



ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS

www.elsevier.es/actasuro



Revisión

La integración de la cirugía y el tratamiento quimioterápico en el cáncer de vejiga infiltrante

Rafael Sánchez-Salas^a, Gemma I. Duque Ruiz^b, John Watson^a, Eugenio Rocha^a, Eric Barret^a, Xavier Cathelineau^a, Francois Rozet^a, Marc Galiano^a y Guy Vallancien^{a,*}

^aDepartamento de Urología, Institut Montsouris, Université Paris Descartes, París, Francia

^bServicio de Urología, Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2009

Aceptado el 14 de septiembre de 2009

Palabras clave:

Cáncer de vejiga infiltrante
Quimioterapia perioperatoria
Cistectomía radical

R E S U M E N

Introducción: El tratamiento del cáncer vesical de células transicionales con invasión muscular sigue siendo difícil, debido a los múltiples patrones de comportamiento biológico que muestra esta enfermedad. Hay controversia en cuanto a la aplicación de tratamiento sistémico en el carcinoma vesical infiltrante y el momento ideal de la indicación de la quimioterapia perioperatoria. Se presenta una visión general de la terapia sistémica en cáncer vesical infiltrante.

Material y métodos: Realizamos una búsqueda informática en PubMed limitando la información a los últimos 5 años y seleccionamos artículos en inglés y en español referentes a "chemotherapy in bladder cancer". Se seleccionaron estudios aleatorizados, metaanálisis y ensayos clínicos.

Resultados: Obtuvimos 241 artículos. Un total de 31 artículos fueron referentes a quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en el carcinoma vesical infiltrante. Agrupamos los artículos en tres grupos según su referencia a neoadyuvancia, adyuvancia o neoadyuvancia y adyuvancia de forma conjunta. Dicha información se encuentra reflejada en las tablas anexas al manuscrito.

Conclusiones: El abordaje multidisciplinario en el tratamiento del carcinoma vesical infiltrante es indispensable para garantizar un adecuado control oncológico. La evaluación detallada y la selección adecuada del paciente son la herramienta fundamental para determinar el mejor momento para indicar la quimioterapia.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guy.vallancien@imm.fr (G. Vallancien).

Comprehensive surgical and chemotherapy treatment for invasive bladder cancer

A B S T R A C T

Keywords:

Invasive bladder cancer
 Perioperative chemotherapy
 Radical cystectomy

Introduction: Treating patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder remains difficult due to the multiple biological behaviour patterns found in this disease. There is still controversy regarding the use of systemic treatment in invasive bladder carcinoma and the ideal moment for launching perioperative chemotherapy. We present an overview of current trends for systemic treatment of invasive bladder carcinoma.

Material and methods: Using MEDLINE, we reviewed relevant English and Spanish language literature published during the last five years, with "chemotherapy in bladder cancer" as keywords. We selected randomized trials, meta-analyses and clinical trials.

Results: We obtained a total of 241 articles. Thirty-one of them referred to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. We classified the articles in three different groups neoadjuvant, adjuvant and neoadjuvant plus chemotherapy. All of that information is displayed in the tables within the text.

Conclusions: A multidisciplinary approach to the treatment of invasive bladder cancer is essential to guarantee adequate oncological control. A detailed evaluation and proper selection of each patient is fundamental in determining the best moment to start chemotherapy.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento estándar para el carcinoma infiltrante de vejiga es la cistectomía radical con linfadenectomía pelviana bilateral. Hoy en día están bien establecidos los objetivos y resultados esperados del procedimiento quirúrgico:

1. Resección completa de la vejiga, incluso en los tumores localmente avanzados.
2. Mínimo sangrado intraoperatorio con control vascular temprano de los pedículos vesicales.
3. Linfadenectomía pelviana extendida.
4. Prevención de la diseminación de las células tumorales.

