

EMDA CON MMC. REVISIÓN CRÍTICA

Eduardo Solsona.

Ex-Jefe de Urología. Instituto Valenciano de Oncología. Miembro emérito del Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Resumen.- Dos estudios en fase II, tres en fase III y uno observacional, parecen justificar que el EMDA-MMC sea una alternativa real en el tratamiento de los pacientes con TVNMI, especialmente en los de alto riesgo. En los estudios en fase III, se compara el EMDA-MMC con MMC de difusión pasiva y BCG, en pacientes con TIS vesical, mostrando una superioridad del EMDA-MMC frente a la MMC y similar a la BCG en alcanzar una respuesta completa a 3 y 6 meses. En otro estudio aleatorio sobre pacientes con TVNMI, pT1, comparando un esquema secuencial de BCG más EMDA-MMC y BCG, el esquema secuencial fue significativamente superior a la BCG en reducción de recidiva y progresión y mejora la supervivencia global y específica. En un tercer estudio aleatorio que en pacientes con TVNMI Ta-1

G1-3 compara la RTU sola con la instilación de MMC inmediata tras RTU y la instilación EMDA-MMC preoperatoria, esta se muestra significativamente superior en prevención de recidivas a los otros dos esquemas. La tolerancia del EMDA-MMC es inferior a la MMC de difusión pasiva, pero sin alcanzar la significación estadística. Asimismo, la tolerancia del EMDA-MMC es mejor que la BCG y no hay diferencia entre esta y el esquema secuencial de BCG más EMDA-MMC. Los defectos metodológicos observados en los estudios y el hecho que casi todos procedan de un mismo grupo hace necesario la reproducción de estos datos en otros centros para que esta alternativa terapéutica pueda ser incluida en guías.

Palabras clave: EMDA. Tratamiento intravesical. Progresión. Recurrencia.

Summary.- Two Phase II studies, three Phase III and one observational study seem to justify that EMDA-MMC is a real alternative in the treatment of patients with NMIBC, especially the high risk group. The phase III studies compare EMDA-MMC with passive diffusion MMC and BCG in patients with bladder TIS. They showed EMDA MMC superiority compared to passive diffusion MMC and similar to BCG in achieving complete response at 3 and 6 months. In another randomized study on pT1 NMIBC patients, comparing a sequential scheme of BCG plus EMDA-MMC and BCG, the sequential regimen was significantly superior than BCG reducing recurrence and progression and improved overall and specific survivals. A third randomized study compared TURBT only with immediate post TURBT MMC instillation and EMDA-MMC preoperative instillation. This latter showed to be superior in recurrence prevention than the other two schemes. Tolerance to EMDA-MMC is inferior to passive diffusion MMC, but it does not reach statistical significance. In the same way, EMDA-MMC



CORRESPONDENCIA

Eduardo Solsona
Ex-Jefe de Urología
Instituto Valenciano de Oncología
Valencia (España)

solsona@pulso.com

tolerance is better than BCG and there is no difference between this and the sequential scheme of BCG plus EMDA-MMC. Methodological defects observed in these studies and the fact that almost all of them come from the same group makes it necessary to reproduce this data in other centers so that this therapeutic alternative could be included in guidelines.

Keywords: EMDA. Intravesical therapy. Progression. Recurrence.

INTRODUCCIÓN

Los tumores vesicales no musculo infiltrantes (TVNMI) son el tipo histológico más prevalente dentro de los tumores vesicales, 75%, frente a los músculo-infiltrantes, 25%. La característica más relevante de los TVNMI es su capacidad de recidiva, un 35% a los 2 años cuando solo están tratados con RTU (1). Esta tasa de recidiva está vinculada a una serie de factores clínico-patológicos que asociados definen los grupos de riesgo y, con ello, se establecen distintas estrategias terapéuticas para intentar disminuir la tasa de recidiva. En pacientes de bajo riesgo, la instilación única post-operatoria de un fármaco administrada precozmente tras la RTU es la opción más aceptada; en el riesgo intermedio, se sugiere la instilación de una inducción de un quimioterápico con un mantenimiento no superior a un año; y en el grupo de alto riesgo, sería la inducción de BCG más mantenimiento el tratamiento estándar. Aunque la BCG se manifiesta como la opción más eficaz en este sentido (2) su elevada toxicidad y el reciente problema de su escasez, ha propiciado el abrir estudios que intentan optimizar la eficacia de la quimioterapia para ampliar su espectro de indicación.

