

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER INVASOR DE VEJIGA

Dr. Smith, Philip H.

Introducción

Es ampliamente reconocido el potencial letal del cáncer invasor de vejiga, como lo es también su capacidad de expansión metastásica dentro de los dos primeros años del diagnóstico. Los avances en la técnica quirúrgica y radioterapéutica han tenido escaso éxito en su intento de extender los índices de supervivencia más allá de 30 % cuando estas formas de tratamiento se utilizan individualmente, y de 40 % cuando se las emplea en forma mancomunada. El concepto de radioterapia radical con cistectomía evita a muchos pacientes una intervención quirúrgica radical, pero aún habrá de demostrarse que es capaz de garantizar la supervivencia de más de la mitad de los pacientes cinco años después de haberse dado el diagnóstico.

Durante los 10 últimos años se ha incrementado el interés en utilizar la quimioterapia citotóxica inicialmente en los estudios de Fase II, y últimamente, de manera individual o combinada, con la terapia neoadyuvante. En la presente contribución han de examinarse los resultados de dicha aproximación.

Tratamiento convencional

Si bien es cierto que los cirujanos propugnan una propuesta quirúrgica y los radioterapeutas destacan los beneficios de la irradiación, existen pocas evidencias, en las tablas I-III, de que dichas técnicas, ya sean utilizadas individualmente o de manera combinada, ofrezcan una terapia medianamente eficaz.

TABLA I
Supervivencia de cinco años luego de la cistectomía (Smith, 1984)

Autor	Números de categorización T de pacientes (y porcentaje de supervivencia)			
	T1	T2	T3	T4
Whitmore & Marshall (radical)	←75	(47)→	76 (14)	74 (3)
Cordonier (simple) ..	54 (54)	19 (53)	42 (25)	11 (0)
Poole-Wilson y Barnard	66 (35)	32 (25)	8 (12)	1 (100)
Bracken y otros	*53 (82)	—	—	—
Osborn y otros	16 (37)	6 (33)	10 (10)	5 (40)

* Incluye la Fase 0.

TABLA II
Supervivencia de cinco años luego de la radioterapia radical (Smith, 1984)

Autor	Número de pacientes	Porcentaje de supervivencia por fase			
		T1	T2	T3	T4
<i>Terapia de rayo externo</i>					
van der Werf-Messing	326	12	12	5	1
Franks	90	80	57	31	10
Goffinet y otros	218	—	—	28	—
Morrison	540	←41→	—	28	7
Miller	348	40	24	20	8
Edsmyr y otros	598	—	32	22	10
Reddy y otros	53	—	—	17	—
Backhouse	124	—	—	19	—
Bloom (Institute of Urology)	85	—	—	31	—

TABLA II (Cont.)

Autor	Número de pacientes	Porcentaje de supervivencia por fase			
		T1	T2	T3	T4
<i>Implantación</i>					
van der Werf-Messing: Radio con irradiación o sin ella	606	75	55	25	—
Radio con 3 × 350 rad. preoperativa	245	—	55	35	—
<i>Irradiación externa</i>					
Pedersen y Herting* Radio solo	32	25	0	9	—
Radio + cirugía previa	63	55	47	45	—
Williams	147	69	41	21	—

* Fuente de radio en el catéter de Foley.

Edad - índices ajustados excluyendo las muertes teóricamente previstas por enfermedades independientes del cáncer de vejiga.

