

TRATAMIENTO PRESERVADOR DEL CÁNCER INVASIVO DE VEJIGA CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

RAÚL VERA GIMON¹, CARLOS SUCRE MÁRQUEZ¹, ESTHER ARBONA H¹, MILAGROS GUTIÉRREZ R.¹, LILIAN VIVAS¹, RAÚL VERA VERA², ENRIQUE GUTIÉRREZ², NELSON URDANETA², ANDRÉS VERA GIMON², LAURA RUAN², PERFECTO ABREU².

¹SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUVE, ²SERVICIO DE RADIOTERAPIA GURVE, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la respuesta, toxicidad, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con cáncer de vejiga invasivo tratados con preservación de la vejiga con quimioterapia y radioterapia. **MÉTODOS:** Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo en 21 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con metotrexate, adriamicina, vinblastina y cisplatino, seguido de radioterapia concurrente con cisplatino. **RESULTADOS:** El 81 % de los pacientes eran hombres y 19 % mujeres, con una edad promedio de 57 años (rango: 30 – 79). Todos los tumores eran de células transicionales. La respuesta global fue 76,19 % (66,67 % completa y 9,52 % parcial). El 42,8 % (en su mayoría menores de 60 años) recibió el tratamiento completo mostrando todos, respuesta completa. El 62 % conservó la vejiga. Se observó toxicidad hematológica Grado 3 y 4 (48 %) y, gastrointestinal en los grados 2 y 3 (39 %), sin muertes por toxicidad. La sobrevida global al año fue 85,4 %, a los dos años 68,8 % y luego del cuarto año 44,5 %. La sobrevida libre de enfermedad en los dos primeros años fue 66,55 % y después del tercer año 29,1 %. **CONCLUSIONES:** Esta modalidad de tratamiento puede ser considerada en los pacientes con cáncer de vejiga invasivo, que deseen conservar la vejiga, especialmente en menores de 60 años.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga, quimioterapia neoadyuvante, tratamiento preservador, quimioterapia, radioterapia combinada.

SUMMARY

OBJECTIVES: To evaluate the response, toxicity, survival free of disease and global survival in patients with invasive bladder cancer treated with preservation of the bladder with chemotherapy and radiotherapy. **METHODS:** We realized a retrospective and descriptive study in 21 patients that received neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin, followed by concurrent radiotherapy with cisplatin. **RESULTS:** The 81 % of the patients were men and 19 % women, with average age of 57 years (range: 30 – 79). All tumors were of transitional cells. The global response was 76.19 % (66.67 % complete and 9.52 % partial). The 42.8 % (great majority below 60 years) received complete treatment showing all patients complete response. The 62 % of the patients conserved the urinary bladder. Hematology toxicity grades 3 and 4 (48 %) and gastrointestinal grades 2 and 3 (39 %) was observed, without deaths for toxicity. The global survival rate at first year was 85.4 %, at two years was 68.8 % and after the fourth year was 44.5 %. The free-disease survival rate for the first two years was 66.55 % and after the third year was 29.15 %. **CONCLUSIONS:** This modality of treatment can be considered in patients with invasive urinary bladder cancer that wish to preserve the bladder, especially in patients below 60 years old.

KEY WORDS: Bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, preserving treatment, combined chemotherapy and radiotherapy.

Recibido: 12/08/2002 Revisado: 16/09/2002

Aceptado para publicación: 18/6/2003

Correspondencia: Dr. Raúl Vera Gimón

Servicio de Oncología Médica. Instituto Médico La Floresta. Av. La Floresta con Calle Santa Ana. Planta Baja. La Floresta. Caracas. Venezuela.

E-mail: framvera@telcel.net.ve

INTRODUCCIÓN

E

n Venezuela, el cáncer de vejiga constituye la decimoprimer causa de cáncer en el hombre y la decimosegunda causa en la mujer.

En 1992 la tasa cruda de mortalidad fue de 1,02 por 100 000 varones ⁽¹⁾. En otros países, como EE.UU, en 1996 hubo aproximadamente 53 000 nuevos casos diagnosticados y, en 1997 hubo 12 000 muertos por esta enfermedad, convirtiéndola en la quinta enfermedad maligna más frecuente en el hombre y la séptima en la mujer. La edad media del diagnóstico es 65 años y la enfermedad es rara antes de los 40 ^(2,3).

El cáncer de vejiga está representado por un grupo de tres categorías clínicas: superficial, invasivo y metastásico, cada uno con conducta clínica, pronóstico y tratamiento diferentes. El 75 % de los tumores de vejiga son superficiales, 20 % - 25 % son invasivos a la capa muscular y el 5 % - 20 % se presentan con metástasis ⁽²⁾.

Se han descrito agentes carcinógenos como los componentes del cigarrillo, hidrocarburos aromáticos policíclicos y, el benceno o sus metabolitos, que son excretados por la orina y tienen acción lesiva sobre el urotelio ⁽⁴⁻⁶⁾. Igualmente, se ha determinado riesgo para cáncer de vejiga en los trabajadores del aluminio, de las tintorerías, mineros, mecánicos y cocineros ^(7,8). También se han implicado factores como la dieta rica en grasa, la deficiencia de vitamina A, e infecciones urinarias, como las ocasionadas por *Schistosoma haematobium* y otras infecciones de tipo bacterianas a repetición en pacientes parapléjicos o en usuarios de sondas de Foley ⁽⁹⁾.