El quimioterápico intravesical más popular en el tratamiento de los TVNMI es la Mitomicina C (MMC), cuyo mecanismo de acción consiste en la alquilación y su unión cruzada con la hélice del ADN y por consiguiente lleva a la muerte celular (3). Su elevado peso molecular (334kDa) hace que su capacidad de penetración en los tejidos vesicales sea escasa y de ahí su buena tolerancia al pasar difícilmente al torrente circulatorio. Estas mismas características pueden ser las responsables de sus limitaciones terapéuticas, al hallarse limitada su penetración tisular que impide su absorción en los tejidos tumorales. Intentando mejorar la capacidad de penetración tisular de la MMC, se han desarrollado mecanismos en esa dirección como su administración mediante termoterapia o con fuerzas electrocinéticas, como el electromotivo MMC administración (EMDA-MMC). En

este artículo analizamos el estado actual de esta última alternativa en el tratamiento de los TVNMI.

MECANISMO DE ACCIÓN

La MMC, fármaco de alto peso molecular (334kDa), tiene una escasa capacidad de penetración tisular vesical, lo que explicaría la menor eficacia de la MMC respecto a la BCG en pacientes con tumores T1. Intentando mejorar la capacidad de penetración de la MMC, fuerzas electrocinéticas han sido exploradas experimentalmente.

El EMDA usa un generador emisor de una corriente eléctrica de 0-30 mADC a 0-55 V alimentado por una batería que pasa a través de dos electrodos. Di Stasi (4) comparando la absorción pasiva de MMC y la obtenida con EMDA-MMC, utiliza un modelo experimental ex-vivo, mediante un sistema de dos cámaras conteniendo 40mg de MMC en 100ml de suero salino, donde se coloca un segmento de pared vesical completa que era expuesto a la difusión pasiva del fármaco (control) o a una difusión potenciada por corriente eléctrica aplicando electrodos en el campo (EMDA). Los resultados iniciales mostraron una mayor difusión de la MMC con el método EMDA frente a la difusión pasiva. En una fase posterior, los autores cuantificaron las concentraciones obtenidas a cada nivel de profundidad tisular a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos, mostrando un gradiente de concentración decreciente de la MMC desde el urotelio, lamina propia hasta la muscular vesical. En otra fase del estudio, comparando las concentraciones de MMC y el coeficiente de variación (CV) administrando el fármaco de forma pasiva y con EMDA, confirma el decrecimiento del gradiente de concentración según la profundidad de la estructura histológica y el mayor nivel de concentración de la MMC con el EMDA: la concentración de la MMC y el CV fue 46,6 (69%) para la difusión pasiva y del 170,0 (43%) ($p < 0,0001$) para el EMDA en el urotelio; del 16,1 (60%) para la difusión pasiva y del 65,6 (25%) ($p < 0,0001$) para el EMDA en la lámina propia; y del 1,9 (82%) para la difusión pasiva y del 15,9 (82%) para el EMDA ($p = 0,0005$) en el músculo, con lo que la penetración de la MMC con el EMDA es entre 4 a 7 veces superior a la difusión pasiva (5).