TABLA III
Supervivencia de cinco años luego de la irradiación y cistectomía preoperativa (Smith, 1984)

Autor	Categoría T - Número de pacientes (y porcentaje de supervivencia)			
	T1	T2	T3	T4
Miller	1 (0)	3 (0)	69 (30)	13 (0)
van der Werf-Messing (cistectomía simple) ..	—	—	141 (45)	—
Bracken y otros	56 (68)	—	—	—
Whitmore 4.000 rad. (40 Gy) + cistectomía radical	13 (62)	36 (50)	50 (33)	11 (0)
2.000 rad. (20 Gy) + cistectomía radical	6 (66)	22 (45)	52 (40)	5 (0)
Bloom y otros	—	—	98 (38)	—

En teoría se podría sacar partido del diagnóstico temprano, pero Brawn (1982) ha señalado que aproximadamente 20 % de pacientes con cáncer invasor de vejiga exclusivamente tienen lesiones papilares precedentes. Hasta ahora no se ha podido determinar con certeza cuáles pacientes con tumores papilares desarrollarán luego la enfermedad invasora. Si bien aquellos que cuentan con lesiones múltiples y poco diferenciadas —incluido el carcinoma *in situ*— corren mayor riesgo, Wolf y otros (1985) igualmente nos señalan el hecho que, siguiendo la radioterapia radical, la recurrencia del tumor en aquellos que logran una respuesta completa se relaciona con la presencia *in situ* del carcinoma o displasia en el diagnóstico (tabla IV). Concluyen que los pacientes afectados por carcinoma *in situ*, concomitante con los tumores invasores de vejiga, no se adaptan a una radioterapia de curso pleno como tratamiento único.

La dificultad en el diagnóstico temprano y la imposibilidad de lograr altos índices de supervivencia luego del tratamiento convencional han despertado un creciente interés en la aplicación de la quimioterapia sistémica.

TABLA IV
Relación entre la displasia o carcinoma *in situ* en el diagnóstico e índice de reincidencia luego de una respuesta completa (Wolf 1985)

	Nº	Reaparición
C.I.S.	10	7
Displasia	9	4
Nada	13	0

Quimioterapia sistémica Estudios de la Fase II

Existe actualmente una amplia información sobre los estudios de la Fase II en pacientes con tumores invasores. Algunos de esos resultados han sido analizados por Smith y otros (1983), quienes destacan el muy reducido número de respuestas completas que se han observado al utilizarse drogas, sea individualmente o combinadas (tabla V).

TABLA V
Incidencia del cáncer de vejiga de respuesta objetiva posterior a la quimioterapia citotóxica (Smith y otros, 1983)

	Pacientes	CR	PR	Duración media (meses)
<i>Agente individual</i>				
ADM	131	4	15	6,5
CTX	29	10	3	5,5
DDP	79	3	27	7
MTX	103	4	30	16
<i>Terapia combinada</i>				
ADM + 5FU	73	6	23	6,5
ADM + CTX	36	5	7	7,5
ADM + VM26	27	—	5	17,8
CTX + DDP	32	—	15	7
ADM + CTX + DDP	128	14	45	8,5
ADM + DDP + 5FU	18	—	11	6
ADM + BLEO + CTX	23	—	8	7

ADM: Adriamicina
CTX: Ciclofosfamida
5FU: 5-Fluoruracil
MTX: Metotrexato
BLEO: Bleomicina
DDP: Cisplatino

A partir de esa investigación se han dado a conocer otros estudios de la Fase II, y los índices de respuesta se han evidenciado como más elevados cuando se utiliza la combinación de metotrexato y cisplatino; metotrexato, cisplatino y vinblastina o metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino. Los índices de respuesta al cisplatino como agente único se elevan aproximadamente a 35 %, en tanto que los datos que aparecen en otras secciones de este volumen señalan que el índice de respuesta al metotrexato y cisplatino alcanza a 50 % con 20 % de respuestas completas; la respuesta al metotrexato, cisplatino y vinblastina a 50 % con un 30 % de respuestas completas, y la respuesta a la combinación de las cuatro drogas (M-VAC) llega a 70 % con 40 % de índice de respuestas completas.