La hematuria es el signo más frecuente, presentándose en el 80 % - 90 % de los casos y, otros se presentan como una infección del tracto urinario, polaquiuria, dolor en el flanco, malestar e insuficiencia renal ⁽²⁾.

La evaluación endoscópica es el procedimiento de diagnóstico, estadiaje y seguimiento en el cáncer de vejiga. La inspección de la vejiga permite evaluar el tamaño, número, localización y la forma papilar o sólida de crecimiento del tumor. En aquellas lesiones que son visibles, se toman muestras para biopsias y/o se resecan completamente con la finalidad

de determinar el tipo histológico y la invasión a la capa muscular o más allá, del uroepitelio ⁽¹⁰⁾.

El carcinoma de células transicionales ocurre en el 90 % - 95 % de los casos de tumores del uroepitelio, extendiéndose a través de todo el tracto urinario desde la pelvis renal, el uréter, la vejiga y los dos tercios proximales de la uretra; de estos más del 90 % se originan en la vejiga, 8 % en la pelvis renal y el 2 % en el ureter y la uretra. Los carcinomas epidermoides se observan en un 3 %, los adenocarcinomas en 2 % y los tumores de células pequeñas en menos de 1 %. También se pueden encontrar tumores mixtos, linfomas y melanomas ⁽¹¹⁾.

En el 70 % de los casos, un tumor papilar exofítico está confinado a la mucosa, generalmente son friables, sangrantes y con frecuencia recurren en el mismo sitio o en sitios diferentes de la vejiga, con el mismo estadio o más avanzado. El 50 % a 70 % de los tumores confinados a la mucosa recaen en 5 años, mientras que el 5 % - 20 % de los tumores superficiales progresan a estadios más avanzados ⁽¹²⁾.

Los factores pronósticos adversos asociados con un mayor riesgo de progresión de enfermedad incluyen la presencia de líneas celulares aneuploides múltiples, la mutación del gen p53 y la expresión del grupo sanguíneo antigénico Lewis-x. La expresión del gen p53 en pacientes tratados con cistectomía radical con tumores T1, T2 y T3 es un factor pronóstico independiente ^(13,14).

Los tumores de vejiga se identifican de acuerdo al grado de diferenciación celular en bajo (grado I), intermedio (grado II) y alto (grado III), siendo este un factor directamente proporcional a la capacidad de invasión, ya que casi todos los tumores invasivos son de alto grado ⁽¹⁵⁾. El sistema de clasificación del estadio de la enfermedad aceptado es el del TNM (tumor, ganglio, metástasis) ⁽¹⁶⁾.

La selección del tratamiento del cáncer de vejiga depende de la extensión de la enfermedad.

Para los tumores superficiales, los cuales no invaden la capa muscular, la resección endoscópica, con o sin terapia intravesical, es la elección. El tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de vejiga invasivo es la cistectomía radical con resección completa de la vejiga, la próstata, las vesículas seminales y la vagina anterior, el útero y las trompas de Falopio, en la mujer; sin embargo, a pesar del tratamiento radical el 50 % de los pacientes desarrollan metástasis en los 2 años del diagnóstico inicial y, esta probabilidad aumenta al 60 % cuando el tumor primario invade la grasa perivesical o las estructuras adyacentes, aumenta al 80 % cuando los ganglios son positivos para neoplasia y, disminuye al 40 % en los tumores que no sobrepasan la capa muscular⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Por lo tanto, resulta obvio que la cistectomía radical sola es un tratamiento ineficaz para muchos pacientes con cáncer de vejiga con invasión a la capa muscular, por esto se han ensayado varias modalidades de tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y quimioterapia⁽²⁾.

Los estudios con radioterapia y quimioterapia adyuvante (posterior a la cirugía) no han demostrado un beneficio contundente⁽²⁰⁾, sin embargo, en tres estudios aleatorizados que incluyen pacientes con cáncer de vejiga confinado al órgano y donde se ha usado quimioterapia basada en platino, han mostrado mejoría en la sobrevida libre de enfermedad, en la sobrevida libre de eventos y en la sobrevida global⁽²¹⁻²³⁾.

Una importante área de investigación en el tratamiento del cáncer de vejiga invasivo es el uso de la quimioterapia combinada con radioterapia, evitando la cistectomía radical y, por lo tanto, conservando la vejiga y su función. Esto se basa en las siguientes consideraciones: a) la cistectomía radical cura sólo el 40 % - 50 % y el 50 % - 60 % de los pacientes mueren por metástasis a distancia; por lo tanto, la terapia sistémica pudiera teóricamente jugar un papel

fundamental en el tratamiento de esta patología; b) los estudios preliminares muestran que es posible y seguro, dar quimioterapia y radioterapia concurrente, obteniéndose buenos resultados en término de respuesta tumoral manteniendo la función vesical. Por último, c) en aquellos pacientes que no se obtenga una respuesta completa con quimioterapia más radioterapia, existe la alternativa de cistectomía radical⁽²⁴⁾.

El *Radiation Therapy Oncology Group* reportó los resultados de un estudio fase II usando quimioterapia combinada con radioterapia después de resección local. Los pacientes fueron tratados inicialmente con dos ciclos de metotrexate, vinblastina y cisplatino seguidos de radioterapia concurrente con dos dosis de cisplatino y posteriormente evaluados por cistoscopia. Si se observaba respuesta completa, se continuaba la radioterapia y otro ciclo adicional de cisplatino; si por el contrario, se observaba tumor residual se procedía a cistectomía radical. El 75 % presentó respuesta completa, el 58 % preservó la vejiga y en el grupo que conservó la vejiga la tasa probable de sobrevida a los cuatro años fue de 44 %. De tal manera que esta modalidad de tratamiento es una opción razonable en el tratamiento de cáncer de vejiga invasivo⁽²⁵⁾.