Se ha propuesto que el EMDA consigue esta mayor concentración de fármacos en la pared vesical por la combinación de varias interacciones electro-moleculares: iontoforesis, electo-ósmosis/electroforesis y electroporación. Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio en modelos 3-D no específico para el paciente, basado en imágenes de la TAC y utilizando un elemento finito de simulación para determinar

los campos eléctricos en todo el órgano y densidades eléctricas. Este trabajo concluye que el mecanismo de acción por electroporación es improbable ya que este ocurre con potencias en campos eléctricos de 40.000 V/m, también en células uroteliales, mientras que los campos establecidos por el EMDA en pared vesical son inferiores a 100 V/m. Sin embargo, en el análisis de densidades, el sistema de iontoforesis para la penetración de drogas usa unas densidades entre 0,1 a 0,5 mA/m² que es similar a 1,5mA/m² conseguida por el EMDA. Ello sugeriría que la electroporación no sería el mecanismo esencial del EMDA, sino que la iontoforesis y electro-ósmosis sería el principal mecanismo de acción del EMDA (6).

MÉTODO

Básicamente el EMDA consiste, en la colocación de dos electrodos en la parte inferior del abdomen y pasar la sonda que lleva incorporado el electrodo activo. A continuación, es instilada la MMC 40mg en 100ml de agua destilada permaneciendo en la vejiga durante 30 minutos, una vez activado el generador que incrementa progresivamente la potencia de la corriente eléctrica hasta la potencia establecida 20mA DC (7). Leves variaciones de este esquema han sido utilizadas por otros autores (8, 9). El esquema terapéutico varía en función de las categorías tumorales de los pacientes a tratar, que describiremos a continuación.

RESULTADOS

Dos estudios en fase II sugieren la efectividad de la MMC administrada por el método EMDA en el tratamiento de los TVNM. Uno de carácter piloto, donde 16 pacientes con TVNMI son tratados con EMDA-MMC tras la RTU, consiguiendo que 9 (56,2%) estén libres de tumor con una mediana de

seguimiento de 14,1ms (9). En el segundo estudio, de carácter comparativo, sobre pacientes con TVNMI multifocales Ta-1G1-2 en los que tras RTU se deja una lesión marcador. A 12 de estos pacientes se les administra de forma pasiva 40 mg de MMC durante 2 horas semanalmente durante 8 semanas consecutivas, alcanzando una tasa de respuesta completa en 5 (41,6%) de los casos. El segundo grupo de 15 pacientes, reciben 40mg de MMC con EMDA, 15 mA durante 20' siguiendo el mismo esquema anterior, 6 (40%) pacientes también alcanzaron una respuesta completa. Sin embargo, el primer grupo manifiesta un porcentaje de recidivas del 60% con un intervalo libre de enfermedad de 10,5 meses, mientras que en el grupo del EMDA-MMC, la tasa de recidiva fue del 33%, con un intervalo de 14,5 meses. Aunque no existe diferencia entre las tasas de respuesta completa, la de recidiva fue inferior y el intervalo hasta la recidiva más prolongado con la administración de EMDA-MMC (8).

Posteriormente, Di Stasi lleva a cabo 3 estudios multicéntricos aleatorios, utilizando 3 esquemas diferentes y en 3 poblaciones con TVNMI diferentes. En el primer estudio, se analizan 108 pacientes con TIS vesical, asociado a T1 en 98% de ellos. Este estudio, intenta evaluar el carácter terapéutico del EMDA-MMC comparando "de forma aleatoria" tres grupos de 36 pacientes cada uno, instilando intravesicalmente MMC (40mg) de forma pasiva durante 60' o lo mismo pero administrado con EMDA durante 30' o administrando BCG (81mg) intravesical durante 120'. Los tres grupos reciben una instilación semanal durante 6 semanas y se repite el esquema cuando no hay respuesta completa tras el primer ciclo. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, los resultados en cuanto a la respuesta completa a los 3 y 6 meses, así como la tasa de recidiva, intervalo hasta la recidiva y tasa de progresión, se resumen en la Tabla I.

Tabla I. Estudio aleatorio: EMDA-MMC vs MMC difusión pasiva vs BCG.

