

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MVAC EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA VESICAL INFILTRANTE

J.L. SENOVILLA PÉREZ, L. RESEL ESTÉVEZ, J. MORENO SIERRA,
 C. FERNANDEZ PÉREZ*, J.L. GONZÁLEZ LARRIBA**, E. BLANCO JIMÉNEZ,
 A. SILMI MOYANO

Cátedra y Servicio de Urología. *Unidad de Investigación del Servicio de Medicina Preventiva.

**Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Carcinoma vesical. Quimioterapia sistémica. Preservación vesical.

KEY WORDS

Carcinoma of the bladder. Systemic chemotherapy. Preservation of the bladder.

Actas Urol Esp. 24 (7): 536-541, 2000

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Se inició este protocolo de tratamiento con intención de conservar la vejiga en los pacientes con carcinoma vesical infiltrante y, con ello, dar al paciente una mejor calidad de vida sin detrimento de su supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Desde Agosto de 1988 hasta Enero de 1997 hemos tratado a 63 pacientes portadores de carcinoma vesical infiltrante en estadio clínico T₂ y T_{3a} sin metástasis ni diseminación ganglionar objetivables por técnicas de imagen. De estos 45 cumplieron estrictamente el protocolo y recibieron 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante MVAC (metotrexate, vinristina, adriamicina y cisplatino). Los criterios de inclusión fueron: edad menor de 75 años, Karnofsky mayor del 50%, recuento leucocitario mayor de 2.500 células/ml y plaquetas superiores a 100.000/ml. Se realizó reevaluación tras la quimioterapia mediante estudios analíticos, radiografía de tórax, CT abdominopélvico, gammagrafía ósea, cistoscopia, biopsias múltiples randomizadas, resección de la cicatriz del lecho tumoral o resección de urotelioma recidivado. Los pacientes con remisión completa recibieron radioterapia. A los que presentaron estabilización o progresión se les propuso cistectomía. La comparación entre variables cualitativas se ha realizado con el test de la χ^2 o test de Fisher. Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. La comparación de curvas se realizó con el test exacto de Breslow. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox permitió el cálculo de los riesgos relativos junto a su intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS: De los pacientes incluidos en este protocolo mostraron remisión completa el 53.7%, estabilización el 41.5% y progresión el 4.9%. El 62.2% de los sujetos recibieron radioterapia, frente al 17.8% a los que se realizó cistectomía. El 20% recibió otros tratamientos por negarse a cistectomía o radioterapia. La mediana de seguimiento fue de 43,38 meses. La supervivencia global mediana fue de 96 meses. La probabilidad acumulada de supervivencia a los 4 años fue del 79%. De los pacientes que tuvieron respuesta clínica completa recidivaron durante el seguimiento el 50%. De estos el 63.7% lo hicieron en un estadio menor que el tumor inicial, un 18.2% repitieron estadio y un 18.2% presentaron un estadio superior. En cuanto al grado el 66.7% de los pacientes presentaron un grado menor en la recidiva si el tumor inicialmente era de grado 2. Aquellos que inicialmente presentaron un grado 3 solo disminuyeron el mismo en un 20% de los casos.

CONCLUSIONES : El 64.4% de los pacientes conservaron su vejiga. La enfermedad metastásica demostrable apareció en el 26.7%. No se observaron diferencias en la distribución en el tiempo de la supervivencia según los diferentes tratamientos administrados tras la quimioterapia ($p=0.22$). Los pacientes que presentan remisión completa tras quimioterapia tienen una mayor supervivencia actuarial que es estadísticamente significativa ($p=0.04$).

ABSTRACT

INTRODUCTION: Aiming to preserve the bladder in patients with infiltrative carcinoma of the bladder and to offer patients improved quality of life with no detriment for survival, a therapeutic protocol was set up.

