

Quimiohipertermia intravesical conductiva con Mitomicina en el cáncer de vejiga no músculo invasivo: revisión de guías e investigación en marcha.

Lorena Rey Castiñeira

Yolanda Triñanes Pego

Beatriz Casal Acción

CT2022/01

CONSULTAS TÉCNICAS



XUNTA
DE GALICIA

Consellería de Sanidad, Servicio Gallego de Salud

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud

AUTORÍA

Lorena Rey Castiñeira. *Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.*

Yolanda Triñanes Pego. *Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.*

Beatriz Casal Acción. *Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.*

DIRECCIÓN AVALIA-T

María José Faraldo Vallés. *Jefa de Servicio. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.*

Santiago de Compostela, 2022

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Depósito Legal: C 2133-2022

Quimiohipertermia intravesical conductiva con Mitomicina en el cáncer de vejiga no músculo invasivo: revisión de guías e investigación en marcha

Lorena Rey Castiñeira

Yolanda Triñanes Pego

Beatriz Casal Acción



XUNTA
DE GALICIA

Para citar este documento:

Rey Castiñeira L, Triñanes Pego Y, Casal Acción B. Quimiohipertermia intravesical conductiva con Mitomicina en el cáncer de vejiga no músculo invasivo: revisión de guías e investigación en marcha. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2022. Informe N°.: CT2022/01

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, agradece al **Dr. José Javier Salgado Plonski** del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón (Asturias), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

INDICE

INDICE	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE TABLAS	11
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMEN.....	13
SUMMARY.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	17
1 INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 La patología.....	19
1.1.1 Carga de la enfermedad.....	19
1.1.2 Características de la enfermedad.....	19
1.1.3 Diagnóstico.....	19
1.1.4 Evolución y clasificación de la enfermedad.....	20
1.1.5 Tratamiento.....	21
1.2 Descripción de la tecnología.....	22
1.2.1 Procedimiento.....	22
1.2.2 Componentes del dispositivo COMBAT BRS HIVEC®.....	24
1.2.3 Licencias y autorizaciones.....	25
1.2.4 Indicaciones de uso.....	25
1.2.5 Contraindicaciones.....	25
1.2.6 Infraestructura y personal.....	26
2 OBJETIVO.....	29
3 MÉTODOS.....	31
3.1 Búsqueda bibliográfica.....	31
3.2 Criterios de selección.....	32
3.3 Evaluación de la calidad de las GPC.....	32
3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	32
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	33
4.2 Características y calidad de las GPC seleccionadas.....	37
4.3 Principales resultados en las GPC identificadas.....	38
4.4 Estudios de investigación en marcha.....	39
5 DISCUSIÓN.....	41
5.1 Discusión del método.....	41
5.1.1 Discusión de la búsqueda y de los criterios de selección.....	41
5.1.2 Discusión de las limitaciones metodológicas.....	41
5.2 Discusión de los resultados.....	41

6 CONCLUSIONES.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	51
ANEXO A. Estrategia de búsqueda.....	51
ANEXO B. Principales características de las Guías de Práctica Clínica incluidas.....	53
ANEXO C. Artículos excluidos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE: *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation.*

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin.

CIS: Carcinoma *in situ*, según la clasificación TNM.

CPG: *Clinical practice guideline.*

CUETO: Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico.

CVNMI: Cáncer de vejiga no músculo invasivo.

EAU: Asociación Europea de Urología.

EORTC: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.

G-I-N: Guidelines International Network.

GPC: Guías de Práctica Clínica.

HG: Alto grado.

HIVEC: Quimioterapia intravesical hipertérmica.

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform.

LG: Bajo grado.

MMC: Mitomicina C.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

REec: Registro Español de Ensayos Clínicos.

SIGN: The Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

T1: Tumor que invade la lámina propia, según la clasificación TNM.

Ta: Tumor papilar no invasivo o confinado a la mucosa, según la clasificación TNM.

TCC: Carcinoma superficial de células de transición.

RTU: Resección transuretral del tumor vesical.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de quimiohipertermia asistida por dispositivos.....	23
Tabla 2. Bases de datos y recursos bibliográficos de literatura biomédica	31
Tabla 3: Criterios de selección	32
Tabla 4. Puntuaciones obtenidas en la evaluación de las GPC empleando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE-II	37
Tabla 5. Consideración o recomendación de la hipertermia en la quimioterapia intravesical con mitomicina.....	38
Tabla 6. Estudios en marcha sobre COMBAT BRS HIVEC® identificados a través de la casa comercial y registrados en EU Clinical Trials Register y en el Registro Español de Estudios Clínicos.	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dispositivo Combat BRS®	24
Figura 2: Diagrama de selección de estudios	35

RESUMEN

Introducción: El cáncer de vejiga suele ser no músculo invasivo (CVNMI) en el 75% de los casos. El CVNMI se caracteriza principalmente por una alta tasa de recurrencia y progresión, lo cual deriva en un alto número de pacientes que deben ser seguidos de forma rutinaria para detectar y prevenir precozmente las recaídas. Esta particularidad convierte a dicha patología en una neoplasia con una alta carga económica, generada como consecuencia de los gastos asociados al diagnóstico, al tratamiento y al seguimiento clínico a largo plazo mediante técnicas invasivas. El principal agente etiológico del CVNMI es el tabaco y el síntoma característico de la enfermedad es la hematuria. El diagnóstico se confirma mediante cistoscopia, a la que sigue una resección transuretral (RTU) del tumor vesical. Con los resultados obtenidos en la RTU se estadifica el tumor (Ta, T1 y CIS) y se clasifica a los pacientes en las categorías de bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia y progresión. Esta clasificación se utilizará para pautar la terapia intravesical según el riesgo: instilación de quimioterapia (mitomicina C) tras la resección transuretral en bajo riesgo; inducción y mantenimiento de quimioterapia (mitomicina C) o inmunoterapia (Bacilo de Calmette-Guérin) intravesical en riesgo intermedio; tratamiento completo de BCG en pacientes de alto riesgo. Si los pacientes no responden a estos tratamientos, la siguiente opción es la cistectomía radical. Para evitar llegar a la cirugía, se están investigando alternativas entre las que se encuentra el estudio del aumento de la eficacia de la mitomicina instilada a través de la quimiohipertermia intravesical conductiva (dispositivo COMBAT BRS HIVEC®).

Objetivo: revisar la consideración o recomendación en Guías de Práctica Clínica sobre el uso de la quimiohipertermia intravesical conductiva con mitomicina C en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo e identificar estudios de investigación en marcha relacionados con esta técnica.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de la literatura en mayo de 2022 con una actualización en octubre de 2022, sin límite temporal, pero acotando a guías de práctica clínica, en las principales bases de datos bibliográficas especializadas en guías de práctica clínica (GPC), en bases de datos generales y en las páginas web de los principales organismos elaboradores de guías de práctica clínica. Esta información se completó con la búsqueda de estudios primarios en bases de datos de ensayos clínicos en marcha. El proceso de selección se realizó por pares teniendo en cuenta criterios de inclusión predefinidos. La calidad metodológica de las guías ha sido valorada por pares según el instrumento AGREE-II y la extracción de la información se extrajo en tablas diseñadas ad hoc.

Resultados: Se han identificado 3 GPC (Europea, Canadiense y Americana) que hacen referencia a la quimiohipertermia en el manejo del cáncer de vejiga no músculo invasivo. La calidad de las guías, evaluada mediante el instrumento AGREE-II, se sitúa entre el 55%-85%, considerando el 70% como valor mínimo para considerar una guía de buena calidad metodológica. Ninguna de estas guías recomienda la quimiohipertermia intravesical para tratar este tipo de tumores. Todas coinciden en que la evidencia científica disponible para esta técnica es insuficiente y se necesitan más ensayos de investigación antes de incorporarlas en sus recomendaciones de uso. Las guías sólo hacen referencia a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados sobre la quimiohipertermia inducida por microondas, no referenciando la quimiohipertermia intravesical conductiva objeto de esta revisión. Respecto a los estudios de investigación en marcha, sólo se ha identificado un estudio español en fase de reclutamiento que evalúa la tasa de recurrencia en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo bajo-intermedio empleando la quimiohipertermia intravesical conductiva con el dispositivo COMBAT BRS®.

Discusión: Las GPC consultadas coinciden en la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para el manejo de los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo, recurrentes tras el tratamiento con inmunoterápico, que no son aptos para realizar cistectomía radical o no quieren someterse a dicha cirugía. Las guías contemplan, entre sus opciones, la quimioterapia intravesical asistida por dispositivos, pero no recomiendan su uso en la práctica clínica habitual fuera del contexto de la investigación. Aunque en los últimos años ha aumentado el interés por investigar estas nuevas técnicas, sólo se ha encontrado un estudio en marcha que evalúe, en este caso, la quimiohipertermia intravesical conductiva o por recirculación mediante el dispositivo COMBAT BRS®.

Conclusiones:

- La existencia de pacientes refractarios al tratamiento con el Bacilo de Calmette-Guérin y el desabastecimiento de este, suponen un desafío clínico para el manejo de los pacientes con CVNMI especialmente de alto riesgo de recurrencia y progresión. Por ello, en los últimos años ha surgido la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas. Entre ellas se ha propuesto el aumento de la eficacia de la MMC gracias a la hipertermia inducida por dispositivos. Existen distintas técnicas que permiten conseguir el aumento de la temperatura del quimioterápico, siendo ejemplo de ello la quimiohipertermia intravesical conductiva o por recirculación mediante el sistema HIVEC COMBAT BRS®.
- Actualmente, ninguna Guía de Práctica Clínica recomienda el uso de la quimiohipertermia más allá del ámbito de la investigación y señalan la necesidad de desarrollar más ensayos clínicos aleatorios y comparados que evalúen su seguridad y eficacia.
- De cara a la investigación futura, es necesario mejorar las limitaciones de los escasos ensayos clínicos llevados a cabo hasta el momento: establecer el protocolo de tratamiento, comparar los diferentes dispositivos de hipertermia frente al tratamiento estándar y entre sí y categorizar adecuadamente a los pacientes que se incluyen.

SUMMARY

Introduction: Bladder cancer is usually non-muscle invasive (NMIBC) in 75% of cases. NMIBC is mainly characterised by a high rate of recurrence and progression, which results in a high number of patients who must be routinely followed up for early detection and prevention of relapse. This particularity makes this pathology a cancer with a high economic burden, incurred as a result of the costs associated with diagnosis, treatment and long-term clinical follow-up using invasive techniques. The main aetiological agent of NMIBC is tobacco and the characteristic symptom of the disease is haematuria. Diagnosis is confirmed by cystoscopy, followed by transurethral resection (TUR) of the bladder tumour. Based on the TUR findings, the tumour is staged (Ta, T1 and CIS) and patients are classified into low, intermediate and high risk of recurrence and progression categories. This classification will be used to guide intravesical therapy according to risk: instillation of chemotherapy (mitomycin C) after transurethral resection in low risk; induction and maintenance of intravesical chemotherapy (mitomycin C) or immunotherapy (Bacillus Calmette-Guérin) in intermediate risk; and full BCG treatment in high risk patients. If patients do not respond to these treatments, the next option is radical cystectomy. To avoid surgery, alternatives are being investigated including the study of increasing the efficacy of instilled mitomycin through conductive intravesical chemohyperthermia (using the COMBAT BRS HIVEC® system).