En relación con los resultados, la mortalidad que conlleva el procedimiento no debe ser mayor del 2-4%, los márgenes quirúrgicos positivos generales deben ser inferiores al 10% y el número de ganglios obtenidos en la linfadenectomía debe estar entre 10 y 14^{1,2}. De la misma forma, la realización de neovejigas del tipo ortotópico se ha convertido en el estándar de reconstrucción que ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes³.

A pesar de la realización de cirugía radical con intención curativa, aproximadamente el 50% de los pacientes con carcinoma vesical infiltrante de células transicionales desarrollan metástasis a distancia que producen la muerte⁴. Del mismo modo, en el 20-30% de los pacientes diagnosticados de carcinoma vesical infiltrante el cuadro de inicio es una enfermedad localmente avanzada y la tasa de recurrencia en este grupo de pacientes es del 50% tras el tratamiento⁵. Por lo tanto, definir la terapia adecuada para cada paciente con cáncer vesical de células transicionales sigue siendo difícil

debido a los múltiples patrones de comportamiento biológico que muestra esta enfermedad y se hace necesario entender que la terapia sistémica, con la cirugía como componente esencial, podría ofrecer resultados más seguros en términos oncológicos. El tratamiento consistiría en aplicar quimioterapia neoadyuvante para aumentar la supervivencia general ya que erradica las micrometástasis que, tras la cirugía, condicionan la supervivencia del paciente. Las micrometástasis son más sensibles a la quimioterapia debido a la poca cantidad de células tumorales que están más a menudo en fase de crecimiento celular y todavía no han adquirido los mecanismos de resistencia a la quimioterapia. Las posibilidades de esterilización son mucho mayores que en la fase metastásica.

En cuanto al tratamiento adyuvante todavía hay cierta controversia en cuanto a su aplicación. Hay grupos que no obtuvieron efectos en cuanto a supervivencia general específica para el cáncer tras la aplicación de quimioterapia adyuvante en estadios patológicos pT3/T4 y/o pN1-N3, aun así son necesarios estudios más a largo plazo y aleatorizados que apoyen o no la aplicación de quimioterapia adyuvante⁶. Igualmente, se exponen en el apartado de terapia adyuvante otros grupos con resultados dispares al previo junto con sus consideraciones.

El motivo de esta revisión es reseñar la abundante información actualmente publicada en revistas de difusión científica sobre la controversia de los grupos en cuanto a la aplicación de terapia sistémica en el carcinoma infiltrante de vejiga.

Se añaden en cada apartado las indicaciones actuales de las Guías Europeas de Urología (EAU) y de las Guías Clínicas de Oncología de la National Comprehensive Cancer Network^{#R} (NCCN) en sus versiones más actualizadas.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer vesical infiltrante

El cáncer de vejiga es quimiosensible y el 50-70% de los pacientes con metástasis responden al uso de esquemas que incluyen cisplatino. Un metaanálisis con cerca de 3.000 pacientes incluidos en estudios con quimioterapia neoadyuvante demuestra un beneficio estadísticamente superior, en cuanto a supervivencia general, para los pacientes tratados con combinaciones de agentes quimioterápicos que incluyan cisplatino que para los que únicamente se sometieron a cirugía radical⁷. Actualmente, el régimen de neoadyuvancia que ha aportado más éxitos en las series publicadas es MVAC (metotrexato, vinblastina, doxirubicina y cisplatino)⁸. Grossman et al⁹ utilizaron el esquema MVAC y publicaron un estudio avalado por el Southwest Oncology Group (SWOG) para la utilización de este tratamiento. Se aleatorizó a los pacientes diagnosticados de carcinoma vesical en estadios T2-T4a en dos brazos para el estudio. En un primer brazo, se sometieron a cirugía radical únicamente, y en el otro brazo, se añadieron 3 ciclos de MVAC seguidos de cistectomía. Este estudio aportó un mejor porcentaje de supervivencia general a los 5 años en pacientes tratados con régimen MVAC antes de la cirugía (57%), a diferencia de los que recibieron solamente cistectomía (43%). Se verificó que los pacientes que no presentaron enfermedad residual (*down-staging*) en el análisis patológico de la muestra tras la cirugía (pT0) tenían una mejora de la supervivencia general a los 5 años del 85%, con respecto a aquellos que sí se demostró enfermedad residual en la pieza. El brazo de MVAC antes de la cirugía aportó más casos de pT0 (el 38 frente al 15%; $p < 0,001$). Hay que tener en cuenta que la idea de la quimioterapia neoadyuvante no es lograr inicialmente el control local de la enfermedad, ya que éste es el objetivo de la cirugía, sino tratar las micrometástasis que condicionarán la posible recurrencia a largo plazo, permitir mejor resección del tumor con mayor garantía de obtener márgenes negativos si con la quimioterapia se logra disminuir la microvascularización y el tamaño del tumor.

