



Gemcitabina intravesical en el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasivo

Investigador principal

Juan Felipe Ortiz
Residente de Urología

Co-investigadores

Luis Salgado
Urólogo Oncólogo

Sara Peralta, Diana Chaparro, Briggitt Serrano, Javier Gantiva
Residentes de Urología Fundación Universitaria Sanitas

Danna Carolina Saraza

Médico General Fundación Universitaria Sanitas

Angie Daniela Aponte

Estudiante de Medicina Fundación Universitaria Sanitas

Isabella Sierra

Médica general - Universidad del Rosario

Asesor metodológico

Sofía Elizabeth Muñoz

Médica, MSc Epidemiología Fundación Universitaria Sanitas

Fundación Universitaria Sanitas

Grupo de Investigación de Urología - Urología básica

Bogotá D.C.

2023



Contenido

1. Resumen	4
2. Planteamiento del problema	5
2.1. Pregunta de investigación	6
3. Marco teórico	7
4. Justificación	10
5. Estado del arte	11
6. Objetivo general	13
6.1. Objetivos específicos	13
7. Metodología	13
7.1. Tipo y diseño de estudio	13
7.2. Ubicación espacio-temporal	13
7.3. Población blanco	13
7.4. Población de estudio	14
7.5. Criterios de inclusión	14
7.6. Criterios de exclusión	14
7.7. Tamaño de la muestra	14
7.8. Selección de la muestra	14
7.9. Matriz de variables	15
7.10. Fuentes de información	18
7.11. Estandarización de mediciones	18
7.12. Sistematización de la información	18
7.13. Control de calidad de la información	18
7.14. Conducción del estudio	18
7.15. Prueba piloto	19
7.16. Análisis de la información	19
7.17. Control de sesgos	19
9. Consideraciones éticas	20
10. Productos esperados	20
11. Presupuesto	20
12. Resultados	23



13.	Discusión	25
14.	Conclusiones	27
15.	Referencias	28



1. Resumen

Introducción: El carcinoma de vejiga es la segunda patología maligna del tracto urinario, luego del cáncer de próstata, siendo el carcinoma urotelial el subtipo histológico más frecuente. El cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y alto para recurrencia y progresión, se benefician de terapia intravesical con BCG. Sin embargo, ante el desabastecimiento de este medicamento, la terapia intravesical con gemcitabina se plantea como una alternativa.

Objetivo: Describir la frecuencia de recurrencia y progresión de carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo en pacientes en tratamiento con instilaciones intravesicales con Gemcitabina durante los años 2020 y 2021 en una institución colombiana.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de una sola cohorte de pacientes. Se incluyeron pacientes mayores de 18 con diagnóstico de carcinoma urotelial vesical no músculo invasivo que hubieran recibido instilaciones intravesicales con Gemcitabina durante los años 2020 y 2021, todos los pacientes recibieron esquema de inducción con instilaciones con Gemcitabina. La información de los pacientes fue almacenó en una base de datos de Excel con las variables demográficas y clínicas, guardando la confidencialidad de todos los pacientes. se realizó una descripción de las variables (mencionar las variables) y se realizó un análisis exploratorio de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier mediante el uso del programa estadístico de Stata v15

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga que recibieron instilaciones con Gemcitabina, con un seguimiento promedio de 30.8 meses, con edad promedio de 65.9 años, 37.8% mujeres y 62.3% hombres, el 60% con antecedente de tabaquismo de los cuales el 64.3% tuvieron recurrencia. Se encontró una incidencia acumulada de recurrencia 27.9% con un tiempo a la recurrencia promedio de 10.6 meses y para la progresión se encontró una incidencia acumulada de progresión de 2.3% con un tiempo a la progresión promedio de 15.9 meses y un seguimiento promedio de 30.8 meses. En el análisis por subgrupos se encontró que los pacientes con riesgo



alto tuvieron una recurrencia de 25% y una progresión de 4% y los de riesgo intermedio una recurrencia de 22.2% y una progresión de 0% con un seguimiento promedio de 30.8 meses.

Conclusiones: El uso de instilaciones intravesicales con Gemcitabina reduce el riesgo de recurrencia y progresión en pacientes con cáncer urotelial de vejiga no musculo invasivo de riesgo alto e intermedio, con tasas de recurrencia y progresión bajas y con buena tolerancia al tratamiento, con efectos secundarios mínimos que no afectan la adherencia, por lo que se recomienda su uso en nuestra población ante el desabastecimiento de BCG.

Palabras clave (MeSH): “Urinary Bladder Neoplasms”, “Gemcitabine”, “neoplasm recurrence”, “prognosis”, “antineoplastic/dosaje and administration”

2. Planteamiento del problema

El carcinoma de vejiga es la segunda patología maligna más frecuente del tracto urinario, luego del cáncer de próstata, siendo el carcinoma urotelial el subtipo histológico más frecuente (1). El cáncer de vejiga no músculo invasivo es un grupo que incluye los tumores papilares confinados a mucosa o que invaden submucosa, clasificados como estadio Ta o T1, respectivamente; y los tumores planos de alto grado limitados a mucosa conocidos como Tumor in situ (Tis). Aproximadamente 75-85% de los pacientes con cáncer de vejiga presentan este tipo de tumores (2). En Colombia, el cáncer de vejiga ocupa el decimosexto lugar en frecuencia, con una incidencia anual de 6,8/100.000 en hombres y 2,1/100.000 en mujeres, generando una mortalidad cercana al 40% (3).

La estratificación de los pacientes en grupos de bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo constituye la piedra angular para indicar un tratamiento adyuvante, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de la Asociación Europea de Urología 2020, los tumores Ta-T1 con frecuencia progresan, por lo que la quimioterapia intravesical inmediata posterior a RTU está indicada en todos los grupos de riesgo (3). En pacientes de bajo riesgo, la instilación postoperatoria se considera terapia adyuvante completa (4); en pacientes con tumores de riesgo intermedio la quimioterapia debe ser seguida por un



año de tratamiento con BCG; en pacientes con tumores de alto grado, continuar con BCG durante 1-3 años y en pacientes de muy alto riesgo se debe considerar la Cistectomía Temprana y en quienes se rehúsan a esta, la utilización de BCG intravesical durante 1-3 años (5).

