

ORIGINAL

Quimioterapia neoadyuvante con gemcitabina-cisplatino vs metotrexato-vinblastina-adriamicina-cisplatino en pacientes con carcinoma urotelial vesical llevados a cistectomía radical: metaanálisis



José Luis Poveda*, Rocío Arias Mutis, José Daza, Carlos Velásquez, Wilfredo Donoso, William Fajardo y Cesar González

Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá, Colombia

Recibido el 6 de junio de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

Disponible en Internet el 21 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia;
Oncología clínica;
Cáncer vesical
invasivo;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Revisión

Resumen

Introducción y objetivos: El carcinoma urotelial vesical constituye una causa frecuente de mortalidad entre los tumores genitourinarios en Colombia. La cistoprostatectomía radical es el manejo estándar del carcinoma urotelial vesical musculoinvasivo (CUMI). Sin embargo una supervivencia a 5 años de alrededor del 50% hace necesarias herramientas como la neoadyuvancia con quimioterapia, que ha demostrado una mejoría en la supervivencia general y libre de enfermedad. Se realizó la presente revisión con el objetivo de comparar la mortalidad general y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CUMI en quienes el manejo incluyó neoadyuvancia con gemcitabina-cisplatino (GC) contra metotrexato-vinblastina-adriamicina-cisplatino (MVAC) y que posteriormente fueron llevados a cistoprostatectomía radical.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura disponible desde 1980 a 2014 identificando experiencias clínicas con pacientes con carcinoma urotelial vesical musculoinvasivo, llevados a cistoprostatectomía radical, donde se comparaba la neoadyuvancia con el esquema GC versus neoadyuvancia con MVAC, teniendo como referencia la mortalidad general y la supervivencia libre de enfermedad. Posterior a ello se realizó la evaluación de sesgo de los artículos y extracción de datos por evaluadores independientes. Se realizaron técnicas de metaanálisis en los casos posibles, dependiendo de la heterogeneidad observada. Los datos se procesaron con el programa estadístico Stata versión 12.

Resultados: Se incluyeron 6 experiencias clínicas no aleatorizadas, con 184 pacientes asignados al esquema GC y 228 pacientes en el grupo con MVAC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad global, con OR: 2,23 (IC 95%: 0,87-5,67), mortalidad cáncer-específica para el esquema GC del 50%, contra el 61% para el esquema MVAC ($p=0,48$)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: povedamatiz@gmail.com (J.L. Poveda).

KEYWORDS

Chemotherapy;
Medical oncologist;
Muscle-invasive
bladder cancer;
Neoadjuvant
chemotherapy;
Survey

y en respuesta patológica completa, con OR: 1,34 (IC 95%: 0,79-2,29). Se evidenció una mayor probabilidad de recaída entre los pacientes llevados al esquema GC, con OR: 2.73 (IC 95%: 1,1-6,75).

Conclusiones: La evidencia disponible respecto a la neoadyuvancia con gemcitabina-cisplatino vs metotrexato-vinblastina-adriamicina-cisplatino es limitada y carece de experiencias aleatorizadas. La tendencia observada establece resultados oncológicos similares con los 2 esquemas de quimioterapia.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-cisplatin vs methotrexate-vinblastine-adriamycin-cisplatin in bladder urothelial carcinoma patients with radical cystectomy: Meta-analysis

Abstract

Background and objectives: Bladder urothelial carcinoma is a frequent cause of death among genitourinary tumours in Colombia. Radical cystoprostatectomy is the standard management of muscle invasive bladder urothelial carcinoma (CUMI). Unfortunately, 5-year survival is around 50%, therefore neoadjuvant chemotherapy regimens have been suggested. It has been demonstrated that using neoadjuvant chemotherapy increases overall and disease-free survival. This systematic review included CUMI patients, who received neoadjuvant chemotherapy and subsequent radical cystectomy. Overall mortality and disease-free survival were compared between CUMI patients treated with gemcitabine-cisplatin (GC) or methotrexate-vinblastine-adriamycin-cisplatin (MVAC) neoadjuvant regimens.

Materials and methods: This systematic review was performed using the available literature from 1980 to 2014 to identify clinical studies. Studies had to include patients with muscle invasive bladder urothelial carcinoma, who underwent radical cystoprostatectomy, and that compare overall mortality and disease-free survival of GC neoadjuvant versus MVAC scheme. Bias assessment and data extraction was performed by independent evaluators. Meta-analysis techniques were performed where possible, depending on the observed heterogeneity. The data were processed using Stata version 12 statistical program.

Results: Six non-randomised clinical studies were included. There were 184 patients assigned to a GC scheme and 228 patients in the MVAC group. No significant statistically differences were found in overall mortality with OR: 2.23 (95% CI: 0.87-5.67), cancer specific mortality for GC was 50% compared to MVAC 61% ($P = .48$), and complete disease response, OR: 1.34 (95% CI: 0.79-2.29). Higher relapse likelihood among patients with GC scheme was found, OR: 2.73 (95% CI: 1.1-6.75).

Conclusions: The available evidence comparing neoadjuvant regimes such as gemcitabine-cisplatin vs methotrexate-vinblastine-adriamycin-cisplatin is limited and lacks randomised studies. The evidence provides similar results with both cancer neoadjuvant chemotherapy regimens.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En Colombia, durante el año 2012 fallecieron 1.982 personas debido a tumores genitourinarios no prostáticos, y hubo 1.852 casos de mortalidad por igual causa durante el año 2011. Esto constituye una tasa de mortalidad de 4,25 y 4,02 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente¹. Dentro de este tipo de tumores, el carcinoma urotelial vesical fue una causa frecuente de mortalidad, según estadísticas locales^{2,3}.

La cistoprostatectomía radical constituye una herramienta básica en el manejo de los tumores vesicales

musculoinvasivos, que corresponden a cerca del 30% de los casos. Sin embargo, sus resultados no son los mejores^{4,5}. Con una supervivencia general a 5 años que oscila alrededor del 50%^{5,6}, se generan hipótesis sobre la necesidad de manejos complementarios. Diversas estrategias a través de análisis multivariados han buscado caracterizar de forma óptima el riesgo de recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad asociada⁷⁻⁹, con el objetivo del desarrollo de nuevos enfoques.

En la actualidad la neoadyuvancia con quimioterapia, asociada a la cistoprostatectomía radical, constituye una herramienta útil que ha demostrado una mejoría

en la supervivencia general y en la supervivencia libre de enfermedad^{2,10-14}. El esquema tradicional de quimioterapia neoadyuvante está conformado por metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (MVAC), con resultados positivos^{10,15-21}, surgido a partir de diversas experiencias clínicas previas de enfermedades metastásicas^{22,23}.

A pesar de los resultados obtenidos con el uso de la neoadyuvancia, su uso no ha sido difundido. Diversos factores explican su poca utilización, como lo son el impacto clínico observado, el retardo del manejo quirúrgico, los efectos secundarios no deseados y criterios subjetivos del médico tratante²⁴. Igualmente, la pobre adherencia a las guías de manejo debe ser considerada²⁵⁻²⁷. Esto ha motivado la búsqueda de esquemas quimioterapéuticos neoadyuvantes alternativos, donde si los resultados oncológicos se mantienen, disminuyan la toxicidad secundaria.

