



TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VEJIGA

Luis Paz-Ares Rodríguez

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

Todos los especialistas implicados en el manejo del carcinoma vesical localmente avanzado reconocen que los resultados con tratamientos locales unicamente son insatisfactorios, fundamentalmente a causa del fallo de la enfermedad a distancia. La creciente actividad de los regímenes de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastática ha conducido al diseño de protocolos multimodales que incorporan la administración temprana de quimioterapia al fin de controlar la enfermedad micrometastática^(1,2). Aunque una y otra estrategia tienen numerosos pros y contras (tabla 1), algunos autores se inclinaron por programas neoadyuvantes al objeto de evaluar "in vivo" la respuesta a la quimioterapia y/o preservar la vejiga en casos seleccionados. Otros grupos mas conservadores optaron por la administración de quimioterapia postcistectomía, eliminando así el riesgo teórico del retraso del tratamiento local, al tiempo que apoyaban la indicación de la adyuvancia en el estadio patológico.

Tabla 1: Ventajas y desventajas del empleo de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

	ADYUVANTE	NEOADYUVANTE
VENTAJAS	• Tratamiento temprano de la enfermedad micrometastática • Indicación basada en el estadiaje patológico	• Tratamiento mas temprano de la enfermedad micrometastática • Valoración "in vivo" de la respuesta a la quimioterapia • Preservación vesical • Conversión de tumores avanzados en resecables • Importancia pronóstica de la respuesta a la quimioterapia
DESVENTAJAS	• Peor tolerancia a la quimioterapia • Riesgo de crecimiento tumoral acelerado post-cistectomía • Inexistencia de óptimos marcadores de riesgo pronóstico	• Indicación basada en el estadiaje clínico • Retraso del tratamiento local • Riesgo de nuevos tumores en vejigas preservadas • Inexistencia de óptimos marcadores de riesgo pronóstico

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de 5 estudios controlados valorando el papel de la quimioterapia adyuvante (tabla 2)⁽³⁻⁷⁾. Desafortunadamente, y debido a problemas de diseño, ninguno de ellos ha sido capaz de dar una respuesta definitiva. Tanto el ensayo británico (radioterapia radical seguida o no de quimioterapia con adriamicina y 5-fluouracilo)⁽³⁾ como el suizo (cistectomía versus cistectomía + quimioterapia con cisplatino)⁽⁴⁾ mostraron la ausencia de beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad o global para los pacientes tratados con quimioterapia. Estos resultados podrían deberse a la limitada eficacia de la quimioterapia empleada en ambos estudios y a la selección de pacientes en el estudio de Mainz (pTa-

T2N0M0). Otros tres estudios randomizados con regímenes de quimioterapia mas acordes con los estándares actuales (CISCA, MVAC y CMV) mostraron un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad en los brazos con tratamiento adyuvante⁽⁵⁻⁷⁾. Sólomente en el ensayo de la Universidad de California se demostró una diferencia en supervivencia. Esto pudiera deberse al escaso número de pacientes incluidos en los otros dos estudios citados y/o a la eficacia de la quimioterapia a la recidiva en los pacientes tratados con cistectomía^(6,7).

De estos resultados se desprende la necesidad de realizar un estudio randomizado multiinstitucional y con número suficiente de pacientes. El grupo SOGUG (Spanish Oncology Genitourinary Group) está llevando a cabo un estudio de tales características (N=380), en el que se compara el tratamiento quirúrgico (cistectomía y linfadenectomía) con tratamiento quirúrgico seguido de cuatro ciclos de quimioterapia con el triplete cisplatino/gemcitabina/paclitaxel desarrollado por el grupo y altamente efectivo en enfermedad avanzada⁽²⁾. Asimismo la EORTC y otros grupos europeos y americanos están planificando otro estudio de similar diseño utilizando los regimenes MVAC o cisplatino/gemcitabina.

Tabla 2: Estudios randomizados con quimioterapia adyuvante en el CVI.

AUTOR	ESTADIO	Nº PACIENTES	TTO Local	SLE	SG
Richards ⁽³⁾	cT3,Nx,Mo	129	RT RT+5FU-ADM		35% (5a) 37% (5a)
Studer ⁽⁴⁾	pTa-T2,N+,Mo	77	Cistectomía Cistectomía+CDDP		54% (5a) 57% (5a)
Skinner ⁽⁵⁾	pT3-T4,Nx,Mo	91	Cistectomía Cistectomía+CISCA	46% (3a) 70% (3a) *	46% (5a) 70% (5a)
Stockle ⁽⁶⁾	pT3b-T4a,N+,Mo	49	Cistectomía Cistectomía+MVAC	19% (3a) 73% (3a) *	0% (3a) 63% (3a)
Freiha ⁽⁷⁾	pT3b-T4a,N+,Mo	55	Cistectomía Cistectomía+CMV	44% (3a) 65% (3a) *	40% (5a) 38% (5a)