En la actualidad, se presenta un desabastecimiento de BCG posterior a que Sanofi Pasteur (Lyon, Francia) anunció que detendría la producción de ImmuCyst, la cepa Connaught del bacilo Calmette-Guérin (BCG), después de que los inspectores encontraron moho en el área de fabricación estéril de la planta de Toronto, Canadá, en el 2012 luego de una gran inundación el año anterior; lo cual representa un importante desafío actual en el manejo de pacientes con cáncer urotelial de riesgo intermedio y alto, elevando las tasas de recurrencia y progresión. Algunos autores y las actuales recomendaciones de la Sociedad Europea de Urología recomiendan utilizar un tercio de la dosis de BCG, o la utilización de otros agentes intravesicales como la Gemcitabina como manejo adyuvante de cáncer de vejiga no músculo invasivo (2).

En Colombia, la gemcitabina se ha usado en pacientes con falla a BCG no elegibles para cistectomía radical (6), sin embargo, ante la no disponibilidad de BCG, se ha usado como primera línea de terapia intravesical posterior a la resección transuretral de las lesiones. Dado su reciente uso, no se conoce el número de pacientes que han recibido este tratamiento ni su impacto en prevenir la recurrencia y progresión.

En el presente estudio se describirá la población de pacientes que asistieron a la clínica Colombia con carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y alto llevados a tratamiento con terapia intravesical con gemcitabina y se estimará la tasa de recurrencia y progresión en esta población.

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál ha sido la tasa de recurrencia y progresión tumoral en pacientes con carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y alto en tratamiento con instilaciones intravesicales con gemcitabina?

3. Marco teórico

El carcinoma de vejiga es la segunda patología maligna del tracto urinario, luego del cáncer de próstata, siendo el carcinoma urotelial el subtipo histológico más frecuente. (1) La tasa mundial de incidencia es de 9/100.000 hombres y 2/100.000 mujeres, y produce aproximadamente 150.000 muertes al año (6). En Colombia, el cáncer de vejiga ocupa el decimosexto lugar en frecuencia, con una incidencia de 6,8/100.000 en hombres y 2,1/100.000 en mujeres, y una mortalidad cercana al 40% (24). La hematuria es el síntoma más común (2), un estudio publicado en la revista Americana de Urología, encontró la presencia de hematuria macroscópica como indicador de crecimiento del tumor con una sensibilidad del 78% y especificidad del 100% (7).

El diagnóstico de cáncer urotelial de vejiga depende de la realización de cistoscopia y los hallazgos histológicos del tejido resecado; la cistoscopia se recomienda en todos los pacientes con historia clínica sugestiva de cáncer vesical, y puede realizarse inicialmente en el consultorio (8), es importante aclarar que no se puede sustituir por la citología, pues este último estudio tiene una baja sensibilidad en tumores de bajo grado, (1,5) aunque puede llegar a ser hasta del 100% en Tumor in situ (9). Una correcta y completa resección transuretral (RTU) es esencial en el pronóstico del paciente, pues los tumores pueden ser infra diagnosticados en la resección inicial, especialmente si no se toman biopsias multifocales y de uretra prostática, dado que el Tumor in situ puede pasar desapercibido (1,10), pues la posibilidad de detectarlo a simple vista durante la cistoscopia es muy baja, incluso menor al 2% (11). Igualmente, la ausencia de muestra del músculo detrusor en el espécimen se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad residual, recurrencia temprana y subestimación del estadio tumoral (12,13).

El cáncer de vejiga no músculo invasivo es un grupo que incluye los tumores papilares confinados a mucosa o que invaden submucosa, clasificados como estadio Ta o T1, respectivamente; y los tumores planos de alto grado limitados a mucosa conocidos como Tumor in situ (Tis). Aproximadamente 75-85% de los pacientes con cáncer de vejiga presentan este tipo de tumores. La clasificación histológica del NMIBC urotelial se



clasifica según los sistemas WHO 1973 (G1-G3) y/o WHO 2004/2016 (PUNLMP, LG, HG), esta clasificación histológica es pronóstica de progresión pero no de recurrencia; por lo que para predecir el riesgo de recurrencia se utiliza la puntuación de la EORTC de 2006, y así estratificar a los pacientes en 4 grupos de riesgo y poder definir el tratamiento (2).

La estratificación de los pacientes en grupos de bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo, constituye la piedra angular para indicar un tratamiento adyuvante, los tumores Ta-T1 con frecuencia progresan, por lo que la quimioterapia intravesical inmediata posterior a RTU está indicada en todos los grupos de riesgo (2). En pacientes de bajo riesgo, la instilación postoperatoria se considera terapia adyuvante completa (3); en pacientes con tumores de riesgo intermedio la quimioterapia debe ser seguida por un año de tratamiento con BCG durante máximo un año; en pacientes con tumores de alto grado, continuar con BCG durante 1-3 años y en pacientes de muy alto riesgo se debe considerar la Cistectomía Temprana y en quienes se rehúsan a esta la utilización de BCG intravesical durante 1-3 años (5).

El uso de quimioterapia adyuvante inmediata posterior a la RTU redujo la tasa de recurrencia a los 5 años del 59% al 45%. La Mitomicina C (MMC), la Epirrubicina y la Pirarubicina han mostrado un efecto beneficioso dentro de las primeras 2 horas hasta las 24 horas, excepto bajo ciertas circunstancias como apertura o sospecha de perforación de la vejiga intra o extraperitoneal, casos en los cuales se pueden presentar complicaciones graves que generalmente son muy raras y suelen aparecer tras RTU extensas. (14)

La explicación científica de la eficacia de la instilación de quimioterapia posterior a RTU, se basa en la destrucción de las células tumorales flotantes en el fluido de irrigación y orina luego de RTU y su efecto ablativo de células tumorales residuales y pequeños focos de tumor no visualizados (4). Se ha demostrado que, ajustando el pH urinario, disminuyendo la excreción urinaria, y amortiguando la solución intravesical se reducen las tasas de recidiva. Con base en esto, es aconsejable disolver el agente quimioterapéutico en una sustancia buffer y pH óptimo, además de advertir al paciente que no beba durante la mañana antes de la instilación (1,15). Dichas estrategias han sido llevadas a cabo en la Clínica Colombia para el presente estudio.