Los resultados de estos estudios han estimulado a muchos investigadores a tomar en cuenta el uso de la quimioterapia neoadyuvante en los estudios y eventuales ensayos de la Fase II. Uno de los primeros intentos en quimioterapia neoadyuvante fue el del *Yorkshire Urological Cancer Research Group* (Richards y otros, 1983) donde se utilizaron adriamicina y 5-Fluoruracil luego de la radioterapia radical. Este estudio no tuvo, como se podría haber esperado, éxito alguno retrospectivamente considerando los datos de la tabla V. Igualmente arrojaron resultados negativos otros estudios realizados en ese entonces.

Se puede dar un posterior tratamiento convencional a la quimioterapia neoadyuvante, previo al tratamiento convencional, o con la terapia convencional. En la actualidad se utilizan todas estas modalidades.

En el estudio realizado por el *National Bladder Cancer Cooperative Group* (Shipley y otros, 1986) se trató a los pacientes mediante cistectomía radical preoperatoria y luego se les administró tentativamente 70 mg/m² de cisplatino (hasta 8 ciclos) o ninguna terapia adicional. En la tabla VI se muestra la supervivencia libre de enfermedad y las evidencias del fracaso. El estado general de salud de muchos pacientes en esta condición es tal que no todos pueden tolerar un tratamiento tan intensivo, y de 423 pacientes seleccionados para este régimen sólo 189 completaron radioterapia y cistectomía, y de éstos sólo a 84 se les administró tentativamente la quimioterapia o ningún otro tratamiento adicional. El empleo de cisplatino pareciera asociarse a un incremento de la supervivencia libre de enfermedad, pero cabe destacar que 32 % de los pacientes han fracasado en su tratamiento; en 28 % apareció metástasis.

TABLA VI
Supervivencia consecuente a la irradiación preoperatoria y a la cistectomía con cisplatino o sin él (Shipley y otros, 1986)

Supervivencia de 4 años

- 48 % global
- 52 % pacientes que completaron la cistectomía

Supervivencia libre de enfermedad

- Asignados al cisplatino - 36 meses
- Asignados a control - 20 meses

Raghavan y otros (1985) aplicaron cisplatino 100 mg/m² durante 2 ciclos previo a la radioterapia radical. Se observó un índice de 60 % de respuestas posteriores a la quimioterapia, que llegó a 86 % luego del tratamiento con cisplatino y del tratamiento definitivo. Un régimen similar se ha adoptado en Birmingham, Inglaterra, en el cual ahora se administra el cisplatino 100 mg/m² a pacientes con cáncer de vejiga de categoría T3 semanalmente 3 veces durante 3 ciclos seguidos de radioterapia radical o exclusivamente de radioterapia radical. Casi 100 pacientes ingresaron a este estudio durante un período de 18 meses, y el reclutamiento continúa.

En Vancouver, Coppin y otros (1986) aplicaron 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m² durante un lapso de 4 semanas durante el cual se aplicaron 4.000 rads a la pelvis. Luego de un período de descanso de 4 semanas se realizó la cistectomía radical planificada. Se aplicaron alternadamente 5.500 rads seguidos, en casos necesarios, por cistectomía de recuperación. Al utilizarse esta técnica con 37 pacientes, 26 quedaron libres de enfermedad entre 1 a 5 años siguientes al diagnóstico.

El *Urological Group* del EORTC también se halla abocado a un estudio de quimioterapia previo al tratamiento convencional, en el cual pacientes de Categoría T3-4 NO-X, NO carcinoma celular transicional de vejiga reciben 2 ciclos de tratamiento con cisplatino 70 mg/m² el primer día, y metotrexato 40 mg/m² los días primero y decimoquinto de cada ciclo de 3 semanas previo al tratamiento convencional. Protocolo 30851, estudio coordinado por Dr. T. Splinter, Rotterdam. Los pacientes sometidos a cistectomía sin radioterapia preoperatoria serán tomados en consideración para la evidencia histológica de recuperación gradual. Allí donde la cistectomía se encuentra precedida por radiación se determinará la frecuencia de recuperación gradual posterior a la irradiación. De la misma manera se evaluará la frecuencia de recuperación gradual y la aceptabilidad y toxicidad de la terapia combinada.