PTS: pacientes; QT: quimioterapia; TTO: tratamiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; MTX: metotrexate; CDDP: Cisplatino; RT: Radioterapia; CX: cistectomía; *: diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de al menos 6 ensayos randomizados con quimioterapia neoadyuvante (tabla 3)⁽⁸⁻¹³⁾. Tres estudios antiguos no demostraron diferencias en supervivencia, aunque una vez más ello pudiera deberse a la relativa ineficacia de la quimioterapia utilizada (cisplatino o metotrexate como agentes únicos)⁽⁸⁻¹⁰⁾. Contrariamente el Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group demostró una mayor supervivencia para los pacientes que recibieron cisplatino y adriamicina previo al tratamiento local (radioterapia seguida de cistectomía)⁽¹¹⁾. La dudosa ventaja del esquema empleado versus cisplatino y el corto seguimiento de la serie al tiempo de la publicación aconsejan cautela a la hora de dar como definitivos tales resultados. El estudio llevado a cabo conjuntamente por los grupos MRC-EORTC comparó la administración de 3 ciclos del régimen CMV previo al tratamiento local (cistectomía, RT o ambos) con tratamiento local sólo. Los investigadores observaron una supervivencia a 3 años de 55.5% en la rama de quimioterapia neoadyuvante y del 50% en la de tratamiento local únicamente (diferencia no significativa)⁽¹²⁾. Recientemente un intergrupo americano ha presentado los resultados del estudio INT-0080 (MVAC x3 seguido de cistectomía versus cistectomía), sugiriendo una ventaja en supervivencia para los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (HR: 0.74; p>0.027)⁽¹³⁾.

Globalmente, los estudios de quimioterapia de inducción con regimenes basados en cisplatino, sugieren un beneficio en supervivencia global (HR entorno a 0.9), aunque no conllevan una demostración estadística con-

Tabla 3: Estudios randomizados con quimioterapia neoadyuvante en el CVI.

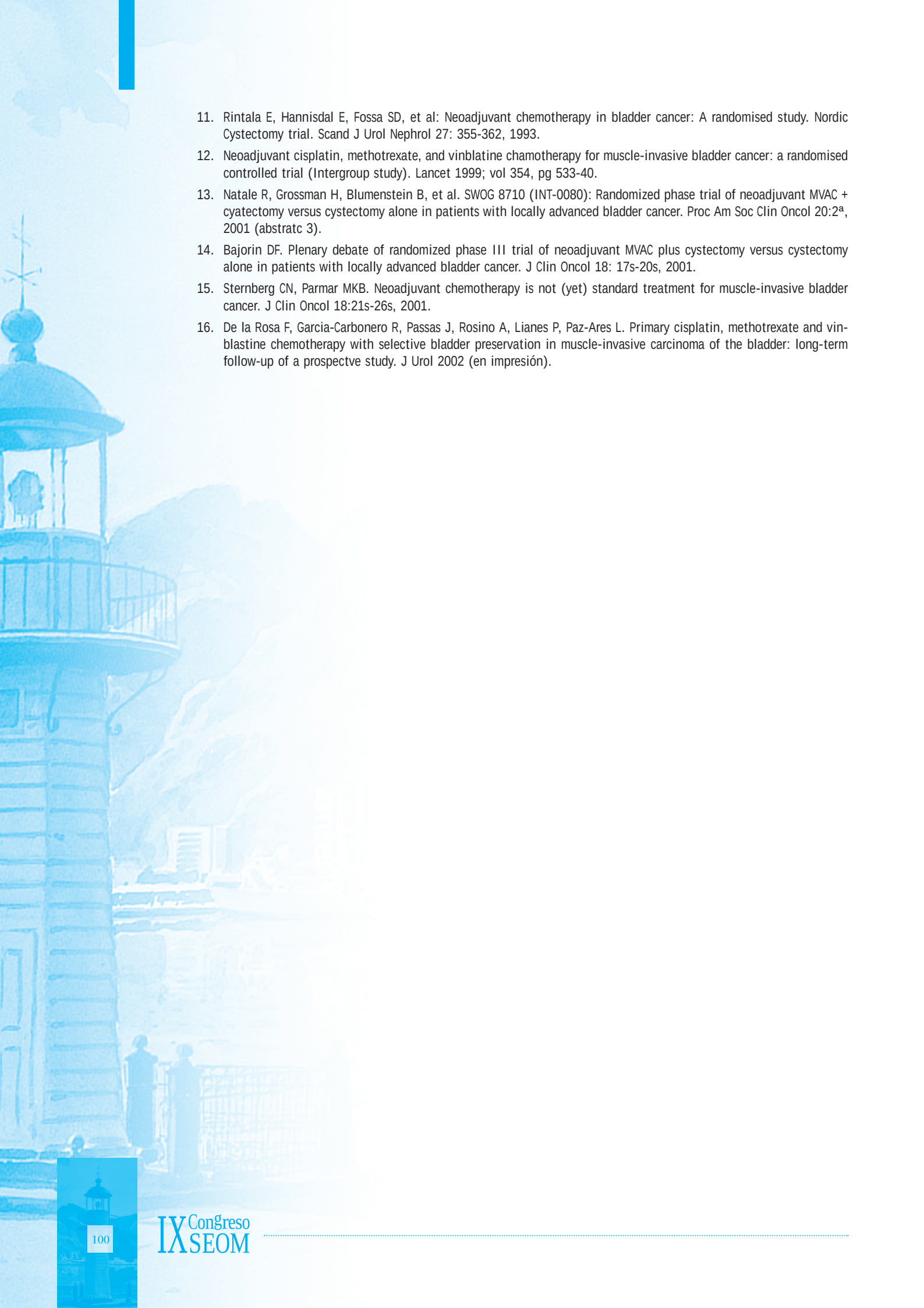
AUTOR	ESTADIO	Nº PTS	QT	TTO LOCAL	SG
Shearer ⁽⁸⁾	cT3NxMo	376	MTX -	RT + CX RT + CX	39% (3a) 37% (3a)
Wallace ⁽⁹⁾	cT2-T4NxMo	255	CDDP -	RT RT	39% (3a) 40% (3a)
Martínez-Piñero ⁽¹⁰⁾	cT2-T4NxMo	122	CDDP -	CX CX	41% (5a) 41% (5a)
Rintala ⁽¹¹⁾	cT1 (grado 3) ó cT2-T4NxMo	311	CDDP+ADM -	RT + CX RT + CX	55% (5a)* 45% (5a)
Hall ⁽¹²⁾	cT2 (grado) 3 CT3-T4 N _{0-x} M ₀	976	CMV -	RT/CX RT/CX	55.5% (5a) 50% (5a)
Natale ⁽¹³⁾	cT2-T4NxMo	317	MVAC -	CX CX	6.2a (med)* 3.8a (med)

