

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER VESICAL UROTELIAL EN UN CENTRO DE ONCOLOGÍA DE MEDELLÍN

Valeria Sofía López Zambrano ^a <https://orcid.org/0000-0001-9688-1591>

Juan José Gaviria J ^b <https://orcid.org/0000-0002-8545-3388>

Manuel Enrique Cabrales Hessen ^{a,c}

José Vicente González Montoya ^{a,c}

Claudia Lucia Ochoa Rodríguez ^{a,c}

Juan Pablo Saldarriaga Botero ^{a, c} <https://orcid.org/0000-0003-2608-3046>

Diego Mauricio González Ramirez ^{a,c}

^a Facultad de Medicina, Departamento de urología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Facultad de Medicina, Departamento de epidemiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Servicio Urología Oncológica, Instituto de Cancerología Las Américas Auna, Medellín, Colombia

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, patológicas y resultados pronósticos de pacientes llevados a quimioterapia neoadyuvante y cistectomía radical en pacientes con cáncer vesical urotelial músculo invasor no metastásico

Metodología: Retrospectivamente se recolectaron datos clínicos, quirúrgicos y patológicos de la historia clínica de los pacientes en un centro oncológico de alta complejidad en la ciudad de Medellín. Se estimó la asociación entre los datos recolectados con los resultados RECIST, patológicos, tiempos a la quimioterapia y a la cirugía.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes, de los cuales el 71.4% presentaron algún grado de respuesta según RECIST y el 66.7% estabilidad o mejoría del estadio en la patología. El tiempo al inicio de la quimioterapia neoadyuvante fue de nueve semanas y del fin de la quimioterapia a la cirugía fue de 15.6 semanas; no se encontró alguna diferencia en los resultados de los pacientes llevados a cirugía en las primeras ocho semanas.

Conclusión: La quimioterapia neoadyuvante en pacientes candidatos a platinos seguida de cistectomía radical, se asocia con mejores resultados patológicos y por tanto pronósticos en los pacientes con cáncer vesical músculo invasivo no metastásico.

Palabras claves. Quimioterapia, terapia neoadyuvante, cistectomía, neoplasias de vejiga urinaria, patología clínica (DeCS)

Keywords. Chemotherapy, neoadjuvant therapy, cystectomy, urinary bladder neoplasms, clinical pathology (MeSH)

Introducción

El cáncer de vejiga es el noveno más frecuente de todos los cánceres del mundo y ocupa el puesto número trece en cuanto a mortalidad ¹, produciendo aproximadamente 150.000 muertes al año². Su incidencia es tres veces mayor en países desarrollados (9,5/100.000) en relación con los subdesarrollados (3,3/100.000)³, sin embargo, más de la mitad de las muertes se dan en los países en vía de desarrollo ^(1,4).

El cáncer vesical músculo-invasivo (CVMI) se presenta en el 25% de los casos al diagnóstico ⁵. La cistectomía radical (CR) ha sido tradicionalmente el estándar de manejo en estos pacientes, no obstante, los resultados oncológicos son poco satisfactorios debido a que hasta la mitad de estos pacientes desarrollarán enfermedad metastásica en los siguientes 2 años ^{6,7}. Es debido a esto que surge la necesidad de terapias adicionales para mejorar los resultados oncológicos, la quimioterapia neoadyuvante (QTN) es la terapia suplementaria a la CR con mejores resultados en pacientes con CVMI urotelial sin evidencia de compromiso metastásico con resultados aceptables en la reducción del tamaño, extensión, estadio de la enfermedad, un probable impacto temprano en la enfermedad micro metastásica, y una mejor tolerancia por el paciente en relación con la adyuvancia ⁸.