Utilizando nuevamente la experiencia del manejo de la enfermedad metastásica, se propone en la actualidad el uso del esquema gemcitabina y cisplatino (GC)^{23,28,29}. Dicho esquema debería tener iguales resultados oncológicos al esquema tradicional pero con menores efectos secundarios. Diversas experiencias han comparado los 2 esquemas mencionados^{11,30,31}. Sin embargo, la evidencia actual es limitada y el clínico fundamenta la decisión del uso de GC en los estudios con enfermedad metastásica.

Se realizó la presente revisión con el objetivo principal de comparar la mortalidad general y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma urotelial vesical musculoinvasivo en quienes el manejo incluyó neoadyuvancia con GC y posteriormente son llevados a cistoprostatectomía radical, contra el esquema tradicional de neoadyuvancia que incluye MVAC y posteriormente la cistoprostatectomía radical. Adicionalmente se busca realizar comparaciones entre los 2 esquemas de neoadyuvancia respecto a los cambios histopatológicos observados en los pacientes llevados a cistoprostatectomía radical y se exploran los efectos secundarios encontrados con los 2 esquemas.

Materiales y métodos

Partiendo de la pregunta de investigación que involucró como referencia pacientes con carcinoma urotelial vesical musculoinvasivo, en quienes se realizó neoadyuvancia con GC y posteriormente son llevados a cistoprostatectomía radical, comparados con los pacientes donde el esquema de neoadyuvancia utilizado fue MVAC y teniendo como parámetro de referencia el resultado expresado como la mortalidad general y supervivencia libre de enfermedad, se realiza una búsqueda sistemática de la literatura universal. Se utilizó como guía la herramienta publicada por la Colaboración Cochrane³².

Se realizó la búsqueda en las bases de datos Pubmed, Embase y Central. Las palabras clave utilizadas fueron: bladder cancer or urotelial carcinoma of bladder, or transitional cell carcinoma of bladder and neoadjuvant treatment or radical cystectomy or neoadjuvant chemotherapy or cisplatin or gemcitabine. Igualmente se utilizaron sus combinaciones, en el título y en el resumen, para facilitar la búsqueda de artículos relevantes. No se realizaron restricciones de idioma ni de año de publicación. La fecha límite de búsqueda fue marzo de 2014.

En caso de encontrar varios artículos con referencia a la misma población de estudio, se seleccionó el reporte actualizado de mejor calidad.

Se seleccionaron estudios controlados que involucraban experiencias clínicas donde se comparaba directamente los 2 esquemas quimioterapéuticos neoadyuvantes descritos. Los pacientes debían tener diagnóstico histopatológico de carcinoma urotelial vesical musculoinvasivo, deberían ser llevados a cistoprostatectomía radical y se debería tener reporte de mortalidad general, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia de la enfermedad, cambios histopatológicos y efectos secundarios no deseados. Se excluyeron experiencias que involucraban características histopatológicas diferentes, esquemas de adyuvancia o uso de otros tratamientos como la radioterapia externa u otros agentes quimioterapéuticos como parte del tratamiento. Se exploraron las referencias de los diferentes artículos con el objetivo de encontrar literatura adicional. Los artículos escritos en idioma diferente al inglés fueron traducidos para el manejo adecuado de sus datos.

Evaluación de los artículos

La extracción de la información de los artículos fue llevada a cabo por 2 autores independientes, y en caso de controversia se requirió un tercer evaluador (JP, CV, JD). Los datos de identificación tenidos en cuenta en los artículos considerados elegibles fueron: apellido del autor principal, año, país del trabajo, número absoluto de casos y controles, edad media y tiempo de seguimiento. Los resultados principales, como la mortalidad general y la supervivencia libre de enfermedad, fueron manejados como resultados binarios. Los resultados secundarios, como cambios histopatológicos y efectos secundarios severos, se manejaron igualmente como resultados binarios. Fueron consideradas como medidas de asociación y sobrevida hazard ratios, riesgos relativos, odds ratios, y como medidas de presión, sus respectivos intervalos de confianza (IC).

El análisis de la calidad de los artículos elegibles fue realizado con la ayuda de la herramienta para evaluación de sesgo de grupo Cochrane³². Cada artículo tuvo 2 evaluadores urólogos (CV, JD, WF, WD, CG) y las controversias fueron resueltas por un tercer evaluador independiente (JP).

Análisis estadístico

Se realizó una descripción general de los estudios incluidos. Se describen las características de los pacientes de estudio respecto a edad, seguimiento y asignación.

Los resultados a evaluar fueron supervivencia global, supervivencia cáncer-específica, recaída, respuesta total o parcial.

Para evaluar el efecto del esquema de quimioterapia adyuvante, fueron consideradas diferentes variables de estudio. Se recogieron los datos de riesgo relativo y riesgo hazard para cada artículo; en los casos no disponibles, se utilizaron los valores absolutos para cada variable en cada uno de los 2 subgrupos. Dichos valores fueron consignados en un formato preestablecido.

Con dichas tablas se construyen los diagramas de bosque (*forest plot*) y sus tablas de ponderación, para obtener razones de oportunidad (OR) individuales y combinadas.

El análisis de la heterogeneidad presente entre los artículos del estudio fue realizado con la prueba de Chi cuadrado y el coeficiente de heterogeneidad I^2 . Para el manejo de datos se utilizó el modelo de efectos aleatorios, con la metodología de Der-Simonian y Laird, por la diferencia de las poblaciones motivo de estudio. Se definió heterogeneidad significativa si $p < 0,05$ o $I^2 > 50\%$. Igualmente se realizó la representación gráfica de Galbraith para el análisis de heterogeneidad.

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para controlar posibles divergencias secundarias al diseño de los estudios, igualmente bajo método de efectos aleatorios.

Los sesgos de publicación fueron evaluados a través del diagrama de embudo (*funnel plot*) y los test de Begg y Egger. Los análisis a 2 colas, con $p < 0,05$, fueron considerados estadísticamente significativos.

En el procesamiento de la información se utilizó el programa estadístico Stata versión 12 (Stata Corp 2012) y el RevMan 5.2 de la Colaboración Cochrane (actualización 5.2.11, Cochrane Informatics and Knowledge Management Department).

Resultados

Como resultado de la búsqueda sistemática descrita previamente, se localizaron cerca de 1.500 artículos. Luego de descartar artículos no relevantes por casos duplicados, temas no relacionados y evento de estudio sin interés, se consideró una base de 937 trabajos elegibles. Tras evaluaciones posteriores por metodología, pertinencia, cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron finalmente 5 artículos^{28,30,31,33,34}. La evolución de la selección de los artículos pertinentes se representa en la *figura 1*.

Estos 5 trabajos constituyen experiencias clínicas no aleatorizadas. No se encontraron experimentos clínicos aleatorizados en la literatura, donde se comparara la neoadyuvancia con GC contra MVAC. Los estudios incluidos, en general tienen temporalidad histórica, con una excepción³⁴, lo cual es tenido en cuenta en la evaluación de los artículos. La mayoría de ellos provienen de centros de referencia en Estados Unidos.

