

# Tumores genitourinarios e infección por COVID-19

Á. PINTO MARÍN

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid*

## RESUMEN

La esfera de los tumores urológicos comprende diferentes tipos tumorales (fundamentalmente, cáncer de próstata, cáncer de vejiga-urotelio, cáncer renal y tumores testiculares) en los que, aparte de los tratamientos locoregionales con intención radical, como son la cirugía y la radioterapia, pueden encontrarse todas las modalidades de tratamiento sistémico: quimioterapia, tratamiento hormonal, terapia dirigida e inmunoterapia. En este contexto de pandemia por la COVID-19, debemos emplear todas estas estrategias para maximizar el beneficio que ofrecemos, a la vez que reducimos todo lo posible el riesgo de infección y sus complicaciones de esta. En este capítulo se resume la evidencia disponible a este respecto.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata. Cáncer de vejiga. Cáncer renal. Tumor testicular. COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

Debe recordarse, de forma general, que los pacientes con cáncer parecen tener un mayor riesgo de complicaciones severas secundarias a la COVID-19, que pueden ser hasta 3,5 veces superiores que en la población general (1). Estas complicaciones pueden manifestarse como ingreso en unidades de cuidados intensivos, necesidad de intubación y, finalmente, muerte. Basándose en las primeras experiencias con pacientes chinos, se aconseja demorar en estos pacientes las cirugías electivas o los tratamientos quimioterápicos adyuvantes que no se con-

## ABSTRACT

*The field of urologic oncology comprises different types of tumors (mainly prostate cancer, bladder-urothelial cancer, and renal cancer and germ cell tumors) in which, apart from locoregional therapies like surgery and radiotherapy, we may find different modalities of systemic therapy: chemotherapy, hormonal treatment, targeted therapy and immunotherapy. In the situation of COVID-19 pandemic, we must maximize the benefit we offer to patients, as well as reduce as much as possible the risk of having COVID-19 infection or any complications related to it. In this chapter we summarize the available evidence regarding this issue.*

**KEYWORDS:** Prostate cancer. Bladder cancer. Renal cancer. Germ cell tumors. COVID-19.

sideren absolutamente imprescindibles, siempre dentro de una individualización caso por caso (1). Sin embargo, otros artículos sugieren que los pacientes con cáncer, al tener generalmente una mayor edad que los pacientes sin cáncer, unido a que muchas veces se produce una limitación del esfuerzo terapéutico por su neoplasia de base, tienen una peor evolución clínica, pero no estrictamente por una situación inmunológica promovida por el propio cáncer o sus tratamientos (2).

En este capítulo revisaremos el potencial impacto que la COVID-19 puede tener en el manejo de los principales tumores de la esfera urológica, y para ello

lo dividiremos en secciones específicamente dirigidas a cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal y tumores germinales. Debe tenerse en cuenta que toda la evidencia en este campo es claramente escasa, y no pueden emitirse recomendaciones firmes a este respecto, sino únicamente sugerencias de manejo.

## CÁNCER DE PRÓSTATA

### ENFERMEDAD LOCALIZADA (3)

En esta situación debe cobrar todavía más importancia que en la práctica habitual la estimación del riesgo en cada caso, así como la expectativa de vida en relación con otras comorbilidades presentes. De forma general, se recomienda en los casos de bajo riesgo por los criterios clásicos de D'Amico optar preferentemente por vigilancia activa. En pacientes de riesgo intermedio o alto, la situación es más compleja debido al potencial impacto que el retraso de un tratamiento curativo podría tener en la evolución de estos casos. Existe evidencia recientemente publicada (4) de que el retraso de hasta 12 meses de un tratamiento quirúrgico en estos casos no parece asociarse con mayor afectación ganglionar, mayor necesidad de tratamientos posquirúrgicos ni peor evolución oncológica, lo que podría reforzar una estrategia de retraso de la cirugía hasta que la situación epidemiológica sea más favorable. En casos muy concretos de pacientes de alto riesgo, podría plantearse el inicio de privación hormonal por una duración de aproximadamente 3 meses seguida de un tratamiento local con intención radical. Aunque esta estrategia no ha demostrado tener un impacto en supervivencia, sí ofrece una menor tasa de márgenes afectos y de invasión extraprostática en la cirugía (5). Las recomendaciones de la European Association of Urology (EAU) a este respecto, sin embargo, desaconsejan la hormonoterapia neoadyuvante previa a prostatectomía radical, precisamente por esta falta de evidencia (6).