La QTN basada en platinos, seguido de la CR a las 6 a 8 semanas ha demostrado una mejoría en la supervivencia global entre el 5 al 8% y de la tasa libre de enfermedad del 9% a 5 años ^{9,10}. El cisplatino tiene una excreción casi exclusivamente renal, sus múltiples efectos adversos y contraindicaciones hacen que del 30 al 50% de los pacientes con CVMI no sean candidatos a la neoadyuvancia ^{8,11}. Sumado a lo anterior y a pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, sólo del 17 al 20 % de los candidatos a QTN la reciben por prescripción de sus urólogos tratantes en los países desarrollados ^{12,13}. La falta de adherencia se debe a que no es claro cuales son los pacientes que van a responder, la toxicidad de los fármacos y el temor a que los pacientes que no van a responder tengan una demora de 12 a 16 semanas a la CR; tiempo de retraso que ha demostrado un impacto negativo en el estadio y la supervivencia de estos pacientes ^{14,15,16,17}.

Actualmente en Colombia no todos los centros de atención realizan QTN, debido a que no se cuenta con experiencia local y al miedo de que las barreras administrativas del sistema de salud puedan generar demoras en los tiempos entre el diagnóstico, la neoadyuvancia y la cirugía. Son pocas las publicaciones sobre la experiencia clínica de los pacientes con QTN, de ahí el interés de realizar el presente estudio con el objetivo de describir las características clínicas y patológicas de los pacientes llevados a QTN y CR en pacientes con CVMI no metastásico en el Instituto de Cancerología Las Américas auna.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte retrospectivo en pacientes sometidos a CR y QTN basada en platinos en un centro de alta complejidad en el manejo oncológico de la ciudad de Medellín.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer vesical en el periodo comprendido entre el 2014 y el 2020, se incluyeron la totalidad de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: ser mayor de 18 años; ECOG menor o igual a dos al diagnóstico^{10,18}; diagnóstico histopatológico de cáncer vesical urotelial con compromiso de la muscular propia; sin evidencia de compromiso metastásico en estudios de extensión en la estadificación inicial, esquema de QTN basado en platinos y sometidos a CR. Se excluyeron pacientes que presentaran diagnóstico histopatológico de cáncer vesical no urotelial; historia de quimioterapia previa; tasa de filtración glomerular menor a 30mL/min/1,73 m² según la fórmula de Cockcroft y Gault¹⁹, y falla cardíaca NYHA III o IV²⁰.

La fuente de información fue la historia clínica de los pacientes en su versión electrónica o física, en donde se registro de forma estructurada la mayoría de las variables requeridas en el estudio. Para las variables no reportadas en campos estructurados los investigadores encargados del proceso de extracción de datos realizaron la revisión e interpretación de la información, para luego registrarla en el formulario de recolección de información del estudio.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, antecedente de tabaquismo, tasa de filtración glomerular, grado de diferenciación histológica, extensión del TNM²¹, compromiso ganglionar, cambio en el tamaño del tumor, supervivencia libre de enfermedad, respuesta clínica según los criterios de RECIST²² respuesta patológica interpretada por una patóloga experta y tiempos del diagnóstico al inicio de la quimioterapia y la cirugía.

La extracción de la información se registró en un formulario estructurado de Google Form para homogeneizar las variables y minimizar el riesgo de errores de transcripción de la información.

Posteriormente se consolidó la información y analizó la información con el software R (versión 1.4.1106). Las variables categóricas se expresaron en porcentajes, las variables continuas en medidas de tendencia central e intervalos de confianza si era de distribución normal, o intercuartiles para distribuciones no normales.

La presente investigación se acoge a lo dispuesto en la Resolución No. 08430 de 1993, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El estudio fue avalado por el Comité de investigación del Instituto de Cancerología Las Américas auna.

Resultados

Se revisaron un total de 256 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer vesical de los cuales 128 pacientes tenían CVMI, de esta población 24 pacientes recibieron manejo con QTN; sin embargo, se excluyeron tres pacientes debido a que no se pudo realizar la CR luego de la neoadyuvancia por progresión de la enfermedad para un total de 21 pacientes. Los motivos por los cuales los pacientes con CVMI no recibieron QTN se explican en el Anexo 1.