La enfermedad metastásica es incurable y el estándar de tratamiento es la poliquimioterapia basándose en metotrexate, adriamicina, vinblastina y cisplatino (M-VAC) y de metotrexate, vinblastina y cisplatino (MVC), con tasas de respuestas de 46 % - 65 % y sobrevida de 12-20 meses^(26,27); sin embargo, la aparición de nuevas drogas efectivas en estudios fase I y II parecen crear buenas expectativas en el cáncer de vejiga metastásico y localmente avanzado^(28,29).

Recientemente en el *Thirty-Sixth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology* se presentó un estudio clínico fase III donde se comparó el esquema de quimioterapia M-VAC con gemcitabina más cisplatino, no encontrándose diferencias significativas en la

sobrevida global, pero si en la toxicidad, siendo esta menor en el grupo que recibió gemcitabina y cisplatino. Estos hallazgos abren una nueva puerta en el tratamiento del cáncer de vejiga invasivo con nuevas drogas efectivas y menos tóxicas ⁽³⁰⁾.

En Venezuela existen muy pocos datos del comportamiento inicial, evolución, tratamiento y respuesta de esta patología neoplásica; por ello, decidimos realizar un estudio retrospectivo con respecto a la experiencia del Grupo Médico Oncológico del Instituto Médico La Floresta en el tratamiento preservador del cáncer de vejiga invasivo con quimioterapia y radioterapia, durante los últimos diez años, con el objetivo principal de evaluar la respuesta, la supervivencia global y libre de enfermedad, de un tratamiento que conserva la vejiga y su función, evaluando también la toxicidad, de tal manera de tomar medidas correctivas a futuro para evitarla y proporcionarle una mejor calidad de vida a los pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo fase II, para lo cual se revisaron las historias clínicas de todos aquellos pacientes evaluados en el Servicio de Oncología Médica del Instituto Médico La Floresta en el período correspondiente entre 1989 y 1999 ambos inclusive, de ambos sexos, sin límite de edad, de cualquier religión, raza o profesión, a quienes se les había realizado resección transuretral con diagnóstico histológico de cáncer invasivo de vejiga (infiltra la capa muscular), que no habían recibido tratamiento previo para su enfermedad; con adecuada reserva medular, función hepática renal y cardíaca adecuada: hemoglobina igual o superior a 10 g/dL, conteo de glóbulos blancos igual o superior a 4 000 células (cel/mL) con conteo absoluto de neutrófilos igual o superior a 1 500 cel/mL y conteo plaquetario igual o superior a 100 000/mL, alanina transferasa y

aspartato transferasa con un valor inferior a 1,5 veces su valor máximo normal, bilirrubina total en un valor inferior a 2 veces su valor máximo normal y depuración de creatinina mayor de 50 mL/min; con fracción de eyección ventricular izquierda superior al 50 %.

Estos pacientes recibieron quimioterapia con esquema M-VAC, que consiste en metotrexato 30 mg/m² día 1, 15, 22; vinblastina 3 mg/m² día 2, 15, 22; doxorubicina 30 mg/m² día 2 y cisplatino 70 mg/m² día 2, cada 28 días por dos a seis ciclos y posteriormente radioterapia concurrente con cisplatino 70 mg/m² día 1, 22; evaluación por cistoscopia con toma de biopsia a los 28 días y si se encontraba tumor se procedía a cistectomía radical de lo contrario se continuaba con radioterapia local fraccionada con fotones provenientes de acelerador lineal de 4 y 6 m.e.v en el Servicio de Radioterapia del Instituto Médico La Floresta con dosis fraccionadas de 150 a 200 cGy por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 6 800 cGy, concurrente con una tercera dosis de cisplatino el día 43.

Antes y al final del tratamiento, a todos los pacientes se les realizó perfil hematológico, renal, hepático, radiografía de tórax, tomografías de tórax-abdomen-pelvis y gammagrama óseo.

Se denominó respuesta completa a la desaparición de toda lesión tumoral con una duración de cuatro semanas y respuesta parcial a la reducción del 50 % o más en el producto del mayor diámetro perpendicular de las lesiones sin aparición de otras nuevas. Todos los demás pacientes se consideraron no respondedores o sin respuesta.

Los pacientes que no respondieron al tratamiento o aquellos que presentaron recurrencia local o metástasis a distancia recibieron tratamiento adicional de segunda línea y, fueron vigilados hasta la muerte.

La técnica de análisis estadísticos de los datos se realizó elaborando medidas de tendencia central y desviación con análisis descriptivos

del problema e investigación en función de los datos recolectados y las variables en estudio. Los datos se recolectaron, ordenaron y clasificaron en cuadros y gráficos en términos absolutos y porcentual para su respectivo análisis, utilizando las técnicas básicas del análisis porcentual. El cálculo de las curvas de sobrevivencia fue realizado a través del método actuarial⁽³¹⁾.

RESULTADOS

Se evaluaron veintiún pacientes con cáncer de vejiga invasivo a la capa muscular quienes cumplieron el protocolo preservador con quimioterapia y radioterapia. Diecisiete de ellos eran del sexo masculino (81 %) y cuatro del sexo femenino (19 %). La edad promedio fue de 57 años (rango entre 30 - 79 años), siete (33 %) tenían menos de 60 años, 5 (24 %) entre 60 y 69 años y 9 (43 %) tenían más de 70 años.