En la actualidad, el desabastecimiento de BCG posterior a que Sanofi Pasteur (Lyon, Francia) anunció que detendría la producción de ImmuCyst, la cepa Connaught del bacilo Calmette-Guérin (BCG), después de que los inspectores encontraran moho en el área de fabricación estéril de la planta de Toronto, Canadá en el año 2012, representa un importante desafío actual en el manejo de pacientes con cáncer urotelial de riesgo intermedio y alto, elevando las tasas de recurrencia y progresión. Algunos autores y las actuales recomendaciones de la Sociedad Europea de Urología recomiendan utilizar un tercio de la dosis de BCG, o la utilización de otros agentes intravesicales como la Gemcitabina como manejo adyuvante de cáncer de vejiga no músculo invasivo (2).

En Colombia, en el año 2012, el INVIMA aprobó el uso de Gemcitabina como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga, entre otras indicaciones para patologías neoplásicas como cáncer de pulmón, páncreas, mama y ovario.

Respecto al seguimiento, la primera cistoscopia se debe realizar siempre a los 3 meses de haber realizado la primera RTU, el resultado dicho estudio tiene factor pronóstico tanto para la recidiva como para la progresión (21). Se ha demostrado un riesgo significativo de tumor residual luego de la RTU inicial (22). La persistencia de enfermedad ha sido observada en 41.4% de los pacientes con tumores Ta y de 35-55% en estadios T1, y una segunda RTU aumenta el tiempo libre de recurrencia. Además, se recomienda realizar citología urinaria e imágenes anuales en pacientes con tumores de alto riesgo (1,5).

La gemcitabina (2',2'-difluorodesoxicitidina) es un medicamento quimioterapéutico análogo de nucleósidos, que una vez se transporta dentro de la célula, se fosforila y se incorpora al ADN generando inhibición del crecimiento celular y desencadenando la apoptosis, (27) destruyendo las células en la fase S (16, 17). Se ha usado para una gran variedad de patologías oncológicas, dentro de ellas las más importantes son pulmón, páncreas, ovario y mama. Se ha encontrado un importante sinergismo con otros medicamentos, especialmente con cisplatino (18), siendo ésta una de sus principales características, además, su peso molecular es menor al de otros agentes, lo que le concede la capacidad de penetrar fácilmente la mucosa vesical (26) convirtiéndola en



una opción viable para manejo con instilación intravesical en cáncer de vejiga no músculo invasivo (18). Igualmente, su poca unión a proteínas plasmáticas y alta depuración total del cuerpo como resultado de la transformación rápida en un metabolito inactivo (el 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina, o dFdU) hace que sea un fármaco seguro dada su mínima absorción sistémica previniendo toxicidad, y haciendo que sea bien tolerada (17, 28).

El esquema que se ha utilizado es una instilación intravesical semanal durante 6 semanas, siendo la fase de inducción, seguida de una fase de mantenimiento que consiste en una instilación mensual durante al menos 10 meses en grupos de bajo riesgo, y 2-3 años en grupos de alto riesgo.

4. Justificación

El carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo representa un 75% a 85% de todos los tumores de vejiga. En los tumores con riesgo intermedio y alto de recurrencia o progresión, se ha encontrado beneficio en el tratamiento con terapia intravesical con BCG, disminuyendo el riesgo de recurrencia y progresión significativamente.

La quimioterapia intravesical para el cáncer de vejiga que no invade la capa muscular es un tratamiento indicado para prevenir o retrasar la recidiva del tumor después de su resección. Sin embargo, se puede observar un fracaso hasta en el 70% de los pacientes, por lo que se necesitan agentes intravesicales nuevos con mejor efectividad. Ante el desabastecimiento de la BCG, la quimioterapia intravesical con gemcitabina se muestra como una opción alternativa con algunos estudios que demuestran su beneficio.

La Gemcitabina, un medicamento quimioterapéutico análogo de nucleósidos, que actúa inhibiendo el crecimiento celular y desencadenando apoptosis (27), ha sido utilizada a nivel mundial para una gran variedad de neoplasias, principalmente pulmón, páncreas, ovario y mama (18). Su uso en cáncer de vejiga fue estudiado por primera vez por Dalbagni et al. en 2002 en el tratamiento tras fracaso con uso de BCG, y se han realizado ensayos comparando la gemcitabina con BCG, que han arrojado que una dosis única de gemcitabina inmediatamente después de la cirugía no es efectiva. Un estudio realizó la comparación con el tratamiento con BCG intravesical, encontrando que la gemcitabina tuvo efectos similares en los pacientes con riesgo intermedio, fue menos efectiva en



pacientes con alto riesgo, y superior en los pacientes que no respondieron al tratamiento inicial con BCG (29).

Otro estudio realizado en 2013 evidenció que, aunque el tratamiento fue bien tolerado tanto con BCG como con gemcitabina, los efectos secundarios locales y sistémicos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de bacilo de Calmette-Guérin, y no se detectaron diferencias significativas en recurrencia y progresión entre los 2 grupos durante un año de seguimiento (30). En contraste, un estudio logró demostrar que la efectividad de la gemcitabina intravesical fue superior a la reportada en la literatura de manejo con BCG o mitomicina C, en esquema de 6 aplicaciones semanales seguida de 6 aplicaciones mensuales (17). Sin embargo, no ha sido posible realizar un metaanálisis debido a la heterogeneidad clínica que se presenta en todos los estudios (29).

No existen estudios en nuestra población colombiana que evalúen la recurrencia, progresión y el perfil de seguridad del agente Gemcitabina en instilaciones intravesicales como terapia adyuvante para el tratamiento de Cáncer Urotelial de vejiga no músculo invasivo, partiendo del hecho de no conocer la frecuencia o esquema bajo el cual ha sido utilizado; por lo que la realización de este estudio surge como una necesidad y representa un enfoque novedoso para nuestra población.

Se ha demostrado que la tasa de respuesta es mayor con administración de gemcitabina una dosis semanal por 6 semanas, respecto a una dosis única (25), por lo que se ha establecido este esquema de aplicación como fase de inducción (27), seguida de una fase de mantenimiento consistente en una aplicación intravesical mensual durante 1-3 años según el grupo de riesgo.

