Valoarea tratamentului instilațional adjuvant în cazul cancerului de vezică urinară stadiile Ta şi T1

G. Glück, R. Stoica, L. Neagoe, I. Sinescu
Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

Abstract

Purpose. To compare transurethral resection only with transurethral resection plus adjuvant instillational treatment for non-invasive (Ta, T1) bladder cancer.

Patients and methods. Between 2000-april 2005, 185 patients with Ta and T1 bladder cancers were included in this study.The patients were divided in two groups: Group A including 81 patients who were treated (2000-2002) with transurethral resection of the bladder tumours (TURB). Follow up: 76-108 months (mean 86 months); Goup B including 104 patients with TURB,1 instillation with 50 mg of Epirubicin in the first six po hours. Follow up 44-80 months (mean 62 months). When we received the pathological report, the patients were divided, according to EAU protocols risk factors, in 3 categories: Low risk: 7 patients. They didn't receive any other treatment only follow up (cystoscopy, cytology) at 3 month, after 1 year, then every year. Medium risk: 45 patients: 29 without treatment, 13 with intravesical chemotherapy, 9 with BCG (according to their option). High risk: 53 patients, 41 receiving intravesical BCG. The follow up were performed every 3 months in the first year, 4 months in the 2nd year, 6 months in the 3rd and 4th year, than every year.

Results. In group A, the percent of recurrencies according to the risk categories are: 30%, 37,5%, 58%. The total recurrence in group A is 44,4%. In group B, the percent of recurrencies are: 0%, 20,4%, 41,5%. The total recurrence is 29,8%. The benefit of 1 instillation with Epirubicin post-TURB is 10,4%, particulary for low risk group is 30%. Intravesical chemotherapy add 21,4 % benefit regarding recurrence; BCG add 22,4% benefit. The progression rate in group A are: 0%, 12,5%, 29%. The global progression is 17,2%. In the group B, the progression rate is: 0%, 6,8%, 17%. The global progression is 11,5%.

Conclusions. The study indicated a significant benefit in favor of the adjuvant instillational treatment group, reducing the percent of tumor recurrence from 44,4% to 29,8% (difference is 14,6%); regarding the progression rate the benefit is 5,7% (from 17,2% to 11,5%).

Key words: non-muscle invasive bladder tumor, adjuvant treatment, benefit

Corespondență: Dr. G. Glück
Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal
Institutul Clinic „Fundeni", Bucureşti
Şos. Fundeni nr. 258, sector 2, cod: 022328, Bucureşti
Tel.: 0040 722 973 216
E-mail: gabrielgluck@yahoo.com

Am efectuat un studiu asupra pacienţilor cu tumori vezicale non-invazive, internaţi şi trataţi de un singur medic (Conf. Dr. Glück G.) în perioada august 2000 – aprilie2005.

Scopul studiului a fost de a stabili adevăratul impact al tratamentului instilaţional adjuvant (instilaţii imediate, post-TUR–V, chimioterapie intravezicală şi BCG, pentru cancerul vezical de grad Ta şi T1).

Clasificarea gradului de risc al tumorii conform EAU Guidelines (2002):

Risc scăzut: tumoră unica, Ta, G1, < 3 cm diametru;

Risc intermediar: toate celelalte tumori, Ta-1, G1-2, multifocale, > 3 cm diametru;

Risc crescut: T1, G3, multifocale sau cu risc crescut de recidivă, Cis.

Pacienţi şi metodă

În studiul de faţă au fost incluşi 185 de pacienţi cu tumori non-invazive stadiile Ta şi T1, împărţiţi în două grupe: grupul de control A, care a inclus 81 de pacienţi şi grupul de studiu B, care a inclus 104 pacienţi. Pacienţii cu cancer vezical in situ (Tis) nu au fost incluşi în studiu.

Grupul de control A a inclus 81 de pacienţi care au fost trataţi în perioada 2000 - 2002 doar prin TUR-V.

Vârsta medie a grupului a fost de 67 ani (prezentând o vârstă cuprinsă între 60 - 84 de ani). Timpul de urmărire a fost de 48 - 80 luni (timpul mediu de urmărire a fost de 73,4 luni). Grupul de control B a inclus 105 pacienţi trataţi în perioada 2002- 2005 prin TUR-V şi tratament instilaţional cu epirubicină şi BCG.

