



ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Quimioterapia perioperatoria en cáncer de vejiga: más evidencia que realidad



Luis Eduardo Pino Villarreal

Médico Internista, Hematólogo y Oncólogo Clínico, Oncólogo Institucional, Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 28 de mayo de 2015; aceptado el 7 de junio de 2015

Disponible en Internet el 21 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer urotelial de vejiga;
Enfermedad músculo invasiva;
Quimioterapia neoadyuvante;
Quimioterapia perioperatoria;
Cisplatino;
Gemcitabine;
Metotrexate;
Vinblastina;
Bleomicina;
Respuesta patológica completa;
Perfil de expresión genómica;
Subtipo luminal;
Subtipo «basal like»

Resumen El cáncer urotelial de vejiga con invasión muscular es una enfermedad agresiva, con altas tasas de recurrencia metastásica y muerte a pesar del tratamiento quirúrgico estandarizado con cistectomía radical y linfadenectomía pélvica. Con el objetivo de lograr reducción del tamaño tumoral y erradicar la enfermedad micrometastásica, que son los principales factores asociados a la recurrencia, diferentes estudios han demostrado la utilidad de la quimioterapia con intención perioperatoria o neoadyuvante en pacientes con estadios T2-T4a. El beneficio de esta intervención se ha visto tanto en tasas de respuesta patológica completa o citorreducción como en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. A pesar de la evidencia publicada y aun en centros de gran volumen de pacientes menos del 5% de los pacientes son llevados a neoadyuvancia, posiblemente por factores asociados al tipo de paciente y ante la duda de la tolerancia a los esquemas de quimioterapia a utilizar. Los protocolos de quimioterapia basados en cisplatino, especialmente el esquema de 4 medicamentos (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) llamado M-VAC, ha sido el que mejores datos tiene respecto a tasas de respuesta, pero con un mal perfil de tolerabilidad. En años recientes se han estudiado esquemas alternativos como la dupleta gemcitabine y cisplatino así como modificaciones del protocolo M-VAC en dosis densas y soportado con factores estimulantes de colonias, los cuales en estudios retrospectivos tienen tasas de respuesta similares al M-VAC clásico pero con mejor tolerancia. No hay un estudio finalizado que compare prospectivamente estos esquemas. En pacientes no elegibles a cisplatino la evidencia de utilizar en neoadyuvancia protocolos alternativos como gemcitabine y carboplatino con o sin paclitaxel es menos robusta pero con un crecimiento progresivo en su utilización, a pesar que los estudios demuestran mayor eficacia en el contexto de enfermedad metastásica. El uso de agentes antiangiogénicos y terapias dirigidas con inhibidores de cinasas o inmunoterapia han mostrado datos promisorios, pero los estudios son pequeños y no permiten recomendar esta estrategia aun fuera de ensayos clínicos. Al ser esta neoplasia

una enfermedad genómicamente compleja, no ha sido posible obtener marcadores biológicos ni moleculares predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Los estudios en curso con escalas basadas en perfiles de expresión genómica podrán posiblemente en el futuro inmediato optimizar la escogencia de pacientes que más se beneficiarían de esta estrategia de tratamiento.

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

KEYWORDS

Invasive bladder cancer;
Muscle invasive disease;
Neoadjuvant chemotherapy;
Perioperative chemotherapy;
Cisplatin;
Gemcitabine;
Methotrexate;
Vinblastine;
Bleomycin;
Complete disease response;
Genomic expression profiling;
Luminal subtype;
"Basal like" subtype