Es notable la fecha de publicación reciente de los estudios incluidos. El trabajo con mayor tiempo de publicación tiene 6 años³³. Esto obedece al poco tiempo de evaluación del esquema neoadyuvante GC, las pocas experiencias y que son parte de la justificación de la presente revisión.

La *tabla 1* muestra una descripción general de la literatura evaluada.

Las experiencias incluidas involucraron un total de 412 pacientes asignados a neoadyuvancia. Entre los pacientes asignados al esquema GC se encontraron 184 pacientes, y 228 pacientes en el grupo con esquema MVAC.

La *tabla 2* muestra las características generales de los pacientes incluidos.

Se puede observar que los pacientes no fueron asignados en forma aleatorizada, sino como lo indican varios de los trabajos, a criterio del médico tratante. En consecuencia, la distribución no es homogénea. Este evento es

Tabla 1 Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Año	Origen	Diseño	Pacientes incluidos (n)	Estadificación patológica	Seguimiento (meses)	Quimioterapia (ciclos)	Tiempo a cistectomía (semanas)
Yeshchina et al. ³¹	2012	USA-U. Columbia	ENA-Retrospectivo	61	T2-T4NO-N2MO	27,5	ND	ND
Adrian et al. ³⁰	2013	USA-USC	ENA-Retrospectivo	116	T2-T4NO-M0	56,5	4	15
Sumanta et al. ³⁴	2012	USA-CHCCC	ENA-Prospectivo	46	T2-T4NO-N3MO	28,7	2A4	4
Dash et al. ³³	2008	USA-MSKCC	ENA-Retrospectivo	96	T2-T4ANO-N1MO	36,15	4	19
Kaneko et al. ²⁸	2011	Japón Saiseikai	ENA-Retrospectivo	31	T2-T4NO-N2MO	39,6	2	11

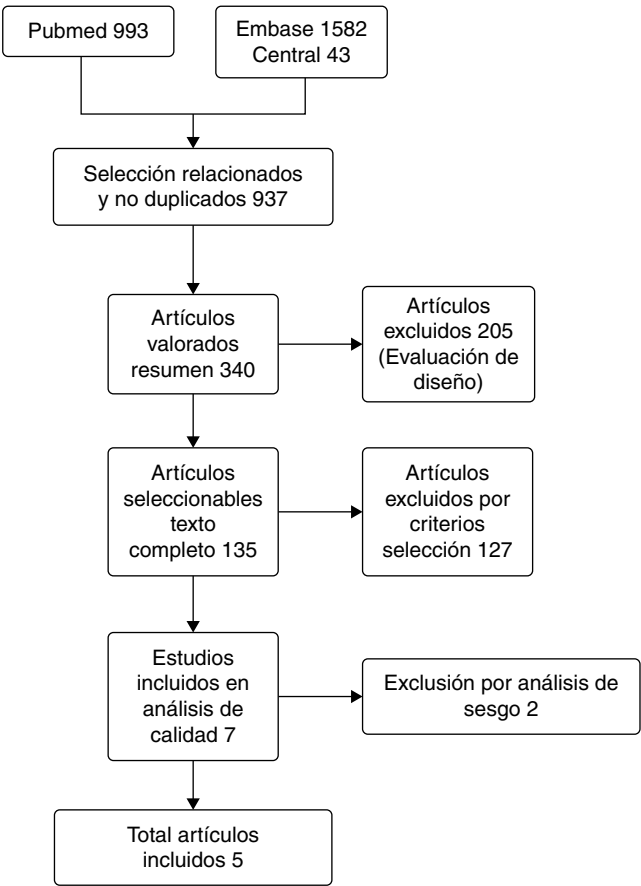


Figura 1 Diagrama de flujo de selección de artículos.

esperado por la temporalidad del diseño de los estudios; sin embargo, constituye una aceptable aproximación a la práctica clínica.

En general se involucran personas mayores a 60 años dentro del estudio, y el seguimiento está alrededor de los 24 meses. Aunque este es un tiempo corto de acuerdo a la patología y la intervención de estudio, esta es toda la evidencia disponible actualmente.

Respecto a los desenlaces tenidos en cuenta para evaluar la intervención, los estudios no tienen reporte uniforme. Algunos de ellos hacen referencia a supervivencia general y supervivencia cáncer-específica. Sin embargo, otros realizan

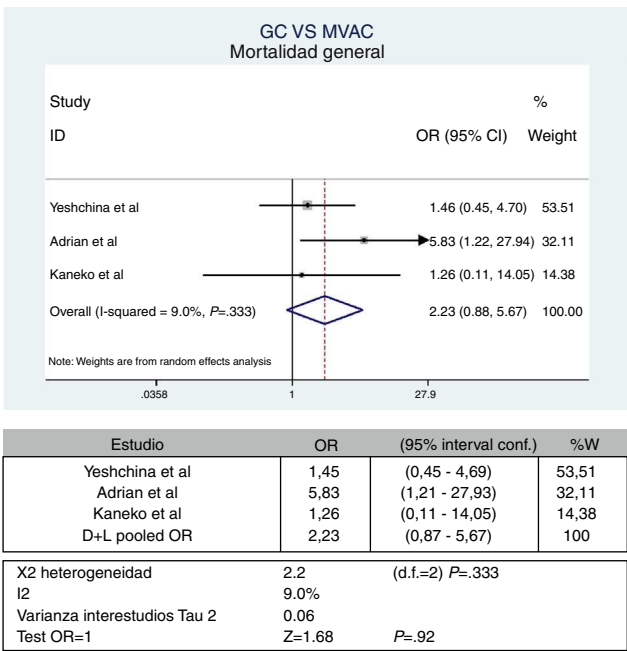


Figura 2 Diagrama de bosque, mortalidad general.

énfasis en los cambios patológicos como elemento subrogado pronóstico.

A continuación se realiza una comparación general entre los esquemas GC y MVAC respecto a los desenlaces definidos.

Mortalidad general-supervivencia general

Solo 3 experiencias reportan dicho desenlace^{28,30,31}. El manejo de datos se realiza como valores binarios. La figura 2 corresponde al metaanálisis general.

Se puede observar con un OR: 2,23 (IC 95%: 0,87-5,67), con el cual no se puede establecer una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 esquemas. La heterogeneidad encontrada no es significativa; sin embargo, se pone de manifiesto con la curva de Galbraith (fig. 3).

El análisis de sensibilidad mostrado en la figura 4 evidencia una tendencia consistente entre los estudios involucrados. Sin embargo existe variabilidad importante en el resultado a consecuencia de las características muestrales.