### ENFERMEDAD METASTÁSICA HORMONO-NAÍVE

En este caso se recomienda iniciar el tratamiento de privación androgénica como tratamiento estándar. A la hora de elegir qué tratamiento añadir a la privación, en principio parece aconsejable reservar el uso de quimioterapia (docetaxel) para aquellos casos en los que parezca previsible que tenga un mayor beneficio, como podría ser el caso de tumores muy indiferenciados con bajos niveles de PSA. En cualquier caso, no debe olvidarse que la quimioterapia puede iniciarse hasta 120 días después de haber iniciado la privación hormonal, con lo que otra opción es iniciar el tratamiento hormonal y retrasar

el inicio de la quimioterapia 3-4 meses hasta que la situación epidemiológica sea más propicia (7). En el caso de no querer exponer al paciente a un exceso de riesgo de complicaciones infecciosas por la quimioterapia, se puede plantear la adición de abiraterona-prednisona a la privación, ya que es una opción igualmente estándar (8), pero con potenciales ventajas respecto a la quimioterapia en el contexto de la pandemia por COVID-19 (6).

### ENFERMEDAD METASTÁSICA RESISTENTE A CASTRACIÓN

Se recomienda valorar cuidadosamente el equilibrio riesgo-beneficio en esta situación, ya que, por un lado, la expectativa de vida en esta fase de la enfermedad es más limitada, pero, por otro, existen varias alternativas terapéuticas con impacto significativo en supervivencia y calidad de vida (9). De forma general, se aconseja evitar el uso de quimioterapia en la medida de lo posible. Si se considera que la quimioterapia es la mejor opción terapéutica, puede valorarse el empleo de profilaxis primaria con factor estimulante de colonias o el empleo de dosis ajustadas, como docetaxel quincenal a 50 mg/m<sup>2</sup> (10).

### CARCINOMA DE VEJIGA-TUMORES UROTELIALES

#### CARCINOMA VESICAL NO MÚSCULO-INVASIVO (CVNMI)

Los casos de CVNMI de alto riesgo se benefician de tratamiento intravesical, ya que demuestra reducir la recurrencia y la progresión a tumor músculo-invasivo. En el caso concreto del tratamiento con BCG, en aquellos casos sin sospecha de infección COVID-19, se recomienda mantener el esquema estándar de inducción con BCG, aunque podría valorarse, con objeto de reducir la frecuencia de visitas al hospital, no completar estrictamente el tratamiento de mantenimiento. En aquellos casos con sospecha o infección por COVID-19 confirmada, se aconseja individualizar la estrategia en cada caso y, como norma general, no administrar BCG hasta que la infección COVID-19 esté resuelta (11).

#### CARCINOMA VESICAL MÚSCULO-INVASIVO LOCALIZADO (CVMI)

En esta situación, el tratamiento estándar para los casos T2-4N0M0 se compone de quimioterapia neoadyuvante basada en una combinación con cisplatino seguida de cistoprostatectomía radical (12). De forma general, en esta situación de pandemia por la COVID-19, ante sospecha de CVMI, se recomienda no demorar la confirmación mediante resección transuretral (RTU), así como realizar el estudio de extensión correspondiente. A la hora de seleccionar potenciales candidatos

para un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, aparte de los criterios clásicos de elegibilidad para cisplatino (13), se aconseja valorar la posibilidad de un tratamiento conservador de vejiga en pacientes seleccionados con un estadiaje T2N0M0, e incluso valorar omitir la neoadyuvancia en estos pacientes, ya que en estos casos el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante probablemente sea más escaso (6).