Perioperative Chemotherapy in Bladder Cancer: More evidence than reality

Summary Invasive bladder cancer is an aggressive disease, with higher metastatic and death rates in spite of radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. With the aim of downstaging and eradicating micrometastatic disease, which are the main factors related to recurrence, some trials have shown the usefulness of perioperative or neoadjuvant chemotherapy for patients with stages T2 to T4a. The benefit of this therapy is related to complete disease response, disease free survival, and overall survival. Despite the published evidence and even in high volume medical centres, no more than 5% of the potential candidate patients are offered this therapy, this is possibly because patient related factors and the doubt about tolerability of these chemotherapy regimens. Cisplatin based chemotherapy protocols, particularly a four drugs regimen M-VAC, have the most important data about response rate, but with a poor safety profile. In recent years alternative chemotherapy protocols have been introduced, such as gemcitabine plus cisplatin and M-VAC in dense doses with granulocytic colonies stimulating factor support. These regimens have a similar response rate retrospectively compared to the M-VAC scheme. Currently there are no data about prospective head to head trials comparing these regimens. In non-cisplatin eligible patients the use of a gemcitabine, carboplatin with or without paclitaxel regimen has lower clinical evidence but increasing use rates, although this evidence was obtained in a metastatic setting. Some studies using antiangiogenic agents and directed therapies with kinase inhibitors have shown encouraging results that need confirmation in phase III trials. Invasive bladder cancer is a genomically complex disease, and there are currently no predictive biological or molecular biomarkers of neoadjuvant response. Current trials validating genomic profile expression scores will give us the future possibility for a better choice of the patients who will benefit most from these treatment strategies.

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

Introducción

El cáncer urotelial de vejiga, el subtipo más frecuente de esta enfermedad, genera anualmente 450.000 nuevos casos con un impacto de 165.000 muertes en el mundo¹. En Colombia, de acuerdo con los datos reportados en *Globocan* 2012, el cáncer de vejiga ocupa el decimosexto lugar en frecuencia, con una incidencia anual de 1.252 casos pero con una mortalidad de 40% (501 casos)².

La cistectomía radical con linfadenectomía pélvica continúa siendo el tratamiento de elección para la enfermedad invasiva al músculo y los estadios no invasivos pero con características de alto riesgo, a pesar de ello las tasas de supervivencia para los pacientes tratados solamente con cirugía varían del 50-60% a 5 años³, con altas tasas de recurrencia locorregional y metastásica a 2 años⁴. Lo anterior ha llevado a considerar el uso de quimioterapia perioperatoria en los años recientes con el objetivo de disminuir las tasas de recurrencia de la enfermedad y en algunos casos seleccionados llevar a cirugías conservadoras

de vejiga. Lo anterior con base en que esta es una enfermedad especialmente de personas ancianas con funcionalidad limitada⁴.

La evidencia científica ha demostrado claro beneficio de intervenciones como quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante en el contexto de los pacientes con enfermedad invasiva al músculo, sin embargo, la tendencia mundial ha sido continuar realizando el tratamiento quirúrgico estandarizado aun en pacientes candidatos a esta opción. Hay múltiples reportes que muestran la utilización de quimioterapia neoadyuvante en menos del 5% de los casos, aun en instituciones de referencia. Sin embargo, estos mismos autores demuestran un aumento hasta 20% en el uso de esta intervención una vez se establecen las guías de práctica clínica con un enfoque multidisciplinario^{3,5-7}.

El presente artículo presenta un resumen de la evidencia clínica que sustenta el uso de la quimioterapia neoadyuvante, detalla las indicaciones actuales de la terapia, la racionalidad biológica para el uso de esta estrategia, discute los esquemas de tratamiento más utilizados y se enuncian las

características moleculares de la enfermedad que explican la no existencia en el momento de biomarcadores predictivos de respuesta que serían un método más adecuado para definir los pacientes que más se beneficiarían de esta intervención. No se incluye en este artículo la terapia trimodal ni las estrategias conservadoras de vejiga dado que van más allá de la finalidad del mismo.

Análisis de la evidencia clínica

La evidencia de desenlaces favorables con el uso de quimioterapia perioperatoria en el cáncer de vejiga con invasión del músculo tuvo su primera demostración con el metaanálisis publicado en el año 2003 en la revista *Lancet*. Hasta entonces los estudios publicados tenían poca cantidad de pacientes y además intervenciones heterogéneas, lo cual no permitía establecer conclusiones.

Este metaanálisis evaluó 10 estudios randomizados controlados con un total de 2.688 pacientes en quienes se utilizaron combinaciones de quimioterapia neoadyuvante basadas en platino comparadas con tratamiento locorregional como único tratamiento. Las conclusiones del estudio fueron:

- Beneficio en sobrevida global (SG) con un 13% en reducción del riesgo de muerte (HR 0,87 $p=0,016$).
- Beneficio absoluto en SG de 5% a 5 años independiente del tratamiento local realizado y del análisis por subgrupos de pacientes.