Objective: to review the consideration or recommendation in Clinical Practice Guidelines on the use of conductive intravesical chemohyperthermia with mitomycin C in patients with non-muscle invasive bladder cancer and to identify ongoing research studies related to this technique.

Method: A comprehensive literature search was conducted in May 2022 with an update in October 2022, with no time limit, but limited to clinical practice guidelines, in the main bibliographic databases specialised in clinical practice guidelines (CPG), in general databases and on the websites of the main clinical practice guideline development bodies. This information was supplemented by searching for primary studies in databases of ongoing clinical trials. The selection process was peer-reviewed taking into account predefined inclusion criteria. The methodological quality of the guidelines was assessed by peers according to the AGREE-II instrument and the information was extracted from ad hoc tables.

Results: Three CPGs (European, Canadian and American) have been identified that refer to chemohyperthermia in the management of non-muscle invasive bladder cancer. The quality of the guidelines, assessed using the AGREE-II instrument, is between 55%-85%, with 70% being considered the minimum value for a guideline to be considered of good methodological quality. None of these guidelines recommend intravesical chemohyperthermia to treat this type of tumour. They all agree that the available scientific evidence for this technique is insufficient and more research trials are needed before incorporating it into their recommendations for use. The guidelines only refer to the results of randomised clinical trials on microwave-induced chemohyperthermia, and do not refer to conductive intravesical chemohyperthermia, which is the subject of this review. Regarding ongoing research studies, only one Spanish study has been identified in the recruitment phase that evaluates the recurrence rate in patients with low-intermediate risk non-muscle invasive bladder cancer using conductive intravesical chemohyperthermia with the COMBAT BRS® system.

Discussion: The CPGs consulted agree on the need to seek therapeutic alternatives for the management of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer, recurrent after immunotherapy treatment, who are not suitable for radical cystectomy or do not want to undergo this type of surgery. The guidelines include device-assisted intravesical

chemotherapy among their options, but do not recommend its use in routine clinical practice outside the research setting. Although in recent years there has been increasing interest in investigating these new techniques, only one study has been found that evaluates, in this case, intravesical conductive or recirculating intravesical chemohyperthermia using the COMBAT BRS® system.

Conclusions:

- The existence of patients refractory to Bacillus Calmette-Guérin treatment and the shortage of Bacillus Calmette-Guérin treatment pose a clinical challenge for the management of patients with NMIBC, especially those at high risk of recurrence and progression. Therefore, in recent years it has been necessary to seek new therapeutic alternatives. Among them, increasing the efficacy of MMC through device-induced hyperthermia has been proposed. There are different techniques to increase the temperature of the chemotherapeutic agent, such as intravesical conductive or recirculating chemohyperthermia using the HIVEC COMBAT BRS® system.
- Currently, no Clinical Practice Guideline recommends the use of chemohyperthermia beyond the research setting and they point to the need for further randomised, comparative clinical trials to evaluate its safety and efficacy.
- For future research, the limitations of the few clinical trials conducted so far need to be improved: establishing the treatment protocol, comparing the different hyperthermia devices against standard treatment and against each other, and properly categorising the patients to be included.

JUSTIFICACIÓN

La presente consulta técnica se ha realizado para valorar la incorporación en la cartera de servicios del Servicio Galego de Saúde (SERGAS) de la quimiohipertermia intravesical conductiva con Mitomicina C (MMC) en el cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI). El principal objetivo de este informe es analizar la consideración o recomendación de esta tecnología en las Guías de Práctica Clínica actuales e identificar los estudios de investigación en marcha.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La patología

El cáncer de vejiga es el más frecuente de los del tracto urinario, siendo mayoritario en la población masculina. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan carcinoma vesical no músculo invasivo (CVNMI), en el que el músculo de la pared de la vejiga no se ve afectado. En este tipo distinguimos, según la clasificación TNM, el tumor papilar no invasivo o confinado a la mucosa (Ta), el tumor que invade la lámina propia (T1), y el carcinoma *in situ* (CIS) (1, 2).

1.1.1 Carga de la enfermedad

La *American Cancer Society* estima, para este año 2022, más de 81 000 nuevos casos de cáncer de vejiga en los Estados Unidos (3). Respecto a la Unión Europea, España encabeza la lista de países con mayor incidencia en esta enfermedad, diagnosticándose 20 000 nuevos casos cada año (4).

Aunque la tasa de mortalidad es relativamente baja (3.3 por 100 000 personas/año en hombres frente a 0.86 para las mujeres), es importante tener en consideración que los datos varían entre países al existir diferencias en los factores de riesgo, los métodos de detección y diagnóstico, la disponibilidad de los tratamientos y la calidad de los resultados recopilados (5).

El CVNMI se caracteriza principalmente por una alta tasa de recurrencia y progresión, lo cual deriva en un alto número de pacientes que deben ser seguidos de forma rutinaria para prevenir y detectar precozmente cualquier recaída tumoral. Esta particularidad convierte a dicha patología en una neoplasia con alta carga económica generada como consecuencia de los gastos asociados al diagnóstico, al tratamiento y al seguimiento clínico a largo plazo mediante técnicas invasivas. Además de los costes para el sistema de salud, esta enfermedad lleva consigo la pérdida de trabajo y de productividad que genera costes para la sociedad (1, 6, 7).

1.1.2 Características de la enfermedad

Existen múltiples factores de riesgo asociados al CVNMI, entre los cuales destaca el tabaquismo como principal agente etiológico. Además, el consumo de tabaco continuado se relaciona con el desarrollo de recidivas y progresión de la enfermedad. Las aminas aromáticas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como la infección vesical por *Schistosoma haematobium*, son considerados también posibles desencadenantes de dicha patología. La susceptibilidad a estos factores de riesgo puede verse influenciada por cierta predisposición genética (5, 8).

Las principales características de este carcinoma son la presencia de hematuria, que puede acompañarse de micción irritativa en el caso de CIS, y el riesgo de recurrencia del tumor y/o progresión a cáncer de vejiga músculo invasivo. Con el único objetivo de minimizar la probabilidad de recurrencia y progresión, se han desarrollado diferentes algoritmos que permiten encuadrar a los pacientes en distintos grupos de riesgo. Gracias a estos modelos gráficos que relacionan las características particulares de cada paciente, es posible elegir un tratamiento terapéutico individualizado, adaptado a sus necesidades (1, 5).

1.1.3 Diagnóstico

Los principales síntomas sugestivos de cáncer de vejiga incluyen sangre o coágulos de sangre en la orina (hematuria), dolor o sensación de ardor al orinar (disuria), micción frecuente (poliuria), necesidad de orinar muchas veces durante la noche (nicturia), imposibilidad de

orinar, aunque exista necesidad o dolor lumbar de un lado del cuerpo. Ante la presencia de tales síntomas, está indicada la realización de una cistoscopia con el fin de confirmar el diagnóstico de cáncer de vejiga mediante la visualización directa del tumor y otras anomalías de la mucosa. Esta prueba se podrá complementar con citología urinaria, detección de marcadores tumorales o estudio por imágenes como ecografía o tomografía computarizada, pero ninguna de ellas reemplaza a la cistoscopia (5, 8, 9).

El hallazgo de tejido anormal hará necesario llevar a cabo una resección transuretral (RTU) del tumor vesical ya que, de no realizarla, tumores como el tipo CIS podrían pasarse por alto o malinterpretarse como una lesión inflamatoria. Durante la RTU se reseca el tumor visible y se toman muestras de los tejidos adyacentes con el propósito de poder evaluar la invasión y describir las características macroscópicas del tumor (5, 8, 9).

1.1.4 Evolución y clasificación de la enfermedad

La confirmación diagnóstica de tumor vesical debe ir seguida de la estratificación de los pacientes con CVNMI según el riesgo de recurrencia y/o progresión a la enfermedad músculo invasiva. Para ello se consideran los factores clínicos y patológicos, resultantes de la RTU, que permitirán asesorar al paciente y esclarecer la estrategia terapéutica a seguir (10).

El estadio clínico recoge los hallazgos histológicos obtenidos de las pruebas diagnósticas, permitiendo así responder a las cuestiones que plantea la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para establecer la estadificación patológica del CVNMI (5, 11):

- **Tumor** (T): profundidad de infiltración en las distintas capas vesicales.
- **Nódulos** (N): propagación a nódulos linfáticos adyacentes.
- **Metástasis** (M): diseminación a otras partes del cuerpo.

Respecto a los diferentes estadios en los que se divide el CVNMI, ninguno de ellos se propaga a nódulos linfáticos ni presenta metástasis, por lo que se clasificarían a su vez como N0 y M0. Según la profundidad de infiltración del tumor en las capas de la vejiga, sí distinguimos 3 estadios ya mencionados anteriormente:

- Ta: carcinoma papilar no invasivo.
- T1: tumor que invade la lámina propia.
- Tis o CIS: carcinoma plano no invasivo de alto grado o carcinoma *in situ*.

Desde el punto de vista clínico, el tumor de tipo CIS se clasifica a su vez en (5):

- Primario: CIS que se detecta por primera vez, aislado y sin tumores previos o concurrentes.
- Secundario: CIS detectado durante el seguimiento de aquellos pacientes con un tumor previo diferente al CIS.
- Concurrente: CIS que aparece con cualquier otro tipo de tumor de la vejiga.

En cuanto al grado de diferenciación de estos tumores, la OMS estableció una clasificación en 2004 que continúa vigente en la actualidad. De esta forma, se distinguen los carcinomas uroteliales que implican neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno y los carcinomas uroteliales no invasivos de alto grado (HG) y bajo grado (LG) (5).

La tasa de supervivencia de los pacientes con CVNMI a 5 años rondan el 70% en Europa, pero durante este periodo es potencialmente probable que ocurra recurrencia e incluso evolución a carcinoma músculo invasivo. Con la finalidad de poder predecir riesgos de recurrencia y progresión a corto y largo plazo, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO), han desarrollado sistemas de puntuación y tablas de riesgo basadas en factores

clínicos y patológicos. A su vez las guías han establecido sus propias clasificaciones de grupos de riesgo, siendo la Guía Europea la que considera una clasificación más amplia al integrar un cuarto grupo (pacientes de riesgo muy alto) (5).