MATERIAL AND METHODS: Between August 1988 and January 1997 63 patients with stage T2 and T3a infiltrative carcinoma of the bladder, with no metastasis or node extension detectable with imaging techniques were treated in our unit. 45 of these patients met all protocol criteria and were given 3 neoadjuvant chemotherapy courses with MVAC (methotrexate, vincristine, adriamycin, cisplatin). Inclusion criteria: age under 75 years, Karnofsky greater than 50%, leucocytes greater than 2,500 cell/mL and platelet greater than 100,000/mL. Following chemotherapy, re-assessment was performed through lab tests, chest X-rays, abdomino-pelvic CT, bone scanning, cystoscopy, multiple randomised biopsies, tumoral bed scar resection and resection of relapsed urothelioma. Patients with complete remission were given radiotherapy. Those showing stabilisation of progression were proposed to undergo cystectomy. Fisher's test or chi² test were used for the comparison of qualitative variables. The survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. The curves comparison was done with Breslow's exact test. A Cox's proportional risk method allowed to calculate the relative risks together with their 95% confidence interval.

RESULTS: 53.7% patients included in this protocol showed complete remission, 41.5% stable disease and 4.9% progression. 62.2% of patients were given radiotherapy versus 17.8% who underwent cystectomy. 20% received other therapies after rejecting both cystectomy or radiotherapy. Median follow-up was 43.38 months. Overall median survival was 96 months. The accumulate probability of survival at 4 years was 79%. 50% patients with complete clinical response relapsed during follow-up. Tumoral stage of those who relapsed was lower than the initial one in 63.7% cases, remained the same in 18.2%, and higher in 18.2%. With regards to grading, 66.7% patients had lower grading at relapse if tumour was initially grade 2. For those with initial tumour grade 3, only 20% had a lower grade.

CONCLUSION: 64.4% patients retained their bladder. In 26.7% there was demonstrable metastatic disease. No differences were seen in the distribution or survival time based on the different treatment given after chemotherapy ($p=0.22$). Patients with complete remission after chemotherapy have greater actuarial survival which is statistically significant ($p=0.04$).

El carcinoma vesical infiltrante es una enfermedad heterogénea capaz de producir en España alrededor de 2000 muertes por año¹. Clásicamente el tratamiento ha sido y sigue siendo la cirugía radical, con la que hay que comparar todas las posibles terapéuticas. Con ésta, entre un 40-75% de los pacientes fallecen antes de los 5 años, y la mitad de ellos en los dos primeros²⁻⁷. El 50% de las muertes es debida a metástasis⁸. El hecho de que la mayoría aparezcan en el primer año hace pensar que en un porcentaje importante de casos existen ya en el momento del diagnóstico.

Este hecho junto con la importancia de la intervención quirúrgica, no exenta de mortalidad (del 2-10% según las series) y morbilidad, además de la grave alteración de la imagen corporal, ha hecho buscar otras posibilidades terapéuticas, con el fin de intentar preservar la vejiga. Con este objetivo Wilson (1960) y Middelman (1971), entre otros, comenzaron los primeros ensayos con monoquimioterapia. Posteriormente se ha impuesto la poliquimioterapia en la mayoría de los protocolos dado que con esta se consigue una acción sinérgica de los medicamentos y una disminución de la dosis (con el consiguiente descenso de la toxicidad de los fármacos). La mayoría de los protocolos utilizan el cisplatino como droga base por ser el más activo sobre los carcinomas uroteliales, aunque también el más tóxico⁹. Algunas de las combinaciones empleadas son: Metotrexate-Vinblastina-

Adriamicina-Cisplatino (MVAC), Cisplatino-Metotrexate-Vinblastina (CMV), etc.

De todas estas pautas una de las más usadas y de las que han obtenido mejores resultados es el MVAC, iniciado por Stemberg y colaboradores en el Memorial Sloan Kettering Center de Nueva York y posteriormente por Scher y cols¹⁰⁻¹². Inspirados en estos trabajos comenzamos el presente protocolo de tratamiento en nuestro Servicio.

Las posibles ventajas de la poliquimioterapia neoadyuvante M-VAC serían la posible reducción del estadio antes de la cirugía con lo que se facilitaría esta, tratamiento de las posibles micrometástasis que existieran en el momento del diagnóstico; actuaría sobre las zonas hipóxicas (resistentes a la radioterapia) por lo que tendría efecto radiosensibilizante y, por último, podría actuar como test de sensibilidad que distinga entre respondedores y no respondedores.