Tabla 2 Características generales de los pacientes incluidos

Estudio	Grupo de edad	GC Pacientes incluidos (n)	Seguimiento (meses)	Grupo MVAC (edad)	Pacientes incluidos (n)	Seguimiento (meses)	Desenlaces evaluados
Yeshchina et al. ³¹	66	16	25	63	45	30	Toxicidad, mortalidad, cambios patológicos
Adrian et al. ³⁰	67	58	25	63	58	88	Recurrencia, mortalidad, cambios patológicos
Sumanta et al. ³⁴	68	24	28,7	60	22	28,7	Cambios patológicos
Dash et al. ³³	64	42	24,2	63	54	48,1	Recurrencia, cambios patológicos
Kaneko et al. ²⁸	69	22	23,7	62	9	55,5	Recurrencia, mortalidad, cambios patológicos

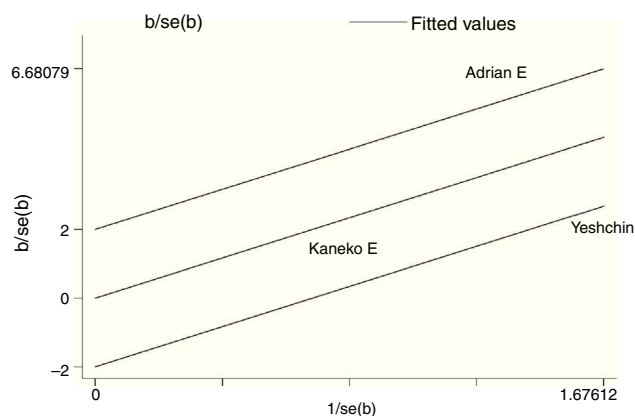


Figura 3 Diagrama Galbraith, mortalidad general.

Respecto a la evaluación de sesgos de publicación, se realiza la prueba de Egger y Begg, sin encontrar un sesgo importante. Sin embargo, la representación gráfica muestra la variabilidad consecuencia del número bajo de estudios (fig. 5).

Mortalidad cáncer-específica

Solo un trabajo documenta dicho desenlace. La experiencia desarrollada por Yeshchina et al.³¹ mostró una mortalidad cáncer-específica para el esquema GC del 50%, y del 61% para el esquema MVAC. Sin embargo, dicho valor no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,48$).

Con esta evidencia disponible no se puede determinar en forma adecuada el impacto del esquema GC; sin embargo, es una tendencia preliminar que no favorece ningún esquema en particular.

Recurrencia de la enfermedad

Tres estudios hacen la descripción de dicho desenlace^{28,30,33}. Las descripciones mencionan recaídas locales, compromiso

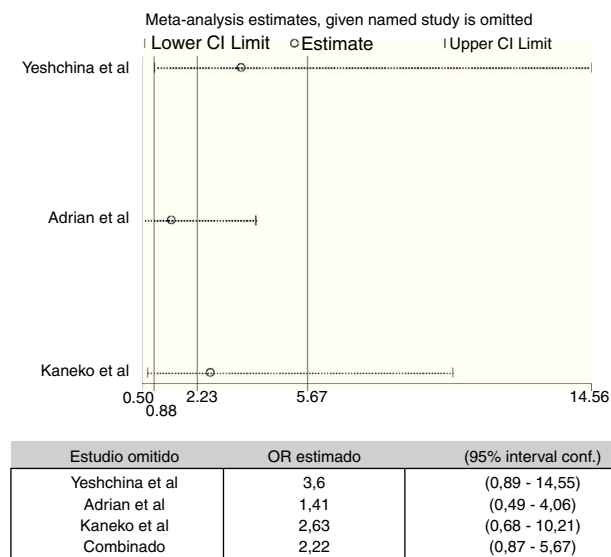
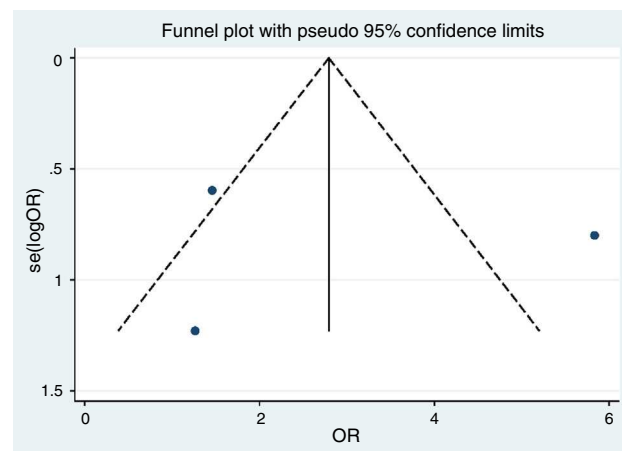


Figura 4 Análisis de sensibilidad, mortalidad general.



Sesgo publicacion		
BEGG	Z = 0,52	Pr > (Z) = 0,6
EGG	t = 0,15	Pr > (t) = 0,9

Figura 5 Evaluación sesgos de publicación, mortalidad general.

linfático y metástasis viscerales. Por el tamaño de la muestra, no se puede establecer un patrón de recaída.

Nuevamente se manejan valores binarios para comparar la probabilidad de recaída entre los 2 esquemas (fig. 6).

La razón de oportunidad combinada de los estudios muestra una tendencia a encontrar mayor probabilidad de recaída entre los pacientes llevados al esquema GC. Esto está dado por un OR combinado de 2,73 (IC 95%: 1,1-6,75). Sin embargo, la precisión de la medición no es óptima, lo cual no permite tener un concepto definitivo.

El análisis de heterogeneidad no mostró una variación significativa entre los estudios. Sin embargo la evaluación gráfica, pone de manifiesto la variabilidad por los pocos estudios (fig. 7).

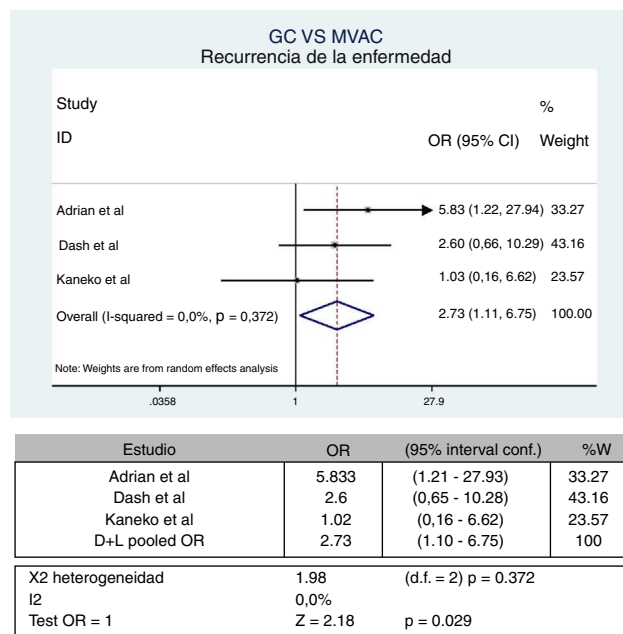


Figura 6 Diagrama de bosque, recaída tumoral.