- Riesgo bajo: pacientes ≤ 70 años que presentan un tumor primario, único, de estadio Ta o T1 LG, con un diámetro inferior a 3 centímetros y sin la presencia de CIS o presencia de tumor primario Ta LG sin CIS con como máximo uno de los factores de riesgo clínicos adicionales (edad mayor de 70 años, tumores papilares múltiples, diámetro tumoral mayor o igual a 3 centímetros).
- Riesgo intermedio: pacientes que no presentan tumor tipo CIS y que no están incluidos en los grupos de bajo, alto o muy alto riesgo.
- Riesgo alto: Todos los T1 HG sin CIS, excepto los incluidos en el grupo de muy alto riesgo y todos los pacientes con CIS, excepto los incluidos en el grupo de muy alto riesgo. Según la etapa y el grado y la presencia de factores de riesgo clínicos adicionales indicados anteriormente, también se clasificarían en este grupo los pacientes con tumor de tipo Ta LG o T1, sin CIS con los 3 factores de riesgo; Ta HG o T1 LG, sin CIS con al menos 2 factores de riesgo y T1 sin CIS con al menos 1 factor de riesgo.
- Riesgo muy alto: pertenecen a este grupo los pacientes con tumor Ta HG y CIS con los 3 factores de riesgo, T1 y CIS con al menos 2 factores de riesgo, T1 HG y CIS con al menos 1 factor de riesgo o T1 HG sin CIS con los 3 factores de riesgo.

Siguiendo esta clasificación, es posible la estandarización del tratamiento, el seguimiento y la comparación de datos (12).

1.1.5 Tratamiento

La finalidad terapéutica para el CVNMI consiste en disminuir las recurrencias tumorales y prevenir la progresión de la enfermedad (8). La RTU de la vejiga se considera el tratamiento primario, pero es necesario completarlo con instilaciones de inmunoterapia o quimioterapia (siendo la MMC el quimioterápico intravesical más utilizado) (13).

La terapia adyuvante, a pesar de ser necesaria en todos los pacientes, debe ser individualizada en función del grupo de riesgo en que se clasifique el paciente y sus características particulares. De esta forma, las principales guías (Europea, Americana y Canadiense) coinciden en la siguiente estrategia de tratamiento (5, 10, 14):

- Pacientes con CVNMI de bajo riesgo: sería suficiente una única instilación de quimioterápico, como la MMC, administrada dentro de las 24 horas posteriores a la RTU. La razón de este corto plazo es la gran rapidez en que las células tumorales restantes que puedan quedar libres en la vejiga presentan para implantarse, pudiendo recubrir la vejiga de matriz extracelular en cuestión de horas (6).
- Pacientes con CVNMI de riesgo intermedio: puede administrarse Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) como inducción (mediante instilaciones semanales durante 6 semanas) seguido de 1 año de mantenimiento con instilaciones semanales durante 3 semanas a los 3, 6 y 12 meses. Otra opción sería la administración de quimioterapia intravesical (MMC) con mantenimiento posterior por un periodo de tiempo máximo de 1 año.
- Pacientes con CVNMI de alto y muy alto riesgo: la guía europea recomienda el programa completo de BCG (inducción + mantenimiento) durante 1 a 3 años. En los pacientes de alto riesgo la guía propone el tratamiento con el inmunoterápico o discutir la opción de la cistectomía radical, mientras que, para los pacientes de muy alto riesgo, el tratamiento con BCG sería la segunda opción para quienes rechacen o no sean aptos para cistectomía radical. Cabe destacar que el programa de mantenimiento de 3 años con BCG se considera más efectivo que el de 1 año en la

prevención de la recurrencia en los pacientes de alto riesgo, no siendo así para los tumores de riesgo intermedio.

Según la guía americana, la decisión de administrar terapia intravesical adicional y de qué tipo, debe basarse en la evaluación del riesgo de recurrencia, la morbilidad que suponen las RTU posteriores, el historial clínico y la sintomatología que presente el paciente, así como la toxicidad de la terapia en cuestión. En pacientes que se sitúan en el grupo de riesgo de recurrencia moderado y cuyo objetivo terapéutico sea prevenir la recurrencia, la quimioterapia intravesical mejor tolerada podría tener una mejor relación riesgo-beneficio que la administración de BCG (14).

Respecto a los pacientes de grupo de riesgo intermedio, una revisión Cochrane evaluó qué opción de tratamiento sería la más conveniente. Los resultados de la revisión indican que el tratamiento con BCG tendría poca o ninguna diferencia significativa respecto a MMC en la disminución del tiempo hasta la progresión y tiempo hasta la muerte, aunque podría disminuir el tiempo hasta la recurrencia, pero aumentando el riesgo de sufrir efectos adversos más graves. El meta-análisis muestra que sólo cuando el BCG se emplea como tratamiento de mantenimiento, obtiene mejores resultados que la MMC con respecto a la prevención de recurrencias. La revisión concluye que el tratamiento con MMC o BCG podrían ser dos opciones terapéuticas igual de efectivas, pero con mayores efectos adversos asociados al inmunoterápico (6).

Respecto al grupo de pacientes de alto riesgo, no todos responden al tratamiento de inmunoterapia con BCG, por lo que habría que recurrir a la cistectomía radical. Con el propósito de evitar la comorbilidad derivada de la cirugía y preservar la vejiga, se han llevado a cabo ensayos con distintos fármacos de administración intravesical, como es el caso de la MMC. Otras estrategias de preservación de la vejiga que se están investigando son la inmunoterapia intravesical, la inmunoterapia sistémica o la terapia génica. En la búsqueda de alternativas también han influido los problemas de desabastecimiento de BCG y la existencia de pacientes en los que la instilación intravesical del inmunoterápico está contraindicada (durante las dos primeras semanas después de la RTU, pacientes con hematuria visible o con infección del tracto urinario acompañada de síntomas, o después de un cateterismo traumático) (5). Entre las alternativas en estudio, se encuentra la quimiohipertermia asistida por dispositivos (1, 15).

1.2 Descripción de la tecnología

1.2.1 Procedimiento

La hipertermia permite aumentar la temperatura corporal, entre 40-45°C de forma localizada o sistémica. A partir de 42°C se produce la apoptosis (muerte celular), por lo que su aplicación podría ser útil en aquellos tumores de gran tamaño que no presentan metástasis. Si se combina la hipertermia con la quimioterapia, podría conseguirse que el fármaco actúe de forma más eficaz puesto que en las partes del tumor que están más irrigadas, el calor se expulsa más rápido a través de la sangre. De lo contrario, en las zonas menos irrigadas el efecto del quimioterápico sería menor, siendo más intenso el efecto de hipertermia (16).

El aumento de la temperatura en la vejiga podría producir efectos positivos, resultando de su mecanismo de acción en (16):

- Cambios en el citoesqueleto que aumentan la permeabilidad de las células del urotelio vesical.
- Incremento de los coeficientes de difusión y disminución de la viscosidad de la orina, resultando en una penetración favorable de las sustancias administradas al urotelio.

- Disminución del volumen individual de las células, afectando así a las uniones intercelulares y facilitando, por consiguiente, la permeación de sustancias en la pared de la vejiga.
- Inactivación de múltiples mecanismos de detoxificación celulares.
- Activación de la respuesta del sistema inmunológico.

La quimiohipertermia vesical se realiza mediante el empleo de terapias asistidas por dispositivos, los cuales utilizan temperaturas más altas que podrían mejorar la penetración del fármaco, en comparación con la terapia intravesical por difusión pasiva. En líneas generales, la hipertermia vesical se puede lograr a través de distintos métodos (17, 18):

- Catéteres intravesicales que emiten radiofrecuencia.
- Circulación del quimioterápico calentado externamente en la vejiga.
- Transmisión de radiofrecuencia regional profunda externa.

Los principales dispositivos existentes en la actualidad según el mecanismo se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Tipos de quimiohipertermia asistida por dispositivos

Mecanismo	Método	Dispositivo
Quimiohipertermia por microondas o radiofrecuencia ¹	Catéteres intravesicales que emiten microondas o radiofrecuencia	Synergo®
Quimiohipertermia conductiva por recirculación	Circulación del quimioterápico calentado externamente en la vejiga	HIVEC COMBAT BRS® Unithermia®
Quimiohipertermia loco-regional	Transmisión de radiofrecuencia regional profunda externa.	BSD-2000®

¹También denominado por las siglas RITE, del inglés Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect. Fuente: elaboración propia a partir de Guerrero-Ramos et al (1).

Cada uno de los dispositivos recogidos en la tabla 1 consigue la hipertermia a través de distintos mecanismos, por lo que cada sistema presenta unas características técnicas particulares que no se extrapolan al resto (2, 19):

- Quimiohipertermia inducida por microondas o radiofrecuencia intravesical (Synergo®): el sistema contiene un aplicador de energía de microondas-radiofrecuencia que se incorpora en la punta del catéter transuretral. A través de ese catéter se administra la MMC fría, mientras que la pared de la vejiga se va calentando hasta alcanzar una temperatura de 41-44°C gracias a una antena de radiofrecuencia. Este sistema de calentamiento directo de la vejiga es el más empleado y estudiado hasta día de hoy. Presenta la desventaja de que puede generar lesiones térmicas en la mucosa por el contacto de la vejiga con el transmisor de radiofrecuencia.
- Quimiohipertermia intravesical conductiva o por recirculación (COMBAT BRS HIVEC®): la solución de MMC se calienta en el exterior de la vejiga y se instila y recircula a través de un circuito cerrado, manteniendo la temperatura entre 41-43°C. El interior de la vejiga se mantiene a una temperatura constante y el quimioterápico se distribuye de forma homogénea. En comparación con la hipertermia inducida por radiofrecuencia, este dispositivo podría presentar la ventaja de que al disponer de un generador de calor fuera de la vejiga, podrían evitarse las lesiones térmicas en la mucosa. Dentro de este grupo, con un mecanismo prácticamente igual, también se encuentra el dispositivo Unithermia® (1, 15).

- Quimiohipertermia externa loco-regional (BSD-2000®): sistema de calefacción profunda que emplea ondas electromagnéticas aplicadas externamente para inducir calor concentrado en la vejiga. Esta tecnología es la menos extendida ya que se trata de un dispositivo de gran tamaño, con un manejo más complejo, que requiere de una sala específica para su instalación (1).

1.2.2 Componentes del dispositivo COMBAT BRS HIVEC®

De las técnicas de quimiohipertermia mencionadas anteriormente, la intravesical conductiva mediante el dispositivo COMBAT BRS HIVEC® es el objeto de la presente consulta técnica.

El dispositivo COMBAT BRS HIVEC® consta de los siguientes componentes (20):

- Pantalla táctil en la que se observa la monitorización continua de la presión y los gráficos de temperatura.
- Puerto USB para poder actualizar el sistema además de almacenar los resultados obtenidos en una unidad USB.
- Bomba peristáltica que mantiene la recirculación y el flujo.
- Puerto de la sonda de temperatura del fluido para conseguir una monitorización continua durante todo el tratamiento.
- Catéter flexible y suave de 16F de 3 vías con punta acodada para facilitar la inserción.
- Sensor de presión que hace parar el dispositivo de forma automática cuando detecta niveles de presión muy altos o bajos, que intenta buscar la seguridad y comodidad del paciente.
- Intercambiador de calor de aluminio para controlar la transferencia de calor.
- Alarmas de seguridad sonoras y visibles para indicar altos y bajos niveles de temperatura y presión, fin de tratamiento o parada automática.