- Menor riesgo de recurrencia (HR 0,81) que se evidenció por un aumento de 7% en la sobrevida libre de enfermedad.
- No hubo evidencia de beneficio de terapia con platino como monoagente por lo cual la dupleta se consideró como estándar de tratamiento⁸.

En el año 2005, el mismo grupo publicó una actualización del metaanálisis incluyendo un nuevo estudio que no pudo evaluarse en el análisis del año 2003. Este estudio aportó 317 pacientes comparando el tratamiento local exclusivo con quimioterapia perioperatoria con el esquema metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (M-VAC) y posterior tratamiento quirúrgico. Esta actualización nuevamente reafirmó el beneficio de 5% en SG a 5 años, con un ligero aumento de 7-9% en la sobrevida libre de enfermedad⁹ (fig. 1).

Pacientes candidatos a quimioterapia perioperatoria

Los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante se hipotetizan como secundarios a la reducción del volumen tumoral y además al control de la enfermedad micrometastásica que puede estar presente hasta en 50% de los pacientes con enfermedad músculo invasiva al momento del diagnóstico y que parecería ser la causa de la recurrencia en la enfermedad. Sin embargo, y a pesar de estas evidencias, es muy probable que no todos los pacientes tengan el mismo beneficio de esta intervención.

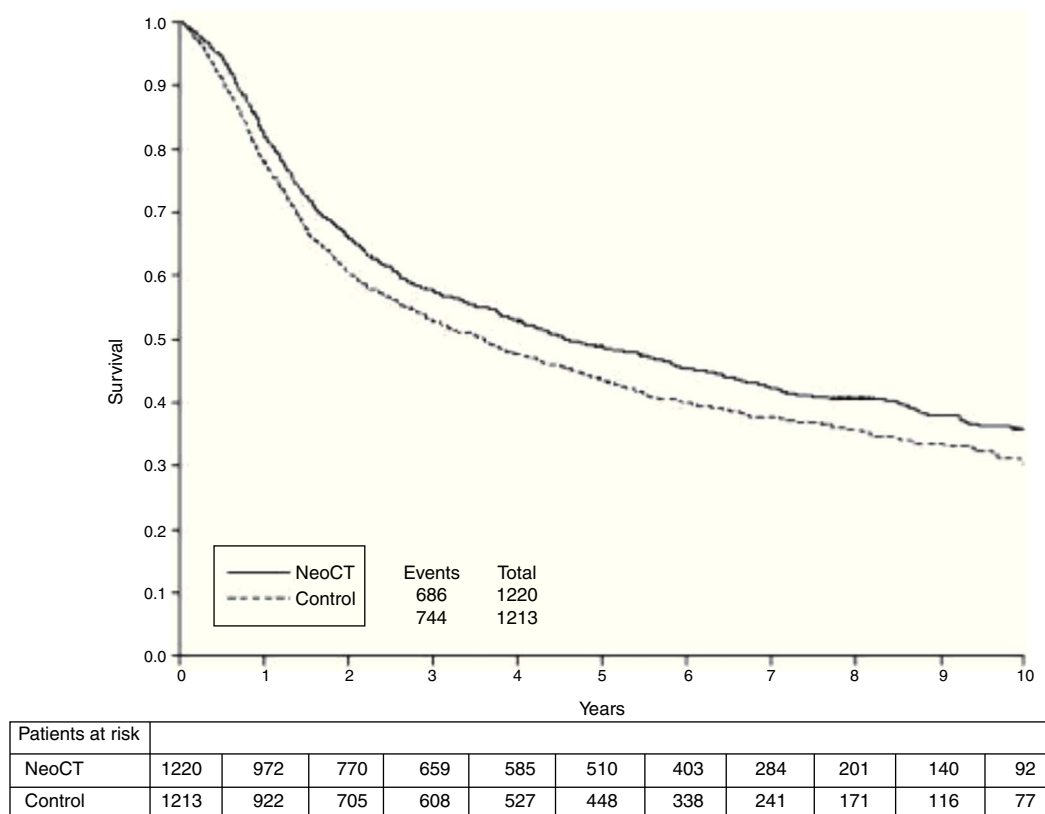


Figura 1 Sobrevida global en metaanálisis de neoadyuvancia Cochrane 2003.