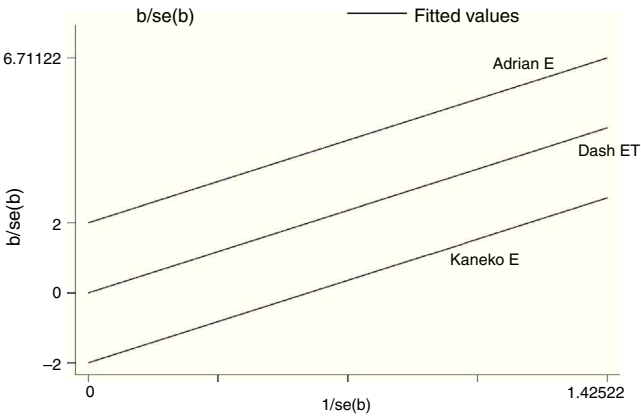


Figura 7 Diagrama Galbraith, recaída tumoral.

El análisis de sensibilidad no documenta una tendencia diferente con la exclusión de ninguno de los estudios evaluados (fig. 8).

Posteriormente, la evaluación estadística de sesgo de publicación no mostró una tendencia estadísticamente significativa, documentada con las pruebas de Egger y Begg (fig. 9).

Respuesta patológica completa

Diversos estudios hacen énfasis en este tema, basados en el valor pronóstico que tiene la estadificación pT0 en la patología encontrada con la cistoprostatectomía radical. Esta revisión encontró 5 artículos con referencia al tema^{28,30,31,33,34}.

Se tienen en cuenta la cantidad de pacientes que fueron estadificados como pT0 posterior al procedimiento definitivo (cistoprostatectomía). Con dichos valores se realiza el metaanálisis y se obtiene un OR combinado.

La figura 10 muestra un OR combinado de 1,34 (IC 95%: 0,79-2,29), que sin alcanzar una estadísticamente significativa, sugiere que este desenlace se da en similar proporción entre los 2 esquemas de quimioterapia.

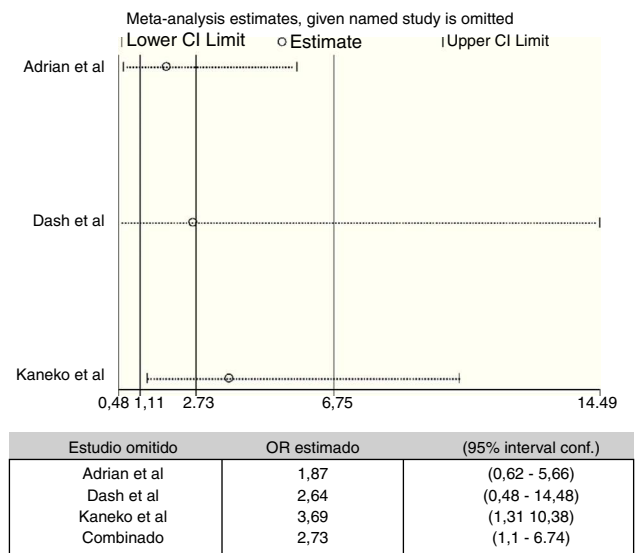
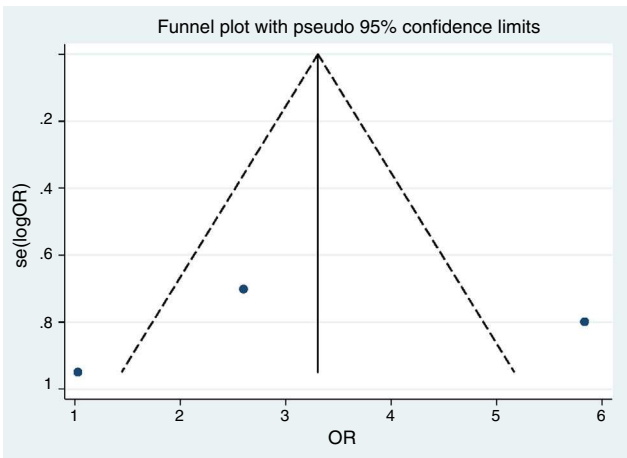


Figura 8 Análisis de sensibilidad, recurrencia tumoral.



BEGG	Z = -0,52	Pr > (Z) = 0,6
EGG	t = -0,29	Pr > (t) = 0,82

Figura 9 Evaluación sesgos de publicación, recaída tumoral.

No se encontró una heterogeneidad significativa entre los estudios. Sin embargo, es persistente la variabilidad, a consecuencia del bajo número de artículos incluidos (fig. 11).

El estudio de sensibilidad da un valor particular al trabajo desarrollado por Dash et al.³³ y que coincide con la metodología y el diseño empleados en este estudio. Igualmente existe una tendencia general y uniforme entre los estudios La figura 12 representó dicho análisis.

El estudio de los posibles sesgos de publicación no encuentra una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a las pruebas de Begg y Egger (fig. 13).

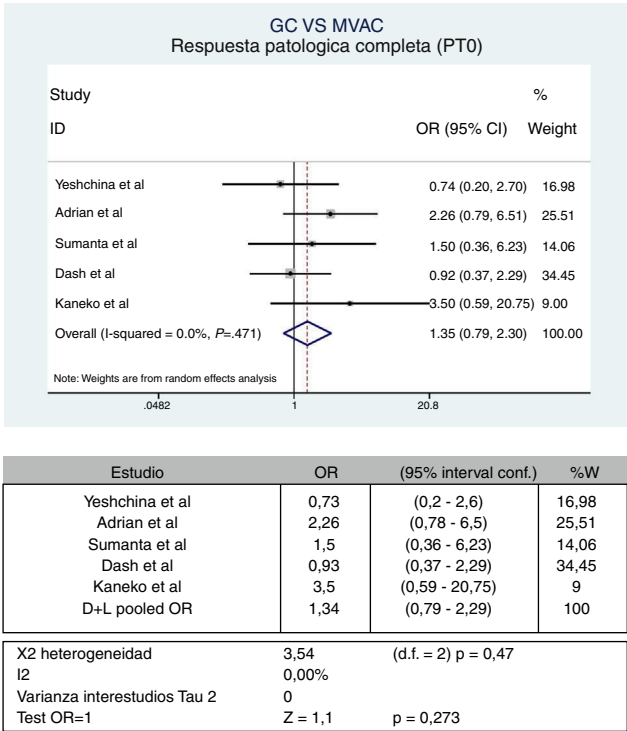


Figura 10 Diagrama de bosque, respuesta patológica completa.

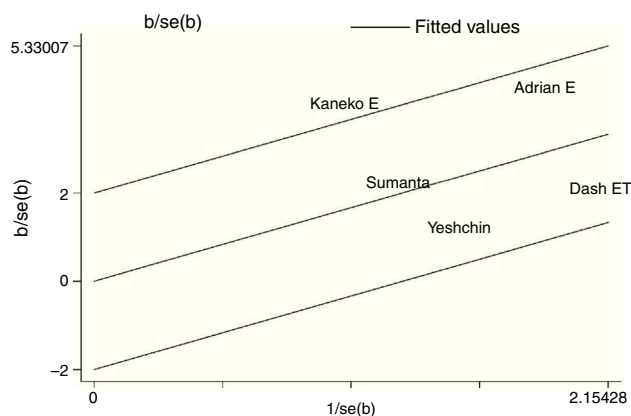


Figura 11 Diagrama Galbraith, recaída tumoral.