En todo momento, nuestra intención ha sido conservar la vejiga y por consiguiente, dar al paciente una mejor calidad de vida, sin detrimiento de su supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre Agosto de 1988 y Septiembre de 1997 tratamos y seguimos en nuestro Servicio a 63 pacientes con carcinoma vesical infiltrante tratados con pauta de poliquimioterapia MVAC. De éstos excluimos a 18 por distintas violaciones del protocolo, por lo que analizamos los 45 pacientes restantes que cumplieron estrictamente el mismo.

En todos los casos se trataba de carcinomas uroteliales en estadio clínico T2,T3a sin metástasis ni diseminación ganglionar objetivables por técnicas de imagen. Todos recibieron tres ciclos de quimioterapia sistémica con esquema M-VAC. Los criterios de inclusión fueron: edad inferior a 75 años, Karnofsky superior al 50%, recuento leucocitario mayor de 2.500 cel/ml, plaquetario por encima de 100.000/ml., creatinina sérica menor de 1,5 mg/dl y la no existencia de patología cardíaca asociada.

Una vez finalizada la quimioterapia se realizaba una reevaluación del paciente consistente en la práctica de una cistoscopia con toma de biopsias randomizadas y resección del lecho tumoral previo, cicatrizado, así como resección de la eventual masa residual o recidiva tumoral. Se realizaban estudios analíticos y de imagen para volver a estadiar al paciente.

Según la respuesta al tratamiento los pacientes eran incluidos en uno de los brazos del estudio (Fig. 1). A los pacientes con remisión clínica completa se les propuso la preservación vesical realizando consolidación del tratamiento local de la enfermedad mediante radioterapia local a dosis potencialmente curativas. Aquellos en los que se objetivó estabilización o progresión de la enfermedad se realizó cistectomía radical, salvo que rechazaran ésta, en cuyo caso se optó por radioterapia a dosis potencialmente curativas, o si también rechazaban esto, seguimiento estricto.

En cuanto al estudio estadístico, la comparación entre variables cualitativas se realizó con el test de la χ^2 o test de Fisher. El análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. La comparación de curvas con el test exacto de Breslow.

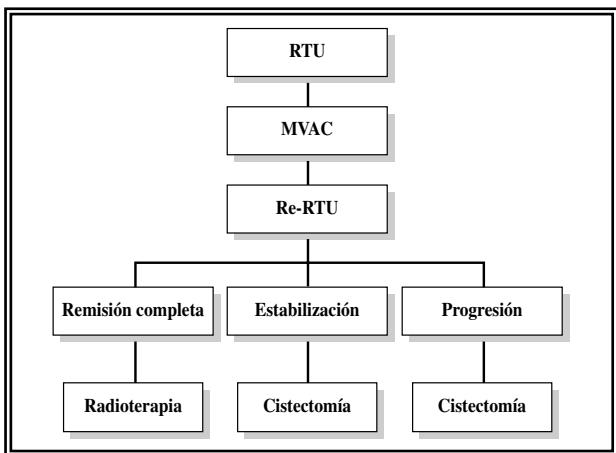


FIGURA 1. Esquema del protocolo de tratamiento.

Un modelo de riesgos proporcionales de Cox permitió el cálculo de los riesgos relativos, junto a su intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes se situó en 63 años (46-72), de los cuales 41 eran varones (91%) y 4 mujeres (9%). La distribución por grado y estadio previa a la cirugía se muestra en las Figs. 2 y 3. Las características del tumor primario aparecen en la Fig. 4.

Hemos valorado un total de 45 pacientes. El seguimiento mediano de la muestra fue de 43 meses. La supervivencia global media de 96 meses. La probabilidad acumulada de supervivencia global a los 4 años fue del 79% (Fig. 5).