La media de seguimiento de los pacientes fue de 6 años, la tabla 1 contiene las principales variables demográficas en los pacientes incluidos en el estudio. El 76.2% de los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular mayor a 60 mL/min/1,73 m², la hidronefrosis no se relaciono con estadios clínicos o patológicos peores y con respecto a la histología si bien todos eran carcinoma vesical urotelial, el 23.8% de los pacientes tenían variantes histológicas. Todos los pacientes fueron llevados a CR con linfadenectomía pélvica ampliada optima, con un promedio de 25.4 ganglios.

Tabla 1: Características de los pacientes

Datos (N=21)	
Edad	
Median [Q1, Q3]	68.0 [58.0, 72.0]
Sexo	
Femenino	6 (28.6%)
Masculino	15 (71.4%)

TFG* (mL/min/1,73 m2)	
>60	16 (76.2%)
30-60	5 (23.8%)
Hidronefrosis	
NO	17 (81.0%)
SI	4 (19.0%)
Histología	
Urotelial sin variantes	16 (76.2%)
T clínico **	
T2	15 (71.4%)
T3	5 (23.8%)
T4	1 (4.8%)
T patológico **	
T0	3 (14.3%)
Ta	2 (9.5%)
T1	3 (14.3%)
T2	5 (23.8%)
T3	4 (19.0%)
T4	4 (19.0%)
N clínico **	
N0	19 (90.5%)
N1	1 (4.8%)
N3	1 (4.8%)
N patología **	
N0	14 (66.7%)
N1	3 (14.3%)

N2 1 (4.8%)

N3 3 (14.3%)

Numero de ganglios
resecados

Mean (SD) 25.2 (6.53)

* Tasa de filtración glomerular según Cockcroft y Gault ¹⁹

** American Joint Committee on Cancer Cáncer Staging Manual Eighth Edition 2017²¹

La QTN basada en cisplatino fue recibida por el 85.7% y en carboplatino en el 14.3% restante, con una media 3.4 ciclos. El tiempo desde el diagnóstico histológico con la resección transuretral vesical y el inicio de la quimioterapia fue de 19.1 semanas y desde el diagnóstico a la CR fue de 47.6 semanas. Ver tabla 2.

Tabla 2: Quimioterapia neoadyuvante

	Total (N=21)
<hr/>	
Tipo quimioterapia	
CARBOPLATINO - GEMCITABINA	3 (14.3%)
GEMCITABINA_CISPLATINO	18 (85.7%)
Suspensiones de quimioterapia durante el tratamiento	
NO	15 (71.4%)
SI	6 (28.6%)
Cantidad ciclos quimioterapia	
Mean (SD)	3.43 (1.16)
Tiempo diagnóstico - quimioterapia (Semanas)	

Median [Q1, Q3] 19.1 [6.14, 21.7]

Tiempo diagnóstico - cirugía (Semanas)

Median [Q1, Q3] 47.6[31.9, 53.4]

Tiempo fin de quimioterapia - cirugía (Semanas)

Median [Q1, Q3] 15.6 [7.43, 25.6]

Los pacientes con QTN respondieron en el 71.4% según los criterios RECIST y en la patología el 66.7% presentaron estadios patológicos iguales o mejores al estadio clínico inicial, con una progresión del 33.3% restante. Los pacientes con variantes uroteliales histológicas presentaron progresión según RECIST en el 40% de los pacientes, mientras que solo el 12.5% de los pacientes sin variantes la presentó. La media del tamaño del tumor en la estadificación clínica inicial fue de 5.9 cm con una reducción del tamaño del tumor luego de QTN en las imágenes de control a 2 cm. No se pudo realizar un análisis entre los pacientes que recibieron carboplatino y cisplatino debido al número de la población.