El 90 % de estos pacientes tenía un estado funcional de acuerdo a la escala de Karnofsky entre 90 y 100.

La manifestación clínica más frecuentemente observada fue hematuria, tanto macroscópica (76,2 %) como microscópica (14,3 %); menos frecuente se observó infección urinaria, retención urinaria, incontinencia, dolor abdominal y disuria (Cuadro 1).

El tipo histológico de células transicionales se observó en todos (100 %) los pacientes evaluados. En 4 (19 %) pacientes el grado nuclear fue II, en 3 (14 %) el grado nuclear fue II-III, en 8 (38 %) el grado nuclear fue III, en 5 (24 %) el grado nuclear fue IV y en 1 (5 %) el grado nuclear fue desconocido. El 38 % (8) de los pacientes tenían un tamaño tumoral T2, el 48 %⁽¹⁰⁾ tenían un T3 y el 14 %⁽³⁾ tenían un T4. El 90 % (19) tenían N0-NX, el 5 % N2 y otro 5 % N3. El 57 % tenían un estadio III y el 43 % un estadio II.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas. Cáncer de vejiga invasivo Instituto Médico La Floresta. 1989-1999.

Manifestación Clínica	Número	%
Hematuria macroscópica	16	76,2
Hematuria microscópica	3	14,3
Retención urinaria	2	10,0
Infección urinaria	1	5,0
Incontinencia urinaria	1	5,0
Dolor abdominal	1	5,0
Disuria	1	5,0

con el esquema M-VAC con un promedio de ciclos de 3,86 con un mínimo de 2 y un máximo de 6. Trece pacientes (62 %) recibieron 4 ciclos, Cinco (24 %) recibieron 3 ciclos, uno (5 %) recibió 2 ciclos y uno (5 %) recibió 6 ciclos, este último porque era un estadio T4 N2 MO. En los anteriores se redujo el número de ciclos por toxicidad.

La dosis total de radioterapia promedio fue de 6 294 cGy, con un promedio de dosis día de 186 cGy. El 53 % de los pacientes recibió las tres dosis de cisplatino concurrente con la radioterapia, 27,5 % no recibió quimioterapia con la radioterapia, el 95 % recibió dos ciclos de cisplatino, el 5 % recibió un ciclo y el restante 5 % recibió carboplatino en lugar de cisplatino por toxicidad renal.

De los veintiún pacientes evaluados, nueve (42,8 %) recibieron el tratamiento completo (4 ciclos de M-VAC y radioterapia concurrente con 3 ciclos de cisplatino) y de estos todos alcanzaron respuesta completa. La edad promedio de este subgrupo fue de 60 años.

La toxicidad principalmente observada fue hematológica y dentro de ésta la leucopenia con neutropenia ocupó el primer lugar con 33 % grado 1, 19 % grado 2, 29 % grado 3 y 19 % grado 4; en segundo lugar, los vómitos grado 1 se observó en el 14 %, grado 2 en 29 % y grado 3 en 10 %; la diarrea Grado 1 se observó en

el 55 %, Grado 2 el 24 %, Grado 3 el 14 % y Grado 4 en el 5 %; la infección grado 3 y grado 4 que ameritó hospitalización, se observó en el 10 % y en el 5 % respectivamente, también se observó toxicidad renal grado 2 en el 14 % de los pacientes, cistitis-rectitis grado 2 en 14 % y grado 4 en el 5 % y en menor proporción se observó toxicidad cutánea, neurológica y cardíaca. No se reportó muerte por toxicidad (Cuadro 2).

A todos los pacientes se les realizó cistoscopia cuando completaron los 4 000 cGy, en 12 pacientes (57,14 %) fue negativa para enfermedad neoplásica y en 9 (42,8 %) resultó positiva, de estos últimos, cuatro presentaban sólo pequeños focos microscópicos de neoplasia y por ello se completó el protocolo de radioterapia con una tercera dosis de cisplatino. A l final del tratamiento se les realizó nueva cistoscopia con toma de biopsia, la cual, resultó negativa para enfermedad en dos pacientes y en

los otros dos se observaba todavía focos de neoplasia.

Dieciséis pacientes (76,19 %) respondieron al tratamiento preservador, de los cuales 14 (66,67 %) alcanzaron una respuesta completa y 2 (9,52 %) una respuesta parcial, los 5 restantes (23,81 %) no respondieron.

Los pacientes que no respondieron murieron con enfermedad locorregional, pulmonar, hepática, ósea o retroperitoneal en un lapso menor de un año; este subgrupo recibió quimioterapia de segunda línea con gemcitabina, taxanos y/o ifosfamida; y los 2 pacientes que tuvieron una respuesta parcial, uno aceptó la cistectomía radical con una sobrevida global de 42 meses y una sobrevida libre de enfermedad de 28 meses, recibió quimioterapia de rescate con gemcitabina y falleció posteriormente por enfermedad local y pulmonar; el otro, no aceptó la cirugía de rescate y murió por metástasis pulmonar en un lapso menor de un año.

Cuadro 2. Toxicidad en los pacientes con cáncer de vejiga invasivo tratados con quimioterapia-radioterapia.