Tras la administración de la quimioterapia y el reestadiaje, obtuvimos remisión clínica completa en 22 pacientes (53,7%). De estos 11 sufrieron

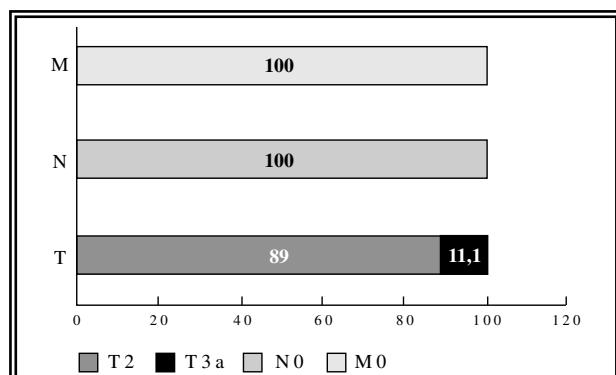


FIGURA 3. Distribución del estadio en el tumor primario, así como la afectación ganglionar y metastásica.

recidiva local en intervalo de tiempo comprendido entre 5 y 79 meses (mediana 24,07) (Fig. 6). Un total de 17 pacientes presentaron estabilización (grado y/o estadio similar al previo) (41,5%). Uno de estos pacientes falleció en los meses siguientes por leucemia mieloide aguda posiblemente secundaria al tratamiento quimioterápico. Dos pacientes sufrieron progresión (4,9%).

Nueve de los no respondedores fueron sometidos a cistectomía radical. En uno se desestimó la cirugía luego de comprobar tras una linfadenectomía laparoscópica la existencia de afectación ganglionar regional por el tumor. Uno se perdió del estudio ya que no volvió a revisiones por lo que no recibió ningún tratamiento. En otro se comprobaron metástasis múltiples en el esqueleto torácico, sufriendo rápido deterioro general y muriendo por diseminación tumoral, por lo que tampoco recibió tratamientos agresivos.

En cuanto a las características de la recidiva de los pacientes que mostraron remisión completa, apreciamos que el 63% de las mismas se produjeron en un estadio menor, 18,2% repitieron estadio y 18,2% se presentaron en un estadio superior. Con respecto al grado de la recidiva, 66,7% presentaron un grado menor si el tumor inicialmente era de grado 2. En los pacientes en los que el tumor primario era de grado 3, sólo observamos disminución del mismo en el 20% de los casos.

Al estudiar la supervivencia según el tipo de tratamiento administrado, pudimos apreciar que no existían diferencias en la distribución en el tiempo de la supervivencia según los distintos tratamientos administrados tras la quimioterapia ($p=0.22$) (Fig. 7).