Figura 1. Dispositivo Combat BRS®

Fuente: Tomado de Combat BRS Technical Information (20).

COMBAT BRS HIVEC® es un sistema de recirculación con un intercambiador de calor de aluminio que calienta y mantiene la temperatura de la MMC a 43°C ± 0.5°C. El citotóxico recircula a través de una sonda vesical de 3 vías (calibre 16 Ch) entre la vejiga y el dispositivo con una tasa de flujo constante de 200 mL/min.

Las principales ventajas que se le atribuyen son su tamaño, que permite transportarlo y usarlo en diferentes ubicaciones, y su facilidad de uso (21).

El uso de HIVEC® se ha planteado en 3 escenarios principalmente (21):

- Neoadyuvancia previo a RTU vesical: generalmente a dosis de 80 mg de MMC recirculando durante 60 min, una vez a la semana durante 8 semanas, llevando a cabo la resección tumoral entre 7 y 15 días después del tratamiento.
- Adyuvancia tras RTU vesical: se ensaya tanto en pacientes de riesgo intermedio como alto. Existen diferentes esquemas de tratamiento en los que se emplea 40 mg de MMC diluidos en 40-50 mL de agua destilada recirculando durante 60 minutos:
 - 4 instilaciones semanales + 6 mensuales.
 - 4 instilaciones semanales + 3 mensuales.
 - 6 instilaciones semanales.
 - 6 instilaciones semanales + 6 mensuales.
 - 6 instilaciones semanales alternando BCG en las semanas 1, 2 y 6 con HIVEC en las semanas 3, 4 y 5 + 3 sets de instilaciones con HIVEC cada 3 semanas a lo largo de un año como mantenimiento.
- Tras fracaso de BCG, empleando alguno de los esquemas de adyuvancia.

1.2.3 Licencias y autorizaciones

El dispositivo COMBAT BRS® presenta marcado CE (*Conformité Européenne*): CE 2797, pero no se ha encontrado información de que haya sido aprobado por la FDA.

Además cuenta con los siguientes certificados: IEC/UL 60601 – 1; IEC 60601 – 1 – 2; EN 55011; CAN/CSA – 22.2 (20).

1.2.4 Indicaciones de uso

La casa comercial plantea el uso de COMBAT BRS HIVEC® como una opción de tratamiento alternativa al BCG en los siguientes grupos de pacientes (22):

- Pacientes de alto riesgo que no responden al tratamiento con BCG y como método conservador de la vejiga en aquellos pacientes que no son aptos para cistectomía radical.
- Pacientes de riesgo intermedio a alto, en esquemas de adyuvancia y neoadyuvancia.
- En perioperatorio, como una alternativa a la MMC posoperatoria inmediata.

1.2.5 Contraindicaciones

La casa comercial del dispositivo en cuestión no establece contraindicaciones respecto al uso del mismo. Las indicaciones que se hacen al paciente recogen la necesidad de informar al especialista si existe estreñimiento, porque podría resultar incómodo el procedimiento, y si se están tomando medicamentos diuréticos. Además, antes de comenzar con la prueba se recopilarán datos sobre enfermedades que sufra o haya sufrido el paciente, operaciones a las que haya sido sometido y los medicamentos que está tomando (23).

Puesto que en esta técnica se emplea la mitomicina, el uso de esta técnica estará contraindicada cuando lo esté el propio fármaco (6):

- Perforación vesical o infección del tracto urinario.
- Reducción de la función de la médula ósea.

- Hematuria.
- Órganos afectados como hígado, pulmón o riñón.
- Mala salud general (utilización de escalas para la evaluación funcional de pacientes como la G8 y ECOG).
- Hipersensibilidad a la MMC.

Respecto a los posibles efectos secundarios derivados del procedimiento, según la información recogida en la guía para pacientes elaborada por la casa comercial del dispositivo, se evitarían aquellos asociados a la quimioterapia como pérdida de cabello, náuseas o sensación de malestar, pues el fármaco se administra directamente en la vejiga y no accede al torrente sanguíneo. No obstante, pueden aparecer efectos secundarios relacionados con la administración del propio fármaco como cistitis acompañada de dolor o ardor al orinar, sangre en orina. Tales síntomas pueden aparecer a las 3-4 horas después del tratamiento y suelen remitir a las 24 horas. En raras ocasiones se han asociado a esta técnica erupciones en manos, pies, área genital u otras partes del cuerpo. Si esto sucede, el paciente debe contactar con su médico, así como si experimenta dolor abdominal, dificultades para orinar, falta de aliento o dificultad para respirar o hinchazón facial (23).

1.2.6 *Infraestructura y personal*

Siguiendo las directrices de la casa comercial, el tratamiento con HIVEC® se realiza de forma ambulatoria (23).

Durante el tratamiento, el profesional sanitario indicará al paciente que se acueste en la camilla para proceder a introducir la sonda uretral hasta la vejiga. Colocada la sonda, esta se conecta al sistema COMBAT BRS HIVEC® y el sanitario irá añadiendo lentamente el quimioterápico para que llegue a la vejiga a través de la sonda. Posteriormente, encenderá el equipo para que el quimioterápico se caliente y recircule por toda la vejiga. En los primeros minutos el paciente podrá notar una sensación de calor en la zona de la vejiga, pues el fármaco se está calentando hasta alcanzar la temperatura de 43°C. Finalmente, el dispositivo emitirá unos pitidos que indican que el tratamiento ha finalizado después de 60 minutos. El fármaco se drenará fuera de la vejiga antes de retirar la sonda. Es aconsejable indicarle al paciente que beba líquidos de forma abundante especialmente en los primeros dos días después del tratamiento y que evite las bebidas con cafeína, pues ayudará a mantener la orina diluida, reducirá las posibilidades de desarrollar infecciones del tracto urinario y facilitará la recuperación. Es importante explicarle al paciente que su orina puede contener restos del quimioterápico hasta 6 horas después de recibir el tratamiento, por lo que debe seguir una serie de precauciones como orinar sentado para evitar salpicaduras sobre la piel, lavarse bien las manos y el área genital con agua y jabón tras ir al baño para evitar la irritación de la piel o abstenerse de mantener relaciones sexuales en las 48 horas posteriores al tratamiento (23).

Tomando como referencia la experiencia de uso experimental con este dispositivo en el Hospital de Monforte de Lemos, la administración de MMC hipertérmica se produce con el paciente acostado durante 60 minutos, lo que no aumenta la duración del tratamiento con respecto a la MMC normotérmica. Únicamente se necesitan 5 minutos adicionales para poner en marcha el equipo, pero, una vez que comienza la recirculación, el profesional sanitario puede supervisar este tratamiento simultaneándolo con otras tareas. Al finalizar, son necesarios otros 5 minutos para retirar el fármaco junto con la sonda. Es importante destacar que presenta la ventaja de que el quimioterápico se elimina de forma segura y controlada en una bolsa desechable. Esta se deposita en el colector de material biopeligroso, en lugar de que el paciente acuda a orinar en cualquier baño como ocurre en otras situaciones. De esta forma, se puede minimizar la exposición tanto del paciente como de los profesionales (16, 24).

El dispositivo es portátil e irá colocado junto a la camilla donde se sitúe el paciente. La configuración es mínima y no requiere supervisión continua, por lo que el mismo personal sanitario podría supervisar distintos tratamientos. La casa comercial indica que se requerirían recursos adicionales mínimos (físicos, logísticos y económicos), por lo que el sistema COMBAT BRS® y los materiales desechables podrían no requerir una alta asignación de recursos económicos (20).

2 OBJETIVO

El objetivo de este informe es revisar la consideración o recomendación del uso de quimiohipertermia intravesical conductiva o por recirculación de Mitomicina C en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo en las Guías de Práctica Clínica actuales e identificar estudios de investigación en marcha.

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos de este informe se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos y repositorios especializados en GPC, bases de datos biomédicas y bases de datos de ensayos clínicos en marcha (tabla 2).

Tabla 2. Bases de datos y recursos bibliográficos de literatura biomédica

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en GPC	<ul style="list-style-type: none">• G-I-N
Repositorios de GPC	<ul style="list-style-type: none">• NICE• SIGN• CPG Infobase
Bases de datos bibliográficas	<ul style="list-style-type: none">• Medline (Pubmed)• Embase (Ovid)
Bases de datos de ensayos clínicos en marcha	<ul style="list-style-type: none">• ClinicalTrials.gov• EU clinical trials registry• ICTRP• REec

Abreviaturas: CPG: *Clinical Practice Guideline*; GPC: Guía de práctica clínica; G-I-N: Guideline International Network; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; REec: Registro Español de Estudios Clínicos; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; EU: European; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform.

Fuente: Elaboración propia.

En la estrategia de búsqueda se emplearon diferentes descriptores y términos libres como: "Mitomycin C", "ametycine", "bladder" y "Urinary Bladder Neoplasms", "cancer" "neoplas*", "tumor", entre otros. Esta estrategia de búsqueda fue redactada por una documentalista experta y revisada por las autoras. Los términos libres se han buscado en todos los campos. En las bases de datos bibliográficas generales se utilizó su filtro para GPC, en el caso de Medline, y el descriptor (término Emtree) "practice guideline" para limitar los resultados a este tipo de estudio en particular. En el anexo A se pueden consultar las estrategias completas empleadas en cada una de las bases de datos.

La búsqueda sistemática se realizó en mayo de 2022 y se actualizó en octubre de 2022, haciendo la primera selección por título y resumen, para posteriormente revisar a texto completo los trabajos potencialmente relevantes y realizar la selección definitiva.

El resultado de la búsqueda se volcó en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote 20.2), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

Se realizó también una búsqueda manual dentro de la bibliografía citada en los artículos seleccionados para identificar nuevas GPC de interés y una búsqueda de literatura gris.

En el caso de la investigación en marcha además de la búsqueda en bases de datos especializadas en este tipo de bibliografía, también se tuvo en cuenta información recuperada a través de la casa comercial, que coincide con los estudios recuperados en las bases de datos de ensayos clínicos en marcha.

3.2 Criterios de selección

Dos revisoras realizaron el cribado y selección de las GPC y estudios en marcha recuperados en las búsquedas. En el primer nivel de cribado, las referencias identificadas fueron seleccionadas según su título y resumen. La selección final se realizó de acuerdo a los criterios que se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de selección

Criterio	Descripción
Población	Pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo.
Intervención	Quimiohipertermia intravesical de Mitomicina C.
Información	Consideración o recomendaciones sobre la quimiohipertermia intravesical de Mitomicina C en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo.
Diseño	GPC y estudios de investigación en marcha.

Abreviaturas: GPC: Guía de práctica clínica.

Fuente: Elaboración propia.

Se excluyeron GPC publicadas anteriormente al año 2017 debido a criterios de vigencia de las GPC y aquellos documentos que no eran GPC (documentos de consenso u opinión de expertos, o documentos con metodología incierta). También se excluyeron GPC publicadas en idioma diferente al inglés y el español.