Esquema	Pts.	RC (3 / 6ms)*	Recidiva		Progresión	Supervivencia	
			Tasa	Intervalo		Global	Específica
EMDA-MMC	36	53% / 58%	52,8%	35 ms	16,7%	68,9%	78,5%
MMC pasivo	36	28% / 31%	75%	19,5 ms	22,2%	63,1%	75,3%
BCG	36	56% / 64%	52,8%	26 ms	16,7%	58,7%	78,0%
p		0,036 / 0,012	0,092	0,013	0,861	0,782	0,943

*RC (respuesta completa).

Tabla II. Estudio aleatorio: BCG +EMDA-MMC secuencial vs BCG.

Esquema	Pts.	RC (3 / 6ms)*	SLE*	Progresión	Mortalidad	
					Global	Específica
BCG	105	42,9% / 57%	41,9%	21,9%	32,4%	12,2%
Secuencial	107	55,2% / 69%	57,9%	9,3%	21,5%	5,6%
p		0,431 / 0,417	0,012	0,0047	0,045	0,01

* RC (respuesta completa); SLE (supervivencia libre enfermedad).

En el segundo estudio, se incluyen 212 pacientes con TVNMI estadio pT1, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: en uno, los pacientes reciben BCG (81mg) semanalmente, 6 semanas y posteriormente una instilación mensual, 10 meses; en el segundo grupo, los pacientes reciben de forma secuencial BCG (81mg) semanal, 2 semanas, seguidos de 1 instilación de EMDA-MMC (40mg) una semana después, que constituye el primer ciclo, seguidos de 2 ciclos más como inducción, si los pacientes alcanzan una respuesta completa reciben un mantenimiento de 2 instilaciones semanales de EMDA-MMC más 1 de BCG la tercera semana, este ciclo se repite 3 veces cada 3 meses. Con una mediana de seguimiento de 88 meses, los resultados de este estudio se expresan en la Tabla II. En un análisis estratificado, el tratamiento secuencial fue superior en la reducción de recidivas en aquellos pacientes con TIS o T1G3 sin Tis asociado y, en cuanto a la progresión y supervivencia, en aquellos con tumores T1G3 mas TIS y TIS aislado (10). Los datos globales del presente estudio han sido actualizados con mayor seguimiento que confirman los datos anteriores manteniendo la significación estadística (11).

En una reciente publicación del grupo del Guy's Hospital, UK, que adoptó para los pacientes con TVNMI de alto riesgo el esquema secuencial de Di Stasi, pero con solamente dos ciclos de manteni-

miento a los 3 y 9 meses, a estos pacientes también se les ofreció una cistectomía radical. En el análisis de resultados se excluyeron aquellos que no fueran aptos para cistectomía, BCG o EMDA (marcapasos). Los pacientes sufrieron una re-RTU cuando no había muscular en la pieza o la resección fue incompleta o eran pacientes referidos de otro hospital. De los 151 pacientes incluidos, 44 (29%) sufrieron una cistectomía y 107 (71%) entraron en el esquema secuencial. En este estudio observacional, en los pacientes incluidos en el tratamiento secuencial, 87% estaban libres de tumor a los 3 meses, 87% al año y 93% a los 2 años. La progresión fue del 3% a 2 años, y 10 pacientes sufrieron una cistectomía, 3 por infiltración de la muscular y 7 por recidiva como TVNM. De estos pacientes, solamente 1 falleció a causa de metástasis, 7 están vivos y 2 mueren de causas ajenas al tumor. Interesante, en este estudio no se halló diferencia en los end points analizados a 3 meses 1 y 2 años cuando el esquema se administró completo o cuando no se llegó a completar ($p=0,95$, $p=0,96$, $p=0,16$) (12).