Otros estudios con nivel de evidencia 1, realizados con quimioterapia neoadyuvante en cáncer vesical demuestran que hay beneficios en términos de supervivencia (5-10%) y que la posibilidad de tolerancia a la quimioterapia es aceptable para esta población de pacientes¹⁰⁻¹².

A pesar de los resultados alentadores de la terapia con MVAC antes de la cirugía, hay grupos que ofrecen cierta resistencia a utilizarla. Esto se debe principalmente a la toxicidad de los fármacos, la limitada reserva funcional renal de muchos pacientes diagnosticados de carcinoma vesical y la comorbilidad de estos pacientes. Por este motivo, estudios actuales publican la combinación de otros quimioterápicos en comparación con igual efecto y menores efectos secundarios que la combinación MVAC.

El grupo del Memorial-Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York publicó recientemente que la quimioterapia neoadyuvante que combina gemcitabina con cisplatino iguala la efectividad de la terapia MVAC en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y porcentaje de enfermedad residual, pero con menos efectos secundarios¹³.

Como el control local es de vital importancia para la evolución de la enfermedad, los pacientes deben ser tratados quirúrgicamente y, por lo tanto, deben estar en condiciones de afrontar el traumatismo quirúrgico, por lo tanto, es de vital importancia la selección de los pacientes que reciben neoadyuvancia. Se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con insuficiencia renal para sopesar los riesgos/beneficios y decidir en consecuencia.

Por lo tanto las recomendaciones de las guías de la EAU para la quimioterapia neoadyuvante debe consistir en una combinación de fármacos que incluya cisplatino, pero no se recomienda su administración en pacientes con escasa reserva renal y con un *performance status* (PS) ≥ 2 . Las guías clínicas de la NCCN recomiendan, igualmente, combinaciones que incluyan cisplatino para los estadios clínicos T2N0 (categoría 2B) y T3N0 (categoría 1). Particularmente obtendrán beneficios en cuanto a supervivencia los pacientes en estadios T3N0 con masa palpable o masa descrita en la tomografía computarizada (TC).

Quimioterapia adyuvante en cáncer vesical infiltrante

La quimioterapia adyuvante es una opción razonable para el tratamiento del cáncer de vejiga infiltrante, ya que el control local de la enfermedad es inmediato y podría minimizar el riesgo de metástasis. Además, la información ofrecida por la anatomía patológica de la pieza quirúrgica permitiría racionalizar la administración de quimioterapia. Logothethi et al¹⁴ publicaron inicialmente sus resultados de pacientes que, tras cistectomía, presentaron un estadio patológico pT3N1 y se les administró quimioterapia adyuvante consistente en ciclofosfamida, doxirubicina y cisplatino. Observaron un 87% de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años en comparación con el 37% de aquellos tratados únicamente con cistectomía. Sin embargo, en este estudio no aleatorizado, los grupos no son perfectamente comparables, la cantidad de pacientes es escasa y no se puede sacar ninguna conclusión definitiva. Otros estudios posteriores describieron igualmente resultados favorables en términos de supervivencia. Studer et al¹⁵ presentan una supervivencia libre de enfermedad del 50% con el uso de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino y Skinner et al¹⁶, una supervivencia libre de enfermedad del 70% a los 3 años. Un reciente metaanálisis sobre terapia adyuvante en cáncer de vejiga infiltrante presentó una mejora de los pacientes, en cuanto a supervivencia total, del 9% a los 3 años¹⁷, aunque hay que tener en cuenta que este metaanálisis únicamente incluye seis estudios que suman un total de 491 pacientes.