A diferencia del contexto postoperatorio en el cual se han validado instrumentos de predicción de respuesta a cistectomía que podrían ser utilizados para la definición del beneficio del tratamiento complementario o adyuvante¹⁰, en el ámbito de la neoadyuvancia no existen factores claramente establecidos clínicos, biológicos ni moleculares predictores de respuesta a la misma. Por lo anterior las guías internacionales recomiendan en general:

- La mayoría de pacientes con cáncer urotelial de vejiga estadios T2-T4a que serán llevados a cistectomía radical son candidatos a recibir quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino.
- En pacientes muy seleccionados con estadio T2 y que deseen conservación de vejiga podría considerarse el uso de quimiorradiación concomitante.

Debido al perfil de pacientes con cáncer de vejiga con invasión al músculo (generalmente hombres mayores de 65 años con comorbilidades) algunos hospitales como el *MD Anderson Cancer Center* están realizando un enfoque de riesgo para determinar a qué pacientes ofrecer la quimioterapia neoadyuvante¹¹.

Según este enfoque, los pacientes con las siguientes características de riesgo son los mejores candidatos a recibir tratamiento perioperatorio:

- Pacientes con hidronefrosis.
- Pacientes con masa palpable al examen bajo anestesia.
- Pacientes con invasión a órganos adyacentes (estroma prostático o pared vaginal).
- Pacientes con invasión linfovascular.
- Pacientes con variantes histológicas agresivas (diferenciación a células pequeñas o micropapilares).

De igual forma, aquellos pacientes que no son elegibles para platino (depuración de creatinina menor a 60 ml/min), con pobre funcionalidad o una carga sintomática muy alta así como octogenarios se consideran no elegibles para quimioterapia neoadyuvante en la mayoría de instituciones.

Como se describirá más adelante, es posible que este enfoque sea demasiado simplificado, y que el riesgo de sobretratar o subtratar a grupos específicos de pacientes se haga más notorio con este enfoque.

Esquema de quimioterapia neoadyuvante de elección

Desde el estudio de Sternberg en 1985, que demostró la actividad del esquema de 4 medicamentos M-VAC en cáncer urotelial de vejiga¹², múltiples reportes (incluidos en los metaanálisis mencionados previamente) han demostrado superioridad frente a cisplatino como monoagente y en combinación con ciclofosfamida y doxorubicina. De estos estudios, el SWOG 8710 demostró que este esquema podría utilizarse antes de cirugía sin afectar los desenlaces posoperatorios, y con una altas tasas de respuesta completa (38%) y una mayor SG (77 vs. 46 meses con un seguimiento de 8,7 años)¹³. Lo anterior llevó a considerar este esquema como el protocolo de quimioterapia de elección por muchos centros de referencia. Pero a pesar de este beneficio demostrado,

la toxicidad del esquema M-VAC es alta, con más de 72% de pacientes con toxicidad grado 3 (especialmente neutropenia) y con una mortalidad estimada en 4%, por lo cual el advenimiento de estudios con la dupleta gemcitabine y cisplatino en este contexto permitió explorar alternativas con mejor perfil de seguridad.

Las comparaciones entre estos 2 esquemas han sido realizadas retrospectivamente lo cual disminuye la confiabilidad de los datos. Hay estudios fase 3 que muestran similares tasas de respuesta pero en el escenario de la enfermedad metastásica. En el contexto neoadyuvante en general las tasas de respuesta completa son similares (31 vs. 25% en promedio para M-VAC y GC respectivamente) pero con un perfil de tolerabilidad mejor para la dupleta^{14,15}.