Un nuevo estudio aleatorio del grupo de Di Stasi sobre 374 pacientes Ta-1, G1-3, compara el realizar una RTU sola (124 pacientes), la administración post-operatoria precoz de MMC (40mg/50ml de agua) intravesical durante 60' (126 pacientes) y la administración pre-operatoria de MMC (40mg/50ml) con EMDA durante 30' (124 pacien-

Tabla III. Estudio aleatorio: RTU sola vs Instilación inmediata post-RTU vs Instilación pre-RTU con EMDA-MMC.

Esquema	Pts.	Recidiva		Progresión	Mortalidad	
		Tasa	Intervalo		Global	Específica
RTU sola	36	64%	12 ms	21%	43%	13%
MMC post-op	36	59%	16 ms	19%	49%	13%
EMDA-MMC pre-op	36	38%	52 ms	16%	46%	9%
p		<0,0001	<0,0001	0,861	0,66	0,62

tes). El esquema varía según el grupo de riesgo, en bajo riesgo no se añade ningún mantenimiento, mientras que en riesgo intermedio y alto recibieron instilaciones de MMC (40mg/50ml agua) durante 60' semanal, 6 semanas, o BCG (81mg/50ml suero fisiológico) instilado durante 120' semanal, 6 semanas. Aquellos que alcanzan una respuesta completa reciben un mantenimiento mensual durante 10 meses del mismo fármaco. Con una mediana de seguimiento de 86 meses, los resultados se resumen en la Tabla III. En el estudio comparativo, los pacientes que recibieron EMDA-MMC preoperatorio disminuyó significativamente la recidiva frente la RTU sola (HR=0,40; CI 95% 0,28-0,59). No hubo diferencia entre MMC administrada inmediatamente tras RTU y RTU sola (HR=0,82; CI 95% 0,61-1,17). En el estudio estratificado de recidiva no hubo diferencia entre los tres esquemas en el grupo de bajo riesgo ($p=0,39$) pero si en los grupos de riesgo intermedio ($p=0,0004$) y alto ($p=0,0002$) especialmente en pacientes con tumores multifocales ($p=0,004$, $p=0,0005$) pero no en tumores unifocales ($p=0,08$; $p=0,32$) (13).

La Cochrane, sobre los 3 estudios aleatorios de Di Stasi realiza un análisis comparando el EMDA-MMC con el resto de los regímenes. Se incluyen 672 pacientes, estableciendo cinco comparaciones:

1) EMDA-MMC versus BCG en 72 pacientes con TIS. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, no se encuentra diferencia en cuanto al intervalo hasta la recidiva, ni respecto a los efectos adversos serios (RR=1,06; CI 95% 0,64-1,76, RR=0,75; CI 95% 0,18-3,11). No hay datos suficientemente fiables para analizar la progresión y supervivencia.

2) EMDA-MMC vs MMC por difusión pasiva en 72 pacientes. Con el mismo seguimiento que la anterior comparación, se observa una superior disminución del intervalo hasta la recidiva (RR=0,65; CI 95% 0,44-0,99) para la EMDA-MMC pero no hay diferencia en efectos adversos serios (RR=1,50; CI 95% 0,27-8,54).

3) BCG +EMDA-MMC secuencial versus BCG. En 212 pacientes con tumores pT1, el primer esquema disminuyó significativamente el intervalo hasta la recidiva (HR=0,51; 0,34-0,77) y hasta la progresión (HR=0,36; CI 95% 0,17-0,75) así como prolongó el tiempo hasta la muerte por cualquier causa y específica (HR=0,59; CI 95% 0,35-0,1,0; HR=0,31; CI 95% 0,12-0,80). Sin embargo, no hubo diferencia en el porcentaje de efectos adversos serios (RR=1,02; CI 95% 0,21-4,94).