Vârsta medie a grupului a fost de 61,8 ani (prezentând o vârstă cuprinsă între 16 - 92 de ani). Timpul de urmărire a fost de 24 - 60 de luni (timpul mediu de urmărire a fost de 46 de luni).

Tabel 1. Clasificarea pacienţilor după elementul r, T, G, grupă de risc

		GRUP A=81pts Număr Număr	GRUP B=104pts Procent Procent
r	Tumoră primară	68 84%	70 66%
	Tumoră recidivată	13 16%	34 32%
Stadiere T	Ta	46 57%	29 27.7%
	T1	35 43%	75 72.3%
Grading	G1	**52 (64,4%)**	**46 (43,7%)**
	G2	25 30.08%	54 52.3%
	G3	3 5%	4 4%
Categorie de risc EAU	Redus	10 pacienţi (12,3%)	7 pacienţi (6,6%)
	Intermediar	40 pacienţi (49,3%)	44 pacienţi (42,8%)
	Crescut	31 pacienţi (38,4,4%)	53 pacienţi (50,4%)

Regimuri terapeutice studiate

Instilaţii post TUR-V (E1) (<6 ore postoperator): 50 mg Epirubicină în 50 ml soluţie salină, timp de două ore.

Chimioterapie intravezicală (E15): 50 mg Epirubicină în 50 ml soluţie salină, administrat săptămânal, timp de patru săptămâni apoi lunar timp de un an (15 instilaţii).

BCG: 120 mg (produs de Institutul Cantacuzino Bucureşti) în 50 ml soluţie salină, administrat săptămânal, timp de şase săptămâni, începând după 14-21 de zile postoperator.

Terapia de întreţinere a fost efectuată la 15 pacienţi (30%), în grupul cu risc crescut.

Urmărirea pacienţilor

Grupul cu risc scăzut nu a primit alt tratament. La aceşti pacienţi s-a efectuat doar controlul (cistoscopie, citologie) la trei luni, timp de un an, apoi urmărirea s-a efectuat anual. Urmărirea pentru grupurile cu risc intermediar şi risc crescut a fost efectuată la fiecare 3 luni în primul an, la un interval de patru luni în al doilea an de urmărire, la un interval de şase luni în al treilea şi al patrulea an, pentru ca mai apoi să se efectueze anual.

Rezultate

Grupul de control A, a fost alcătuit din 81 de pacienți.

Dintre aceşti pacienți, 13 au trecut în cadrul grupului de studiu datorită progresiei tumorale de la stadiul Ta la stadiul T1.

– Pacienți fără recidive şi progresii 31 (38,2%)
– Pacienți cu recidivă 36 (44,4%)
– Pacienți cu progresii 14 (17,2%)

Grupul de studiu B a primit tratament adjuvant astfel:

- 50 de pacienți au fost tratați TUR-V şi au primit E1 postoperator
- 13 pacienți au fost tratați TUR-V şi au primit E1 postoperator şi E15
- 50 de pacienți au fost tratați TUR-V şi au primit E1 postoperator şi de asemenea au primit şi BCG.

Tabel 2. Grupurile A/B recidive, clasificare după profilul de risc/tratament

Profil de risc	Grup A TUR-V	E1 po. 51 pacienți	E15 13 pacienți	BCG 50 pacienți	Recidive pacienți Grup B	Beneficiu
Risc scăzut	3 30%	0	0	0	0	30%
Risc intermediar	15 37,5%	8 25,8%	1 9%	0	9/44 20,4%	17,1%
Risc crescut	18 58%	9 75%	2 100%	11 26,8%	22/53 41,5%	16,5%
TOTAL	36 44,4%	17 34%	3 23%	11 22%	31/104 29,8%	**14,6%**

În cazul primei categorii de risc, cel scăzut, numărul de recidive pentru grupul de control A este de 30%, față de grupul de studiu B, fără recidive, rezultând un beneficiu al tratamentului administrat de 30%.

Pentru grupul de control A, în cadrul profilului de risc intermediar, s-a înregistrat un procent de recidivă de 37,5%. Se poate observa că diferența dintre pacienții tratați doar prin TUR-V din grupul de control A şi pacienții tratați prin TUR-V şi E15 postoperator este de 11,7%. Pentru grupul de studiu B, diferența este notabilă, beneficiul astfel obținut fiind de 17,1%.