Respuesta patológica parcial

En este aspecto se evalúa en la patología definitiva la presencia de tumor residual, < pT2. Dicha variable fue reportada por 5 de los 6 estudios incluidos.

Los datos obtenidos se manejaron como valores binarios. Se construye el diagrama de bosque respectivo, donde no se evidencia que alguno de los 2 esquemas tenga mayor frecuencia este desenlace. El OR obtenido fue 1,41, con IC 95% de 0,89 a 2,23, no documentando una significación estadística por la precisión (fig. 14).

La heterogeneidad encontrada no es significativa estadísticamente y se confirma con la gráfica de Galbraith (fig. 15).

El análisis de sensibilidad nuevamente muestra una tendencia uniforme en el resultado obtenido por cada uno de los estudios, aunque con gran variabilidad por el número de pacientes incluidos en las experiencias (fig. 16).

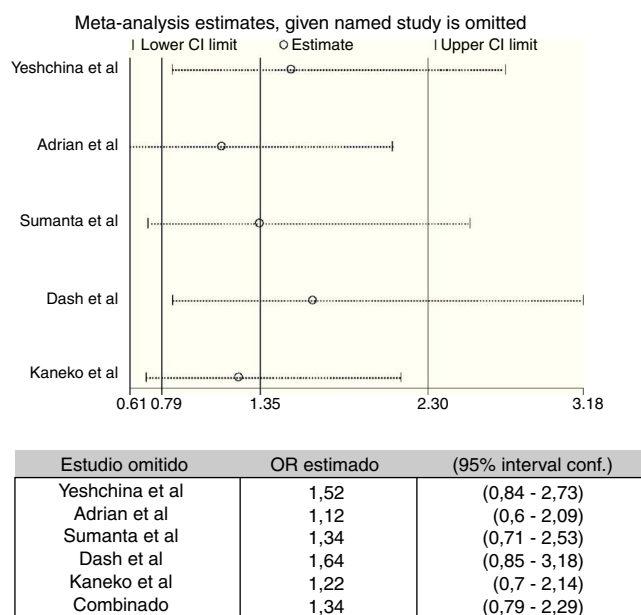
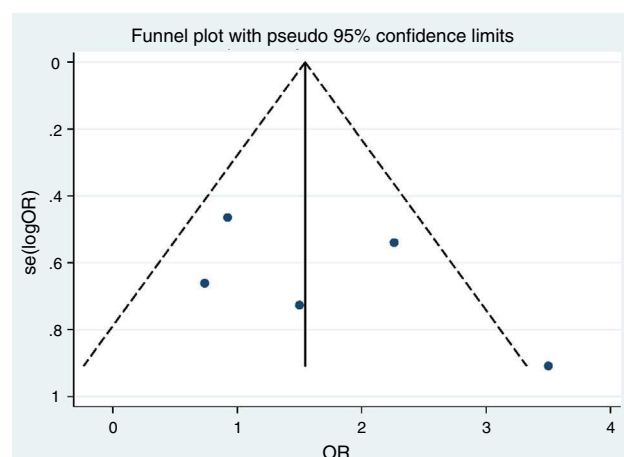


Figura 12 Análisis de sensibilidad, respuesta patológica completa.



Sesgo publicacion		
BEGG	Z = 1,47	Pr > (Z) = 0,142
EGG	t = 1,12	Pr > (t) = 0,81

Figura 13 Evaluación sesgos de publicación, respuesta patológica completa.

El estudio de posibles sesgos de publicación no evidenció la presencia de los mismos, de forma estadísticamente significativa (fig. 17).

Toxicidad

Solo se realiza una descripción de la toxicidad en el trabajo de Yeshchina et al.³¹. En este caso se muestra una frecuencia mayor de la toxicidad asociada al esquema MVAC.

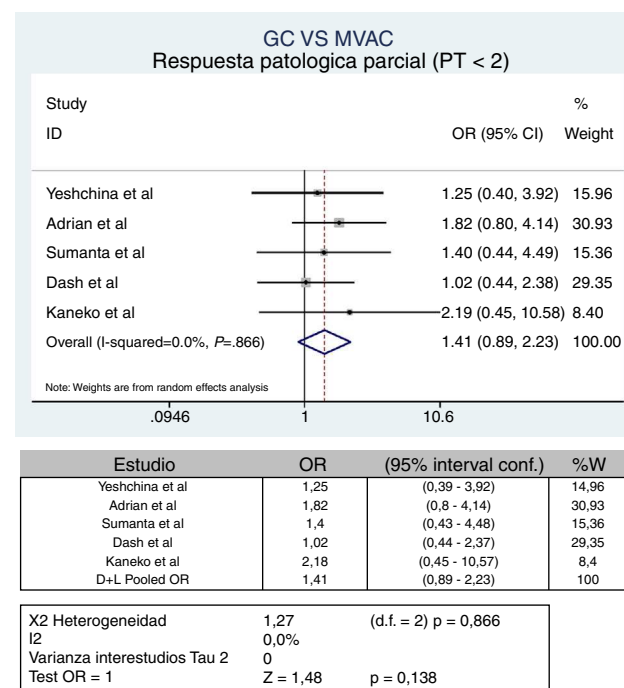


Figura 14 Diagrama de bosque, respuesta patológica parcial.

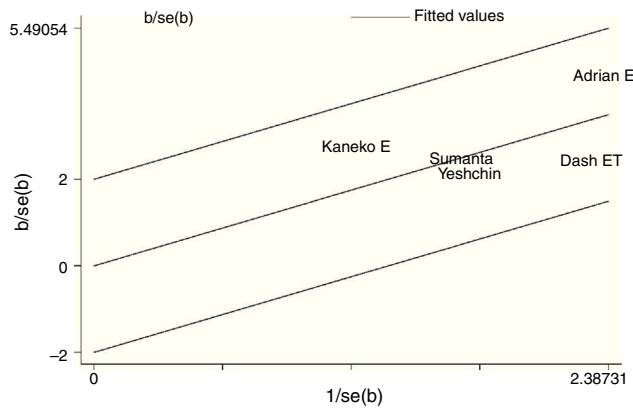


Figura 15 Diagrama Galbraith, respuesta patológica parcial.