4) EMDA-MMC previo a la RTU versus MMC administrada inmediata postoperatoriamente. En 236

pacientes pTa-1, con una mediana de seguimiento de 86 meses el EMDA-MMC preoperatorio significativamente disminuyó el intervalo hasta la recidiva (HR=0,47; CI 95% 0,32-0,69) pero no hasta la progresión ni hasta la muerte por cualquier causa y la específica (HR=0,81; CI 95% 0,0-259,93; HR=0,89; CI 95% 0,62-01,28, HR=0,99; CI 95% 0,74-1,32). El EMDA-MMC preoperatorio no incrementó la incidencia de los efectos adversos serios (RR=0,79; CI 95% 0,30-2,05) pero si los menores (HR=0,55; CI 95% 0,42-0,72).

5) EMDA-MMC pre-operatorio versus RTU sola con la misma demografía anterior. El EMDA-MMC preoperatorio también consigue disminuir significativamente el intervalo hasta la recidiva (HR=0,40; CI 95% 0,28-0,57) pero no hasta progresión ni hasta la muerte por cualquier causa y específica (HR=0,74; CI 95% 0,00-247,93; HR=1,07; CI 95% 0,73-1,57; HR=1,06; CI 95% 0,80-1,40). Respecto a los efectos adversos, no hubo diferencia en relación con los severos (RR=1,74; CI 95% 0,52-5,77) pero el EMDA-MMC preoperatorio incrementó los menores (HR=1,68; CI 95% 1,11-2,53) (14).

Estos estudios revelan cierta superioridad del EMDA-MMC sobre el MMC pasivo o el EMDA-MMC mas BCG en uso secuencial comparándola con la BCG sola, pero es necesario conocer el coste beneficio de este nuevo procedimiento terapéutico. Recientemente se ha llevado a cabo un estudio tomando como referencia el estudio aleatorio que compara la BCG + EMDA-MMC de forma secuencial frente a la BCG en pacientes de alto riesgo. Utilizando el método de Markov, se concluye que el promedio de efectividad de la BCG sola es de 4,39 años y el promedio de coste sería de 9.326\$ (9.118-9.345\$) por paciente, mientras que el promedio de efectividad del tratamiento secuencial es de 4.65 años y el de coste de 16.468\$ (16.377-16.257\$) por paciente, por lo que el incremento de la tasa de coste/efectividad a 5 años entre la BCG y el tratamiento secuencial fue de 27.815\$ por año de vida ganado y a 10 años de 8.618\$. Este mayor coste del tratamiento secuencial es inferior al umbral considerado aceptable para un nuevo tratamiento que se establece entre 50.000-100.000\$, por lo que los autores concluyen que el tratamiento secuencial es coste/eficaz (15).

Efectos adversos

El tipo de toxicidad que proporciona el EMDA-MMC es similar al que muestra la MMC con difusión pasiva, pero con una mayor incidencia, los síntomas más frecuentes son la frecuencia miccional (19,4%), cistitis bacteriana (19,4%), cistitis dependiente del procedimiento (36%), hematuria (22,2%),

procesos alérgicos (8,3%), todo ello conlleva una modificación del esquema en un 33,3% de los casos y el abandono en el 8,3% de los casos (7). En otra serie, en el 6% no pudo insertarse el catéter, aunque este porcentaje se reduce en la actualidad por las modificaciones técnicas llevadas a cabo recientemente (12). En el estudio que compara BCG frente a MMC pasiva y EMDA-MMC, la primera muestra una toxicidad significativamente mayor que ambos esquemas de MMC pero no hay diferencia entre MMC pasiva y EMDA-MMC aunque hay una tendencia a mayor toxicidad en los pacientes que reciben el EMDA-MMC (7). En el estudio que compara la BCG con el tratamiento secuencial, aunque la toxicidad del esquema secuencial es inferior a la BCG, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos, requiriendo una modificación del esquema en 35,2% y 37,3% con un abandono del esquema de 3% en los dos esquemas (10).