Tabla 3: Respuesta RECIST

	Completa (N=8)	Parcial (N=7)	Estable (N=1)	Progresión (N=5)	Total (N=21)
T					
Clínico					
T2	5 (33.3%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	15 (71.4%)
T3	2 (40%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20.0%)	5 (23.8%)
T4	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)

En los análisis por subgrupos, los doce pacientes que iniciaron la QTN en las primeras doce semanas no obtuvieron una diferencia en la respuesta según RECIST ni en la patología en comparación con los que iniciaron después de este tiempo. De igual manera tampoco hubo una diferencia en la respuesta patológica en quince pacientes que fueron llevados a CR antes de las 8 semanas, aun luego de ajustarlos con el estadio clínico inicial.

Seis de los 21 pacientes (28.6%) presentaron algún grado de efectos adversos Grado II²³ o más, que impidieron completar el esquema en cinco pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes fueron mielotoxicidad, neuropatía, pie caído, nefrotoxicidad y trombosis venosa profunda.

Discusión

La QTN es la terapia complementaria a la CR con mejor evidencia. El esquema basado en metrotexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino conocido como MVAC; es el esquema con la mejor y más antigua evidencia. El estudio SWOG 8710 publicado en el 2003, es un estudio multicéntrico prospectivo con 317 pacientes y una media de seguimiento de 8.7 años, que comparó la CR frente a la CR más QTN basada en MVAC por tres ciclos. Este estudio encontró que la mediana de supervivencia fue de 77 meses para el grupo de QTN, con una diferencia absoluta de 31 meses entre los dos grupos. La tasa de respuesta patológica pT0 fue del 38% en el grupo de neoadyuvancia vs 15% en el grupo de CR, con un beneficio claro en la supervivencia del 85% a 5 años en todos los pacientes que alcanzaron pT0. El uso de MVAC en este ensayo demostró una disminución del riesgo de muerte del 33% en comparación con cirugía como monoterapia²⁴. Solsona encontró en otro estudio retrospectivo con 976 pacientes una disminución del riesgo de muerte del 16% en el grupo de neoadyuvancia con Cisplatino, Metotrexate y Vinblastina a 8 años, con resultados estadísticamente significativos ²⁵.

Aún con estudios prospectivos a favor de los esquemas con MVAC la baja tolerancia por los efectos adversos secundarios constituyen una gran limitante para su aplicación en la práctica clínica, por lo cual se ha extrapolado del uso de gemcitabina y cisplatino (GC) en enfermedad metastásica a este escenario. Un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó pacientes con múltiples esquemas de neoadyuvancia, encontró que no existieron diferencias estadísticamente significativas de supervivencia global, respuesta parcial o completa con MVAC y GC²⁶. A su vez, otro ensayo clínico prospectivo que incluyó 146 pacientes con GC y 66 pacientes con MVAC, no demostró inferioridad en el grupo de GC ²⁷. Los pacientes llevados a QTN en nuestro estudio presentaron progresión según RECIST en el 23.8% y en la patología en el 33.3% de los casos. Cuando se evaluó la respuesta patológica el 14.3% alcanzaron pT0, el 23.8% respuesta parcial, el

47.6% presentaron mejoría en el estadio patológico en comparación con el clínico y en el 19% no presentaron cambios.

Los esquemas basados en carboplatino son inferiores a cisplatino como primera línea, es por esto que la sociedad americana de urología y la europea de urología, consideran que los pacientes no candidatos a cisplatino no deben recibir neoadyuvancia^{10,28}, sin embargo, debido a que solo tres pacientes en este estudio recibieron manejo basado en carboplatino, no se pueden hacer comparaciones al recepto.

Existen datos retrospectivos que describen que el momento óptimo desde el diagnóstico y la CR no debe superar las doce semanas, a su vez la CR después de la QTN debe ser preferiblemente dentro de las seis a ocho semanas luego de la finalización de la quimioterapia^{10,29}, esto con el fin de consolidar el manejo multimodal del CVMI no metastásico. En nuestro estudio la mediana del tiempo del fin de la QTN y la CR fue de 15.6 semanas, sin embargo, no se encontraron diferencias en los resultados patológicos cuando se compararon los pacientes que se operaron en las primeras ocho semanas con los que no.

