

Medicent Electrón. 2018 abr.-jun.;22(2)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
«DR. CELESTINO HERNÁNDEZ ROBAU»
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

COMUNICACIÓN

Quimioterapia neoadyuvante con metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino en el tratamiento del carcinoma vesical irresecable

Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in the treatment of unresectable bladder cancer

Ludmila Sierra Pérez, Rodolfo Arian Morales Yera, Eduardo Ibáñez Carrillo

Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: ludmilasierra@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo transversal con el objetivo de caracterizar a los pacientes que recibieron un esquema de quimioterapia neoadyuvante con metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino en los tumores irresecables de vejiga. La muestra incluyó a 47 pacientes atendidos en el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», de septiembre de 2010 a diciembre de 2014, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de vejiga irresecable en estadio clínico T3b-T4a-b y N0 M0. El 72,3 % de los pacientes respondieron de forma favorable a esta terapia. Los pacientes que peor respondieron fueron los que tenían diagnóstico de carcinoma epidermoide (4,3 %); la mejor respuesta objetiva antitumoral ocurrió en el estadio clínico T3 b (44,6 %). La mayoría de los pacientes respondieron favorablemente a la quimioterapia neoadyuvante de primera línea en el tratamiento del carcinoma vesical irresecable. Los factores pronósticos relacionados con la respuesta al tratamiento fueron la histología y el tamaño tumoral.

DeCS: neoplasias de la vejiga urinaria, carcinoma, terapia neoadyuvante.

ABSTRACT

A descriptive cross-sectional study was made with the objective of characterizing patients who received a neoadjuvant chemotherapy scheme with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin for unresectable bladder cancer. The sample included 47 patients seen at "Dr. Celestino Hernández Robau" University Hospital from September, 2010 to December, 2014 with the anatomopathological diagnosis of unresectable bladder cancer in clinical stage T3b-T4a-b N0, M0. The 72.3 % of patients responded favourably to this therapy. Patients who responded worse were

those diagnosed with a squamous cell carcinoma (4.3 %); the best objective antitumor response occurred in clinical stage T3 b (44.6 %). Most of the patients responded favourably to the first line-neoadjuvant therapy used for the treatment of unresectable bladder cancer. Prognosis factors related to treatment response were tumor size and histology.

DeCS: urinary bladder neoplasms, neoadjuvant therapy, carcinoma.

El cáncer de vejiga es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) un problema a escala mundial.¹ El cáncer urotelial de vejiga, que es el subtipo más frecuente de esta enfermedad, genera anualmente 450 000 nuevos pacientes con un impacto de 165 000 muertes en el mundo.²

En Cuba, el cáncer de vejiga es el séptimo en incidencia entre los de tumores malignos en los hombres, con una tasa bruta de 11,5 diagnosticados cada 100 000 habitantes.³

El tratamiento estandarizado para los tumores infiltrantes de la vejiga es la cistectomía radical más linfadenectomía pélvica, aunque no siempre es el ideal por diversos motivos, como es el deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.⁴

El cáncer de vejiga es quimiosensible y del 50 % al 70 % de los pacientes con metástasis responden al uso de esquemas que incluyen cisplatino.⁵ De las pautas más usadas, la de mejores resultados es la que incluye un esquema con metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (MVAC).

Las ventajas de la poliquimioterapia neoadyuvante con MVAC serían: la posible reducción del estadio antes de la cirugía, el tratamiento de las posibles micrometástasis que existieran en el momento del diagnóstico, actúa sobre las zonas hipóxicas (resistentes a la radioterapia), por lo que tendría un efecto radiosensibilizante y, por último, podría actuar como prueba de sensibilidad que distinga entre los que responden favorablemente al tratamiento y los que no lo hacen.^{5,6}

Específicamente los tumores infiltrantes localmente avanzados (T3b, T4a, T4b), al infiltrar estructuras vecinas, como la próstata, la vagina, el útero, las paredes pélvica y abdominal, no tienen criterio de cirugía en el momento del diagnóstico y se consideran tumores irresecables.

Desde esta perspectiva, se diseñó una investigación con el objetivo de determinar la respuesta objetiva al tratamiento antitumoral con quimioterapia neoadyuvante de primera línea, con el esquema MVAC y relacionar los factores pronósticos de la respuesta al tratamiento y la respuesta objetiva antitumoral en la consulta multidisciplinaria de tumores genitourinarios del Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», de Villa Clara.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal, entre septiembre de 2010 y diciembre de 2014, que incluyó a 47 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de vejiga irresecable en estadio clínico T3b-T4a-b sin metástasis (N0, M0), ni diseminación ganglionar demostrable por técnicas de imagen, según clasificación TNM del *American Joint Comité on Cancer* (AJCC).