Hay datos parciales de un estudio fase 2 que evaluó el esquema neoadyuvante modificado de M-VAC con dosis densas (ddM-VAC) asociado a bevacizumab en 44 pacientes con carcinoma urotelial de uretra, vejiga y de tracto urinario superior. Este estudio mostró resultados muy prometedores, logrando una citorreducción a menos de pT1N0 en 45% y a menos de pT0N0 en 39% de pacientes con cáncer de vejiga, y con tasas aún mayores de respuesta en cáncer urotelial superior donde logró citorreducción a menos de pT0N0 en 75% de pacientes. La sobrevida libre de enfermedad en el total de la población fue de 64%. Este esquema fue muy bien tolerado, con un 85% de los pacientes logrando completar los 4 ciclos prequirúrgicos, con neutropenia grado 3/4 como toxicidad más frecuente (24%), lo cual supondría que se requiere soporte con factores estimulantes de colonias. Finalmente 43 de 44 pacientes lograron ser llevados a cirugía¹⁶. Dado que los datos completos aún no han sido publicados, el papel del bevacizumab en este contexto aún está por definirse.

Recientemente Choeueri et al. publicaron los datos de un estudio de ddM-VAC en 39 pacientes con enfermedad avanzada incluyendo hasta estadios N1. Este estudio documenta la más alta tasa de respuesta de un esquema de quimioterapia en cáncer urotelial logrando un total de 49% a menos de pT1N0 lo que llevó a una sobrevida libre de enfermedad a un año de 89 vs. 67% entre los que lograron citorreducción y los que no. Este estudio intentó correlacionar la respuesta con niveles de expresión de marcadores séricos de respuesta a platinos como ERCC1 sin encontrar diferencias significativas. La toxicidad del esquema fue de 10%, sin episodios de neutropenia febril¹⁷.

Hay otro estudio fase 2 en desarrollo (NCT02177695) por el grupo SWOG que compara un esquema de dosis densas de M-VAC contra la dupleta gemcitabine y cisplatino con base en los perfiles de expresión genética y molecular de las biopsias obtenidas a través de resección transuretral (escala COXEN) que pudiesen servir como predictores de respuesta a quimioterapia. Se esperarán sus resultados para tener más claridad respecto a si las modificaciones en el esquema M-VAC, que ha demostrado previamente en al menos 2 estudios una tendencia a mayor respuesta patológica. Algunos grupos como el canadiense ya utilizan el esquema de dosis densas como su estándar en tratamiento neoadyuvante³.

Por su parte hay estudios que han evaluado la utilidad de un régimen de dosis densas de gemcitabine y cisplatino. De estos el más importante es el estudio fase III del grupo Helénico HCOG que comparó los 2 esquemas M-VAC y GC en dosis densas pero en el contexto de pacientes inoperables, con enfermedad metastásica o con recurrencia. No se

observaron diferencias en tasa de respuesta (27 vs. 32%) ni en SG. El estudio fue detenido tempranamente por bajo reclutamiento por lo cual no hay conclusiones extrapolables¹⁸.

En síntesis, en el ámbito neoadyuvante el esquema de quimioterapia que tiene mayor evidencia es el protocolo M-VAC, pero debido a su toxicidad especialmente hematológica ha sido reemplazado en muchos grupos por el esquema de gemcitabine y cisplatino, con base en comparaciones retrospectivas que muestran tasas de respuesta similares, pero con un mejor perfil de tolerabilidad. Hay modificaciones al esquema M-VAC consistente en administración bisemanal con modificación de dosis (esquema de dosis densa) y soporte con factores estimulantes de colonias, que ha mostrado datos promisorios con una toxicidad manejable y que algunos grupos ya están utilizando como esquema de elección. Cabe mencionar que los pacientes incluidos en los estudios con M-VAC en dosis densas tenían un nivel ganglionar máximo N1, por lo tanto no se recomienda este esquema en pacientes con enfermedad nodal clínicamente evidente dado que tienen mayor tasa de recurrencia. En este contexto el esquema a utilizar debería ser el protocolo M-VAC clásico.

El papel de otros agentes como el bevacizumab aún permanece sin aclarar en este contexto y requerirá estudios posteriores.