A pesar de los beneficios que puede aportar la quimioterapia adyuvante aplicada tras conocer el estadio patológico, sin retrasar la realización de la cistectomía en el caso de tratarse de pacientes con resistencia a ella, son escasos los estudios aleatorizados que se han publicado hasta hoy y con escaso número de pacientes. Por lo que su indicación se encuentra actualmente en continuo debate¹⁸.

Por estas razones las guías de la EAU aconsejan la utilización de quimioterapia adyuvante en el contexto de protocolos

Tabla 1 – Publicaciones referentes a quimioterapia neoadyuvante

Autor. Publicación	Comentario
Smith DC et al. J Urol 2008	Estudio clínico de fase II con paclitaxel, carboplatino y gemcitabina como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado. Respuestas completas en términos de pT0 y enfermedad resecable quirúrgicamente, fueron verificados en lesiones T2-T3 y T4-invasión ganglionar, respectivamente. La toxicidad de la combinación fue importante
Koga F et al. Urology 2008	Protocolo de radioquimioterapia (40 Gy en 4 semanas y dos ciclos de cisplatino) a bajas dosis seguida de cistectomía radical parcial o total en cáncer vesical invasor. El esquema estudiado fue verificado como efectivo con una baja toxicidad y resultados adecuados en términos de supervivencia
Koga F et al. BJU 2008	Comparación retrospectiva de radioquimioterapia (40 Gy en 4 semanas y dos ciclos de cisplatino) a bajas dosis seguida de cistectomía radical parcial o total en cáncer vesical invasor frente a cistectomía radical inmediata. Se evidencia una mejor sobrevida en los pacientes con la inducción de radioquimioterapia
Herchenhorn D et al. Int Braz J Urol 2007	Estudio clínico de fase II con gemcitabina y cisplatino en cáncer invasor vesical resecable. La combinación fue verificada como efectiva y bien tolerada. Los casos de toxicidad III-IV fueron raros
Herchenhorn D et al. Urol Oncol 2007	Análisis de la expresión de XAF1 y su correlación con características clínicas y patológicas de pacientes con cáncer de vejiga invasor tratado con neoadyuvancia (gemcitabina-cisplatino) y cirugía. Se presenta XAF1 como un posible factor predictivo y pronóstico en cáncer de vejiga
Takata et al. Cancer Sci 2007	Validación de un sistema predictivo del beneficio de adyuvancia en cáncer de vejiga infiltrante con esquema M-VAC. La validación realizada en 22 casos. El objetivo es lograr "particularizar" la terapia de estos tumores
Grossman HB et al. Oncol Rep 2006	Estudio prospectivo de biomarcadores tumorales en cáncer de vejiga en pacientes con enfermedad localmente avanzada tratados con neoadyuvancia. Ki67 se relacionó con mejor sobrevida sin progresión (significación mínima). La expresión de p53 se relaciona con peor sobrevida sin alteración de la sobrevida sin recurrencia
Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005	Metaanálisis de pacientes tratados con neoadyuvancia con esquemas basados en cisplatino. Se verifica un beneficio absoluto en la supervivencia del 5% a 5 años y una mejora de la sobrevida libre de enfermedad del 9% a 5 años
Takata R et al. Clin Cancer Res 2005	Estudio de análisis genético de pacientes con cáncer vesical, con el objetivo de identificar expresión de genes que permitan establecer un método predictivo de los pacientes que se pueden beneficiar de neoadyuvancia con el esquema MVAC
Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Lancet 2003	Metaanálisis de 2.688 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante basada en platino. Se muestra un beneficio absoluto de sobrevida del 5% a 4 años, con el 13% de reducción en el riesgo de muerte. El efecto fue observado independientemente del tipo de tratamiento local y de los subgrupos de pacientes. No se demostró beneficio del uso de cisplatino como agente único
Scher HI. J Urol 1995	Metaanálisis de pacientes con cáncer de vejiga invasor y tratamiento neoadyuvante. Se concluía que no había información suficiente para afirmar que la quimioterapia neoadyuvante mejoraba la sobrevida
Donat SM. Division of Urology, MSKCC New York. NCCN 2009	Revisión de la serie de MSKCC en cuanto a administración de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en cáncer vesical infiltrante. La indicación de cada modalidad se aplica según las guías de NCCN