5. Estado del arte

Varios estudios clínicos han demostrado la importancia de instilación temprana de agentes citotóxicos durante las primeras 24 horas posterior a RTU de tumor vesical. Dentro de estos, la gemcitabina ha demostrado un efecto promisorio en la inhibición de



crecimiento tumoral y recidiva, con ciertas ventajas adicionales como la muerte celular selectiva, y la baja toxicidad tanto de la mucosa vesical como sistémica.

Algunos estudios in vivo con terapia intravesical han demostrado que no tiene toxicidad en la pared vesical; otros estudios in vitro han encontrado que la gemcitabina sólo ataca las células tumorales sin afectar las líneas celulares normales (19), convirtiéndose así en una alternativa efectiva y segura para terapia adyuvante en carcinoma de vejiga.

En un estudio realizado en murinos, se demostró que la instilación intravesical de 500 µg de gemcitabina inhibe la implantación de células tumorales en la pared vesical, se encontró que la instilación durante 30 minutos disminuyó significativamente el crecimiento tumoral en un 90%, mientras que la instilación durante 60-120 minutos fue menos efectiva, sin lograr establecer una explicación completa para esto, aunque se cree que la sobre distensión causada por el aumento del volumen de la vejiga, puede generar un trauma y mayor susceptibilidad a la implantación del tumor (4). Otro estudio, logró demostrar que la efectividad de la gemcitabina intravesical fue superior a la reportada en la literatura de manejo con BCG o mitomicina C, especialmente en esquema de 6 aplicaciones semanales seguida de 6 aplicaciones mensuales (17).

La Gemcitabina fue estudiada por primera vez por Dalbagni et al. en 2002 en el tratamiento luego de fracasar con BCG, con un estudio fase I en donde se administraba gemcitabina en pauta de 2.000 mg diluidos en 100 mL SSF durante 60 min en pauta de 12 instilaciones semanales. Tras ello los pacientes presentaban un 39% respuesta con buena tolerancia al fármaco. Al año de tratamiento, el 10% de los pacientes continuaba con remisión completa. En el estudio SWOG S0353, fase II, donde participaron 47 pacientes con fracaso de BCG, los pacientes recibieron 2.000 mg de gemcitabina diluidos en 100 mL de solución salina semanalmente durante seis semanas y posteriormente una vez al mes durante 10 meses de mantenimiento. Hubo una remisión completa del 47% a los tres meses, con un 27 y 21% de supervivencia libre de enfermedad a 1 y 2 años de seguimiento, lo que avala el uso de este medicamento como agente intravesical (22).

Se han realizado diversos estudios sobre el uso de gemcitabina intravesical en el tratamiento de cáncer de vejiga no músculo invasivo para prevenir recurrencia y



progresión de la enfermedad, todos los ensayos comparan gemcitabina con controles activos, sin embargo, los resultados han sido variados, algunos mostrando superioridad de la gemcitabina y otros sin mostrar un impacto estadísticamente significativo, por lo que la base de pruebas es limitada y no ha sido posible realizar un metanálisis y una conclusión definitiva dado que cada estudio representa un contexto social y clínico diferente (29).

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Describir la frecuencia de recurrencia y progresión de carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo en pacientes en tratamiento con instilaciones intravesicales con Gemcitabina durante los años 2020 y 2021 en una institución colombiana.

6.2 Objetivos específicos

- Describir la población con carcinoma urotelial de vejiga de riesgo intermedio y alto que asisten para aplicación de instilaciones con gemcitabina en la Clínica Colombia.
- Describir los efectos adversos presentados por los pacientes en tratamiento con instilaciones con gemcitabina.
- Describir la tasa de recurrencia del cáncer vesical no músculo invasivo en los pacientes en tratamiento con instilaciones con gemcitabina a los 2 años.
- Describir la tasa de progresión del cáncer vesical no músculo invasivo en los pacientes en tratamiento con instilaciones con gemcitabina a los 2 años.

7 Metodología

7.1 Diseño del estudio

7.2 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo a partir de datos retrospectivos.



7.3 Ubicación espaciotemporal

El estudio se realizará en pacientes atendidos por el servicio de consulta externa de urología de la Clínica Universitaria Colombia.

7.4 Población blanco

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Cáncer Vesical No Músculo invasivo de riesgo intermedio y alto según la calculadora de grupo de riesgo de EAU disponible en www.nmibc.net (23).

7.5 Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Cáncer Vesical No Músculo invasivo de riesgo intermedio y alto que asisten a consulta de urología en la Clínica Universitaria Colombia – Colsanitas.

7.6 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que consulten al servicio de urología oncológica con diagnóstico de Carcinoma urotelial Vesical no Músculo invasivo de riesgo intermedio y alto según la calculadora de grupo de riesgo de EAU disponible en www.nmibc.net (23) y hayan recibido instilaciones con Gemcitabina de la Clínica Universitaria Colombia – Colsanitas

7.7 Criterios de exclusión:

- Pacientes con registro incompleto de la información en la historia clínica
- Pacientes que no completaron la fase de inducción de instilación con gemcitabina intravesical 1 semanal por 6 semanas.

7.8 Selección de la muestra

Se incluirán todos los pacientes que asistan a consulta de urología con diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo y hayan recibido tratamiento al menos 1 instilación intravesical semanal por 6 semanas con gemcitabina. Dado que no se conoce la prevalencia de este manejo en la institución se incluirán todos los pacientes

que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

7.9 Variables

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA Y NIVEL DE MEDICIÓN	NIVEL OPERATIVO
Edad	Años cumplidos al momento de la consulta a urgencias.	Cuantitativa discreta	Años
Género	Femenino o masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Mujer Hombre
Antecedente tabaquismo	Consumo de tabaco	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Fecha diagnóstico carcinoma urotelial de vejiga	Fecha en la que se realizó el diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga	Cuantitativa discreta	dd/mm/aaaa
No. RTU	Número de resecciones previas a inicio de instilaciones.	Cuantitativa discreta	1-10
T post RTU	Extensión local del tumor según TNM de UICC 8va Edición 2009, post última RTU previa al inicio de instilaciones.	Cualitativa nominal	Ta Tis T1
BCG esquema completo previo	Recibió BCG en esquema completo previo a nueva aparición de lesión vesical	Nominal cualitativa dicotómica	1 No 2 Si