Los resultados de este estudio están limitados por el número de pacientes y la fuente de la información, sujeta a los datos consignados y a la interpretación RECIST de los radiólogos que no eran de un solo centro diagnóstico. Se necesitan ensayos futuros en el entorno clínico para mejorar el nivel de atención de estos pacientes.

Conclusión

La quimioterapia neoadyuvante en pacientes candidatos a platinos seguida de cistectomía radical, se asocia con mejores resultados patológicos y por tanto pronósticos en los pacientes con cáncer vesical músculo invasivo no metastásico.

ANEXO 1: MOTIVO DE NO RECIBIR NEOADYUVANCIA EN CÁNCER VESICAL MÚSCULO INVASIVO

MOTIVO DE NO RECIBIR NEOADYUVANCIA	NUMERO DE PACIENTES
Tratamiento adyuvancia	47
Manejo con intención paliativa	26
Decisión del paciente	16
Contraindicación de cisplatino	14
Problemas administrativos con el sistema de salud	1
TOTAL	104

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and mortality: A global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96–108.
2. Citarella D, Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Patiño I, Estrada A. Guía de manejo en cáncer vesical. *Rev Urol Colomb / Colomb Urol J*. 2016;25(2):154–68.
3. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17022.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
5. Guideline Page. NCCN guidelines for bladder cancer V.1.2021 – annual on 09/18/20 [Internet]. Nccn.org. [citado el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=11849>
6. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*. 2006;24(3):296–304.
7. Wood DP. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *J Urol*. 2011;186(6):2211–2.
8. EAU guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Uroweb.org. 2020 [citado el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
9. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48(2):202–5; discussion 205-6.
10. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline (amended 2020) - American urological association [Internet]. Auanet.org. [citado

el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-guideline>

11. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy (AC) with cisplatin + gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter randomised phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(15_suppl):5023–5023.
12. Raj GV, Karavadia S, Schlomer B, Arriaga Y, Lotan Y, Sagalowsky A, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2011;117(2):276–82.
13. Cowan NG, Chen Y, Downs TM, Bochner BH, Apolo AB, Porter MP, et al. Neoadjuvant chemotherapy use in bladder cancer: a survey of current practice and opinions. *Adv Urol.* 2014;2014:746298.
14. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018;36(2):43–53.
15. Witjes JA. Re: Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: A sign of changing tides. *Eur Urol.* 2016;69(5):963.
16. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol.* 2003;169(1):110–5.
17. Mmeje CO, Benson CR, Nogueras-González GM, Jayaratna IS, Gao J, Siefker-Radtke AO, et al. Determining the optimal time for radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int.* 2018;122(1):89–98.
18. Karnofski y ECOG [Internet]. Rccc.eu. [citado el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.rccc.eu/ppc/indicadores/karnofski.html>
19. Estimación Filtrado Glomerular (Cockcroft y Gault) [Internet]. Samiuc.es. [citado el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.samiuc.es/estimacion-filtrado-glomerular-cockcroft-gault/>

20. New York heart association (NYHA) classification [Internet]. Jointcommission.org. [citado el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html>
21. Amin MB, Etl. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Corr, editor. Springer; 2017.
22. Hadjiiski L, Weizer AZ, Alva A, Caoili EM, Cohan RH, Cha K, et al. Treatment response assessment for bladder cancer on CT based on computerized volume analysis, world health organization criteria, and RECIST. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):348–52.
23. Doan T. Farmacovigilancia. Un enfoque práctico.) Elsevier España, S L U. 2019
24. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1880–1880.
25. Solsona E. Re: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *Eur Urol*. 2012;61(5):1063–4.
26. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2015;67(2):241–9.
27. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y-N, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: Bladder Cancer Neoadjuvant Therapy. *Cancer*. 2015;121(15):2586–93.
28. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR, Peters CA, Dmochowski RR. Campbell Walsh Wein urology, E-book. 12a ed. Elsevier; 2020.
29. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, Pretzsch SM, Porten S, Daneshmand S, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol*. 2014;191(1):40–7.