de estudios en fases iniciales, pero no aconseja su utilización de forma sistemática, ya que su eficacia no se encuentra suficientemente avalada (grado de recomendación A).

Las Guías Clínicas de la NCCN no consideran pacientes en alto riesgo a aquellos con estadios patológico pT2 o menores sin invasión linfovascular, por lo que no consideran necesaria la administración de quimioterapia adyuvante. En los estadios patológicos pT3/4 y/o nódulos linfáticos positivos (N+), sin metástasis a distancia (M0), se podría considerar el tratamiento con quimioterapia adyuvante con gemcitabina en combinación con cisplatino, que ha demostrado iguales efectos que MVAC en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general con menor toxicidad, por lo que se considera tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes, tanto en quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o enfermedad metastásica (categoría 1). Otras combinaciones de quimioterápicos podrían ser utilizadas teniendo en cuenta los

beneficios y los riesgos de sus efectos adversos, comorbilidades del paciente y efectividad o fracaso del tratamiento tras la administración de otros ciclos de fármacos quimioterápicos. Algunos grupos cuantifican el protooncogén p53 de las células de la pieza tumoral. Si se encuentra en más del 20% de éstas, parece que hay gran riesgo de diseminación sistémica. Pero la determinación del p53 es un procedimiento experimental que no se realiza de forma habitual actualmente (Guías Clínicas de la NCCN).

Con respecto a las recomendaciones de tratamiento en primera línea de las Guías Clínicas de la NCCN, en la literatura hay numerosos estudios que modifican dichas combinaciones y demuestran menores efectos adversos y mejor tolerabilidad del fármaco.

Carles et al¹⁹, en un estudio multicéntrico de fase-II, sustituyen cisplatino por oxiplatino, que resulta menos nefrotóxico en combinación con gemcitabina, en pacientes diagnosticados