DISCUSIÓN

Los datos analizados sugieren que el EMDA-MMC es un esquema terapéutico válido en el tratamiento en los pacientes con TVNMI, especialmente en aquellos de alto riesgo. Aunque los resultados están basados esencialmente en estudios aleatorios, ciertos sesgos metodológicos han sido detectados, lo que hace que la Cochrane los califique como con baja calidad de evidencia, oscilando entre baja y muy baja (14). Por otra parte, todos ellos proceden de un mismo grupo multicéntrico lo que para homologarlos deberían ser reproducidos por otros grupos. También los esquemas de las ramas comparativas no son esquemas homologados en las guías científicas. Los análisis estratificados, aunque orientadores en algunos casos, no pueden tomarse en consideración ya que el tamaño muestral y los métodos hace que carezcan de evidencia científica, como así lo asevera la Cochrane (14).

El EMDA-MMC parece ser superior al MMC administrado por difusión pasiva en la eliminación del carcinoma in situ, tanto por las tasas de respuesta completa a los 3 y 6 meses conseguidas como en prolongar el intervalo hasta la recidiva, pero esto no se traduce en una prevención de la progresión de la enfermedad ni tiene una repercusión positiva en la supervivencia. Por otra parte, el EMDA-MMC se comporta de forma similar a la BCG en los end points analizados (7). Cuando evaluamos los efectos adversos severos, en ambas comparaciones no se observan diferencias significativas, lo que al EMDA-MMC le confiere una superioridad sobre la MMC administrada de forma pasiva y podría constituir una alternativa a la BCG en pacientes con TIS vesical.

El tratamiento secuencial con la BCG en pacientes con TVNMI pT1, observa una evidente superioridad frente al convencional de BCG, siendo el primer estudio en la literatura que muestra un impacto positivo en la disminución de la progresión de la enfermedad que se traduce por unas mejores tasas de supervivencia (10,11). Por otra parte, la tolerancia de ambos esquemas fue similar, lo que reforzaría el uso de este esquema. Sin embargo, solamente un Centro lo ha utilizado de forma sistemática y, aunque no es un estudio aleatorio, muestra unos datos sorprendentemente buenos. Si estos datos son producto de la eficacia del esquema o de una supraselección de los pacientes queda por dilucidar, ya que el 29% de los pacientes candidatos a este tratamiento sufrieron una cistectomía radical de entrada, mostrando un infraestadiaje del 23% y una incidencia de ganglios positivos del 9,1% (12). Este patrón patológico es superior al de otras series de pacientes con TVNMI tratados con cistectomía de entrada. Todo ello podría justificar, en parte, la baja progresión, 3%, de los pacientes que recibieron el tratamiento secuencial, sensiblemente inferior a otras series de la literatura en pacientes con TVNM de alto riesgo (16).

Un aspecto controvertido es definir cuál es el esquema más adecuado dado que en la serie del Guy's Hospital no hay diferencia en los resultados cuando el paciente recibe el esquema completo o incompleto, lo que sugiere que estos esquemas son todavía empíricos.

La administración preoperatoria del EMDA-MMC como dosis única es una alternativa atractiva ya que puede incluir a todos los pacientes sin esperar a que no exista perforación vesical o hematuria persistente tras la RTU. Sin embargo, en la prevención de la recidiva, no alcanza una diferencia significativa en pacientes de bajo riesgo respecto a la MMC inmediata postoperatoria o la RTU. Un hecho sorprendente es que no se establezcan diferencias entre RTU sola y la instilación precoz postoperatoria de la MMC, hecho comprobado en todos los estudios aleatorios que usan la MMC y en el último metanálisis (17). Estos datos controvertidos pueden explicarse por el reducido número de pacientes de bajo riesgo incluidos en este estudio. En el análisis estratificado, en pacientes de riesgo intermedio o alto, el EMDA-MMC fue superior a la RTU sola y a la MMC inmediata postoperatoria en la disminución del desarrollo de recidivas, pero solamente en pacientes con tumores múltiples no así en tumores únicos, lo que llevaría a pensar que este método es más eficaz en pacientes de mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, este hecho debe tomarse

con precaución ya que la muestra de esta serie no permite un análisis con suficiente poder estadístico por lo reducido de la muestra y por no haberse planificado previamente.