Reacciones adversas	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hematológicas								
Leucopenia	7	33	4	19	6	29	4	19
Neutropenia	7	33	4	19	6	29	4	19
Trombocitopenia	4	19	1	5	5	24	3	14
Anemia	2	10	2	10	3	14	1	5
Gastrointestinal								
Náuseas	2	10	6	29	2	10	0	0
Vómitos	3	14	6	29	2	10	0	0
Diarrea	1	5	5	24	3	14	1	5
Estomatitis	0	0	2	10	0	0	0	0
Infección					2	10	1	5
Renal								
↑ Creatinina			3	14				
Cistitis/rectitis			3	14	1	5		
Cutáneas								
Neurológicas			1	5				
Parestesias	1	5						
Cardíaca								
↑ Función ventricular			1	5				

De los catorce pacientes que alcanzaron una respuesta completa, sólo a uno, cuando posteriormente presentó recaída local se le realizó cistectomía de rescate. El 62 % conservó la vejiga.

Con un seguimiento de 28,86 meses (rango: 6 – 72 meses), la sobrevida global de todos los pacientes al año, fue de 85,4 %, a los dos años el 68,8 %, a los tres años 62,3 %, para luego mantener una meseta de 44,5 % a partir del cuarto año. La sobrevida libre de enfermedad los dos primeros años fue de 66,5 %, y a partir del tercer año de 29,1 % (Figura 1).

En los pacientes menores de 60 años se observó una sobrevida global y libre de enfermedad del 100 % hasta los tres años para disminuir al 66,7 % y del 60 % respectivamente a partir del cuarto año. La sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes mayores de 60 años fue del 69,2 % el primer año, del 41,5 % a partir de los dos años y a partir del tercer

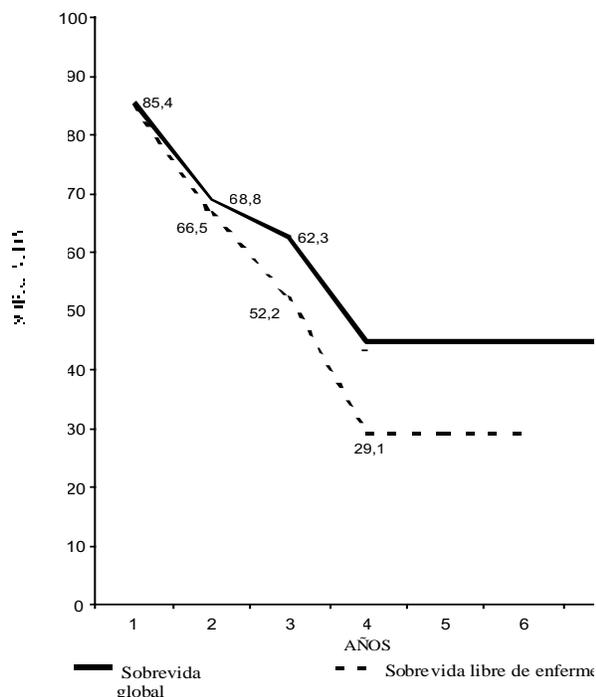


Figura 1. Sobrevida de los pacientes con cáncer de vejiga invasivo.

año las curvas se separan y la sobrevida global es del 24,95 % y de la sobrevida libre de enfermedad del 13,8 % (Figura 2).

Estas diferencias tanto en la sobrevida libre de enfermedad como en la global, entre los pacientes menores y mayores de 60 años no fueron estadísticamente significativas (P= 0,19).

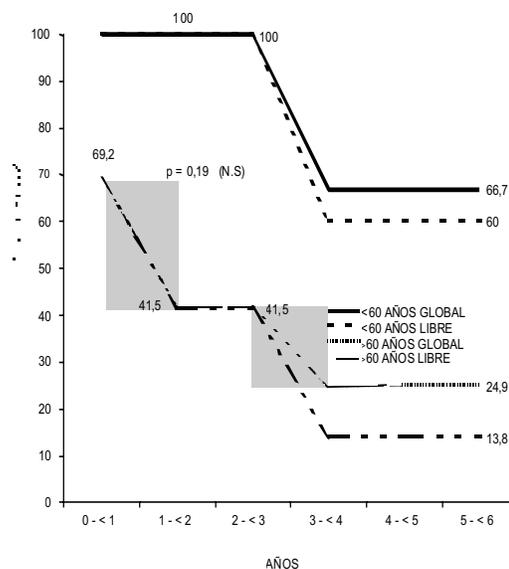


Figura 2. Sobrevida de los pacientes con cáncer de vejiga invasivo por grupo etario.

DISCUSIÓN

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga invasivo quienes acudieron al Instituto Médico La Floresta en el período comprendido entre 1989 y 1999 ambos inclusive y se sometieron a tratamiento en el Servicio de Oncología Médica en conjunto con la Unidad de Radioterapia. De cuarenta historias con diagnóstico de cáncer de vejiga, solo veintiún pacientes cumplieron con el protocolo de preservación de la vejiga con quimioterapia neoadyuvante con MVAC y radioterapia concurrente con cisplatino.

El sexo masculino, en las edades comprendidas entre 30 - 79 años fue predominante en la totalidad de los pacientes, con una edad

promedio de 57 años; el 67 % tenía más de 60 años, lo que no difiere de lo encontrado en otros estudios ^(19,25).

La principal manifestación clínica que motivó a los pacientes a consultar al médico fue la hematuria macroscópica (76 %) y microscópica (14 %) con menos frecuencia consultaron por dolor, infección urinaria, incontinencia y disuria, síntomas clásicos en esta enfermedad (2). Su estado funcional era aceptable.