Tabla 2 – Publicaciones referentes a quimioterapia adyuvante

Autor. Publicación	Comentario
Walz J et al. BJU Int 2008	Estudio prospectivo de casos-controles que añade o no un régimen de quimioterapia adyuvante tras cirugía radical en pacientes con alto riesgo. No se demostró diferencia significativa entre los grupos en cuanto a supervivencia general o específica por cáncer. Seguimiento 5 años
Galsky et al. Cancer 2007	Estudio clínico en fase II con doxirubicina más gemcitabina seguido de paclitaxel más carboplatino en pacientes con carcinoma urotelial avanzado y pobre función renal. Supervivencia media de 15 meses
Carles J. Ann Oncol 2007	Estudio multicéntrico en fase II que incluye a pacientes con pobre función renal y buen performance status y diagnóstico de cáncer urotelial avanzado o metastásico. Mejor tolerabilidad. Respuesta general al tratamiento del 48%. Escasa toxicidad hemática de grado III-IV
Dreicer R et al. Cancer 2007	Estudio multiinstitucional en fase II del Eastern Cooperative Oncology Group. Utilización de ixabepilona (BMS-247550) en segunda línea de tratamiento en cáncer urotelial avanzado. Toxicidad escasa. Media de supervivencia general de 8 meses
Xu N et al. BMC Cancer 2007	Estudio en fase II basado en la combinación de gemcitabina y carboplatino en primera línea para el tratamiento del cáncer urotelial avanzado. Evalúa eficacia y efectos secundarios de la combinación. Media de supervivencia general de 13 meses. Toxicidad hemática de grado III-IV del 35%
Hussain et al. J Clin Oncol 2007.	Estudio prospectivo multicéntrico en fase II del National Cancer Institute para determinar seguridad y eficacia de trastuzumab, paclitaxel, carboplatino y gemcitabina en carcinoma urotelial avanzado. Evaluación de la sobreexpresión del receptor 2 del factor humano de crecimiento (Her-2/neu) mediante inmunohistoquímica en estos pacientes. Escasa cardiotoxicidad. Los pacientes con Her-2/neu positivo presentan más metástasis que aquellos con Her-2/neu negativo. Se necesitan estudios aleatorizados para evaluar la contribución de trastuzumab en estos regímenes de tratamiento
Kouno T et al. Eur Urol 2007	Estudio prospectivo en fase II. Administración conjunta de paclitaxel y carboplatino en segunda línea en carcinoma de células transicionales tras fracaso de MVAC. Supervivencia libre de progresión y media de supervivencia de 4 y 8 meses, respectivamente
Dogliotti L et al. Eur Urol 2007	Estudio prospectivo aleatorizado en fase II que compara tratamientos de primera línea en el carcinoma de células transicionales con gemcitabina y cisplatino contra gemcitabina y carboplatino. Objetivo principal, demostrar la reducción en un 25% de la toxicidad del grupo de gemcitabina y carboplatino
Dumez H et al. Cancer 2007	Estudio prospectivo en fase II para determinar la respuesta del tratamiento combinado con docetaxel y gemcitabina en cáncer urotelial avanzado. Buena tolerabilidad con toxicidad hemática de alto grado, pero controlable. Respuesta general del 53%. Estudio farmacológico de concentraciones de gemcitabina sanguíneas antes de la administración de docetaxel
Von der Maase H et al. Ann Oncol 2006	Evaluación de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia general, toxicidad y seguridad, en un estudio de fase II con tratamiento en combinación de pemetrexed y gemcitabina en cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico. Mayor eficacia que la utilización en monoterapia de gemcitabina
Roberts JT et al. Ann Oncol 2006	Estudio aleatorizado de fase III que compara a 203 pacientes tratados con gemcitabina y cisplatino y 202 pacientes tratados con MVAC, tras diagnóstico de carcinoma urotelial avanzado o metastásico. Resultados en cuanto a supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad similares
Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev 2006	Metaanálisis que evalúa la eficacia y la seguridad de la quimioterapia adyuvante en el cáncer vesical infiltrante. Incluye un total de 491 pacientes. Demuestra una mejora de los pacientes en cuanto a supervivencia general del 9% a 3 años
Culine S et al. Br J Cancer 2006	Eficacia en segunda línea de vinflunina en cáncer vesical avanzado. Estudio en fase II tras fracaso del régimen con platino. Escasa nefrotoxicidad. Se precisan estudios en fase III para garantizar la utilización de estos nuevos agentes
Ruggeri et al. Cancer 2006	Análisis de estudios aleatorizados en fase III referentes a quimioterapia adyuvante en cáncer vesical infiltrante. Se incluyen cinco estudios que incluyen a 350 pacientes. El análisis refleja datos a favor de la utilización de la quimioterapia adyuvante, pero los estudios EORTC, SWOG e Italian Multicentric Study podrán ayudar a identificar mejor a los pacientes que se benefician de este tratamiento
Lehmann et al. BJU Int 2006	Estudio prospectivo aleatorizado que compara datos de supervivencia general y libre de enfermedad en pacientes sometidos a cistectomía o cistectomía más régimen MVAC tras el diagnóstico de carcinoma vesical localmente avanzado. Mejora significativa de los end-points del grupo en que se añade quimioterapia adyuvante
Lehmann et al. J Clin Oncol 2005	Estudio aleatorizado, multicéntrico en fase III que compara el tratamiento adyuvante con cisplatino-metotrexato y el tratamiento con metotrexato-vinblastina-epirubicina-cisplatino tras cistectomía. Resultados comparables en cuanto a eficacia. Mayor toxicidad en el segundo grupo
Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005	Revisión de metaanálisis y estudios aleatorizados en cuanto a la utilización de quimioterapia adyuvante en el cáncer vesical infiltrante. Reducción del riesgo de muerte del 25% en el grupo de quimioterapia adyuvante