Pentru grupul de control A, la pacienții tratați doar prin TUR-V, în cadrul profilului de risc crescut, se observă un procent de 58%, fiind cu 17% mai bun decât pacienții tratați prin TUR-V şi E1 şi -42% pentru E15 postoperator. În cazul pacienților din grupul de studiu, tratați prin TUR-V şi BCG, procentul de recidivă este de numai 26,8% (beneficiu 31,2%). Diferența între grupul A tratat prin TUR-V şi grupul B tratat prin TUR-V şi tratament adjuvant este de 14,6%, reprezentând beneficiul tratamentului adjuvant.

Tabel 4. Grupurile A/B: progresii, clasificare după profilul de risc/tratament

Profil de risc	Grup A TUR-V	E1 po. 51 pacienți	E15 13 pacienți	BCG 50 pacienți	Recidive pacienți Grup B	Beneficiu
Risc scăzut	0	0	0	0	0	Nu există diferențe.
Risc intermediar	5 12,5%	3 10%	0 0%	0 0%	3/44 6,8%	5,7%
Risc crescut	9 29%	3 25%	0 0%	6 12%	9/53 17%	12%
TOTAL	14 17,2%	6 12%	0 0%	6 12%	12 11,5%	**5,7%**

Referindu-ne la progresie (T2 sau mai mult) în cazul categoriei de risc scăzut, pentru ambele grupuri A şi B, nu există progresie în nici una din categorii.

Pentru categoria de risc intermediar, procentul progresiei pentru grupul A tratat prin TUR-V este de 12,5%, existând o diferență notabilă față de pacienții din grupul B, care au primit şi tratament adjuvant, această diferență fiind de 5,7%. Categoria de risc crescut, prezintă pentru grupul A de pacienți un procent al progresiei de 29% față de pacienții din grupul B care înregistrează un procent de doar 17% progresie, beneficiul în acest caz fiind de 12%.

Beneficiul total obținut în acest caz este de 5,7%, diferența dintre progresia înregistrată de grupul A (17,2%) şi progresia înregistrată de grupul B fiind de 11,5%.

Lipsa progresiei a fost de asemenea înregistrată în categoria de risc intermediar şi risc crescut la pacienții tratați cu BCG şi în categoria cu risc intermediar la pacienții tratați cu E15.

În cazul celor 13 pacienți migrați din grupul de control A în grupul de studiu B, s-a înregistrat recidivă şi progresie doar în cadrul profilului de risc crescut, unde patru pacienți (36,3%) au prezentat recidive şi doar un pacient (9%) a prezentat progresie.

Tabel 5. Cazuri de decese în cele două grupuri

DECESE	Grup control A	Grup studiu B
Nr. cazuri	28	16
Nr. decese prin cancer	11	5

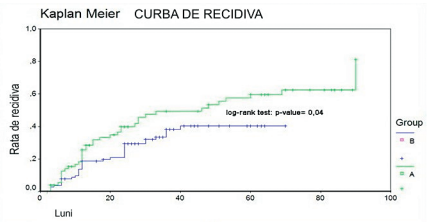


Fig.1 Curba Kaplan Meier pentru recidiva tumorală

Valoarea "p" indicată de curba KAPLAN-MEIER obținută în studiul de față (p=0,04), are importanță statistică.

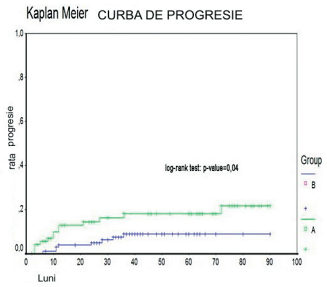


Fig. 2
Curba Kaplan-Meier pentru progresia tumorală

În fig. 2 este prezentată curba Kaplan-Meier pentru progresia tumorală, indicele "p" indică importanța statistică a datelor, datorită valorii sale mici (p=0,04).

Discuții

Asupra modalității cum s-au selectat cele 2 loturi de pacienți A şi B trebuiesc aduse câteva precizări. În august 2002 s-a introdus protocolul de tratament instilațional EAU.Pacienții din lotul B, au beneficiat de acest protocol.