El carcinoma de células transicionales de vejiga sigue siendo el tipo histológico predominante tal y como es señalado en la literatura ⁽²⁾, en este estudio se observó en todos los pacientes evaluados y el grado nuclear predominante fue el III y IV en el 72 % de los pacientes. El 86 % de los pacientes tenían un T2 y T3 y el 90 % tenían N0-Nx, lo cual, es comparable con el estudio del RTOG 8802, donde el 91 % tenían T2 y T3 y en el 85 % el compromiso ganglionar era N0-Nx ⁽²⁵⁾.

El objetivo principal de este estudio era evaluar la respuesta tumoral y la sobrevida global de los pacientes quienes recibieron un tratamiento preservador de quimioterapia neoadyuvante con cuatro ciclos de MVAC seguidos de radioterapia concurrente con cisplatino, cistoscopia con toma de biopsia al alcanzar 4 000 cGy y dependiendo de la respuesta, completar la radioterapia con una dosis de 6 000-6 500 cGy y una tercera dosis de cisplatino. Esta es una modalidad combinada de tratamiento con la cual se busca mejorar la sobrevida global de los pacientes, disminuyendo la tasa de recaída local, prevenir las metástasis a distancia y preservar la vejiga y su función para mejorar la calidad de vida; además, que el tratamiento de elección aunque sigue siendo la cistectomía radical, ésta proporciona menos del 50 % de sobrevida a los cinco años, y en un lapso de dos años de haber hecho el diagnóstico aparece metástasis a distancia ⁽³²⁾.

En este protocolo, la mayoría de los pacientes recibieron 4 ciclos de MVAC neoadyuvante

porque, este es el esquema de quimioterapia estándar en cáncer de vejiga metastático, por haber demostrado mayor efectividad que el cisplatino como monodroga, en otros estudios, se han utilizado 2 ciclos de metotrexate, cisplatino y vinblastina (MCV) ⁽³³⁾.

Kaufman y col. ⁽³⁴⁾, reportaron los resultados de un estudio clínico realizado en el Hospital General de Massachussets, donde se evaluaron 53 pacientes quienes fueron tratados con resección transuretral, quimioterapia con metotrexate, cisplatino y vinblastina (MCV) y luego radioterapia concurrente con cisplatino. De estos, 31 (58 %) pacientes tuvieron respuesta completa, 8 (15 %) se les realizó cistectomía de rescate y, 11 (21 %) no completaron el protocolo por diferentes razones. Con una media de seguimiento de 48 meses, 28 (53 %) estaban vivos y sólo 3 de 31 habían desarrollado tumor invasivo recurrente, la metástasis a distancia se había presentado en 22 (42 %).

Cervek y col. ⁽³⁵⁾, publicaron los resultados de otro estudio clínico donde se evaluaron 45 pacientes (T2 a T4, M0), quienes fueron tratados con resección transuretral seguidos de tres a cuatro ciclos de MCV. La tasa de respuesta completa después de la quimioterapia fue de 53 %. Con una media de seguimiento de 23 meses, 68 % conservaron la vejiga, 53 % estaban libres de enfermedad y la tasa de sobrevida global fue de 73 %.

Usando una estrategia similar, Russell y col. ⁽³⁶⁾, trataron 34 pacientes con radioterapia primaria concurrente con 5-fluoracilo en infusión. Con una media de seguimiento de 18 meses, 24 (70 %) conservaron la vejiga y la tasa de sobrevida específica por cáncer fue de 64 %.

Housset y col. ⁽³⁷⁾, usaron cisplatino, 5-fluoracilo y radioterapia concurrente en 54 pacientes con cáncer invasivo de vejiga T2 a T4. De 54 pacientes tratados, 40 (74 %) tuvieron respuesta completa y las tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a los 3 años fue de 62 % y 59 % respectivamente.

Todos los estudios clínicos fase II anteriormente mencionados muestran tasas de respuesta completa entre 57 % a 74 % y entre el 52 % y 70 % conservan la vejiga.

La radioterapia como única modalidad de tratamiento proporciona un control local del 30 % a 50 % y, las tasas de sobrevida global están en el rango de 20 % a 40 %, ya que, aparecen metástasis a distancia y los pacientes mueren por enfermedad ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

En 1993 la RTOG publicó los resultados del protocolo 85-12 iniciado en 1986, donde los 49 pacientes evaluados con cáncer de vejiga invasivo fueron tratados con radioterapia a la pelvis 4 000 cGy en cuatro semanas y cisplatino 100 mg/m² el día 1 y 22, luego los pacientes con respuesta completa recibían una dosis de 2 400 cGy y una dosis adicional de cisplatino y, los que no respondían, se les realizaba cistectomía radical. Ellos observaron un 67 % de respuesta completa y la sobrevida global a los tres años fue del 64 % ⁽⁴¹⁾.

Las cifras reportadas en el anterior estudio son muy parecidas a nuestro estudio, donde la respuesta completa fue de 66,67 % y la sobrevida global a los 3 años fue de 62,3 %. Entonces uno se pregunta: ¿es necesaria la quimioterapia neoadjuvante en estos pacientes? De acuerdo a los estudios publicados observamos aquellos que utilizan el esquema MVAC neoadjuvante de 2-4 ciclos seguidos de radioterapia sin cisplatino o cirugía, donde la respuesta completa fue de 31 % y la sobrevida global de 71 % con un seguimiento de 57 meses ⁽⁴²⁾.