de carcinoma vesical infiltrante avanzado o localmente avanzado con pobre función renal y buen PS. Ya que el 50% de los pacientes diagnosticados de carcinoma infiltrante de vejiga presentaban un pobre función renal, sus resultados indican igual eficacia que la combinación de gemcitabina y cisplatino con mejor tolerabilidad del paciente a la quimioterapia.

Discusión

Teniendo en cuenta la idea de que, aun aplicando el tratamiento quirúrgico agresivo, en el 50% de los pacientes el cáncer de vejiga infiltrante puede recurrir, habría que entender que una parte de los pacientes presentan ya enfermedad metastásica cuando son diagnosticados. Por lo tanto, es esencial tener presente que la cirugía se mantiene como elemento esencial del tratamiento. Esto último es confirmado por un estudio de fase II de SWOG (SWOG S0219), en el cual 74 pacientes con cáncer invasor vesical (estadios T2-T4a), sin ningún tipo de tratamiento previo, fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante basada en paclitaxel, carboplatino y gemcitabina. Luego de la quimioterapia, se clasificó como cT0 al 46% de los pacientes. Dentro de este grupo, el 29% recibió cistectomía inmediata luego de la neoadyuvancia. El 60% de estos pacientes presentaron persistencia del tumor en la pieza quirúrgica, lo que confirma el papel de la cirugía en el cáncer invasor vesical²⁰. Pero probablemente es incapaz de ofrecer los mejores resultados oncológicos por sí sola. Se podría sumar la terapia sistémica a la cistectomía radical con adecuada linfadenectomía pelviana y así ofrecer una fórmula más racional para el adecuado control local y a distancia en el cáncer infiltrante de vejiga.

La controversia sería: cuál es el momento más adecuado para indicar la quimioterapia. Los elementos a discutir son el probable sobretratamiento y la morbilidad que implica la neoadyuvancia y el rápido control local de la enfermedad que ofrece la terapia adyuvante. Las respuestas son, como siempre, complejas en la decisión terapéutica, pero tienen un punto final de convergencia en la adecuada selección de los pacientes y la idea de efectividad de la quimioterapia perioperatoria.

La quimioterapia neoadyuvante tiene varias ventajas teóricas con respecto a la quimioterapia adyuvante:

- Permite la evaluación *in vivo* de la quimiosensibilidad del tumor primitivo.
- La acción sobre posibles micrometástasis es precoz y, por lo tanto, teóricamente más potente.
- Podría volver resecables algunos tumores inicialmente inoperables y hasta hacer posible el tratamiento conservador.
- Está dirigida a pacientes con mejor estado general y no sometidos aún a una intervención quirúrgica de gran magnitud, razón por la cual será mejor tolerada.

Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante retrasa el acto quirúrgico, lo cual puede ser deletéreo en caso de resistencia a la quimioterapia, al impedir la práctica de la cistectomía. Por otra parte, el desconocimiento del grado histológico disminuye la precisión de las indicaciones. En el aspecto metodológico, se requiere un mayor número de estudios aleatorizados

y con mayor número muestral de pacientes para demostrar la eficacia de los tratamientos y poder desprender conclusiones más firmes, ya que los estudios y protocolos realizados hasta hoy, en cuanto a una u otra forma de tratamiento, tienen limitaciones, pues han sido realizados en poblaciones heterogéneas y con esquemas de quimioterapia igualmente heterogéneos, pero es evidente que, más allá del punto de vista que cada profesional pueda tener, el abordaje multidisciplinario nuevamente es el ganador. Las lesiones observadas en el tratamiento del cáncer de mama deben ser el ejemplo a seguir en el cáncer de vejiga infiltrante, donde la selección del paciente se convierte en la piedra angular del éxito terapéutico; además, el estudio de los nuevos agentes citotóxicos permitirá, igualmente, que la quimioterapia perioperatoria aporte nuevos datos alentadores de supervivencia de los pacientes²¹.