Pentru a alege un lot de control cu scopul evaluării rezultatelor aveam două variante: aplicarea randomizată a protocolului EAU (administrarea tratamentului instilațional respectiv placebo - această atitudine putând ridica probleme de etică medicală); a doua modalitate am utilizat-o noi şi a constat din alegerea unui lot de control din pacienții tratați de tumori vezicale înainte de introducerea acestui protocol. Am ales 81 de pacienți, din baza de date personală, care nu au avut tratament instilațional post TURV. În timp, 13 din aceşti bolnavi au migrat în lotul B datorită recidivei tumorale, fenomen întâlnit, de altfel, şi se pare acceptat în literatura de specialitate la Harry Herr şi la Per Uno Mälmstrom.

Asupra compoziției loturilor trebuie arătat că în literatura de specialitate procentul de pacienți cu risc mic este mult mai mare decât în loturile noastre (12,3% respectiv 6,6%).

Explicația acestui fenomen poate fi faptul că, Clinica de Urologie Fundeni este centru terțiar; noi primim cazuri din toată țara – proporția de tumori neinvazive/ invazive fiind 1/5 exact invers decât este descris în literatură. Medicii din teritoriu rezolvă fără reținere cazurile de tumori vezicale noninvasive, cu risc mic.

Nu există o terminologie uniform stabilită asupra noțiunii de progresie:

Poate fi avansarea elementului T (Ta-T1) (Mälmstrom), sau T2-4 (Harry Herr) cu/sau fără a ține seama de elementele N şi M.

Alți autori includ în termenul de progresie tumorală şi grading-ul tumoral (G1-G2-G3).

Foarte puțini sunt autorii care vorbesc la acest subiect despre tumorile vezicale neinvazive dar necontrolabile ca viteză de recidivă sau extensie (pot cuprinde mari suprafețe din vezica urinară) prin trtamentul standard.

În lotul B sunt 44 de pacienți (cu apartenență la grupul cu risc mediu şi crescut) care inițial după TURV şi instilație cu 50 mg Farmarubicin au refuzat/nu s-au prezentat pentru instilații intravezicale.

În continuare exemplificăm rezultatele unor studii din literatură urologică.

Tabel 5. Recidiva, progresia, decesele după TURV unic tratament, TURV+Mitomycin, TURV+BCG

	TURV	MMC	BCG
Nr pacienți	40	43	37
Recidive	42%	35%	35%
Progresii	7%	7%	-
Decese oncologice	2%	0%	0%
Decese (total)	2%	2%	2%

Tabel 6. Studiu comparativ al eficienței diferitelor forme de tratament asupra recidivelor tumorale superficiale (diferențe statistice semnificative) (Smith)

Tratamente	Diferența medie %	95 % Interval de confidență % Minimum	% Maximum
TURV + BCG vs. TURV	30	19	39
TURV + Mitomycine C vs. TURV	15	7	22
TURV + Doxorubicin vs. TURV	10	2	17
TURV + BCG vs. TURV + Doxorubicin	23	13	32
TURV + BCG vs. TURV+ Thiotepa	30	10	47
TURV vs. TURV + Thiotepa	0,5	6	7
TURV + BCG vs. TURV	8	0,2	15
TURV + Mitomycine C vs. TURV	6	12	23
TURV vs. TURV + Doxorubicine	4	12	4
TURV + Thiotepa vs. TURV + Mitomycine	4	15	23
TURV + Thiotepa vs. TURV + Doxorubicine	4	5	13
TURV + BCG vs. TURV + Mitomycine	2	3	6
TURV + BCG vs. TURV + Doxorubicine	6	2	14
TURV + Doxorubicin vs. TURV + Mitomycine	8	6	22

Concluzii

Studiul de față indică un beneficiu major în favoarea grupului de pacienți care au primit tratament instilațional adjuvant, procentul de recidive tumorale fiind

astfel redus de la 44,4% până la 29,8%, realizându-se astfel un beneficiu de 14,6%. De asemenea rata progresiilor a scăzut, realizându-se de altfel un beneficiu de 5,7% (de la 17,2% până la 11,5%).