En cuanto al tratamiento quimioterápico adyuvante, la recomendación como opción estándar es más dudosa, ya que no existe una evidencia suficientemente robusta como para afirmar que existe un beneficio con esta estrategia. Su uso suele restringirse a pacientes que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante, sean elegibles para cisplatino y presenten tumores avanzados con un alto riesgo de recaída en la pieza de cistectomía (estadio pT3-4 y/o afectación ganglionar) (14). En esta situación de pandemia COVID-19, su empleo queda aun más en entredicho, y se aconseja valorar de forma individual si el riesgo del tratamiento quimioterápico compensa, pero no como una opción estándar (6).

#### ENFERMEDAD METASTÁSICA

En pacientes sintomáticos o con elevada carga tumoral, se considera en general que el beneficio de un tratamiento quimioterápico, particularmente en aquellos casos elegibles para cisplatino, supera los riesgos, y se recomienda iniciar dicho tratamiento valorando individualmente la profilaxis primaria con factor estimulante de colonias. En pacientes asintomáticos o con escasa carga tumoral, como podría ser el caso de afectación ganglionar escasa o nódulos pulmonares de pequeño tamaño, podría ser prudente demorar el inicio del tratamiento quimioterápico (6). En cuanto al empleo de tratamientos inmunoterápicos, que hoy en día son parte del arsenal terapéutico estándar en esta situación, no hay una clara evidencia de que su uso sea abiertamente perjudicial, y se asocia a menor toxicidad hematológica que la quimioterapia (15,16). Por lo tanto, aunque existe controversia acerca de si uso podría conllevar un mayor riesgo de infección por la COVID-19 o una cierta predisposición a desarrollar formas más graves de la enfermedad, la evidencia disponible actualmente hace que su uso se considere, hasta el momento, seguro en esta situación.

#### CÁNCER RENAL

##### ENFERMEDAD LOCALIZADA

En la situación actual, puede considerarse seguro diferir un tratamiento quirúrgico en tumores cT1a (< 4 cm, N0M0), angiomiolipomas > 4 cm y quistes renales Bosniak III (17,18). Esta demora se reduciría

a 3 meses en el caso de tumores cT1b-T2aN0M0 asintomáticos. Para casos con un estadio más avanzado y/o con trombo en cava, se aconseja no demorar el tratamiento quirúrgico más allá de 6 semanas (6).

#### ENFERMEDAD METASTÁSICA

Independientemente de la pandemia COVID-19, existe controversia a la hora de aconsejar o no la realización de nefrectomía citorreductora en los pacientes con carcinoma renal metastásico, ya que la evidencia apunta a que, sobre todo los casos con características de mal pronóstico, no se benefician de dicha estrategia (19). Por lo tanto, en esta situación debe valorarse aún más la indicación de nefrectomía citorreductora y diferirla en el tiempo si no se considera imprescindible. En cuanto al tratamiento sistémico, existe evidencia de que, en casos de pequeño volumen de enfermedad metastásica, su inicio puede demorarse durante meses sin un impacto negativo en el pronóstico del paciente (20), por lo que, en estos casos, de forma individualizada, pueden ser seguidos de forma estrecha, evitando la toxicidad del tratamiento sistémico y la frecuencia de visitas al hospital que este conlleva.

Por último, en cuanto a la elección de dicho tratamiento sistémico, la evidencia confirma que hoy en día la inmunoterapia forma parte del tratamiento de primera línea de la inmensa mayoría de los pacientes, tanto en forma de doblete de inmunoterapia (21) como combinada con un antiangiogénico (22,23). Aunque puedan existir dudas acerca del papel del tratamiento inmunoterápico en la infección COVID-19, no puede recomendarse de forma general evitar el uso de agentes inmunoterápicos en esta situación, y solo podría aconsejarse valorar, en casos seleccionados, el inicio del tratamiento con un fármaco antiangiogénico (probablemente, en pacientes de riesgo favorable por criterios de Heng) para evitar el riesgo de toxicidad inmunomediada que podría requerir el inicio de un tratamiento inmunosupresor.