El mecanismo de acción sugerido que garantiza una mayor penetración de la MMC en tejidos vesicales, parece confirmar la mayor eficacia en la eliminación de lesiones preneoplásicas y probablemente la eliminación de células descamadas circulantes en la orina, pero su impacto en la progresión no parece confirmarse. Solamente cuando se asocia a la BCG es cuando tiene un impacto positivo sobre la prevención de progresión, sugiriéndose que la BCG provoca una reacción inmune previa a la administración de MMC que facilitaría la penetración de la MMC. Asimismo, se ha postulado que la MMC sería más eficaz administrada con EMDA en la eliminación de células tumorales resistentes a la BCG. Si la MMC facilita la adherencia de la BCG a las células tumorales por la mayor exposición de la fibronectina tras el fenómeno inflamatorio de la MMC (18) queda por demostrar. En suma, es difícil definir si la asociación BCG y EMDA-MMC provoca un efecto aditivo o sinérgico.

La tolerancia del EMDA-MMC parece ser aceptable, aunque es inferior a la MMC pasiva y superior a la BCG. La toxicidad se incrementa con el tratamiento secuencial pero no supera a la BCG como administración única. La absorción del MMC con el EMDA es superior a la administración por difusión pasiva, con niveles en sangre superior con un pico de 43mg/ml para el EMDA-MCC frente al 8mg/ml con la administración pasiva (7), pero el pico sérico del EMDA es muy inferior al que provoca una toxicidad significativa cuando la MMC se administra por perfusión en otras patologías oncológicas.

Finalmente, el EMDA-MMC parece ser coste eficaz cuando se administra de forma secuencial con la BCG, pero sería importante un análisis similar con el esquema EMDA-MMC aislado.

CONCLUSIÓN

El EMDA-MMC de forma aislada o asociado de forma secuencial a la BCG parece ser una alternativa terapéutica válida, especialmente en pacientes de alto riesgo. Queda por definir cuál es el esquema más adecuado, perfilar las indicaciones en los distintos grupos de riesgo y queda pendiente la reproducción de los resultados por otros centros. También queda pendiente por establecer, comparaciones con otras alternativas con el mismo objetivo como la termoquimioterapia así como con esquemas terapéuticos homologados en las guías.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS

1. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol.* 1996; 155:1233-8.
2. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 56:247-56
3. Dalton JT, Wientjes MG, Badalament RA, et al. Pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res.* 1991; 51:5144-52
4. Di Stasi SM, Vespasiani G, Giannantoni A. et al. Electromotive delivery of mitomycin C into human bladder wall. *Cancer Res.* 1997; 57:875-80.
5. Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res.* 1999; 59:4912-8
6. Kos B, Valič B, Kotnik T, et al. Induced electric fields in workers near low-frequency induction heating machines. *Bioelectromagnetics.* 2014; 35:222-6.
7. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol.* 2003; 170:777-82.
8. Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology.* 1998; 51:506-9.
9. Riedl CR, Knoll M, Plas E, et al. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol.* 1998;159: 1851-6.
10. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7:43-51.
11. Di Stasi SM (AUA-2012)
12. Gan C, Amery S, Chatterton K, et al. Sequential bacillus Calmette-Guérin/Electromotive Drug Administration of Mitomycin C as the Standard Intravesical Regimen in High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: 2-Year Outcomes. *J Urol.* 2016; 195:1697-703.
13. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:871-9.
14. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, et al. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12;9:CD011864.
15. Bachir BG, Dragomir A, Aprikian AG et al. Contemporary cost-effectiveness analysis comparing sequential bacillus Calmette-Guerin and electromotive mitomycin versus bacillus Calmette-Guerin alone for patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2014; 120:2424-31.

16. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182: 2195-203
17. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016; 69:231-44.
18. Solsona E, Madero R, Chantada V et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol.* 2015; 67: 508-16.