Tratamiento de pacientes no elegibles para cisplatino

Debido al perfil de pacientes con cáncer urotelial de vejiga, hasta un 30-40% podría tener contraindicaciones para el uso de cisplatino, que es el medicamento con mayor evidencia de utilidad, esto debido principalmente a insuficiencia renal preexistente o agravada por la enfermedad. En ningún contexto de esta neoplasia el carboplatino ha demostrado que pueda reemplazar al cisplatino sin impacto en las tasas de respuesta o desenlaces de enfermedad ya que no hay estudios randomizados que demuestren no inferioridad como monoagente, los datos provienen de al menos 2 estudios de fase 2^{19,20}.

Debido a los datos de baja eficacia como terapia única, recientemente el uso de carboplatino se ha estudiado en combinación con gemcitabine y paclitaxel como una opción a utilizar en este tipo de pacientes. El primer estudio de la tripleta en pacientes con cáncer urotelial avanzado mostró una tasa de respuesta de 69%, con respuesta completa en 32% de pacientes²¹. Sin embargo, un estudio fase II (SWOG S0219) mostró que hasta 60% de pacientes llevados a cirugía después de 3 ciclos de la tripleta tenían tumor residual después de la cistectomía (falsos respondedores). Se desconoce la implicación de esto, pero se espera que haya una mayor tasa de recaída en este grupo de pacientes²².

Con los datos anteriores, no hay evidencia que permita utilizar este esquema alternativo como neoadyuvancia en pacientes no elegibles para cisplatino, y posiblemente en la mayoría de grupos estos pacientes sean llevados a tratamiento quirúrgico o conservador. A pesar de esto, hay datos de un viraje a utilizar esta tripleta en Estados Unidos sin el respaldo suficiente. Hasta un 33% de los recobros al

sistema *Medicare* para el año 2003 fueron por este esquema en pacientes con cáncer urotelial de vejiga⁵.

Neoadyuvancia e investigación translacional

Debido a que los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga usualmente tienen disponibilidad de tejido de biopsia pretratamiento y después especímenes postratamiento se convierte en un modelo ideal para evaluar los cambios moleculares inducidos por las diferentes terapias, así como las modificaciones genómicas que pudiesen ocurrir. De hecho el estudio en curso NCT02177695 pretende evaluar la escala COXEN que se basa en perfiles de expresión génica en los especímenes de biopsia pretratamiento como posible predictor de respuesta a quimioterapia comparando ddMVAC vs. gemcitabine y cisplatino.

Con respecto al uso de terapias dirigidas en cáncer urotelial de vejiga los estudios han mostrado eficacia para algunas moléculas y para otros cuyos estudios se encuentran en curso.

Erlotinib

Hay un estudio del inhibidor del factor de crecimiento epidérmico EGFR erlotinib en 20 pacientes candidatos a neoadyuvancia quienes recibieron 150mg al día por vía oral durante 4 semanas preoperatorias, obteniendo citorreducción a menos de pT0 en 25% y a menos de pT1 en 35%. Todos los pacientes con respuesta completa tuvieron el rash acneiforme característico de mayor actividad de la molécula. Esta, sin embargo, fue una población no seleccionada por mutación de EGFR²³.

Dasatinib

Dos estudios pequeños han evaluado el inhibidor multikinasa dasatinib en pacientes con carcinoma urotelial de vejiga que no eran elegibles para cisplatino o que rechazaron la terapia estandarizada. En estos estudios hubo una tasa de respuesta de 14%. Lo más interesante de estos estudios es que se evidenció que la respuesta fue mayor en pacientes con disminución en la expresión de la familia de cinasas Src en los especímenes de biopsia y posquirúrgicos, lo que podría ser un potencial marcador biológico de actividad. Estos datos están publicados parcialmente^{24,25}.

Inmunoterapia

Debido a las altas tasas de eficacia demostradas especialmente en melanoma maligno, la inhibición del *checkpoint* del ciclo celular a través de bloqueadores de PD1 y de su ligando PDL1 se está evaluando en un amplio número de cánceres. En carcinoma urotelial de vejiga se encuentra en curso el estudio de fase 1b/2 NCT02365766 que evalúa la dupla gemcitabine y cisplatino asociada al anticuerpo anti PD1 pembrolizumab en pacientes candidatos a neoadyuvancia. En los pacientes no elegibles a cisplatino en este mismo estudio se está administrando gemcitabine con pembrolizumab sin cisplatino²⁶. Estos resultados podrían generar la

integración de inmunoterapia como una opción adicional en estos pacientes.