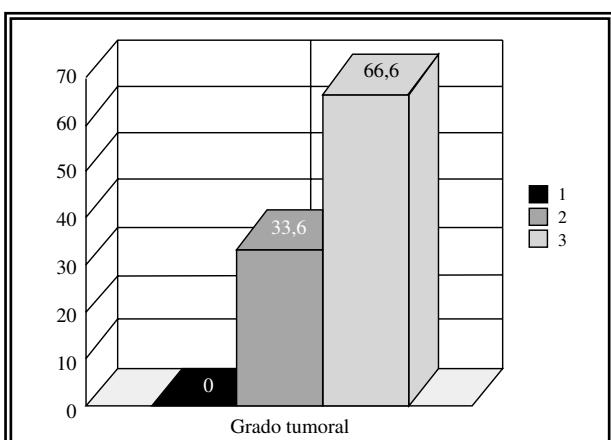
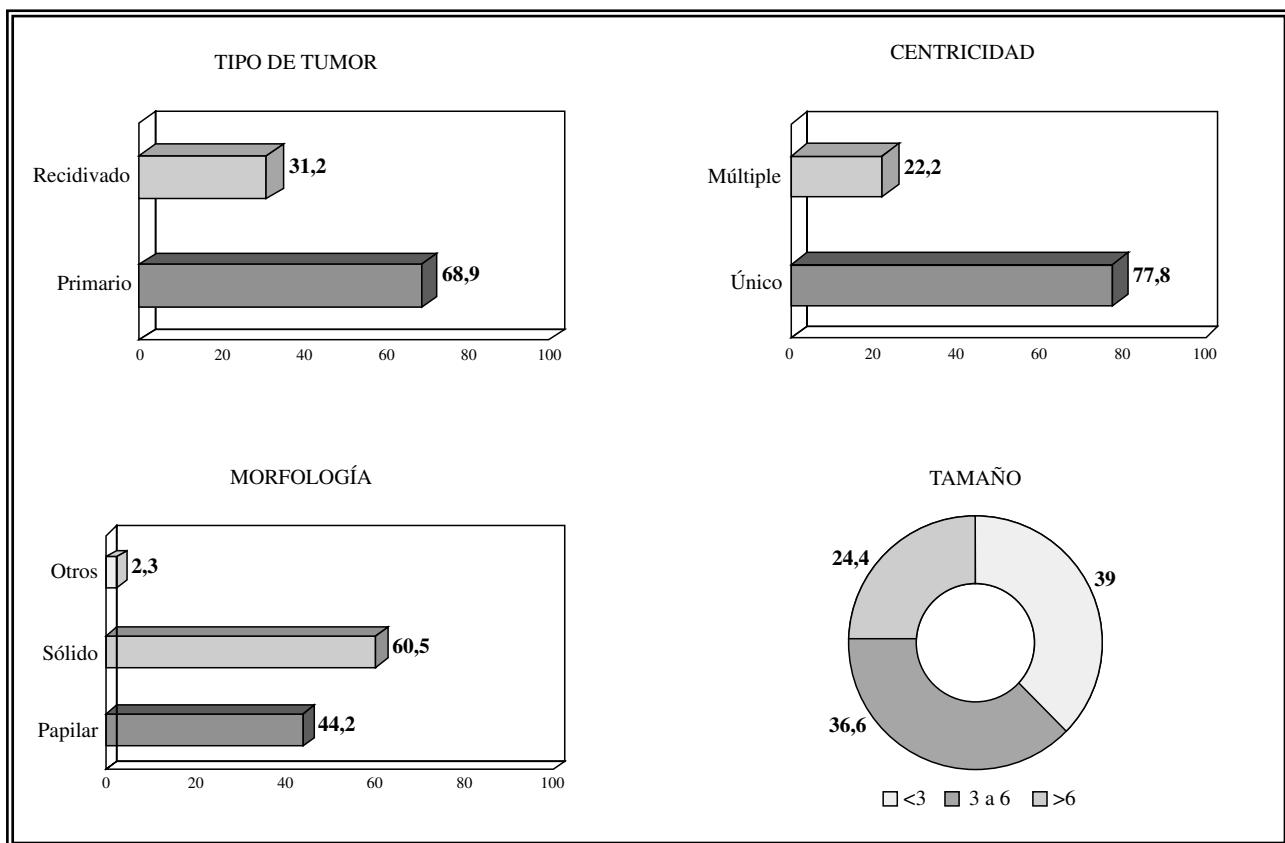


FIGURA 2. Distribución del grado en el tumor primario.

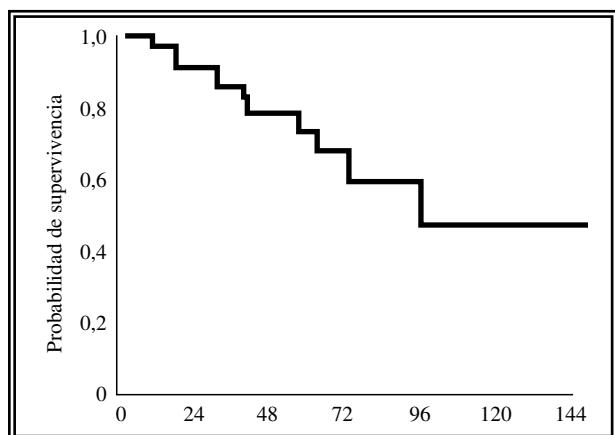
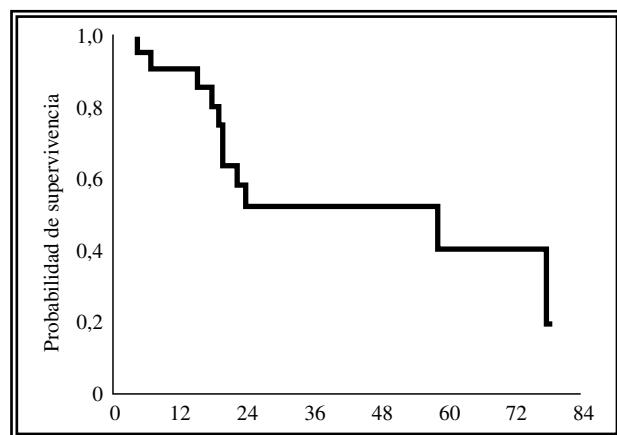
**FIGURA 4.** Características del tumor primario.