3.3 Evaluación de la calidad de las GPC

Para evaluar la calidad de las GPC se empleó el ítem de rigor metodológico del instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE-II)* (25). La evaluación fue realizada por dos investigadoras, las discrepancias en la evaluación se resolvieron por consenso y en caso de ser necesario se incorporó a un tercer revisor.

3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

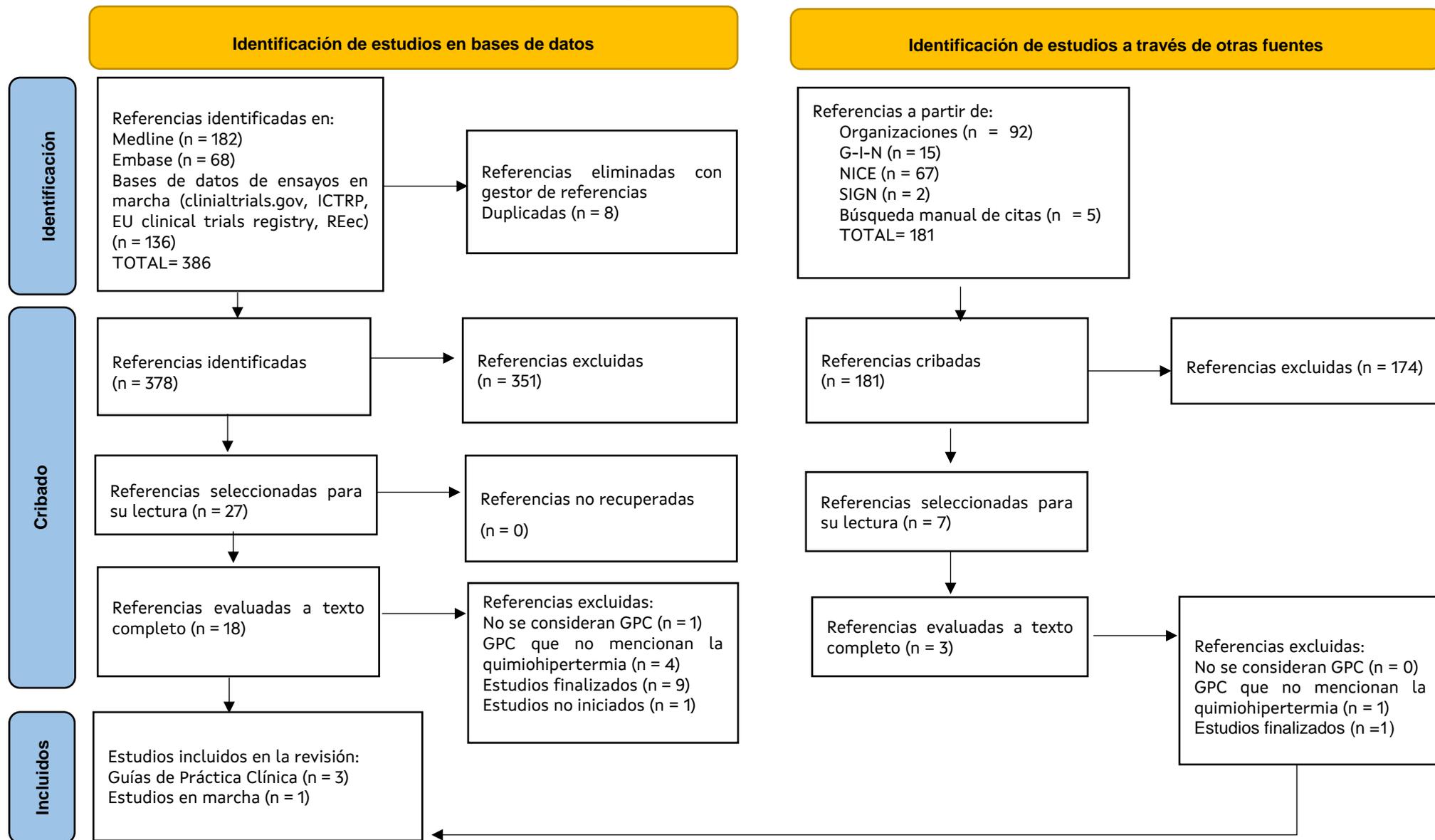
La información más relevante se extrajo en tablas diseñadas *ad hoc* y se sintetizó de forma narrativa. La información fue extraída por una investigadora y revisada por pares.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica se identificaron un total de 3 GPC y 136 estudios de investigación en marcha. En la figura 2 se presenta el diagrama de selección de estudios.

Figura 2: Diagrama de selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

Tras la lectura a texto completo se excluyeron 6 GPC. Las referencias y los motivos de exclusión se presentan en el anexo C.

4.2 Características y calidad de las GPC seleccionadas

Se han incluido aquellas GPC que contemplan la quimiohipertermia en el manejo del CVNMI, resultando en 3 guías seleccionadas. Estas han sido publicadas en los 3 últimos años por las principales organizaciones científicas de Urología: *European Association of Urology* (2022), *Canadian Urological Association* (2021) y *American Urological Association / Society of Urologic Oncology* (2020).

Respecto a la calidad metodológica de las guías, las puntuaciones obtenidas en el instrumento AGREE-II oscilan entre el 55% y el 85% (tabla 4), considerando el 70% como valor mínimo para que la guía se considere de buena calidad.

Tabla 4. Puntuaciones obtenidas en la evaluación de las GPC empleando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE-II

Ítems dominio 3 del AGREE II ¹	<i>EAU Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS) (2022)</i>	<i>Canadian Urological Association guideline on the management of non-muscle-invasive bladder cancer (2021)</i>	<i>AUA/SUO Guideline: Diagnosis and Treatment of non-muscle invasive bladder cancer (2020)</i>
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	14	10	13
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	12	4	13
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	13	14	14
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	12	13	12
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	14	14	13
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	14	12	13
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	4	2	14
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	8	2	6
Total	78%	57%	85%

¹ Las puntuaciones oscilan de 0 a 14 porque han participado 2 revisoras en la evaluación. Cada revisora ha puntuado en una escala de 1 (muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo) (25).

En términos generales, los ítems en los que las guías han obtenido peores puntuaciones han sido los referidos al procedimiento para actualizar la guía y a la revisión por expertos externos antes de su publicación; a excepción, en este último ítem, de la guía americana. Respecto a los

demás ítems recogidos en la tabla, las puntuaciones han sido similares y elevadas. No obstante, destaca la peor puntuación de la guía canadiense en el ítem relacionado con la claridad de los criterios para seleccionar la evidencia. Es, por tanto, la guía que recibe peor puntuación en términos globales y, como consecuencia, la de peor calidad.

4.3 Principales resultados en las GPC identificadas

Ninguna de las tres GPC incluidas recomienda el uso de la quimiohipertermia intravesical conductiva con Mitomicina. Las 3 guías coinciden en considerar que la evidencia científica disponible sobre la quimioterapia intravesical hipertérmica es todavía insuficiente. La GPC canadiense y la AUA/SUO hacen mención a resultados prometedores de los dispositivos para la quimioterapia intravesical, pero en referencia a estudios que evalúan la quimiohipertermia inducida por microondas.

Tabla 5. Consideración o recomendación de la hipertermia en la quimioterapia intravesical con mitomicina.

GPC	Información que aporta sobre la tecnología/ indicación	Recomendación sobre uso de la tecnología
<i>EAU Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS) (2022) (5)</i>	<p>La hipertermia se menciona como un método de quimioterapia intravesical asistida por dispositivo, dentro de las opciones para mejorar la eficacia de la quimioterapia intravesical. Se distingue la hipertermia inducida por microondas de la quimioterapia intravesical hipertérmica.</p> <p>En la hipertermia inducida por microondas, se hace referencia a dos ECAs con datos prometedores sobre el dispositivo Synergo® en pacientes de riesgo intermedio y alto (26, 27).</p> <p>Respecto a la quimioterapia intravesical hipertérmica, se indica que existen diferentes tecnologías que aumentan la temperatura de la MMC instilada, sin embargo, aún faltan datos sobre su eficacia.</p>	<p>No incluye ninguna recomendación sobre quimiohipertermia intravesical conductiva.</p> <p>Únicamente se menciona la quimioterapia con hipertermia inducida por microondas, con una fuerza de recomendación débil, para aquellos pacientes de alto riesgo que no responden al tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin y que no son candidatos a la cistectomía radical debido a comorbilidades. Para estos pacientes, la guía recomienda estrategias de preservación de la vejiga como la quimioterapia intravesical, la quimioterapia con hipertermia inducida por microondas, la administración electromotriz de quimioterapia o la inmunoterapia intravesical o sistémica. Preferiblemente se pondrían en práctica en el marco de ensayos clínicos.</p>
<i>Canadian Urological Association guideline on the management of non-muscle-invasive bladder cancer (2021) (10)</i>	<p>La quimiohipertermia intravesical a través de terapia asistida por dispositivos ha mostrado resultados prometedores en pequeños ensayos controlados aleatorizados, pero se necesitan más estudios para validar su uso clínico de rutina.</p> <p>Los ECAs a los que hacen referencia evalúan quimiohipertermia inducida por microondas. Los resultados son</p>	<p>No incluye ninguna recomendación sobre quimiohipertermia intravesical conductiva.</p> <p>Con una fuerza de recomendación débil, la guía indica que se podrían considerar alternativas de conservación de la vejiga y la inscripción en ensayos clínicos para aquellos pacientes de alto riesgo que no son aptos para la cistectomía</p>

GPC	Información que aporta sobre la tecnología/ indicación	Recomendación sobre uso de la tecnología
	<p>prometedores, especialmente en el contexto de la escasez de BCG, pero la quimiohipertermia con MMC no está aprobada por <i>Health Canada</i> y se necesita validación en estudios más amplios antes de integrarse en la práctica clínica para pacientes de alto riesgo.</p>	<p>radical o se niegan a hacerlo. Entre las opciones alternativas no se menciona ningún tipo de quimiohipertermia.</p>
<p>AUA/SUO Guideline: Diagnosis and Treatment of non-muscle invasive bladder cancer (2020) (14)</p>	<p>Es necesario establecer el manejo óptimo para pacientes con cáncer de vejiga no-músculo invasivo de riesgo intermedio o alto persistente o recurrente después de dos ciclos de inducción de BCG que no desean someterse a una cistectomía o no son aptos para ella. Se han utilizado una variedad de terapias intravesicales, pero los estudios hasta la fecha contienen un número pequeño de pacientes y han reportado tasas de eficacia modestas.</p> <p>La investigación a través de ECAs de enfoques terapéuticos novedosos para tales pacientes sigue siendo primordial.</p> <p>La guía indica que hay varias opciones para la quimiohipertermia intravesical cuyos resultados aún son limitados. Para esta afirmación cita un artículo centrado en los tratamientos disponibles cuando la terapia con BCG es ineficaz. Se tiene en cuenta la quimiohipertermia, pero sólo la inducida por microondas.</p>	<p>No incluye ninguna recomendación sobre quimiohipertermia intravesical conductiva.</p>

4.4 Estudios de investigación en marcha

La búsqueda en las diferentes bases de datos de ensayos clínicos en marcha y la consulta en la página web de la casa comercial ha permitido identificar un solo estudio relacionado con HIVEC COMBAT BRS® en fase de reclutamiento. Las principales características de dicho estudio se muestran en la Tabla 6. Se trata de un ensayo clínico español promovido por el Hospital Universitario de Canarias con el objetivo principal de valorar la tasa de recurrencia precoz a los 12, 18 y 24 meses del CVNMI en pacientes de riesgo bajo e intermedio, comparando la instilación hipertérmica de MMC antes de la RTU con la instilación del mismo quimioterápico en normotermia después de la RTU (28).