Se aplicaron tres ciclos de quimioterapia sistémica con esquema de metotrexato (30 mg x m² SC, los días 1, 15 y 22), vinblastina (3 mg x m² SC, los días 1, 15 y 22), adriamicina (30 mg x m² SC, el día 1) y cisplatino (70 mg x m² SC, el día 1) cada 28 días. Una vez finalizada la quimioterapia se efectuó una reevaluación del paciente, para lo cual se realizaron cistoscopia, estudios analíticos y de imagen que incluyeron: tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis, y ultrasonido abdominal para reestadiar al paciente. Se evaluó la respuesta objetiva antitumoral según RECIST, versión 1.1.⁷

La respuesta objetiva antitumoral en el 49 % de los pacientes fue completa y en el 23,4 % parcial, por lo que el 72,3 % reaccionaron al tratamiento de forma favorable. Los pacientes que no respondieron constituyeron el 27,7 %: en el 10,6 % la enfermedad se mantuvo estable y en el 17,1 % esta progresó.

La respuesta objetiva antitumoral obtenida en este estudio fue equiparable a lo informado por otros autores, que han obtenido remisiones completas entre el 60 % y el 80 % mediante la quimioterapia.^{5,6}

Un resumen de resultados del Hospital General de Massachusetts, con cinco protocolos (1986 – 2000) aplicados a 221 pacientes y una mediana de seguimiento de seis años, evidenció una

remisión completa con tratamiento de inducción del 66 %, la cual se mantuvo entre el 57% y el 60 %.⁵

En este estudio se logró conservar la vejiga en el 63,8 %, cifra similar a lo informado por otros autores, lo que logró una mejor calidad de vida al disminuir el número de cistectomías y reducir las derivaciones paliativas. El esquema de quimioterapia de primera línea con MVAC es el régimen estándar de elección.⁴⁻⁶

Según su categoría T y la respuesta objetiva antitumoral, el 44,6 % de los pacientes se encontraban en estadio clínico T3 b, seguidos de un 32 % que estaban en estadio T4 a y un 23,4 % en T4b; del 44,6 % de pacientes en estadio clínico T3b, el 29,8 % tuvieron una respuesta completa. Para el estadio clínico T4a, el 12,8 % tuvo remisión completa, y para el estadio clínico T4b, el 8,5 % presentó progresión de la enfermedad; solo el 6,4 % tuvo remisión completa. En la medida que avanzó la categoría T, estos porcentajes disminuyeron; de igual forma, a menor categoría T (T3b y T4a), mayores porcentajes de respuesta completa.

Un estudio que incluyó a 927 pacientes en estadio clínico T3-T4a, encontró que el 62 % tuvo remisión completa, y de 11 pacientes en estadio T4b solo uno respondió al tratamiento, lo que coincide con los resultados de esta investigación. Otros autores han obtenido resultados similares en relación con la respuesta a la quimioterapia.^{5,8}

La variedad histológica más frecuente fue el carcinoma de células transicionales, que representó el 95,7 %, seguido por el carcinoma epidermoide con un 4,3 %; no se informaron otras variedades hísticas. La relación entre el carcinoma epidermoide y la enfermedad en progresión, como respuesta objetiva, fue significativa ($p < 0,05$).

La mayoría de los estudios coinciden en que el tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células transicionales, que es responsable del 90 % de todos los carcinomas de vejiga, y señalan al carcinoma epidermoide como el tipo histológico que ha presentado un comportamiento agresivo y de peor respuesta. Este último es más frecuente en hombres, pero en menor proporción que los carcinomas transicionales, y se presenta entre la sexta y séptima décadas de la vida, con una edad promedio de 67 años.^{6,8,9}

Los carcinomas epidermoides de vejiga solo representaron el 4,3 % del total de pacientes estudiados; sin embargo, en otras zonas donde la infección por *Schistosoma haematobium* es endémica, su incidencia es mucho más alta, dada la relación directa de este parasitismo con la génesis de este tipo de cáncer.