Predictores biológicos de respuesta

Debido a que hay evidencia demostrada de la utilidad de neoadyuvancia con impacto en SG, sería deseable que se ofreciera esta opción a todos los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga invasivo al músculo. Sin embargo, y como ha sido mencionado previamente, la mayoría de pacientes no reciben este tratamiento^{3,5-7}.

Lo anterior se debe principalmente a que el perfil de toxicidad, aun de dupletas como gemcitabina y cisplatino en estos pacientes, es prohibitivo. Como se ha descrito algunos grupos como el *MD Anderson Cancer Center* ofrece quimioterapia neoadyuvante solamente a los pacientes con características de alto riesgo, pero estos factores son principalmente clínicos. Es posible entonces que no haya un instrumento fino para determinar con mayor exactitud qué pacientes realmente se beneficiarían más de quimioterapia perioperatoria o quiénes por el contrario deberían ser llevados a tratamiento quirúrgico directamente.

Muchos autores están en búsqueda de marcadores biológicos y/o moleculares que permitan predecir la respuesta a quimioterapia y por ende mayor beneficio de acuerdo a las características de cada paciente, es decir medicina de precisión en el carcinoma urotelial de vejiga.

Este tipo de cáncer es una enfermedad genómicamente heterogénea, sin una mutación conductora identificada. Evidencias más recientes han descrito 2 grupos diferentes de la enfermedad músculo invasiva en forma similar a los subtipos luminal y «basal like» del cáncer de mama.

El grupo «basal like» en carcinoma urotelial de vejiga se caracteriza por expresión de altos niveles de queratinas de alto peso molecular (KRT14, KRT5 y KRT6B) y CD44, que son marcadores de las células basales del urotelio. Este tipo de tumores tienen un comportamiento más agresivo y peor pronóstico.

El grupo luminal por su parte expresa mayores niveles de uroplakinas (UPK1B, UPK2 y UPK3A) y queratinas de bajo peso molecular (KRT20) características de las células en sombra del urotelio. Este grupo tiene un comportamiento biológico menos agresivo²⁷⁻²⁹.

Con respecto a la expresión de mRNA en el genoma completo de los tumores, quizás el hallazgo más importante fue demostrado por *Choi* et al. quienes evaluaron muestras tisulares pre y posquimioterapia neoadyuvante en carcinoma urotelial de vejiga, encontrando que los tumores «resistentes» a esta intervención expresaban marcas génicas de no mutación en el gen p53, indicando que la ausencia de mutación en este oncogén podría utilizarse como un marcador de quimiorresistencia³⁰.

En general, las revelaciones del Atlas del Genoma del Cáncer (TGCA) para el cáncer urotelial de vejiga muestran alteraciones moleculares en 3 vías principales como son: regulación del ciclo celular (especialmente mutaciones en cinasa dependiente de ciclina 2A CDKN2A), en la vía RTK/RAS/PI3K (especialmente la vía PI3K/AKT/mTOR) y en la remodelación de cromatina (genes modificadores de histonas)³¹. Estas vías serán muy importantes en

estudios futuros para guiar el uso de nuevas terapias aun en el contexto neoadyuvante.