Otro estudio recientemente publicado, donde se evaluaron 50 pacientes a quienes se les realizó resección transuretral, posteriormente dos ciclos de MVAC seguidos de radioterapia concurrente con cisplatino a dosis de 20 mg/m²/día del día 1 al día 5, se observó una tasa de respuesta completa del 68 % y la sobrevida global a los 5 años fue de 48 % ⁽⁴³⁾.

Otros estudios han utilizado el esquema con metotrexate, cisplatino y vinblastina (MCV),

seguidos de radioterapia con cisplatino, el más conocido es el protocolo 8802 de la RTOG realizado en 1988 y publicado en 1996, donde se evaluaron noventa y un pacientes con cáncer invasivo de vejiga quienes recibieron dos ciclos neoadjuvante de MCV seguidos por radioterapia 3 960 cGy y dos dosis de cisplatino concurrente, los que respondían se completaba 6 480 cGy y una tercera dosis de cisplatino. Sesenta y ocho pacientes (75 %) alcanzaron una respuesta completa y la tasa de sobrevida global a los cuatro años fue de 62 % ⁽²⁵⁾.

Este estudio concluye que, esta modalidad de tratamiento permite preservar la vejiga en la mayoría de los pacientes y que la sobrevida global de los pacientes es similar a la reportada cuando se realiza cistectomías radicales.

De acuerdo a esto, el tratamiento preservador se ofrece como una alternativa en estos pacientes, pero queda por determinar, la forma de combinar la radioterapia con la quimioterapia.

La RTOG condujo un estudio fase III (protocolo 89-03) ⁽⁴⁴⁾, en pacientes con cáncer de vejiga invasivo, donde se comparan dos brazos de tratamiento, el brazo 1 donde los pacientes recibieron quimioterapia neoadjuvante con MCV (protocolo 88-02) ⁽²⁵⁾, contra el brazo 2 donde se utiliza radioterapia concurrente con cisplatino (protocolo 85-12) ⁽⁴¹⁾.

El 67 % de los pacientes completó el tratamiento en el brazo 1 y el 81 % en el brazo 2, la sobrevida global a los cinco años fue de 49 %; 48 % en el brazo 1 y 49 % en el brazo 2, la tasa de sobrevida a los cinco años con la vejiga funcional fue de 38 %; 36 % en el brazo 1 y 40 % en el brazo 2. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

De acuerdo a este estudio pareciera que la quimioterapia neoadjuvante con dos ciclos de MCV no ofrece beneficios, y que la clave es la radioterapia concurrente con cisplatino, esto también lo corrobora los estudios mencionados anteriormente donde la neoadjuvancia con MVAC de 2 - 4 ciclos reportó una respuesta

completa de 31 %, en este estudio la radioterapia utilizada no fue concurrente con cisplatino ⁽⁴²⁾, y el otro estudio, donde se utilizó igualmente MVAC neoadjuvante seguido de radioterapia concurrente con cisplatino diario, la respuesta completa fue mayor (68 %) ⁽⁴³⁾. Por otra parte, es importante señalar que en nuestro estudio, los nueve pacientes que recibieron el tratamiento completo, todos tuvieron respuesta completa y su promedio de edad fue de 60,7 años, y aunque se observó diferencias en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad a favor de los pacientes menores de 60 años, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo cual podría atribuirse al tamaño de la muestra.

En nuestra revisión la principal toxicidad fue hematológica grado 3 - 4 en el 48 % de los pacientes, en segundo lugar toxicidad gastrointestinal 3 - 4 en el 19 % e infección grado 3 - 4 que ameritaron hospitalización y tratamiento parenteral en el 15 %, pero no sucedió muerte relacionadas al tratamiento. Estas cifras siempre son menores cuando se usa sólo radioterapia concurrente con cisplatino ^(41,44). De acuerdo a los hallazgos de esta revisión, podemos concluir que el cáncer de vejiga invasivo es una enfermedad que predomina en el sexo masculino y pacientes mayores de 50 años, que el tipo histológico encontrado más frecuentemente es el carcinoma de células transicionales con grado de diferenciación III y IV, que se manifiesta principalmente por hematuria macroscópica y el 90 % de los pacientes al momento del diagnóstico se encuentra con buen estado funcional.

La quimioterapia neoadjuvante con MVAC seguida de radioterapia concurrente con cisplatino ofrece una tasa de respuesta global de 76,19 % con 66,67 % de respuesta completa con un 62 % de conservación de la vejiga y, con un seguimiento de 28,86 meses una sobrevida global del 62,3 % y una sobrevida libre de enfermedad del 52,2 % a los tres años. Cuando

se cumple el tratamiento completo la tasa de respuesta completa es del 100 %, la sobrevida global y libre de enfermedad es mayor principalmente en pacientes menores de 60 años.

Esta modalidad de tratamiento produce una toxicidad principalmente hematológica, en segundo lugar gastrointestinal y con menos frecuencia infección, toxicidad renal, cutánea, neurológica y cardíaca.

La modalidad de tratamiento debe ser en miras de mejorar la sobrevida, preservar el órgano, disminuir la toxicidad especialmente, en aquellos pacientes con enfermedades intercurrentes frecuentes en este grupo etario, de tal manera de proporcionarle una buena calidad de vida; por lo tanto queda por determinar la forma de combinar la radioterapia con la quimioterapia de manera de hacerla menos tóxica y más efectiva.