Mitomicina en el POP RTU-V	Recibió dosis única de mitomicina en POP RTUV	Cualitativa nominal dicotómica	1 No 2 Si
BCG inducción	Recibió BCG en esquema de inducción, por desabastecimiento de BCG se inicia tratamiento con gentamicina	Cualitativa nominal dicotómica	1 No 2 Si
BCG mantenimiento < 1 año	Recibió BCG en esquema de mantenimiento < 1 año, por desabastecimiento de BCG se inicia tratamiento con gentamicina	Cualitativa nominal dicotómica	1 No 2 Si
BCG mantenimiento > 1 año	Recibió BCG en esquema de mantenimiento > 1 año, por desabastecimiento de BCG se inicia tratamiento con gentamicina	Cualitativa nominal dicotómica	1 No 2 Si
Tamaño tumoral	Medida estimada durante procedimiento de RTU	Cuantitativa discreta	1-10 cm
Grado histológico	Grado según la WHO 2004/2016	Cualitativa nominal	1. Bajo grado 3. Alto grado
CIS	Presencia de carcinoma in situ	Cualitativa nominal dicotómica	1. No 2. Sí
No. lesiones	Número de lesiones tumorales en la RTUV	Cuantitativa discreta	1-10
Estado del tumor	Primario vs recurrente	Cualitativa nominal dicotómica	1. Primario 2. Recurrente
Grupo de riesgo	Estratificación utilizando la calculadora de grupo de riesgo de EAU	Cualitativa nominal	1. Riesgo intermedio 2. Riesgo alto 3. Riesgo muy

	disponible en www.nmibc.net (23)		alto
Fecha inicio instilación gemcitabina intravesical	Fecha en la cual se inicia esquema de inducción con gemcitabina	Cuantitativa discreta	dd-mm-aa
Fecha finalización inducción gemcitabina intravesical	Fecha en la cual finaliza el esquema de inducción con gemcitabina	Cuantitativa discreta	dd-mm-aa
Fecha inicio mantenimiento	Fecha de inicio de esquema de mantenimiento	Cuantitativa discreta	dd-mm-aa
Fecha finalización mantenimiento	Fecha de finalización de esquema de mantenimiento	Cuantitativa discreta	dd-mm-aa
Fecha de recurrencia	Fecha de diagnóstico de recurrencia (aparición e nueva lesión en cistoscopia de control)	Cuantitativa discreta	dd-mm-aa
Tiempo recurrencia	Tiempo entre inicio gemcitabina y recurrencia.	Cuantitativa discreta	Meses
Fecha de progresión	Fecha del diagnóstico de la progresión (aumento de la invasión de no músculo invasivo a músculo invasivo).	Cuantitativa discreta	dd-mm-aa
Tiempo progresión	Tiempo entre inicio gemcitabina y progresión	Cuantitativa discreta	meses



Presentó Efectos adversos con la Gemcitabina	Presencia o no de evento adverso con tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	1 No 2 Si
Tipo de efecto adverso	Tipo de efecto adverso	Cualitativa	1. Si 2. No
Grado de efecto adverso	Severidad del efecto adverso	Cualitativa nominal	1. Leve 2. Moderado 3. Severo

7.10 Fuentes de información

Historia clínica del programa de consulta externa Avicena.

7.11 Estandarización de mediciones

No aplica

7.12 Sistematización de la información

La información de los pacientes será almacenada en una base de datos de Excel con las variables demográficas y clínicas previamente descritas, guardando la confidencialidad de todos los pacientes donde sólo tendrán acceso los investigadores.

7.13 Control de calidad de la información

La información será tomada de las historias clínicas de Avicena. Será recolectada por los investigadores, se revisará que no haya más de 10% de datos faltantes, para esto se revisará la historia clínica completa de los pacientes si es necesario.

7.14 Conducción del estudio.

El estudio se conducirá en la Clínica Universitaria Colombia donde se realizará la revisión de las historias clínicas por parte de los 5 investigadores, verificando los criterios de inclusión y exclusión, se recogerán los datos y se verificará la información por parte de otro investigador, luego se realizará el análisis de la información y se publicará tanto en



revista científica como en ponencia en el congreso de urología.

7.15 Prueba piloto

No aplica

7.16 Plan de análisis

Para cumplir cada objetivo según el diseño del estudio se utilizará estadística descriptiva, para las variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se reportarán el promedio, la desviación estándar, valores mínimos y máximos. Se realizarán tablas para resumir la información recolectada en la base de datos previamente descrita. Según las fechas de diagnóstico, inicio de tratamiento con gemcitabina, recurrencia y progresión se calculará la tasa de recurrencia y progresión de carcinoma urotelial de vejiga no músculo invasivo en pacientes que hayan recibido durante 2 años el tratamiento con instilaciones intravesicales con gemcitabina.

7.17 Control de sesgos

Sesgo de información:

El primer sesgo con el que contamos es el de información, debido a que usaremos como punto de partida los registros tomados en la historia clínica de cada uno de estos pacientes, es posible que encontremos muchos de estos registros incompletos, lo cual nos sesgará la información recolectada

Control: Se excluirán los expedientes clínicos que no tengan completa la información relevante para el estudio, o que no se cuente con la historia clínica correspondiente. Se incluirán únicamente los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Sesgo de medición:

Se pueden presentar sesgos de medición ya que puede haber errores en la tabulación y en los instrumentos de medición utilizados para el diagnóstico y estadificación de los pacientes, para evitar este sesgos se revisarán y confirmarán la adecuada tabulación y medición de los datos, así como la calidad de los instrumentos utilizados para tal fin.