Bibliografie

1. Smith J, Labasky R., Cockett A., Frachia J., Montie J, Rowland R.: *Bladder Clinical Guidelines Panel Summary Report on The Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer* J Urol 162, (5) November 1999, p 1697
2. H.Her, D.Schealb, Zuo Feng Zhang, P Sagani, W Fair, W Whitmore, H Oettgen: *Intravesical BCG Therapy prevents tumor progression and deaths from superficial bladder cancer: ten year follow-up of a prospective randomized trial* J Clin Oncol Vol 13, N6 (June) 1995, p 1404-8
3. H. Ruben, C. Graf Dobberstein, R. Ostwald, A. Staufenberg, N. Jaeger, FJ Deutz, L Steffens, G Giani: *Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer;mytomycin C vs BCG Connaught vs TUR alone* in Immunotherapy of Urological Tumors JB Kernion, E Mazemen Ed Churchill Livingstone 1990 p 30
4. W. Oosterlinck, B. Lobel, G. Jakse *et al.* and EAU Working Group on Oncological Urology, *Guidelines on bladder cancer*, Eur Urol 41 (2002), pp. 105–112
5. R. J. Sylvester, A. P. M. van der Meijden and D. L. Lamm, *Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials*, J Urol 168 (2002), pp. 1964–1970.
6. A. Bohle, D. Jocham and P.R. Bock: *Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity*, J Urol 169 (2003), pp. 90–95.
7. D. L. Lamm, A. P. M. van der Meijden and H. Akaza et al., *Intravesical chemotherapy and immunotherapy how do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses?*, Int J Urol 2 (1995) (suppl I. Fukui, K. Kihara and H. Sekine et al., *Intravesical combination chemotherapy with mitomycin C and doxorubicin for superficial bladder cancer a randomized trial of maintenance versus no maintenance following a complete response*, Cancer Chemother Pharmacol 30 (1992) (suppl), pp. 37–40.
8. P.U. Malmstrom, H. Wijkstrom and C. Lundholm et al., *5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder cancer*, J Urol 161 (1999), pp. 1124–112

Listă de abrevieri

TURV rezecția transuretrală a tumorii vezicale
E1 1 instilație postoperatorie cu Epirubicin
E15 Tratament instilațional cu Epirubicin 1 an
BCG Bacil Calmette Guerin
MMC Mitomycin C

Rezumat

Scop. Compararea rezultatelor rezecției endoscopice singure şi asociate instilațiilor vezicale în tratamentul tumorilor vezicale Ta, T1.

Pacienți şi metodă. Un număr de 185 de pacienți cu tumori vezicale neinvazive, operați între 2000 – aprilie 2005 au fost incluşi în acest studiu. Pacienții au fost împărțiți în două grupe: Grupul A cuprinzând 81 de pacienți, tratați între 2000 – 2002 numai prin TURV. Supravegherea acestora s-a efectuat între 76 - 108 de luni (medie 86). Grupul B cuprinde 104 pacienți care, după TURV, au beneficiat în primele 6 ore de o instilație cu 50 mg de Epirubicin. Urmărirea lor s-a făcut 44 - 80 de luni (62 luni). După primirea rezultatului anatomopatologic pacienții au fost împărțiți în cele 3 grupe de risc (redus, mijlociu şi mare) şi au primit tratament tul instilațional conform protocolului EAU. Grupa de risc redus (7 pacienți) nu a primit alt tratament. Grupa de risc mijlociu (45 pacienți): 29 de pacienți au refuzat altă formă de tratament (rămânând doar cu TURV şi 1 instilație), 13 au efectuat instilații cu Epirubicin 1 an, 9 au făcut BCG. Supravegherea pacienților s-a efectuat conform protocolului EAU.

Rezultate. În grupul A, recidivele pe categorii de risc au fost: 30%, 37,5%, 58%; recidivă globală 44,4%. În grupul B, procentul de recidive a fost: 0%, 20,4%, 41,5%; recidivă globală 29,8%. Beneficiul 1 instilații cu Epirubicin post-TURV este de 10,4%, în particular pentru grupul cu risc redus (30%). Chimioterapia adaugă 21,4% beneficiu la recurențe; BCG adaugă 22,4% beneficiu la recidive. Rata de progresie în grupul A a fost: 0%, 12,5%, 29% progresia globală 17,2%. În grupul B, progresia a fost: 0%, 6,8%, 17%, 11,5%.

Concluzii. Tratamentul adjuvant instilațional reduce recidivele de la 44,4% la 29,8% (beneficiu de 14,6%); în privința progresiei beneficiul este de 5,7% (de la 17,2% to 11,5%).

Cuvinte cheie: tumoră vezicală noninvazivă, tratament adjuvant, beneficiu