Se han identificado otra serie de estudios (anexo C) que han sido excluidos por estar finalizados y/o evaluar otras técnicas de calentamiento para conseguir la hipertermia intravesical.

Tabla 6. Estudios en marcha sobre COMBAT BRS HIVEC® identificados a través de la casa comercial y registrados en EU Clinical Trials Register y en el Registro Español de Estudios Clínicos.

Estudio	Características
<p>España (28, 29) ID: EudraCT 2015-005151-27 Fase IV Unicéntrico nacional En curso: inclusión primer paciente 2016</p>	<p>Título: <i>Randomized prospective clinical trial to evaluate the rate of early recurrence in bladder cancer in non-muscle invasive between the chemohyperthermia (QH) with mitomycin-C prior to transurethral resection of bladder in ambulatory surgery program and post resection treatment with mitomycin C in normothermia.</i></p> <p>Objetivo: evaluar la tasa de recurrencia del CVNMI a los 12, 18 y 24 meses post instilación de MMC usando hipertermia pre resección uretral o normotermia post resección uretral.</p> <p>Diseño: ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, de etiqueta abierta, de dos brazos.</p> <p>N reclutados: 183; adultos (≥18 años) con CVNMI candidatos a RTU sin hospitalización, tumor vesical <3 cm, múltiples tumores vesicales <3 cm cada uno (<8 cm en total), riesgo bajo o intermedio.</p> <p>Intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brazo I (experimental): 40 mg de MMC intravesical con hipertermia HIVEC COMBAT BRS®. - Brazo II (control): 40 mg de MMC intravesical instilada en normotermia y post-RTU. <p>Resultados principales: recidiva tumoral post-RTU.</p> <p>Resultados secundarios: eventos adversos, factores predictores de respuesta al tratamiento y hospitalización, calidad de vida y salud sexual.</p> <p>Sponsor: Hospital Universitario de Canarias.</p>

Abreviaturas: ID: identificador; HIVEC: quimioterapia intravesical hipertérmica; CVNMI: cáncer de vejiga no-músculo-invasivo; RTU: resección transuretral del tumor vesical; MMC: mitomicina C.

Fuente: elaboración propia.

5 DISCUSIÓN

5.1 Discusión del método

5.1.1 *Discusión de la búsqueda y de los criterios de selección*

La estrategia de búsqueda bibliográfica se diseñó teniendo en cuenta un informe de evaluación de tecnologías sanitarias previo sobre la efectividad de la intervención evaluada (30). Se utilizaron términos libres, localizados en el título y resumen, y descriptores con el fin de no perder ningún artículo relevante. Atendiendo al objetivo de este trabajo, se limitaron los resultados a guías de práctica clínica y no se aplicaron límites temporales ni de idioma en la búsqueda bibliográfica (aunque sí se emplearon después criterios de inclusión relacionados con la fecha de publicación de las guías y el idioma). También se interrogaron las principales bases de datos biomédicas y se realizó una búsqueda de literatura gris en los principales organismos productores de guías de práctica clínica, tal y como recomiendan los manuales metodológicos (31-33). Se realizó, además, la búsqueda de estudios en marcha en las principales bases de datos de ensayos en marcha (ClinicalTrials.gov, ICTRP, EU clinical trials register, REec), que se completó con información recuperada de la página web de la casa comercial sobre ensayos clínicos. Para asegurar la inclusión de todos los trabajos más recientes la búsqueda fue actualizada al finalizar el informe.

En cuanto a los criterios de selección, se emplearon los criterios habituales en este tipo de trabajos, principalmente relacionados con el tipo de documento (GPC) y criterios de vigencia (guías publicadas a partir del 2017), y los resultados de la búsqueda fueron cribados por pares.

Por todos estos motivos la búsqueda bibliográfica y los criterios de selección garantiza la exhaustividad para la identificación de GPC y estudios en marcha y, por lo tanto, no supondrían una limitación para conseguir el objetivo de este trabajo.

5.1.2 *Discusión de las limitaciones metodológicas*

Respecto a los métodos empleados para extraer la información, evaluar la calidad de las GPC y sintetizar la información, se han seguido los estándares metodológicos para este tipo de trabajos en cuanto a las herramientas de evaluación de la calidad empleadas y a la realización del proceso de evaluación de la calidad y síntesis por pares.

5.2 Discusión de los resultados

El objetivo de esta consulta técnica ha sido revisar las guías de práctica clínica sobre el manejo del cáncer de vejiga no músculo invasivo con el fin de valorar la consideración o recomendación del uso de la quimiohipertermia intravesical conductiva o por recirculación.

Entre las GPC identificadas, se han seleccionado 3 guías que cumplen con los criterios de inclusión establecidos y que han sido publicadas por las principales organizaciones científicas de Urología en los últimos años: *European Association of Urology* (2022), *Canadian Urological Association* (2021) y *American Urological Association / Society of Urologic Oncology* (2020). La calidad metodológica de las guías, valorada mediante el instrumento AGREE-II, ha alcanzado puntuaciones del 78%, 57% y 85% respectivamente.

La administración de BCG continúa siendo el estándar de oro en el tratamiento de los pacientes con CVNMI, especialmente en el grupo de alto riesgo. Sin embargo, esta práctica presenta algunas dificultades. Las guías seleccionadas presentan como limitación a este manejo, aquellos pacientes con CVNMI de alto riesgo que no responden al tratamiento con BCG y que no son aptos para la cistectomía radical o no están dispuestos a someterse a esa cirugía. Además, los problemas de desabastecimiento de BCG obligan a priorizar a pacientes

o a reducir la dosis del inmunoterápico, provocando mayores tasas de recurrencia y progresión de la enfermedad (17, 34). A esto se suman los pacientes que presentan contraindicaciones claras para la administración de BCG comentadas anteriormente así como las situaciones concretas en las que la instilación del mismo se debe interrumpir tras el inicio del tratamiento: por ejemplo si aparece fiebre alta persistente ($>38.5^{\circ}\text{C}$ durante más de 48 horas) (5).

En el contexto de esta situación, las GPC reflejan la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para el manejo de este grupo de pacientes. En el caso concreto de la Guía Europea, se indican opciones que permitan mejorar la eficacia de la quimioterapia intravesical, entre las que se incluye la quimioterapia intravesical asistida por dispositivos. En este grupo se distingue la hipertermia inducida por microondas y la quimioterapia intravesical hipertérmica. Respecto a la primera técnica para conseguir hipertermia, se hace referencia a dos estudios con datos interesantes del sistema Synergo[®] empleado en pacientes de riesgo intermedio y alto. Por otro lado, sobre la quimioterapia intravesical hipertérmica, sólo se relata la falta de datos sobre la eficacia de las diferentes tecnologías que aumentan la temperatura de la MMC instilada. En base a esta información, la Guía Europea no emite ninguna recomendación sobre la quimiohipertermia intravesical conductiva, objeto de esta consulta. Por lo tanto, para el manejo de los pacientes de alto riesgo que no responden al tratamiento con el BCG y que no son candidatos a la cistectomía radical, la guía emite una recomendación débil para el uso de estrategias de preservación de la vejiga. Entre ellas se encuentra la quimioterapia intravesical, la quimioterapia con hipertermia inducida por microondas, la administración electromotriz de quimioterapia o la inmunoterapia intravesical o sistémica. La guía indica que, preferiblemente, esto se pondría en práctica en el marco de ensayos clínicos (5).

La Guía Canadiense referencia sólo la quimiohipertermia inducida por microondas para este tipo de pacientes (alto riesgo), y concluye que son necesarios más estudios que evalúen el papel de la quimiohipertermia en este grupo, por lo que sólo se ofrecerá en el marco de un ensayo clínico. También con una fuerza de recomendación débil, la guía indica la posibilidad de considerar alternativas, sin hacer mención en este apartado a ningún tipo de quimiohipertermia (10).

Finalmente, la Guía Americana actualizada en 2020, indicaba la necesidad de buscar un manejo óptimo para estos pacientes con CVNMI de alto riesgo recurrente después de ciclos de inducción con BCG y que no desean someterse a la cistectomía radical o no son aptos para ella. Sin una fuerza de recomendación clara, la opinión experta del Panel respalda la recomendación de incluir a los pacientes en ensayos clínicos ya que hasta el momento, los estudios son limitados y teniendo en cuenta sólo la quimiohipertermia inducida por microondas (14).

La información recopilada de las guías incluidas en esta revisión indica que es necesario más investigación sobre la quimiohipertermia antes de poder incluirla en sus recomendaciones. Para complementar la información de las guías, se ha llevado a cabo una búsqueda de ensayos clínicos en marcha sobre la quimiohipertermia conductiva, objeto de este informe. Sólo se ha identificado un ensayo en marcha que evalúa el dispositivo de interés para esta consulta técnica: quimiohipertermia intravesical conductiva con HIVEC COMBAT BRS[®]. No obstante, la información que se ha podido extraer de este estudio es que lleva en fase de reclutamiento desde el año 2016 y los pacientes diana son los afectados de CVNMI de riesgo bajo e intermedio, mientras que las guías sitúan esta posibilidad terapéutica en el grupo de pacientes de alto riesgo. Además, en dicho estudio se pretende evaluar la tasa de recurrencia cuando se emplea MMC con hipertermia antes de realizar la RTU respecto a la instilación de MMC normotérmica después de la RTU (28).

La incorporación de la quimiohipertermia conductiva es un tema de interés desde hace varios años. Existe un informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) previo de esta agencia de 2009 y uno de la Oficina de ETS del Principado de Asturias en 2019 (30, 35). La falta de

resultados sobre la efectividad de esta técnica no permite emitir una recomendación de incorporación de la quimiohipertermia intravesical conductiva o ninguna otra técnica de hipertermia. Es necesario limitar el empleo de estas técnicas al ámbito de la investigación y que los pacientes que las reciban estén incluidos en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Estos ensayos deben especificar claramente el grupo de pacientes que incluyen, la temperatura objetivo, la dosis del quimioterápico, el número de instilaciones o el programa de mantenimiento, de forma que se puedan sintetizar los datos recopilados en los distintos estudios publicados (7, 19).