Un estudio de la Fase II (Protocolo 30821) ha determinado la elección del tratamiento, en el cual los pacientes con enfermedad avanzada recibieron el mismo régimen. De 43 pacientes evaluables, 10 evidenciaron una respuesta completa y 10 una respuesta parcial, presentando un índice de respuesta total de 46 %. Pronto aparecerán los detalles de este estudio en el *Journal of Urology*. El presente estudio de Fase II, en el que se utiliza el mismo régimen previo al tratamiento convencional, tiene el propósito de actuar como estudio piloto previo a un posible intento de recuperación.

Debate y conclusiones

Por cuanto los cirujanos y radioterapeutas reconocen su incapacidad de controlar este tumor potencialmente maligno, se está realizando un creciente esfuerzo a fin de desarrollar la combinación de los agentes citotóxicos para utilizarla como terapia neoadyuvante.

Si bien los primeros estudios iniciados hace algunos años fueron negativos, los datos de la Fase II son ahora tantos que podemos confiar en algún éxito a partir de los estudios que actualmente se están desarrollando.

Es evidente que dicha terapia debe restringirse únicamente a pacientes que, de otro modo, desarrollarían la enfermedad recu-

rrente en la pelvis o metástasis lejana –aproximadamente 60 % de la totalidad de pacientes–. El siguiente desafío será identificar a ese subgrupo a fin de restringir este tratamiento relativamente tóxico a aquellos que más lo necesiten.

Reconocimientos

El autor se halla en deuda con Butterworths & Co (Eds.) Ltd. por permitirle publicar las tablas I-III, modificadas de Smith P. H., "Invasive Bladder Cancer: a lethal enigma". En: "Bladder Cancer" (Eds.) Smith, P. H., y Prout, G. R., Butterworths, Londres, 1984, pp. 223-239; asimismo con Alan R. Liss Inc. en cuya monografía sobre "Management of Advanced Cancer of the Prostate and Bladder" también aparecerá esta publicación.

Bibliografía

- Brawn, P. N.: "The origin of invasive carcinoma of the bladder". *Cancer*, 50:515-519, 1982.
- Coppin, C.; Sullivan, L.; Brown, E.: "Pre-operative chemotherapy in locally advanced bladder cancer". Un candidato a estudio piloto del National Cancer Institute. Poster presentación, British Association of Urological Surgeons, 1986.
- Raghavan, D.; Pearson, B.; Duval, P.; Rogers, J.; Meagher, M.; Wines, R.; Mameghan, H.; Bouldas, J., y Green, D.: "Initial intravenous Cis-Platinum therapy: Improved management for invasive high risk bladder cancer". *J. Urol.*, 133:399-402, 1985.
- Richards, B.; Bastable, J. R. G.; Freedman, L.; Glashan, R. W.; Harrison, G.; Newling, D.; Robinson, M. R. G.; Smith, P. H.: "The Yorkshire Urology Cancer Research-Group. Adjuvant chemotherapy with Doxorubicin (Adriamycin) and 5-Fluorouracil in T3, NX, MO bladder cancer treated with radiotherapy". *Brit. J. Urol.*, 55:386-391, 1983.
- Smith, P. H.; Child, J. A.; Mulder, J. H.; Van Oosteroum, A. T.; Martínez-Pineiro, J. A.; Stoter, G.; Dalesio, O.; De Pauw, y Silvester, R.: "Co-operative studies of systemic chemotherapy". *Cancer, Chemotherapy and Pharmacology*, II, S25-S31, 1983.
- Smith, P. H.: "Invasive bladder cancer - a lethal enigma". En: Smith, P. H.; Prout, G. R. Jr. (eds.): "Bladder cancer", Londres, Butterworths 223-239, 1984.
- Wolf, H.; Olsen, P. R.; Hojgaard, K.: "Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumours: a determinant for future new occurrences in patients treated by full course radiotherapy". *Lancet* I, 1005-1008, 1985.