8 Consideraciones éticas

Los investigadores se comprometen a cumplir con los principios éticos en investigación como son la autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia mediante el cumplimiento de normas nacionales e internacionales y parámetros éticos descritos a continuación:

1. Declaración de Helsinki de 2013. De acuerdo con el diseño de este estudio (estudio descriptivo), no se tendrá contacto con los pacientes, por lo tanto, algunos criterios éticos no aplican para esta investigación como: valoración riesgo beneficio y firma de consentimiento informado.
2. El protocolo de investigación será presentado ante el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas con el fin de solicitar la aprobación para el desarrollo de este.
3. Resolución 8430 de 199 del Ministerio de Salud Nacional: según las normas técnicas, esta investigación se clasificaría como “Investigación sin riesgo”, por corresponder a un estudio descriptivo, en donde no se realiza ninguna intervención. La información necesaria para el estudio se tomará de las historias clínicas registradas en la Clínica Colombia.
4. Privacidad, seguridad y confidencialidad de la información mediante la figura de Habeas data: dado que se trata de un estudio primario, se recolectará la información en una base de datos de Excel bajo contraseña a la cual solamente tendrán acceso los investigadores, no se usará nombres o documentos de identificación.
5. Divulgación de los resultados: los resultados de esta investigación se darán a conocer mediante la presentación en un evento científico ante la comunidad de especialistas en el tema (Sociedad Colombiana de Urología). Posteriormente, se realizará la gestión pertinente para publicarlo en una revista especializada. Se aclara que, en la divulgación de conocimiento científico, tanto en eventos científicos como en publicaciones, no se describirán datos de identificación de los pacientes involucrados.

Conflicto de interés: No hay conflicto de intereses por ninguno de los investigadores



Propiedad intelectual

La propiedad intelectual será de los autores y se aplicarán las directrices de la Fundación Universitaria Sanitas.

9 Productos esperados

Resultado / Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Producción bibliográfica	Artículo	Comunidad científica a nivel nacional
Divulgación de conocimiento	Presentación en evento especializado (congreso)	Comunidad científica a nivel nacional

10 Presupuesto

CONCEPTO	UNIDAD	VALOR (\$)
Investigadores	Honorarios	6.500.000
Reproducción de documentos	Fotocopias, impresiones,	300.000
Papelería	Esferos, carpetas	200.000
Comunicaciones	Internet/ celular (mes)	500.000



Publicación y divulgación de resultados.	manuscrito y presentación en evento científico	3.500.000
TOTAL:		11.000.000



11 Resultados

Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga que recibieron instilaciones con Gemcitabina, con un seguimiento promedio de 30.8 meses, con edad promedio de 65.9 años, 37.8% mujeres y 62.3% hombres, el 60% con antecedente de tabaquismo de los cuales el 64.3% tuvieron recurrencia, se indicó a todos los pacientes la suspensión del tabaquismo sin embargo no se pudo corroborar en el seguimiento si la suspensión o continuación de este se relacionó con la recurrencia o progresión, solo 2 pacientes tenían antecedente de otro Cáncer metacrónico, estómago y mama, previamente tratados quirúrgicamente sin evidencia de recurrencia antes de la aparición del tumor vesical, en cuanto a grado histológico el 26.7 % eran de bajo grado y el 73.3% de alto grado, en el 43% eran T1 y en el 13.3% asociado a CIS, la mediana de tamaño tumoral fue de 2cm, con 54.6% con una única lesión, el 68.9% eran tumores recurrentes, además el 80% tenían previamente más de 1 RTUV. En cuanto a los grupos de riesgo el 40 % fueron riesgo intermedio 55.6% riesgo alto y 2 pacientes el 4.4% fueron de muy alto riesgo, los dos presentaron recurrencia y solo 1 presento progresión, estos dos pacientes no se incluyeron para el análisis de recurrencia y progresión. El 93.3 % no habían recibido previamente manejo con BCG y solo el 40% recibió Mitomicina C en el posoperatorio inmediato, en la tabla 1 se presentan las características demográficas.

Tabla 1 Características Demográficas

En el análisis de recurrencia y progresión agrupando riesgo intermedio y alto se muestra en la figura 1 y 2, se encontró una incidencia acumulada de recurrencia 27.9% con un tiempo a la recurrencia promedio de 10.6 meses y para la progresión se encontró una incidencia acumulada de progresión de 2.3% con un tiempo a la progresión promedio de 15.9 meses y un seguimiento promedio de 30.8 meses. En el análisis por subgrupos se encontró que los pacientes con riesgo alto tuvieron una recurrencia de 25% y una progresión de 4% y los de riesgo intermedio una recurrencia de 22.2% y una progresión de 0% con un seguimiento promedio de 30.8 meses.

Figura 1 Supervivencia libre de recurrencia

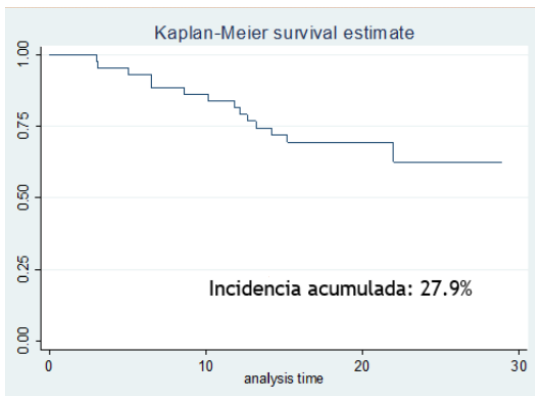


Figura 2 Supervivencia libre de progresión

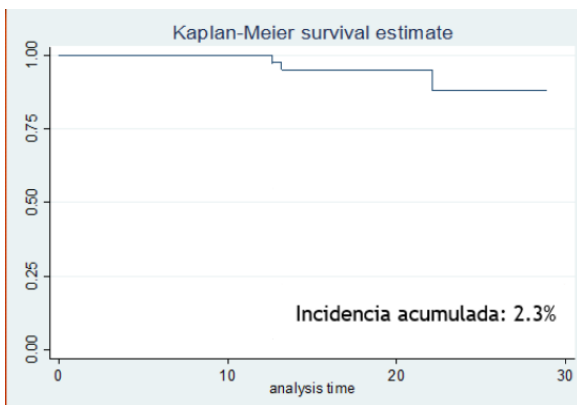
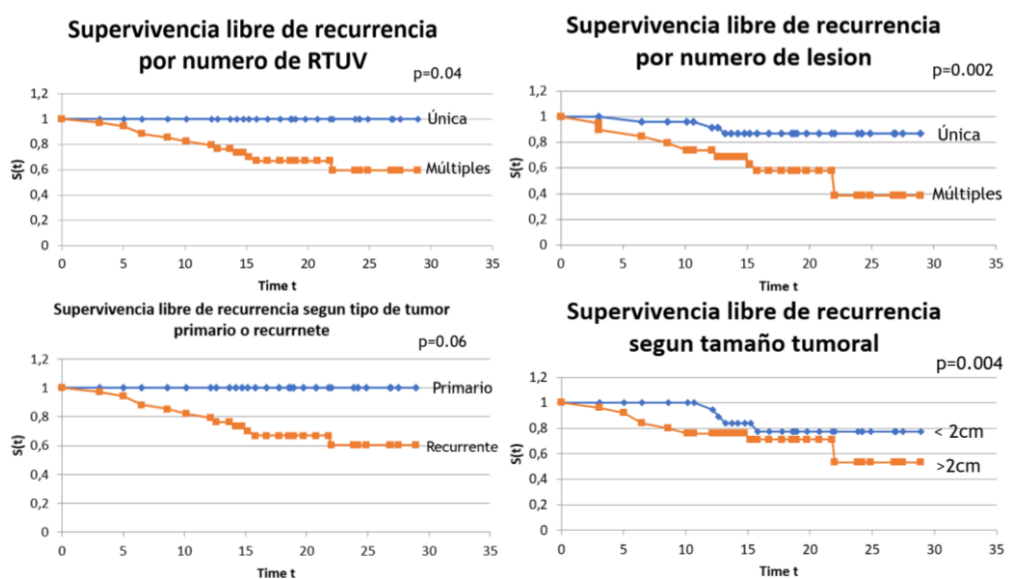