Los pacientes con cáncer de vejiga invasor son de difícil abordaje debido a su importante alteración de la reserva fisiológica. Así, Haber et al²² presentan importantes porcentajes de fumadores (65%), hipertensos (59%) y cardiopatas (17%) en una serie de pacientes tratados con cistectomía radical laparoscópica con seguimiento a largo plazo. En nuestra visión, con la adecuada experiencia quirúrgica desarrollada en la última década y los avances logrados en el manejo pulmonar, cardiovascular y hemodinámico de los efectos causados por el procedimiento anestésico y el neumoperitoneo, quizá sería interesante verificar el abordaje laparoscópico vesical como una alternativa plausible en pacientes con clara necesidad de recibir un procedimiento que ofrezca la menor morbilidad posible²³.

Conclusiones

El abordaje multidisciplinario es esencial para garantizar el adecuado control oncológico de los pacientes diagnosticados de carcinoma vesical infiltrante. La cirugía se mantiene como elemento esencial en el tratamiento de estos pacientes. La evidencia científica pone de manifiesto que la quimioterapia neoadyuvante con combinaciones de cisplatino, en pacientes diagnosticados de cáncer vesical infiltrante invasivo o localmente avanzado, ofrece un beneficio en términos de supervivencia de entre el 5 y el 10%. En cuanto a la utilización sistemática de quimioterapia adyuvante, es preciso diseñar estudios más amplios que aporten mayor evidencia científica para disponer de protocolos estandarizados para los pacientes con carcinoma vesical infiltrante en alto riesgo. La administración de quimioterapia perioperatoria disminuye la calidad de vida de los pacientes que se encuentran en fase de tratamiento activo, aunque actualmente no hay estudios bien diseñados sobre calidad de vida²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herr HW, Dotan Z, Donat M, et al. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2007;177:437.
2. Herr HW, Smith JA, Montie JE. Standardization of radical cystectomy: time to count and be counted. *BJU Int*. 2004;94:481.

3. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006;24:305.
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:666-75.
5. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2005;174:103-6.
6. Walz J, Shariat SF, Suardi N, Perrotte P, Lotan Y, Palapattu GS, et al. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer does not alter cancer-specific survival after cystectomy in a matched case-control study. *BJU Int*. 2008;101:1356-61.
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005;48:202-5.
8. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1066-73.
9. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:859-66.
10. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*. 1999;354:533-40.
11. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis collaboration. *Lancet*. 2003;361:1927-34.
12. Winkler E, Kirchner T, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004;171:561-9.
13. Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008;113:2471-7.
14. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for bladder cancer. An update. *J Clin Oncol*. 1988;6:1590-6.
15. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 1994;152:81-4.
16. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol*. 1991;145:459-64.
17. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*. 2005;48:189-99.
18. Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist*. 2006;11:630-40.
19. Carles J, Esteban E, Climent M, Font A, Gonzalez-Larriba JL, Berrocal A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1359-62.
20. Lara PN, Goldman B, De Vere White R, Tangen CM, Smith DC, Wood D, et al. A sequential treatment approach to muscle-invasive urothelial cancer: A phase II Southwest Oncology Group Trial (S0219) of neoadjuvant paclitaxel, carboplatin and gemcitabine (PCG). *J Clin Oncol*. 2008;26 Suppl; abstract 5022.
21. Calabrò F, Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008 Oct 16 [Epub ahead of print].
22. Haber GP, Gill I. Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to five years. *BJU Int*. 2007;100:137.
23. O'Malley C, Cunningham AJ. Physiological changes during laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am*. 2001;19:1.
24. De Vere White RW, Katz MH, Steinberg GD. The case for neoadjuvant chemotherapy and cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2009;181:1994-7.