Dados los resultados del estudio clínico, recientemente presentados en el 36th *Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*, donde se comparó el esquema MVAC con gemcitabina y cisplatino en pacientes con cáncer de vejiga metastásico, resultando ambos esquemas igualmente efectivos; pero el de gemcitabina-cisplatino menos tóxico; se pudiera entonces considerar esta combinación como neoadjuvante o combinado con radioterapia en el futuro tratamiento preservador de los pacientes con cáncer invasivo de vejiga.

AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente a la Dra. Mari Carmen Martín Maldonado por su gentil y desinteresada colaboración.

A Elizabeth Castillo, Lourdes Sarli, Aracelys Barrios y Matilde Fabrega en el área de archivo de historias médicas.

A Blanca Umaña de Valencia, Flor Rojas y Lisbeth Santamaría en el área de quimioterapia.

REFERENCIAS

1. División de Sistemas Estadísticos. MSAS. División de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 1994.
2. Scher H. Cancer of the bladder. En: De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.p.1300-1322.
3. Wingo PA, Tong T, Bolden S. *Cancer Statistics, 1995*. *CA Cancer J Clin* 1995;45(1):8-30. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 1995;45(2):127-128.
4. Hicks RM, Wright R, Wakefield JS. The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br J Cancer* 1982;46(4):646-661.
5. Steineck G, Plato N, Gerhardsson M, Norell SE, Hogstedt C. Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985-87 after exposure to benzene and exhausts. *Int J Cancer* 1990;45(6):1012-1017.
6. Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt C. Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990;17(3):371-391. Review.
7. Theriault G, Tremblay C, Cordier S, Gingras S. Bladder cancer in the aluminum industry. *Lancet* 1984;1(8383):947-950.
8. Steineck G, Plato N, Alfresson L, Norell SE. Industry-related urothelial carcinogens: Application of a job-exposure matrix to census data. *Am J Ind Med* 1989;16(2):209-224.
9. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6(1):1-30.
10. Shipley WU, Prout GR Jr., Kaufman SD, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma: The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer* 1987;60(3 Suppl):514-520. Review.
11. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinomas of the bladder. *Cancer Res* 1988;48(13):3853-3835.
12. Hall RR, Parmar MKB, Richards AB, Smith PH. Proposal for changes in cystoscopic follow up of patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. *BMJ*. 1994 Jan 22;308(6923):257-260.
13. Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF, Bajorin DE, Seidman A, Sarkis A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: Prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994;12(7):1394-1401.
14. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994;331(19):1259-1264.
15. Torti FM, Lum BL. Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy. *Cancer* 1987;59(3 Suppl):613-6. Review.
16. Skinner DG. Current state of classification and staging of bladder cancer. *Cancer Res* 1977;37(8):2838-2842.
17. Greven KM, Spera JA, Solin U, Morgan T, Hanks GE. Local recurrence after cystectomy alone for bladder carcinoma. *Cancer* 1992;69(11):2767-2770.
18. Whitmore WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol* 1962;87:853-868.
19. Vieweg J, Whitmore WF, Herr MW, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Fair WR. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. *Cancer* 1994;73(12):3020-3028.
20. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1601-1612.
21. Zaghoul M, Awaad H, Akoush H, Omar S, Soliman O, el Attar I. Post-operative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: Improved disease free survival through local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:511-517.
22. Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-464; discussion 464-467.
23. Stockle M, Weitek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996;48(6):868-875.
24. Hadley T. Bladder cancer. En: Djulbecovic B, Sullivan DM, editores. *Decision making in oncology evidence-*

- based management. New York: Churchill Livingstone, 1997.p.311-316.
25. Tester W, Captan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14(1):119-126.
 26. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastina, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448-2458.
 27. Trasher JB, Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149(5):957-972.
 28. Roth B, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: A phase II study of the ECOG. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2264-2270.
 29. Stadler W, Kuzel T, Raghaven D. A phase II study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:abstr. 241.
 30. Von del Maase H, Hansen SW, Roberts PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastina, adriamycin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy in advanced or metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: A large randomized multicenter multinational phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;329:abstr.1293-13031.
 31. Simon RM. Clinical trials in cancer. En: De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer, principles and practice of oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.p.513-528.
 32. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1022-1029.
 33. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, 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(7):1066-1073. Erratum in: *J Clin Oncol* 1993;11(2):384.
 34. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efurdt JT. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993;329(19):1377-1382.
 35. Cervek J, Cufer T, Kragelj B, Zakotnik B, Stanonik M. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: Initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):777- 782.
 36. Russell KJ, Boileau MA, Higano C, Collins C, Russell AH, Koh W, et al. Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(3):693-699.
 37. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2150-2157.
 38. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, Connolly JG, Jewett MA, Cummings BJ, et al. Bladder cancer: Long-term follow-up results of patients treated with radical radiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1991;3(3):155-161.
 39. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):247-254.
 40. Salminen E. External beam Radiation treatment of urinary bladder carcinoma. An analysis of results in 203 patients. *Acta Oncol* 1990;29(7):909-914.
 41. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):783-790.
 42. Vogelzang NJ, Moormeier JA, Awan AM, Weichselbaum RR, Farah R, Straus FH 2nd, et al. Methotrexate, vinblastina, doxorubicin and cisplatin followed by radiotherapy or surgery for muscle invasive bladder cancer: The university of Chicago experience. *J Urol* 1993;149(4):753-757.
 43. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):373-378.
 44. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3576-3583.