Figura 3 Análisis Multivariado de supervivencia libre de recurrencia



En el análisis multivariado de supervivencia libre de recurrencia, los pacientes que tenían una RTUV Única no tuvieron recurrencia ni progresión y los pacientes que fueron llevados a Múltiples RTUV tuvieron una recurrencia del 34% con HR de 2.08 (IC 95%:



0.58 a 1.02, $p=0.04$). El número de lesiones intravesicales múltiples se asoció con una mayor recurrencia con HR 2.6 (IC 95%: 1.1 a 3.3, $p=0.002$). Los pacientes con Tumor primario no tuvieron recurrencia ni progresión, y los que tenían tumor recurrente tuvieron una recurrencia del 34% con un HR de 1.9 (IC 95%: 0.01 a 0.5 $p=0.06$). Los pacientes con tamaño tumoral mayor de 2 cm tuvieron mayor recurrencia con HR 2.8 (IC 95%: 0.2 a 1.01 $p=0.004$), estos resultados se muestran en la figura 3.

Figura 3 Análisis Multivariado de supervivencia libre de recurrencia.

Los efectos adversos solo se presentaron en el 31.1% de los pacientes, la mayoría Clavien Dindo 1 y 2, y solo 1 paciente presentó un granuloma vesical que requirió nueva RTUV (Clavien Dindo 3). Ninguno paciente discontinuó el tratamiento por los efectos adversos, los cuales se muestran en la Tabla 1.

12 Discusión

La quimioterapia intravesical para el cáncer de vejiga que no invade la capa muscular es un tratamiento indicado para prevenir o retrasar la recidiva del tumor después de su resección. Sin embargo, se puede observar un fracaso hasta en el 70% de los pacientes, por lo que se necesitan agentes intravesicales nuevos con mejor efectividad.⁵ Ante el desabastecimiento de la BCG, la quimioterapia intravesical con Gemcitabina se muestra como una alternativa.

Un estudio reciente publicado en 2023 por Wang L, Huang et al, incluyó 177 pacientes que fueron tratados con Gemcitabina, con tasas de recurrencia de 6.21% a 1 año y 15.82% a 3 años lo cual es mejor a lo reportado en nuestro estudio con una población mucho mayor. ⁶

Un metaanálisis del 2022, sobre el uso de Gemcitabina encontró varios estudios usando Gemcitabina intravesical Gontero 2004 con una recurrencia 56% 22 pacientes con recurrencia de 39, Serrata 2005 con recurrencia de 33.3% 3 paciente de 9, Gardmark 2005 con recurrencia de 42% 8 de 19 pacientes, Brausi 2011 con recurrencia de 14.2% 2 de 14 pacientes, encontraron un OR 0.493 (IC 95% 0.375-0.610) por lo que concluyen que la terapia intravesical con Gemcitabina podría ser una opción prometedora para paciente con ca urotelial no musculo invasivo, nuestros resultados por tanto son similares y representa una casuística importante de reportar (7).



Una revisión de Cochrane encontró varios ensayos comparando el uso de Gemcitabina, en pacientes no tratados con riesgo intermedio de recurrencia (Ta-T1 primario sin CIS), un ensayo mostró que Gemcitabina y BCG fueron similares con tasas de recurrencia respectivas del 25 % y 30 % ($P = 0,92$) y una progresión similar en ambos grupos del 33%. En un segundo ensayo de pacientes de alto riesgo, la tasa de recurrencia fue significativamente mayor con Gemcitabina en comparación con BCG (53,1 % y 28,1 %, $P = 0,04$) y el tiempo hasta la recurrencia fue significativamente más corto con Gemcitabina (25,5 versus 39,4 meses, $P = 0,042$). Finalmente, en un tercer ensayo de pacientes de alto riesgo en los que había fracasado el tratamiento previo con BCG intravesical, la Gemcitabina se asoció con un número significativamente menor de recurrencias (52,5 % frente a 87,5 %, $P = 0,002$) y un tiempo más prolongado hasta la recurrencia (3,9 frente a 3,1 meses, $P = 0,9$) en comparación con BCG. Las tasas de progresión fueron similares en ambos grupos (33% versus 37,5%, $P = 0,12$) (5).

El presente estudio obtuvo unas menores tasas de recurrencia 27.9% y progresión 2.3% y para los subgrupos de riesgo alto una recurrencia de 25% y una progresión de 4% y los de riesgo intermedio una recurrencia de 22.2% y una progresión de 0% con un seguimiento promedio de 19.3 meses, lo cual podría indicar una importante reducción de la recurrencia y progresión con el uso Gemcitabina. Por ser un estudio retrospectivo, en una época de pandemia Covid 19 con sesgos de control, se sugiere que inclusive las tasas de recurrencia y progresión pudieran ser más bajas en un estudio prospectivo controlado, se requieren estudios comparativos con la terapia estándar, ya que en este estudio inclusive se obtuvo mejores resultados que la terapia con BCG, lo que podría cambiar la terapia estándar actual, por lo cual se necesitan más estudios prospectivos aleatorizados controlados y comparativos con BCG.