En cuanto a la supervivencia según la respuesta a la quimioterapia apreciamos que los que respondieron bien tuvieron una mayor supervivencia actuarial ($p=0,04$). Los pacientes cuyo tumor inicial tenía un menor grado y estadio, también tuvieron una mayor supervivencia actuarial que no alcanzó la significación estadística (Fig. 8).

En nuestra serie pudimos demostrar enfermedad metastásica en el 26,7% de los pacientes durante el seguimiento. El 64,4% de los pacientes conservaron su vejiga.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos conservado la vejiga en el 64% de pacientes, cifra similar a la de otros

**FIGURA 5.** Supervivencia global.**FIGURA 6.** Supervivencia libre de enfermedad.

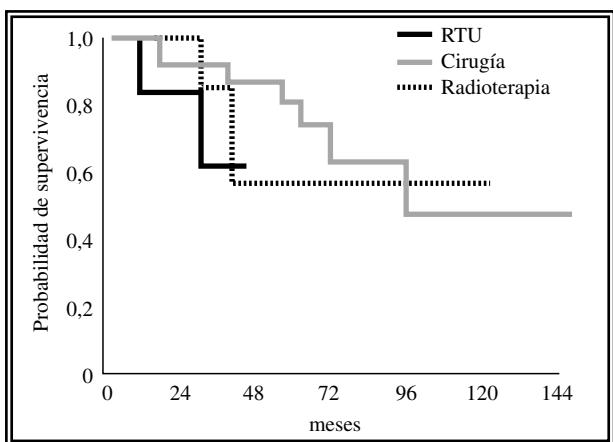


FIGURA 7. Supervivencia según el tratamiento administrado tras la quimioterapia.

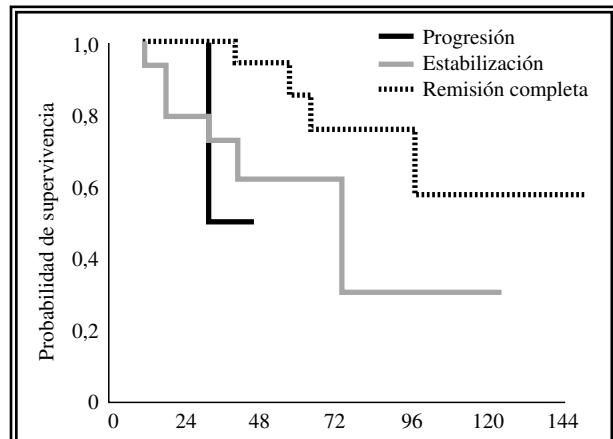


FIGURA 8. Supervivencia según respuesta a quimioterapia.

autores¹³. Con esto teóricamente logramos conseguir una mejor calidad de vida al disminuir el número de cistectomías y por lo tanto de derivaciones paliativas. El porcentaje de remisiones completas ha sido de 53,7 % frente al 70-89% de otras series en las que se ha utilizado también quimioterapia y radioterapia^{13- 20}. Al igual que en éstas dicha respuesta no se mantiene en el tiempo. No hemos obtenido diferencias significativas en la supervivencia según los distintos tratamientos aplicados tras la quimioterapia. Por otro lado llama la atención que sólo un 26,7% de nuestros pacientes hayan presentado metástasis objetivables, frente a casi un 50% de otros autores. Esto quizás es debido al escaso número de cistectomías realizadas en nuestra serie con lo que habríamos infraestadiado a un 20-30% de pacientes²¹. Por tanto no nos atrevemos a concluir que la quimioterapia haya servido para controlar la diseminación de la enfermedad.