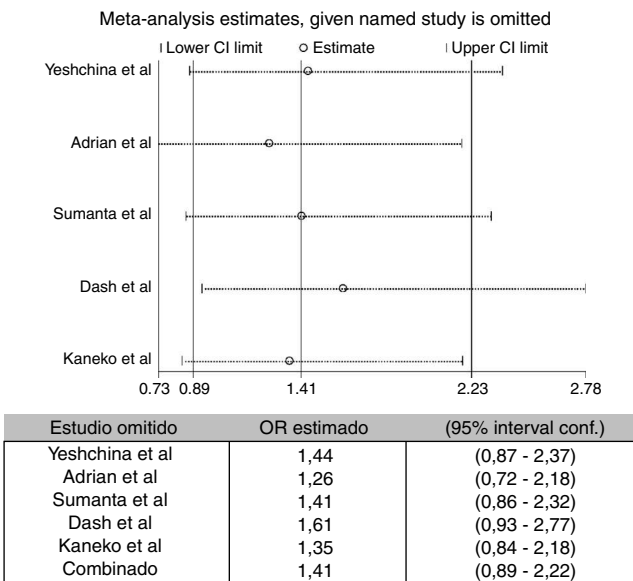
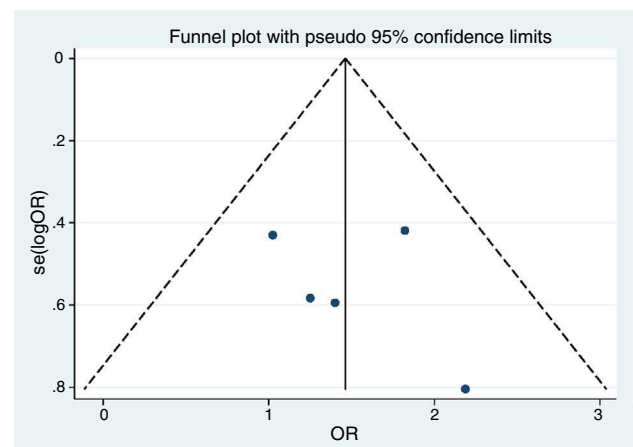


Figura 16 Análisis de sensibilidad, respuesta patológica parcial.



Sesgo publicacion		
BEGG	Z = 0,49	Pr > (Z) = 0,62
EGG	t = 0,6	Pr > (t) = 0,58

Figura 17 Estudio sesgos de publicación, respuesta patológica parcial.

Toxicidad asociada con GC

Agente	Grado 3	Grado 4
Neutropenia	14,3%	
Trombocitopenia	19,0%	2,4%
Anemia	2,4%	
Neutropenia febril	2,40%	

Toxicidad asociada con MVAC

Agente	Grado 3	Grado 4
Nausea	28,6%	
Neutropenia	14,3%	4,8%
Anemia	9,5%	
Trombocitopenia	4,80%	

Figura 18 Toxicidad observada.

Se evalúan los eventos observados de acuerdo al *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 4.0*. Comparativamente se presentan los eventos de toxicidad 3 y 4 con los 2 esquemas (fig. 18).

Nuevamente la evidencia disponible no permite fijar un concepto favorable en algún sentido a través del metaanálisis. Con la información disponible solo se puede «sugerir» mayor toxicidad con el esquema MVAC, sin poder documentarlo adecuadamente.

Análisis de sesgo

El análisis de sesgos fue realizado por 2 evaluadores, los cuales eran expertos temáticos, con capacitación metodológica. El análisis de riesgo de sesgo por dominios evidencia, en la mayoría de los estudios, alto riesgo de los mismos, lo que se podría explicar por la falta de cegamiento de los participantes y del evaluador, que es esperado por incluir estudios retrospectivos. El diseño de los estudios genera incertidumbre sobre el efecto de los sesgos en los resultados; se requieren estudios aleatorizados, doble ciego, para disminuir el riesgo y poder evaluar de mejor manera los efectos.

Los estudios reportan varios desenlaces sin tener claridad en las censuras de quimioterapia, y esto es un sesgo importante de reporte. En todos los trabajos incluidos se consideró que los pacientes cumplieron los protocolos de quimioterapia completa y se les realizó cirugía; en consecuencia, podría estar sobrestimándose el efecto de la quimioterapia. El impacto en el análisis ponderado debería ser menor, dado que los 2 grupos de comparación tienen el mismo inconveniente.

En el [anexo \(ver material adicional\)](#), se muestra el esquema de análisis de sesgo de cada uno de los artículos incluidos.

Discusión

El estándar de manejo para el cáncer urotelial de vejiga musculoinvasivo es la cistectomía radical³⁵; sin embargo, la evidencia sugiere una tasa de supervivencia alrededor del 50% a 5 años^{5,6}. Esto ha motivado la búsqueda de nuevas estrategias de manejo. En la actualidad, la

neoadyuvancia con agentes quimioterapéuticos constituye una herramienta complementaria útil, dado su impacto en la supervivencia^{15,16}.

El esquema tradicional de agentes quimioterapéuticos lo constituye la combinación de metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino³⁵. Sin embargo, como consecuencia de los resultados encontrados en experiencias con la enfermedad metastásica, se utiliza en reemplazo, con frecuencia, el esquema con la combinación de gemcitabina y cisplatino²⁹, aunque sin tener evidencia suficiente para ello²⁸. Este estudio realizó una revisión de la literatura disponible que comparase la eficacia clínica de los 2 esquemas.

Respecto a los estudios comparativos encontrados, expuestos en la [tabla 1](#), se encuentra una evidencia limitada a experiencias no aleatorizadas y con análisis retrospectivos en la mayoría de los casos. Este tipo de trabajos constituye una posible fuente de sesgo, pero como se menciona en varios de ellos, la posibilidad de realizar un experimento aleatorizado es remota^{31,34}.

Otras de las limitaciones encontradas son la demora en el tiempo para la realización del procedimiento quirúrgico, los seguimientos cortos, la pobre *compliance* con el tratamiento, y en especial el limitado número de pacientes incluidos. A pesar de los favorables resultados obtenidos con la quimioterapia demostrados en múltiples estudios, en Estados Unidos solo es utilizada en un rango del 11,3 al 16,8%²⁷. La razón de esta baja implementación es que la quimioterapia lleva a un retraso en la realización de cistectomía radical, lo que puede traer peores resultados oncológicos; a esta demora debe sumarse el tiempo que se puede alargar la terapia neoadyuvante por la presencia de efectos secundarios de la misma, todo esto concordante con los hallazgos encontrados de los estudios incluidos.

El riesgo de sesgo establecido por los evaluadores puede ser definido como alto, dada la falta de aleatorización y de cegamiento. Igualmente existen posibles sesgos de reporte por la falta de información respecto a las censuras con quimioterapia. Sin embargo, como se ha mencionado en diferentes partes de este trabajo, esta es la evidencia disponible (experiencias no aleatorizadas), y sobre ellas el clínico basa la determinación de una conducta. La falta de experiencias aleatorizadas es una falencia para el clínico, pero este trabajo permite una herramienta de medicina basada en la evidencia, para la toma de decisiones objetivas.

A pesar de no encontrar experimentos aleatorizados, se buscó describir unos valores ponderados respecto a las variables de estudio definidas, con la evidencia disponible, teniendo presente que con dichos esquemas quimioterapéuticos existen amplias experiencias previas, como en el caso del esquema MVAC, que se utiliza desde hace 20 años³⁶, y los resultados encontrados fueron consistentes.

Respecto a la mortalidad general con los 2 esquemas, solo 3 trabajos reportan este resultado^{28,30,31}. El análisis comparativo ponderado de los 2 esquemas quimioterapéuticos adyuvantes no mostró una diferencia estadísticamente significativa (OR: 2,23; IC 95%: 0,87-5,67). Los análisis complementarios mostraron unos resultados consistentes entre los estudios, aunque están sujetos a gran variabilidad por las características del muestreo.