En Egipto, entre el 74 % y el 84 % de los pacientes de carcinoma epidermoide están relacionados con la infección por *Schistosoma haematobium*, y en África, el carcinoma epidermoide representa el 53 % de todos los tumores vesicales, mientras que solo un 2 % en las áreas de raza caucásica. Además de la esquistosomiosis, otros factores implicados son aquellos que provocan irritación vesical crónica (infecciones, sonda vesical permanente, litiasis, retención crónica de orina, etc.), y el tabaco.⁹

Al comparar la respuesta objetiva antitumoral con el tamaño del tumor, predominaron los pacientes con tumores de 2 a 3 cm y representaron el 46,8 %; de estos, el 23,4 % se encontraban en respuesta completa, seguidos de los de 4 a 6 cm que constituyeron el 36,2 % del total; de estos, el 25,5 % presentaron respuesta completa, los tumores mayores de 6 cm, 17 % de la muestra, fueron los que progresaron; los rangos medios del tamaño tumoral presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en la respuesta objetiva antitumoral.

Llama la atención que, a pesar de trabajar con tumores con estratificación avanzada, predominaron los tumores más pequeños; esto posiblemente pueda explicarse por su localización, ya que los tumores localizados a nivel del trigono vesical, aunque sean pequeños, pueden infiltrar con frecuencia la próstata y otras estructuras, por su cercanía. La mayoría de las series estudiadas informan que los tumores de gran tamaño tienen mayor tendencia a invadir otras estructuras, crecer en profundidad y tener peor pronóstico, con tendencia a la progresión y a la metástasis a distancia.^{5,8,10}

La mayoría de los pacientes estudiados respondieron positivamente a la quimioterapia neoadyuvante con MVAC de primera línea en el tratamiento del carcinoma vesical irreseccable; los factores pronósticos relacionados con la respuesta al tratamiento fueron la histología y el tamaño tumoral; los factores de peor pronóstico fueron el carcinoma epidermoide y los tumores mayores

de 6 cm. Los resultados del presente estudio apoyan el uso de la terapia neoadyuvante en los pacientes con cáncer de vejiga irreseccable, sobre la base de las respuestas encontradas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feldman AS, Efsthathiou JA, Lee RJ, Dahl DM, Michaelson MD, Zietman AL. Cancer of the bladder, ureter, and renal pelvis. En: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology. 10. th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 896-916.
2. Sauter G. Bladder Cancer. World Cancer Report. Lyon: IARC; 2014.
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2015 [internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2016 [citado 15 abr. 2017]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
4. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de vejiga: Tratamiento [internet]. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer; 2016 [citado 9 nov. 2016]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/paciente/tratamiento-vejiga-pdq#section/all>
5. Senovilla Pérez JL, Resel Estévez L, Moreno Sierra J, Fernández Pérez C, González Larriba JL, Blanco Jiménez E, *et al.* Quimioterapia neoadyuvante MVAC en el tratamiento del carcinoma vesical infiltrante. Actas Urol Esp [internet]. 2000 jul.-ago. [citado 2 abr. 2015];24(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pidet_articulo=13144852&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=292&ty=82&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=292v24n07a13144852pdf001.pdf
6. Eldefrawy A, Soloway MS, Katkooori D, Singal R, Pan D, Manoharan M. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: The likelihood of initiation and completion. Indian J Urol [internet]. 2012 Oct.-Dec. [citado 2 abr. 2015];28(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579123/>
7. Matilla Muñoz A, Pina Pallin M, Hermosin Pena A, Galván Fernández J, Petruzzella Lacave R, Andrés García N. Criterios RECIST y nuevas revisiones. Utilidad en la práctica diaria [internet]. España: SERAM; 2014 [citado 6 abr. 2016]. Disponible en: http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=124082&ti=409437&searchkey=
8. Rincón Mayans A, Rosell Costa D, Zudaire Bergera JJ, Rioja Zuazu J, Barba Abad J, Tolosa Eizaguirre E, *et al.* Respuesta y supervivencia libre de progresión en tumores vesicales en estadios T2-T4 tratados con tratamiento trimodal de conservación vesical. Act Urol Esp [internet]. 2010 mayo 31 [citado 12 ago. 2011];34(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aeu/v34n9/original1.pdf>
9. González del Alba Baamonde A, Acuña Gutiérrez TL Epidemiología y factores pronósticos en cáncer de vejiga Rev Cáncer [internet]. 2012 [citado 2 abr. 2015];26(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4324206>
10. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, *et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med [internet]. 2012 [citado 2 abr. 2015];366(16):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106106#t=article>

Recibido: 24 de octubre de 2017

Aprobado: 20 de diciembre de 2017

Ludmila Sierra Pérez. Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau. Santa Clara. Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: ludmilasierra@infomed.sld.cu