Numerosos autores han observado una correlación entre la respuesta inicial a la quimioterapia y el pronóstico posterior del paciente²². Hemos incluido entre las ventajas de la quimioterapia, el que podría servir como test pronóstico de la enfermedad, y serviría para decidir en qué pacientes no sería descabellado intentar un tratamiento más conservador con preservación vesical. Sin embargo se ha encontrado que las mejores respuestas se obtienen con los tumores de bajo estadio T2⁵, en los que hay que preguntarse a qué se deben los buenos resultados, si a la acción de la quimioterapia en sí o a la RTU que ha conseguido erradicar el tumor. Algunos lo tienen claro y opinan que es ésta la responsable directa de la buena evolución de estos pacientes²³⁻²⁹.

En resumen observamos que la asociación de quimioterapia adyuvante y radioterapia no consigue mejor supervivencia media que la quimioterapia y cistectomía, si bien en nuestra serie el escaso número de cistectomías realizadas no permite una adecuada valoración estadística de estos resultados. Sin embargo son terapias no exentas de morbilidad y mortalidad, y además existe el riesgo de retrasar el tratamiento quirúrgico radical en los pacientes no respondedores, de modo que un tumor potencialmente curable puede convertirse en diseminado.

Algunos opinan rotundamente que la cistectomía debe seguir siendo el tratamiento de elección en los tumores vesicales infiltrantes^{2,3,10}. La conservación vesical sería posible en aquellos tumores T2,T3a, no mayores de 4cm donde la RTU con perforación vesical reglada obtiene los mismos resultados e incluso mejores que la cirugía radical y la radioterapia³.

Nuestro grupo es partidario de realizar quimioterapia adyuvante asociada a tratamiento radical definitivo (radioterapia) en el tratamiento del carcinoma vesical infiltrante en casos seleccionados. Esta postura nos ha permitido realizar un tratamiento del carcinoma vesical infiltrante con la consiguiente conservación vesical, lo que sin duda alguna mejora la calidad de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

- BERIÁN POLO JM, ZUDAIRE BERGERA JJ, ROBLES GARCÍA JE, DE CASTRO BARBOSA F: Carcinoma vesical infiltrante; influencia del tratamiento complementario en el control local y en la supervivencia. *Actas Urol Esp* 1994; **18(supl):** 520-526..