PTS: pacientes; QT: quimioterapia; TTO: tratamiento; S. Global: supervivencia global; MTX: metotrexate; CDDP: Cisplatino; RT: Radioterapia; CX: cistectomía; *: diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05).

cluyente, para esta modalidad terapéutica⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Adicionalmente, estos estudios II han demostrado que esquemas óptimos de quimioterapia inducen respuestas clínicas en el 40-80% de los pacientes con CCT. Estas se traducen al tiempo de la cistectomía en un 30% de respuestas patológicas. Tales tasas de remisión patológica han llevado a diversos grupos a explorar, y mostrar la factibilidad, de la preservación vesical a largo plazo en pacientes idóneos⁽¹⁶⁾. Estas opciones terapéuticas obviando la cistectomía, no deben, sin embargo, considerarse estándar, en ausencia de ensayos comparativos aleatorizados hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al: A randomised 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* 10: 1066-1073, 1992.
- J Bellmunt, V Guillem, L Paz-Ares, JL Gonzalez-Larriba, J Carles, E Batiste-Alentorn, A Saenz, M Lopez-Brea, A Font, M Nogué, R Bastús, MA Climent, JJ de la Cruz, J Albanell, E Gallardo, E Díaz-Rubio, H Cortes-Funes and J Baselga for the Spanish Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 18:3247-3255, 2000.
- Richards B, Bastable JRG, Freedman L, et al: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and 5-fluorouracil in T3,NX,MO bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 55: 386-391, 1983.
- Studer UE, Bacchi M, Biederman C, et al: Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 152: 81-84, 1994.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder carcinoma: A prospective comparative trial. *J Urol* 145:459-467, 1991.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al: Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1, and pN2): Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 148: 302-307, 1992.
- Freiha F, Reese J and Torti FM: A randomized trial of radical cystectomy vs radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate (CMV) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 155: 495-500, 1996.
- Shearer RJ, Chilvers CED, Bloom HJG, et al: Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder: A prospective trial: Preliminary report. *Br J Urol* 62: 558-564, 1988.
- Wallace DMA, Rhavagan D, Kelly KA, et al: Neoadjuvant chemotherapy (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 67: 608-615, 1995.
- Martínez-Piñero JA, Gonzalez-Martin M, Arocena F, et al: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective randomized phase III study. *J Urol* 153: 964-973, 1995.

- 
11. Rintala E, Hannisdal E, Fossa SD, et al: Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: A randomised study. Nordic Cystectomy trial. *Scand J Urol Nephrol* 27: 355-362, 1993.
 12. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial (Intergroup study). *Lancet* 1999; vol 354, pg 533-40.
 13. Natale R, Grossman H, Blumenstein B, et al. SWOG 8710 (INT-0080): Randomized phase trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:2^a, 2001 (abstract 3).
 14. Bajorin DF. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 18: 17s-20s, 2001.
 15. Sternberg CN, Parmar MKB. Neoadjuvant chemotherapy is not (yet) standard treatment for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 18:21s-26s, 2001.
 16. De la Rosa F, Garcia-Carbonero R, Passas J, Rosino A, Lianes P, Paz-Ares L. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy with selective bladder preservation in muscle-invasive carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 2002 (en impresión).