La mortalidad cáncer-específica solamente fue reportada por uno de los trabajos³¹. En dicha experiencia, el esquema GC fue del 50%, y del 61% para el esquema MVAC.

Sin embargo, dicho valor no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,48$).

Respecto a la recurrencia de la enfermedad posterior a la neoadyuvancia y la cistectomía radical, fueron reportados diferentes eventos, por 3 experiencias^{28,30,33}. Allí se encontró una discreta tendencia a tener mayor número de recurrencias entre los pacientes que recibieron el esquema GC (2,73; IC 95%: 1,1-6,75). Sin embargo, la variabilidad observada con el análisis de sensibilidad dificulta dicha apreciación. De igual manera los reportes son heterogéneos y no se puede establecer un patrón clínico de recurrencia.

Diversos trabajos llaman la importancia, dado el valor pronóstico, de la respuesta completa posterior al uso de la quimioterapia neoadyuvante^{13,37,38}. En este caso, 5 experiencias reportaron dicho resultado^{28,30,31,33,34}. El análisis ponderado de los artículos incluidos no documentó una diferencia estadísticamente significativa al comparar la respuesta patológica completa (pT0) o parcial (estadio > pT0) entre los 2 esquemas de quimioterapia, y se obtuvo un OR combinado de 1,34 (IC 95%: 0,79-2,29).

De igual manera, el análisis ponderado de los estudios que reportaron los hallazgos patológicos^{28,30,31,33,34} mostró un OR combinado de 1,41 (IC 95%: 0,89-2,23) para la respuesta patológica parcial. Con dichos valores no se puede establecer la superioridad de ninguno de los 2 esquemas respecto a los elementos pronósticos de dicha variable.

Finalmente, la presencia de toxicidad solo fue reportada por una de las experiencias incluidas³¹, sin posibilidad de realizar un análisis ponderado. En dicho trabajo se muestra una tendencia a encontrar mayor toxicidad entre los pacientes llevados al esquema MVAC; sin embargo, las características metodológicas no permiten concluir dicho evento. La práctica clínica se fundamenta en las comparaciones realizadas entre los 2 esquemas pero en pacientes con enfermedad metastásica³⁸.

Conclusiones

- La evidencia disponible, que compara el uso de neoadyuvancia con los esquemas MVAC vs GC, en pacientes llevados a cistoprostatectomía radical, está constituida por experiencias no aleatorizadas y con análisis retrospectivo en la mayoría de los casos. Dicha evidencia aporta una información limitada, dadas las características de diseño de los estudios, número de pacientes incluidos y tiempos de seguimiento.
- El análisis de la literatura no permite establecer una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 esquemas de quimioterapia neoadyuvante motivo de estudio, respecto a las variables de sobrevida, cambios histopatológicos y toxicidad.
- Se requieren estudios con mejores características metodológicas que permitan establecer una selección objetiva del esquema de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma vesical urotelial, muscular invasivo y que son llevados a cistoprostatectomía radical

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia I.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.uroco.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.uroco.2015.06.002).

Bibliografía

1. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/es/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/2877-defunciones-no-fetales>
2. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, Clarke NW, Daneshmand S, Galsky MD, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012;62:523–33.
3. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Tablas2011/Tabla1.pdf>.
4. Rouprêt M, Drouin SJ, Larré S, Neuzillet Y, Botto H, Hitier M, et al. Oncologic outcomes and survival in pT0 tumors after radical cystectomy in patients without neoadjuvant chemotherapy: Results from a large multicentre collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3833–8.
5. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: A Canadian multicentre experience. *BJU Int*. 2011;108:539–45.
6. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006;176 6 Pt 1:2414–22, discussion 2422.
7. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6663–76.
8. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: Long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*. 2012;61:1039–47.
9. Wosnitzer MS, Hruby GW, Murphy AM, Barlow LJ, Cordon-Cardo C, Mansukhani M, et al. A comparison of the outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for clinical T2–T4aN0–N2M0 bladder cancer. *Cancer*. 2012;118:358–64.
10. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0209. *Ann Oncol*. 2014;25:1192–8.
11. Matsubara N, Mukai H, Naito Y, Nezu M, Itoh K. Comparison between neoadjuvant and adjuvant gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013;9:310–7.
12. Fan B, Zhang L, Li XC, Song YS, Guo EZ, Pan T, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy on the prognostic mortality risk of invasive transitional bladder cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93:1705–10.
13. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:859–66.
14. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, Barlebo H, Colstrup H, Engelholm SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*. 2002;41:447–56.
15. Collaboration ABCAM-a. 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;48:202–5, discussion 205–206.
16. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*. 1999;354:533–40.
17. Collaboration ABCO. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD460052.
18. Collaboration ABCM-a. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:1927–34.
19. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK, Trialists ICo, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2171–7.
20. Martínez-Piñero JA, González Martín M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective randomized phase III study. *J Urol*. 1995;153 3 Pt 2:964–73.
21. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group CnCOPIE-bCPGI. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004;171 2 Pt 1:561–9.
22. Pal SK, Milowsky MI, Plimack ER. Optimizing systemic therapy for bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:793–804.
23. Racioppi M, d'Agostino D, Totaro A, Pinto F, Sacco E, d'Addessi A, et al. Value of current chemotherapy and surgery in advanced and metastatic bladder cancer. *Urol Int*. 2012;88:249–58.
24. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, Siefker-Radtke AO, Stadler WM, Bajorin DF, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol*. 2013;63:58–66.
25. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458–65.
26. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: Evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol*. 2011;185:72–8.
27. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: A report from the National Cancer Data Base. *J Urol*. 2007;178:451–4.
28. Kaneko G, Kikuchi E, Matsumoto K, Obata J, Nakamura S, Miyajima A, et al. Neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin for muscle-invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:908–14.
29. Koie T, Ohyama C, Hashimoto Y, Hatakeyama S, Yamamoto H, Yoneyama T, et al. Efficacies and safety of neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin followed by immediate cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer, including those unfit for cisplatin: a prospective single-arm study. *Int J Clin Oncol*. 2013;18:724–30.
30. Adrian S, Fahey, Daneshmand S, Quinn D, Dorff T, Dorin R, Lieskovsky G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/

- cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective analysis from the University of Southern California. *Urol Oncol*. 2013;31:1737–43.
31. Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, Hruby G, RoyChoudhury A, Benson MC, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2012;79:384–90.
 32. Green S, Higgins J, Anderson P, Clarke M. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 5.1.0 ed. Collaboration TC, editor. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org> 2011
 33. Dash A, Pettus JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer*. 2008;113:2471–7.
 34. Sumanta KP, Ruel NH, Wilson TG, Yuh BE. Retrospective analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin-based regimens for muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10:246–50.
 35. Scott W, Wein M, Kavoussi AJ, Novick LR, Partin AC, Peters AW CA, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
 36. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urotelium. *J Urol*. 1988;139:461–9.
 37. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, Lerner SP, Wood DP, Vogelzang NJ, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2009;115:4104–9.
 38. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullén A, Nilsson S, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2012;61:1229–38.