6 CONCLUSIONES

- La existencia de pacientes refractarios al tratamiento con el Bacilo de Calmette-Guérin y el desabastecimiento de este, suponen un desafío clínico para el manejo de los pacientes con CVNMI especialmente de alto riesgo de recurrencia y progresión. Por ello, en los últimos años ha surgido la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas. Entre ellas se ha propuesto el aumento de la eficacia de la MMC gracias a la hipertermia inducida por dispositivos. Existen distintas técnicas que permiten conseguir el aumento de la temperatura del quimioterápico, siendo ejemplo de ello la quimiohipertermia intravesical conductiva o por recirculación mediante el sistema HIVEC COMBAT BRS®.
- Actualmente, ninguna Guía de Práctica Clínica recomienda el uso de la quimiohipertermia más allá del ámbito de la investigación y señalan la necesidad de desarrollar más ensayos clínicos que evalúen su seguridad y eficacia.
- De cara a la investigación futura, es necesario mejorar las limitaciones de los escasos ensayos clínicos llevados a cabo hasta el momento, como son establecer el protocolo de tratamiento, comparar los diferentes dispositivos de hipertermia frente al tratamiento estándar y entre sí y categorizar adecuadamente a los pacientes que se incluyen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Antolín A. Nuevos quimioterápicos endovesicales y vehículos de aplicación: EMDA, SYNERGO, HIVEC y UNITHERMIA. Arch Esp Urol. 2020;73(10):934-44. PubMed PMID: 33269712.
2. Coenen J, van Valenberg FJP, Arends TJH, Witjes JA. Chemohyperthermia using MMC in non-muscle-invasive bladder cancer: Current status and future perspectives. Arch Esp Urol. 2018;71(4):400-8. PubMed PMID: 29745929.
3. Society AC. Key Statistics for bladder cancer [Internet]. [consultado 12 July 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html>
4. Diario de Sevilla. Salud y bienestar: 20.000 nuevos casos de cáncer de vejiga cada año en España [Internet]. 2021 [consultado 12 jul 2022]. Disponible en: https://www.diariodesevilla.es/salud/enfermedades/nuevos-casos-cancer-vejiga-Espana_0_1574842793.html
5. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. European Association of Urology; 2022 [consultado 30 nov 2022]. Disponible en: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2022.pdf>
6. Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):Cd011935. PubMed PMID: 31912907.
7. Sousa A, Piñeiro I, Aparici V, Neira P, Monserrat V, Uribarri C. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento mediante quimiohipertermia neoadyuvante en el cáncer vesical no músculo invasivo. Arch Esp Urol. 2015;68(5):482-92. PubMed PMID: 26102052.
8. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(3):329-54. PubMed PMID: 32135513.
9. Cancer.net [Internet]. Alexandria, VA: ASCO; 2021 [consultado 08 sept 2022]. Bladder Cancer: Symptoms and Signs. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/symptoms-and-signs>
10. Bhindi B, Kool R, Kulkarni GS, Siemens DR, Aprikian AG, Breau RH, et al. Canadian Urological Association guideline on the management of non-muscle-invasive bladder cancer - Full-text. Can Urol Assoc J. 2021;15(8):E424-e60. PubMed PMID: 33938798.
11. Cancer.net [Internet]. Alexandria, VA: ASCO; 2021 [consultado 08 sept 2022]. Bladder cancer: stages and grades. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/stages-and-grades>
12. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Burger M, Compérat E, et al. Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol Focus. 2020;6(3):479-89. PubMed PMID: 30470647.
13. Zargar H, Aning J, Ischia J, So A, Black P. Optimizing intravesical mitomycin C therapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol. 2014;11(4):220-30. PubMed PMID: 24619373.
14. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline 2016 [consultado 10 sept 2022]. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline>

15. Álvarez-Maestro M, Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Faba O, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Gómez JM. Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo. *Actas Urológicas Españolas*. 2020;93-102.
16. Piñeiro Díaz I, Sousa Escandón MA, Díaz del Castillo M, Vázquez López MC, Martínez Albalat S. Experiencia de Enfermería Urológica en el paciente TVNMI tratado con quimio-hipertermia. *Enfuro*. 2014;(126):13-6.
17. Shore ND, Palou Redorta J, Robert G, Hutson TE, Cesari R, Hariharan S, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: An overview of potential new treatment options. *Urol Oncol*. 2021;39(10):642-63. PubMed PMID: 34167873.
18. Longo TA, Gopalakrishna A, Tsivian M, Van Noord M, Rasch CR, Inman BA, et al. A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(4):381-9. PubMed PMID: 27134130.
19. Liem EIML, Crezee H, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Chemohyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer: An overview of the literature and recommendations. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(4):363-73.
20. Combat Medical Group. Combat BRS Technical Information [Internet]. [consultado 08 jun 2022]. Disponible en: <https://combatcancer.com/products/brs-hivec-bladder-cancer>
21. Guerrero-Ramos F, Castellano-Gauna D, García-Rojo E, Duarte-Ojeda José M, de la Rosa-Kehrmann F, Villacampa-Aubá F. HIVEC con mitomicina C. Actualización y resultados en pacientes de alto riesgo. *Archivos Españoles de Urología*. 2018;71(4):417-25.
22. Combat Medical Group. Combat Cáncer de vejiga con hipertermia 2021 [consultado 30 nov 2022]. Disponible en: https://combatcancer.com/wp-content/uploads/2021/05/HIV049-02ES1020_New-6pp-Brochure_Spanish_Digital_B.pdf
23. Combat Medical Group. Guía del Paciente. Tratamiento con HIVEC 2021 [consultado 30 nov 2022]. Disponible en: <https://combatcancer.com/wp-content/uploads/2021/04/Patient-Leaflet-Spanish.pdf>
24. Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic IntraVESical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(4):374-80. PubMed PMID: 26915466.
25. Consorcio AGREE. Instrumento Agree II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [Internet]. Agreee Research Trust; 2009 [consultado 07 sept 2022]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf
26. Arends TJ, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2014;192(3):708-13. PubMed PMID: 24704017.
27. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2016;69(6):1046-52. PubMed PMID: 26803476.
28. REec. Registro Español de Estudios Clínicos [Base de datos en línea]. Canarias: Agencia Española del Medicamento; 2015. [actualizado 18 sep 2019; consultado 04 oct 2022] Ensayo clínico de quimio-hipertermia (QH) con Mitomicina-C previo a la resección transuretral de vejiga frente a Mitomicina post resección en normotermia. Relación con la tasa de recurrencia precoz en el Cáncer de vejiga no músculo invasivo. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/estudio/2015-005151-27>
29. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2016. [actualizado Randomized prospective clinical trial to evaluate the rate of early recurrence in bladder cancer in non-muscle invasive between the chemohyperthermia (QH) with mitomycin-C prior to transurethral resection of bladder in ambulatory surgery program

and post resection treatment with mitomycin C in normothermia. Disponible en:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005151-27/ES/>

30. Atienza Merino G, Ferreiro Cadahía MI. Quimioterapia intravesical con mitomicina C e hipertermia adyuvante con calor conductivo en el carcinoma de vejiga no músculo-invasivo [Documento interno]. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Avalia-t, 2009.

31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.

32. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Searching for and selecting studies. 2021. En: Higgins J, Thomas J (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Monografía en internet]. Cochrane; 2021. [consultado 04 nov 2021]. Disponible en:
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>

33. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA, 2019. Disponible en:
<https://eunethta.eu/process-of-information-retrieval-for-systematic-reviews-and-health-technology-assessments-on-clinical-effectiveness/>

34. de Jong JJ, Hendricksen K, Rosier M, Mostafid H, Boormans JL. Hyperthermic Intravesical Chemotherapy for BCG Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. *Bladder Cancer*. 2018;4(4):395-401. PubMed PMID: 30417050.

35. Canclini EM. Efectividad del Hyperthermic Intravesical Chemotherapy (HIVECTM) para los Tumores de Vejiga no Músculo Invasivos. Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias, OETSPA, 2019.

ANEXOS

ANEXO A. Estrategia de búsqueda

Recursos especializados en guías de práctica clínica

G-I-N

	Términos de búsqueda	Nº de items
#1	Bladder cancer	7
#2	bladder neoplasms	8

NICE

	Términos de búsqueda	Nº de items
1	Bladder cancer (Guidance)	67
2	bladder neoplasms (Guidance)	1

SIGN

	Términos de búsqueda	Nº de items
1	bladder cancer	0
2	bladder neoplasms	2

CPG infoBase

	Términos de búsqueda	Nº de items
#1	Bladder cancer	8

Bases de datos bibliográficas biomédicas

Medline (PubMed)

	Términos de búsqueda	Nº de items
#1	(ametycine OR ametycine OR ametycine OR "Mitocin C" OR "Mitocyn C" OR "Mitomycine C" OR mitozytrex OR Mmc OR mutamycin OR "Mytomicin C" OR "Mytomycin C" OR "Nsc 26980" OR "Nsc26980") AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR ((cancer OR neoplas* OR tumor OR tumour) AND bladder)) Filters applied: Guideline, Practice Guideline	10
#2	("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR ((cancer OR neoplas* OR tumor OR tumour) AND bladder)) Filters applied: Guideline, Practice Guideline	172
#3	#1 OR #2	182

EMBASE (Ovid)

Embase <1974 to 2022 May 11>		
	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	bladder cancer/	54493
2	((cancer or neoplas* or tumor or tumour) and bladder).af.	150148
3	1 or 2	150148
4	(ametycine or ametycine or ametycine or "Mitocin C" or "Mitocyn C" or "Mitomycine C" or mitozytrex or Mmc or mutamycin or "Mytomycin C" or "Mytomycin C" or "Nsc 26980" or "Nsc26980").af.	21842
5	3 and 4	879
6	practice guideline/	496528
7	5 and 6	68

Bases de datos de ensayos en marcha

ClinicalTrials.gov

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	AREA[ConditionSearch] Bladder Cancer AND AREA[InterventionSearch] mitomycin C	65
2	AREA[ConditionSearch] Bladder Cancer AND AREA[InterventionSearch] hivec	2
3	AREA[ConditionSearch] Bladder Cancer AND AREA[InterventionSearch] combat	0

ICTRP (OMS):

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	cancer AND combat	0
2	cancer AND hivec	0
3	cancer AND "mitomycin C"	36

European Clinical Trials Registry

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	cancer AND combat	5
2	cancer AND hivec	3
3	cancer AND "mitomycin C"	30

Registro Español de Estudios Clínicos (REec)

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	cancer hivec	1
2	cancer combat	0
3	cancer mitomicina	3

ANEXO B. Principales características de las Guías de Práctica Clínica incluidas

Población objetivo/principales usuarios	Intervenciones consideradas	Principales variables de resultado	Búsqueda bibliográfica, selección y síntesis	Evaluación de la calidad de la evidencia	Elaboración de las recomendaciones	Revisión externa
EAU Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS) (2022)						
Profesionales sanitarios implicados en el manejo clínico de pacientes con cáncer de vejiga no-músculo-invasivo (TaT1 y CIS).	-Estratificación de pacientes en grupos de riesgo. -Inmunoterapia / quimioterapia como tratamiento adyuvante.	Predicción de la recurrencia y progresión de la enfermedad.	Para la actualización de 2022 se evaluó evidencia nueva y relevante a través de una evaluación estructurada de la literatura. Se consultaron bases de datos como Pubmed, Ovid, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Sólo se incluyeron artículos publicados en inglés y dirigidos a adultos, entre el 29 de mayo de 2020 y el 3 de junio de 2021. Se excluyeron estudios de investigación	Las referencias utilizadas en los capítulos 3 a 6 se evaluaron de acuerdo con el nivel de evidencia según el <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence</i> (2009). Para los capítulos 7 y 8 se empleó un Sistema modificado a partir de los niveles de evidencia del CEBM (2009).	El Panel de la EAU está formado por un grupo internacional multidisciplinar de médicos, urólogos, un patólogo y un estadístico. Para cada recomendación, se empleó un formulario de calificación de fuerza de la recomendación basada en una metodología GRADE modificada. La fuerza de cada recomendación está representada por las palabras "fuerte" o "débil". La fuerza de cada recomendación está determinada por el equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables de las estrategias de tratamiento alternativas, la calidad de la evidencia (incluida la certeza de las estimaciones) y la naturaleza y variabilidad de los valores y preferencias del paciente.	Revisión por pares.