2. WHITMORE WJ Jr: Management of bladder cancer. *Current problems in Cancer* 1979; **4**: 1.
3. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA, MARTÍNEZ-PIÑEIRO L: ¿Es posible la conservación vesical en el cáncer infiltrante?. *Arch Esp de Urol* 1994; **47 (4)**: 337-342.
4. ESCUDERO BARRILERO A, et al. Carcinoma transicional infiltrante de vejiga. Quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante. Nuestra experiencia con 38 enfermos con seguimiento prolongado. *Arch Esp Urol* 1994; **47 (3)**: 219-231.
5. DROLLER MJ: The controversial role of the radiation therapy as adjunctive treatment of the bladder cancer. *J Urol* 1983; **129**: 897-900.
6. WHITMORE WJ Jr.: Management of invasive bladder neoplasms. *Seminars in Urology* 1983; **1**: 4-10.
7. ESCUDERO BARRILERO A, et al.: Carcinoma transicional infiltrante de vejiga (1^a parte). Quimioterapia preoperatoria neoadyuvante. Nuestra experiencia con 38 enfermos con seguimiento prolongado. *Actas Urol Esp* 1995; **19 (4)**: 294-302.
8. ANDREW D, SEIDMAN and HOWARD I. SCHER: The evolving role of chemotherapy for muscle infiltrating bladder cancer. *Seminars in oncology*. 1991; **18 (6)**: 585-595.
9. SKINNER DG, DANIELS JR, RUSSELL CA: Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Seminars in Urology* 1990; **8**: 279-284.
10. SCHER HI, YAGODA A, HERR HW et al: Neoadjuvant MVAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988; **139**: 470-474.
11. SCHER H, HERR H, MORSE M, BOLS G, et al.: Clinical pathological downstaging of bladder preservation in patients receiving neoadjuvant MVAC . *J Urol* 141 part. 2, 245 A. Abstract 302,84. Congreso de la AUA. Dallas, 1989.
12. SCHER H, et al: Neo-adjuvant chemothjery for invasive bladder cancer. Experience with the MVAC regimen. *Br J Urol* 1989; **64**: 250.
13. GARCÍA REBOLL L, et al.: M-VAC neo-adyuvante en el tratamiento de los tumores vesicales infiltrantes. *Actas Urol Esp* 1994; **18(4)**: 271-276.
14. CALVO FA, HENRRIQUEZ I, SANTO M, et al.: Intraoperative and external beam radiotherapy in invasive bladder cancer: Pathological findings following cystectomy. *Am J Clin Oncol* 1990; **13**: 101-106.
15. COPPIN C, GOSPODAROWICZ M: The NCI Canada TRial of concurrent cisplatin and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. In Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Splinter TAW, Scher HI (Ed) Wilwy-Lis 75-83, 1990.
16. FUNG CY, SHIPLEY WU, YOUNG RH et al.: Prognostic factors in invasive bladder carcinoma ia a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1.533-1.542.
17. HALL RR: Combination chemoradiotherapy for bladder cancer with bladder sparing. *Curr op Urol* 1991; **1**: 65-67.
18. MARTINO R, VAJSAMAN Z: Bladder sparing approach to muscle invasive bladder carcinoma of the bladder. In neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Splinter TAW, Scher HI (eds), Wiley-Lys; 175-178, 1990.
19. MARTORANA G, CUROTTA A, GEBERTI C et al: Alternating chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) ; A conservative approach for T2-T4 bladder cancer. *Eur Urol* 1990; **18 (suppl 1)**: 81 abstract 155.
20. PROUT GR, SHIPLEY WU, KAUFMAN DES et al: A progress report on te results of multimodality therapy for muscle invasive bladder cancer. *Sem Urol* 1990; **8 (3)**: 201-204.
21. BERIÁN POLO JM^a, ZUDAIRE BERGERA JJ, ROBLES GARCÍA JW, de CASTRO BARBOSA F: Carcinoma vesical infiltrante; influencia del tratamiento complementario en el control local y en la supervivencia. *Actas Urol Esp* 1994; **18 (supl)**: 520-526.
22. HERR HW, WHITMORE WF, MORSE MJ, SOGANI PC, RUSSO P, FAIR WR: Neoadjuvant chemotherapy in invasive Bladder cancer: The evolving role of surgery. *J Urol* 1990; **144**: 1.083.
23. GARCÍA REBOLL L, VERA DONOSO CD, RUIZ CERDÁ JL, PONTONES MORENO JL, MARTÍNEZ JABALOYAS J.M^a, JIMÉNEZ CRUZ JF: M-VAC neoadyuvante en el tratamiento de los tumores vesicales infiltrantes; *Actas Urol Esp* 1994; **18(4)**: 271-276.
24. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA: "Tumores Vesicales". Ponencia Congreso Nacional de Urología. *Actas Esp Urol* 1970.
25. MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA.; JIMÉNEZ LEÓN J; MARTINEZ-PIÑEIRO L: Aggressive TURB combined with systemic chemotherapy for locally invasive TCC of the urinary bladder. A second report. The sixth European Conference on Clinical Oncology, ECCO-6. *The European Journal of Cancer* 1991; **suppl. 2**: Abst 605.
26. BARNES RW; BERGMAN RT; HADLEY HL; LOVE D: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J Urol* 1967; **97**: 864.
27. HENRY K; MILLER J; MORI M, et al: Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. *J Urol* 1968; **140**: 964.
28. SOLSONA E; IBORRA I; RICOS JV, et al.: Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder. Prospective study. *J Urol* 1992; **147**: 1513.
29. MONTIE J; PONTES JE; BUKOWSKI R: Conservative surgery following neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder tumor. *J Urol* 1989; 141, part 2, 244A. Abstrat 300. 84 Congreso de la A.U.A. Dallas.

Dr. L. Resel Estévez
 Hospital Clínico San Carlos
 Cátedra y Servicio de Urología
 Prof. Martín Lagos s/n
 28040-Madrid

(Trabajo recibido el 10 Marzo 1999)