Historia natural de los pacientes respondedores

Como se ha demostrado en los estudios descritos en el presente artículo la citirreducción tumoral con quimioterapia neoadyuvante confiere una importante ventaja en sobrevida especialmente en los pacientes que logran una respuesta completa (pT0). En los estudios mencionados como evidencia, la mayoría de estos pacientes fueron llevados a tratamiento quirúrgico posterior por lo cual se desconoce el impacto real de la quimioterapia preoperatoria en este subgrupo de pacientes tanto en la SG como en la posibilidad de evitar la necesidad de llevar a cistectomía. Un análisis retrospectivo de 109 pacientes en el *Columbia University Medical Center* de Nueva York evidenció que las tasas de sobrevida a 5 años en pacientes que fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante con esquemas basados en cisplatino y quienes lograron respuesta completa son de 88%. Los pacientes que recurrieron en estas series y fueron llevados a «cistectomía de rescate» no tuvieron un impacto significativo en las tasas de sobrevida³². No es terapia estándar, pero los hallazgos de estudios como este nos hacen pensar que hay un grupo de pacientes que responden muy bien a quimioterapia y que podrían beneficiarse de una estrategia más conservadora con un seguimiento estricto y posiblemente cirugía de rescate en la recaída sin impacto en su supervivencia. El papel de estrategias como quimioterapia de mantenimiento en este escenario es una pregunta que no tiene aún respuesta en esta enfermedad, pero que podría considerarse en el corto plazo.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sauter G. Bladder Cancer. World Cancer Report. Lyon: IARC; 2014.
2. International Agency for Cancer Research [online]; 2012 [consultado 1 May 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
3. Kassouf W. Uptake of neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(3):E294-5.
4. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med*. 1990;322(16):1129.
5. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2011;29(3):252-8.
6. Miles BJ, Fairey AS, Eliasziw M, Estey EP, Venner P, Finch D, et al. Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(4):263-7.
7. 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;17(2):276–82.
8. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and, meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9373):1927.
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;48:202–6.
10. Eisenberg MS, Boorjian SA, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D, et al. The SPARC Score: A Multifactorial Outcome Prediction Model for Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *J Urology*. 2013;190:2005–10.
11. Culp S, Dickstein RJ, Grossman HB, Pretzsch SM, Porten S, Daneshmand S, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol*. 2014;191:40–7.
12. Sternberg CNYA, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weisberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urology*. 1985;133(3):403–7.
13. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*. 1999;354(9178):533–40.
14. 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(2):384–90.
15. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:p4602.
16. Siefker-Radtke A, Kamat AM, Corn PG, Matin SF, Grossman HB, Millikan RE, et al. Neoadjuvant chemotherapy with DD-MVAC and bevacizumab in high- risk urothelial cancer: results from a phase II trial at the M. D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2012;30 Suppl 5; abstr 261.
17. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant Dose-Dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1889–94.
18. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrris A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol*. 2013;24(4):1011–7.
19. Raabe N, Fossa SD, Parø G. Phase II study of carboplatin in locally advanced and metastatic transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol*. 1989;64(6):604–7.
20. Trump DL, Elson P, Madajewicz S, Dickman SH, Hahn RG, Harris JE, et al. Randomized phase II evaluation of carboplatin and CHIP in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. The Eastern Cooperative Oncology Group. *J Urol*. 1990;144(5):1119–22.
21. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2527–33.
22. Smith DC, Lara PN Jr, Goldman B, Tangen CM, Smith DC, Wood DP Jr, et al. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol*. 2009;181(6):2476–80.
23. Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, Wallen EM, Rathmell WK, Godley P, et al. A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU Int*. 2010;106(3):349–54.
24. Hahn NM, Daneshmand S, Posadas EM, Koch MO, Bihlre R, Foster R, et al. A phase II trial of neoadjuvant dasatinib (Neo-D) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder (miUCB): Hoosier Oncology Group GU07-122 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30 Suppl; abstr 4586.
25. Knudsen B, Hahn NM, Daneshmand S, Posadas EM, Muhanty S, Lerner SP, et al. Biologic activity of dasatinib administered as neoadjuvant therapy preceding radical cystectomy (RC) for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *J Clin Oncol*. 2014;32 Suppl 4; abstr 324.
26. Hoffman-Censits J, Wong YN. Perioperative and maintenance therapy after first-line therapy as paradigms for drug discovery in urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Mar 26. pii: S1558-7673(15)00068-3. doi: 10.1016/j.clgc.2015.03.003. [Epub ahead of print].
27. Ho P, Kurtova A, Chan KS. Normal and neoplastic urothelial stem cells: Getting to the root of the problem. *Nat Rev Urol*. 2012;9:583–94.
28. Sjodahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18:3377–86.
29. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:3110–5.
30. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014;25:152–65.
31. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014;507:315–22.
32. Meyer A, Ghandour R, Bergman A, Castaneda C, Wosnitzer M, Hruby G, et al. The natural history of clinically complete responders to neoadjuvant chemotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2014;192(3):696–701.