérin failures and beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Rev Urol*. 2008;10(4):281-89. Citado en PubMed; PMID: 19145271.
4. Schenk-Braat EA, Bangma CH. Immunotherapy for superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(51):14-23. Citado en PubMed; PMID: 15565330.
5. Horn Y, Eidelman A, Walach N, Yuval E, Markowitz A. Treatment of superficial bladder tumors in a controlled trial with thio-TEPA versus adriamycin. *J Surg Oncol*. 1984;27(1):67-9. Citado en PubMed; PMID: 6434883.
6. García Rodríguez J, Fernández Gómez JM, Barmadah SE, Álvarez Mujica M, Rodríguez Robles L, Martín Benito JL, et al. Terapia endovesical: influencia sobre la progresión en el cáncer vesical superficial. *Arch Esp Urol [Internet]*. 2007 [citado 23 Abr 2012]; 60(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0004-06142007000100005&script=sci_arttext.
7. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178(6):2314-30. Citado en PubMed; PMID: 17993339.
8. Hinotsu S, Akaza H, Isaka S, Kagawa S, Koiso K, Kotake T, et al. [Intravesical instillation of doxorubicin or epirubicin for chemoprophylaxis of superficial bladder cancer--the fifth study of the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin/Farumorubicin]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002 Jan;29(1):73-80. Citado en PubMed; PMID: 11816482.
9. Gad el Mawla N, Mansour MA, Eissa S, Ali NM, Elattar I, Hamza MR, et al. A randomized pilot study of high-dose epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of cancer of the bilharzial bladder. *Ann Oncol*. 1991;2:137-40. Citado en PubMed; PMID: 2054316.
10. Liu B, Wang Z, Chen B, Yu J, Zhang P, Ding Q, et al. Randomized study of single instillation of epirubicin for superficial bladder carcinoma: long-term clinical outcomes. *Cancer Invest*. 2006;24:160-3. Citado en PubMed; PMID: 16537185.
11. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schröder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol*. 1997;158(2):378-84. Citado en PubMed; PMID: 9224307.
12. Newling DW, Hetherington J, Sundaram SK, Robinson MR, Kisbenedek L. The use of valrubicin for the chemoresection of superficial bladder cancer -- a marker lesion study. *Eur Urol*. 2001;39(1):643-7. Citado en PubMed; PMID: 11464052.
13. Patterson AL, Greenberg RE, Weems L, Bahnson R, Wajzman Z, Israel M, et al. Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urology*. 2006;56(2):232-5. Citado en PubMed; PMID: 10925084.

14. Uchio EM, Linehan WM, Figg WD, Walther MM. A phase I study of intravesical suramin for the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2003;169(1):357-60. Citado en PubMed; PMID: 12478189.
15. Ord JJ, Streeter E, Jones A, Le Monnier K, Cranston D, Crew J, et al. Phase I trial of intravesical Suramin in recurrent superficial transitional cell bladder carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92(12):2140-7. Citado en PubMed; PMID: 15928663.
16. Ecke TH, Bartel P, Koch S, Ruttloff J, Theissig F. Chemotherapy with gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep.* 2006;16(6):1381-8. Citado en PubMed; PMID: 17089065.
17. Stavropoulos NE, Hastazeris K, Filiadis I, Mihailidis I, Ioachim E, Liamis Z, et al. Intravesical instillations of interferon gamma in the prophylaxis of high risk superficial bladder cancer--results of a controlled prospective study. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(3):218-22. Citado en PubMed; PMID: 12201939.
18. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA; National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol.* 2006 Jul-Aug;24(4):344-8. Citado en PubMed; PMID: 16818189.
19. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol.* 2008;15(4):309-13. Citado en PubMed; PMID: 18380817.
20. Clinton SK, Canto E, O'Donnell MA. Interleukin-12. Opportunities for the treatment of bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2000 Feb;27(1):147-55. Citado en PubMed; PMID: 10696253.
21. Weiss GR, O'Donnell MA, Loughlin K, Zonno K, Laliberte RJ, Sherman ML. Phase 1 study of the intravesical administration of recombinant human interleukin-12 in patients with recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Immunother.* 2003;26(4):343-8. Citado en PubMed; PMID: 12843796.
22. Malkowicz SB. The role of intravesical chemotherapy in the treatment of bladder cancer. En: Lerner SP, Schoenberg M, Sternberg C, editors. *Textbook of bladder cancer.* London: T&F-Infoma; 2006. p. 335-40.
23. Lee C, Park MS. Prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *Int J Urol.* 1998;5(6):511-20. PubMed; PMID 9855117.
24. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol.* 2001;166(4):1300-05. Citado en PubMed; PMID: 11547062.
25. Witjes JA Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol.* 2009; 27(3):322-4. Citado en PubMed; PMID: 19414122.
26. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR, Konety BR. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regiment in patients with non- muscle

invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2010; 28(5):510-4. Citado en PubMed; PMID: 19171491.

27. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, Sawczuk A, Gavazzi A, Wechsler MH, et al. Bacillus Calmette-Guérin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol*. 2003; 21(5):354-60. Citado en PubMed; PMID: 14670544.

28. Veenema RJ, Dean AL Jr, Uson AC, Roberts M, Longo F. T Thiotepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol*. 1969; 101(5):711-5. Citado en PubMed; PMID: 4976352.

29. Schuman C, Sylvester R, Robinson M. Chimiotherapie adjuvante des carcinomas T1 de la vessie par instillation. Resultate preliminaries d'une etude randomisses du groupe urologique de l'EORTC. *J Urol Nephrol*. 1979;85:189.

30. Duque JL, Loughlin KR. An overview of the treatment of superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Amer*. 2000;27(1):127. Citado en PubMed; PMID: 10696251.

31. Prieto JJ, Bertelsen P. Resultado a largo plazo del tratamiento del cáncer vesical superficial con doxorubicina endovesical. *Rev Chil Urol*. 2002;67(1):67-70.

32. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2006;24(4):344-8. Citado en PubMed; PMID: 16818189.

33. Witjes, JA, Hendricksen K, Gofrit O. Intravesical hipertermia and MMC for (BCG refractory) CIS of the urinary bladder. *Eur Urol*. 2007;6(Suppl 150):60.

34. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacilli Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [citado 23 Abr 2012];24(18):2729-34. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/24/18/2729.full?sid=1c3b553d-0588-4a48-bbc0-6427f6c8c6f9>.

35. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(1):43-51. Citado en PubMed; PMID: 16389183.

36. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, Kums JJ, van Vierssen Trip OB, de Bruin MJ, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008; 53(5):984-91. Citado en PubMed; PMID: 18248876.

37. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*. 2007;52(4):1123-9. Citado en PubMed; PMID: 17383080.

38. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM, Poon S. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int.* 2007;100(1):33-6. Citado en PubMed; PMID: 17552951.

39. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, Goetzi M, Olsson CA, Petrylak DP, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3075-80. Citado en PubMed; PMID: 16809732.

40. Gacci M, Bartoletti R, Cai T, Nerozzi S, Pinzi N, Repetti F, et al. Intravesical gemcitabine in BCG-refractory T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: a pilot study. *Urol Int.* 2006;76(2):106-11. Citado en PubMed; PMID: 16493208.

Recibido: 24 de Mayo de 2012.

Aceptado: 27 de Junio de 2012.

Roberto E. Ruiz Reyes. Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Carretera Central Km 109. Gelpy. Reparto 2 de Diciembre. Matanzas. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: urfg.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz Reyes RE, Crespo Cervantes L, Tejeda Cabrera Y. Quimioprofilaxis en la recidiva tumoral vesical. *Rev Méd Electrón [Internet].* 2012 Jul-Ago [citado: fecha de acceso]; 34(4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol4%202012/tema04.htm>