Población objetivo/principales usuarios	Intervenciones consideradas	Principales variables de resultado	Búsqueda bibliográfica, selección y síntesis	Evaluación de la calidad de la evidencia	Elaboración de las recomendaciones	Revisión externa
			básica, series de casos, informes y editoriales.			
Canadian Urological Association guideline on the management of non-muscle-invasive bladder cancer (2021)						
Profesionales sanitarios implicados en el manejo de pacientes con cáncer de vejiga no-músculo-invasivo.	<ul style="list-style-type: none"> -Establecer los factores pronósticos de recurrencia y progresión de la enfermedad. -Estratificación del riesgo. -Resección transuretral del tumor vesical. -Terapia intravesical como tratamiento de inducción o adyuvante. -Seguimiento de los pacientes. 	Tasa de recurrencia y progresión de la enfermedad.	<p>Revisión bibliográfica no sistemática en Medline y Pubmed, utilizando palabras claves y términos MESH.</p> <p>Se agregó literatura reciente desde el 14 de octubre de 2015 hasta el 13 de febrero de 2021.</p>	A las declaraciones respecto a las intervenciones y el pronóstico, se le asignó un nivel de evidencia basado en una versión modificada de la clasificación del <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence</i> (2009).	<p>Las recomendaciones se clasificaron como "fuerte" o "débil" utilizando un enfoque GRADE modificado.</p> <p>La fuerza de cada recomendación se juzgó en función de la calidad de la evidencia, la magnitud estimada, la precisión y la consistencia del efecto, el equilibrio entre los posibles beneficios y daños, el uso de recursos, los juicios de valor y las preferencias de los pacientes.</p> <p>Para la comparación se emplearon otras guías de cáncer de vejiga no músculo invasivo, como la guía de la Asociación Europea de Urología (EAU), la Asociación Americana de Urología (UAU), el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN).</p>	No específica.

Población objetivo/principales usuarios	Intervenciones consideradas	Principales variables de resultado	Búsqueda bibliográfica, selección y síntesis	Evaluación de la calidad de la evidencia	Elaboración de las recomendaciones	Revisión externa
AUA/SUO Guideline: Diagnosis and Treatment of non-muscle invasive bladder cancer (2020)						
<p>La guía proporciona a los profesionales sanitarios un marco clínico estratificado por riesgo para el manejo del cáncer de vejiga no músculo invasivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Estratificación del riesgo. -Resección transuretral del tumor. -Terapia intravesical de inducción o mantenimiento. -Vigilancia y seguimiento de pacientes ajustadas al riesgo. 	<p>Tasas de recurrencia y progresión a cáncer de vejiga músculo-invasivo.</p>	<p>Revisión sistemática en Ovid MEDLINE (enero de 1990 a octubre de 2014), Registro</p> <p>Cochrane Central de Ensayos Controlados (hasta septiembre de 2014), Evaluación de Tecnologías de la Salud (hasta el tercer trimestre de 2014) y Base de datos de resúmenes de revisiones de efectos (hasta el tercer trimestre de 2014), para capturar tanto la literatura publicada como la gris.</p> <p>Esta guía de 2020 se ha actualizado revisando la literatura recién publicada, buscando en Ovid</p>	<p>La AUA clasifica la fuerza de la evidencia como:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grado A: ECAs bien realizados y altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente sólidos con hallazgos consistentes. -Grado B: ECA con algunas debilidades de procedimiento o generalización o estudios observacionales moderadamente sólidos con hallazgos consistentes. -Grado C: ECA con deficiencias graves de procedimiento o capacidad de generalización o tamaños de muestra extremadamente pequeños o estudios observacionales que son inconsistentes, tienen tamaños de muestra pequeños o tienen otros problemas que potencialmente confunden la interpretación de los datos. <p>En base a esto, el Panel emplea el Grado A cuando tiene un nivel alto de certeza, y el Grado B y C cuando el nivel de certeza es moderado o bajo, respectivamente.</p>	<p>Las recomendaciones se clasifican como "fuerte" (beneficio neto o daño sustancial), "moderada" (beneficio neto o daño moderado) o "condicional" (sin beneficio o daño neto aparente).</p>	<p>Revisión por pares.</p>

Población objetivo/principales usuarios	Intervenciones consideradas	Principales variables de resultado	Búsqueda bibliográfica, selección y síntesis	Evaluación de la calidad de la evidencia	Elaboración de las recomendaciones	Revisión externa
			MEDLINE desde el 1 de junio de 2015 hasta el 22 de noviembre de 2019.			

ANEXO C. Artículos excluidos

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2022;33(3):244-58. PubMed PMID: 34861372.	No menciona la quimioterapia intravesical hipertérmica.
Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, et al. Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 update by the Japanese Urological Association: Summary of the revision. <i>Int J Urol</i> . 2020;27(9):702-9. PubMed PMID: 32564429.	No menciona la quimioterapia intravesical hipertérmica.
Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2020;18(3):329-54. PubMed PMID: 32135513.	No menciona la quimioterapia intravesical hipertérmica.
National Institute for Health and Care Excellence. Bladder cancer: diagnosis and management. London: NICE; 2015. [actualizado ene 2022; consultado 15 jun 2022]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng2 .	No menciona la quimioterapia intravesical hipertérmica.
Matulay JT, Soloway M, Witjes JA, Buckley R, Persad R, Lamm DL, et al. Risk-adapted management of low-grade bladder tumours: recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCG). <i>BJU Int</i> . 2020;125(4):497-505. PubMed PMID: 31950596.	No es una GPC.
Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. <i>Eur Urol</i> . 2020;77(2):223-50. PubMed PMID: 31753752.	No menciona la quimioterapia intravesical hipertérmica.
ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2021. Use of Immediate Hyperthermic Intravesical Chemotherapy Following TURBT. Disponible en: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689478 .	Estudio piloto prospectivo finalizado en 2021 sobre HIVEC con el sistema COMBAT BRS®.

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
<p>ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2015. Intravesical Thermochemotherapy With Mitomycin-c. Disponible en: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694535.</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2017 sobre la quimiohipertermia intravesical por recirculación mediante un dispositivo distinto a COMBAT BRS®: Unithermia®.</p>
<p>ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2013. Hyperthermia Treatment in Conjunction With Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy (BCG) for Superficial Bladder Cancer. Disponible en: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384891.</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2013 sobre la quimiohipertermia intravesical inducida por radiofrecuencia con el dispositivo Synergo®.</p>
<p>ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2013. Hyperthermia and Mitomycin C, Bacillus Calmette-Guerin, or Standard Therapy as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Bladder Cancer. Disponible en: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094964</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2013 sobre la quimiohipertermia intravesical inducida por radiofrecuencia con el dispositivo Synergo®.</p>
<p>ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2011. Mitomycin C With Hyperthermia and Intravesical Mitomycin C to Treat Recurrent Bladder Cancer. Disponible en: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734994.</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2011 sobre quimiohipertermia externa loco-regional mediante el dispositivo BSD-2000®.</p>
<p>REec. Registro Español de Estudios Clínicos [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2016. [actualizado 06 may 2021; consultado 04 oct 2022] HIVEC HR: uso de la quimiohipertermia con mitomicina intravesical (HIVEC) como tratamiento del paciente con tumor vesícula no músculo infiltrante de riesgo alto (HR). Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/estudio/2016-001186-85.</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2020 sobre HIVEC COMBAT BRS®.</p>
<p>REec. Registro Español de Estudios Clínicos [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2013. [actualizado 07 jun 2022; consultado 04 oct 2022] Efecto de la hipertermia en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga. Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/estudio/2013-002628-18</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2020 sobre HIVEC COMBAT BRS®.</p>

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
<p>REec. Registro Español de Estudios Clínicos [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2014. [actualizado 07 jun 2022; consultado 04 oct 2022] Quimio-resección comparado con tratamiento estándar para TVNMI. Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/estudio/2014-005001-20.</p>	<p>Ensayo clínico finalizado en 2021 sobre HIVEC COMBAT BRS®.</p>
<p>REec. Registro Español de Estudios Clínicos [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2016. [actualizado 05 dic 2018; consultado 04 oct 2022] Un estudio en pacientes con cáncer de vejiga muscular no invasivo (CIS con o sin tumores papilares) que no están limpios 6 meses después de la terapia con BCG y luego iniciaron el estudio por radiofrecuencia con una técnica combinada con hipertermia y el fármaco de quimioterapia Mitomicina C. Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/estudio/2016-000049-30</p>	<p>Ensayo clínico finalizado de forma prematura en 2018 sobre quimiohipertermia intravesical inducida por radiofrecuencia con el dispositivo Synergo®.</p>
<p>REec. Registro Español de Estudios Clínicos [Base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2020. [actualizado 28 ago 2020; consultado 04 oct 2022] Gemcitabina y epirubicina con hipertermia (HIVEC) para el tratamiento del cancer vesical superficial recurrente: evaluación de seguridad, eficacia, farmacínética y respuesta inmune. Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/estudio/2020-002478-28.</p>	<p>Ensayo clínico autorizado en 2020 y no iniciado sobre HIVEC con quimioterápicos distintos a la Mitomicina C: Gemcitabina y Epirubicina.</p>
<p>ISRCTN registry [Base de datos en línea]. London: Centre for Experimental Cancer Medicine; 2020. [actualizado 24 ago 2022; consultado 04 oct 2022] A Phase II, Open Label, Multicenter Randomised Controlled Trial Comparing Hyperthermia Plus Mitomycin To Mitomycin Alone, In Patients with Intermediate Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Disponible en: https://www.isrctn.com/ISRCTN23639415.</p>	<p>Ensayo clínico finalizado sobre HIVEC COMBAT BRS®. No consta la fecha de finalización, pero la fase de reclutamiento ha finalizado en 2017 y el artículo de los resultados ha sido publicado en agosto de 2022.</p>

Axencia de Coñecemento en Saúde	
Avalia-t	46
Análise e estudos	E

Quimiohipertermia intravesical conductiva con Mitomicina en el cáncer de vejiga no músculo invasivo