La incidencia global de eventos adversos fue significativamente menor con Gemcitabina (38,8 % versus 72,2 %, $P = 0,02$). La disuria (12,5 % versus 45 %, $P < 0,05$) y la frecuencia (10 % versus 45 %, $P < 0,001$) fueron significativamente menores con Gemcitabina.⁵ Al igual que este medio, también se obtuvo al igual que en la literatura bajas incidencia de efectos adversos con buena tolerancia al tratamiento, sin afectar adherencia al tratamiento, cabe resaltar que se encontró 1 paciente con Granuloma Vesical secundario a las instilaciones el cual no se había reportado antes en la literatura. Este es el primer trabajo en Colombia con más de 40 pacientes reclutados con Gemcitabina, se requieren de más estudios, sin embargo, se considera este estudio



ayudará a mejorar el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial de vejiga no musculo invasivo de riesgo intermedio y alto en épocas del desabastecimiento de BCG intravesical.

13 Conclusiones

El uso de instilaciones intravesicales con Gemcitabina reduce el riesgo de recurrencia y progresión en pacientes con cáncer urotelial de vejiga no musculo invasivo de riesgo alto e intermedio, con tasas de recurrencia y progresión bajas y con buena tolerancia al tratamiento, con efectos secundarios mínimos que no afectan la adherencia, por lo que se recomienda su uso en nuestra población ante el desabastecimiento de BCG.



14 Bibliografía

1. Babjuka M, Oosterlinckb W, Sylvester R, et al. Guía clínica del carcinoma urotelial no músculo invasivo de la Asociación Europea de Urología. Valencia, España. ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS 2009;33(4):361-371
2. M. Babjuk (Chair), M. Burger (Vice-chair), E. Compérat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen, J.L. Dominguez Escrig, B. Peyronnet, T. Seisen, V. Soukup. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: European Association of Urology 2020
3. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of Ta T1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. J Urol 1996;156(6):1934-1941.
4. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis): 2007 update. J Urol 2007;178:2314-30
5. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progresión. J Urol 2002;176:1634- 1637.
6. Citarella D, Quiroga W, Fernández F, Patiño I, Estrada A. Guía de manejo en cáncer vesical. Guía de práctica clínica. Urol Colomb. 2016; 25(2):154-168
7. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. J Urol 2005;174:1115-8
8. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BR. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? BJU Int 2009;104:506-9, discussion 509-10.
9. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol 2009; 22 (Suppl 2): S53-9.
10. Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, et al. High grade Ta urohelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology 2005;66 (Suppl 1): 90-107.



11. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurt KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35:267-71
12. Herr WH, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008; 102:1242-6
13. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumor specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010;57:843-9
14. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004;46 (3):336-338.
15. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S; 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer-The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol* 2004; 45:600-605.
16. Bold, R. J., Chandra, J. and McConkey, D. J.: Gemcitabine-induced programmed cell death (apoptosis) of human pancreatic carcinoma is determined by Bcl-2 content. *Ann Surg Oncol*, 6: 279, 1999
17. López R, Sánchez G, González A, Solano HA. Gemcitabina intravesical en el tratamiento del carcinoma urotelial no músculo invasor. *Bol Coleg Mex Urol* 2007; 22(3) : 113-119.
18. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, et al: Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 22:72-79, 1995 (suppl 11)
19. Kilani, R. T., Tamimi, Y., Karmali, S., Mackey, J., Hanel, E. G., Wong, K. K. et al: Selective cytotoxicity of gemcitabine in bladder cancer cell lines. *Anticancer Drugs*, 13: 557, 2002
20. M. Álvarez-Maestro, F. Guerrero-Ramos, O. Rodríguez-Fabac, J.L. Domínguez-Escrig y J.M. Fernández-Gómez, Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo, aceptado el 22 de agosto de 2020.
21. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen T; FinnBladder Group. The FinnBladder Group, Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42(2); 167-174



22. Brausi M, Collete L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41:523-31.
23. Richard J. Sylvester, Oscar Rodríguez, Virginia Hernández, Diana Turturica, Lenka Bauerová, Harman Max Bruins, Johannes Bründl, Theo H. van der Kwast, Antonin Brisuda, José Rubio-Briones, Maximilian Seles, Anouk E. Hentschel, Venkata RM Kusuma et al, Grupos de riesgo de factores pronósticos de la Asociación Europea de Urología (EAU) para el cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) que incorporan los sistemas de clasificación de grado de la OMS 2004/2016 y la OMS de 1973: una actualización del Panel de directrices de la EAU NMIBC, *Urología Europea*, Abril de 2021.
24. Medina M, Lobo M, Romo J, Prada JG, López H. Epidemiología del cáncer de vejiga con énfasis en Colombia - revisión de la literatura. *Revista de Urología Colombiana* 2019; 28(02): 106-120
25. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int.* 2012 Feb;109(4):496-505.
26. Böhle, A., Leyh, H., Frei, C., Kühn, M., Tschada, R., & Pottek, T. et al. (2009). Single Postoperative Instillation of Gemcitabine in Patients with Non-muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Multicentre Study. *European Urology*, 56(3), 495-503.
27. Gontero, P., Marini, L., & Frea, B. (2021). Intravesical gemcitabine for superficial bladder cancer: rationale for a new treatment option. *Clinica Urologica*, University of Piemonte Orientale, Novara, and *Eli Lilly Italy, Medical Department, Sesto Fiorentino, Italy, 2005; 96 (7): 970-6
28. Gontero P, Casetta G, Maso G et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004; 46: 339–43
29. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD009294.
30. Gontero, P., Oderda, M., Mehnert, A., Gurioli, A., Marson, F., Lucca, I., Rink, M., Schmid, M., Kluth, L., Pappagallo, G., Sogni, F., Sanguedolce, F., Schiavina, R., Martorana, G., Shariat, S. and Chun, F. The Impact of Intravesical Gemcitabine and 1/3 Dose Bacillus



Calmette-Guérin Instillation Therapy on the Quality of Life in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results of a Prospective, Randomized, Phase II Trial. *Journal of Urology*, 2013, 190(3), pp.857-862.