#### TUMORES TESTICULARES

##### ENFERMEDAD LOCALIZADA-ESTADIO I

En la situación actual de pandemia COVID-19, cobra aun más importancia la estimación del riesgo de recaída de cara a valorar la necesidad de un tratamiento quimioterápico adyuvante. De forma general, en los casos de bajo riesgo, tanto seminomas como no seminomas, se aconseja que sean manejados con vigilancia activa, al igual que previamente a la situación de pandemia COVID-19. Se recomienda, asimismo, restringir el uso de quimioterapia adyuvante a aquellos casos de alto riesgo que no deseen vigilancia activa, con un ciclo de carbo-

platino AUC7 en el caso de los seminomas y un ciclo de BEP en tumores no seminomatosos (6).

#### ENFERMEDAD AVANZADA

En estos casos no se recomiendan grandes diferencias de manejo respecto a la situación previa a la pandemia COVID-19 dada la alta tasa de curación con quimioterapia incluso en enfermedad con alta carga metastásica. Las únicas recomendaciones que podrían realizarse para adaptarse a la situación actual es evitar en la medida de lo posible la administración de Bleomicina, sobre todo en los casos de buen pronóstico, y valorar la indicación de profilaxis primaria con factor estimulante de colonias para evitar inmunosupresión severa por el tratamiento quimioterápico (24).

Para concluir, en el tratamiento de los tumores urológicos en el contexto de la pandemia COVID-19 rigen principios muy similares a los que se observan en otras neoplasias. Debe demorarse en el tiempo todo aquel procedimiento o tratamiento que no tenga un claro beneficio asociado a corto-medio plazo y que pueda retrasarse sin comprometer razonablemente la seguridad del paciente. Asimismo, existiendo diferentes alternativas terapéuticas en una misma situación, tenderá a escogerse aquella con un menor riesgo de inmunosupresión y/o riesgo de complicaciones en caso de infección por la COVID-19.

Y, por último, deben priorizarse todas aquellas estrategias que tengan un impacto claro e indudable en el pronóstico de los pacientes para no privarles de oportunidades de curación, prolongación de supervivencia y/o mejoría significativa en la calidad de vida.

#### CORRESPONDENCIA:

Álvaro Pinto Marín  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
e-mail: alvaro.pinto@salud.madrid.org

#### BIBLIOGRAFÍA

- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
- Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020;21:e181.
- Carneiro A, Wroclawski ML, Nahar B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the urologist's clinical practice in Brazil: a management guideline proposal for low- and middle-income countries during the crisis period. *Int Braz J Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.04.03
- Ginsburg KB, Curtis GL, Timar RE, et al. Delayed radical prostatectomy is not associated with adverse oncological outcomes: implications for men experiencing surgical delay due to the COVID-19 pandemic. *J Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/JU.0000000000001089
- Tosco L, Laenen A, Briganti A, et al. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:407-12.
- EAU Rapid Response Group: An organization-wide collaborative effort to adapt the EAU Guidelines recommendations to the COVID-19 era [accessed in May 11<sup>th</sup> 2020]. Available at <http://uroweb.org>
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
- Ingrosso G, Detti B, Scartoni D, et al. Current therapeutic option in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Semin Oncol* 2018;45:303-15.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-24.
- Lenfant L, Seisen T, Loriot Y, et al. Adjustments in the use of intravesical instillations of Bacillus Calmette-Guerin for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.039
- ABC Meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:202-6.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
- Kattan J, Kattan C, Assi T. Do checkpoint inhibitors compromise the cancer patient's immunity and increase the vulnerability to COVID-19 infection? *Immunotherapy* 2020;12:351-4.
- Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020;12:269-73.
- Chandrasekar T, Ahmad AE, Fadaak K, et al. Natural history of complex renal cysts: clinical evidence supporting active surveillance. *J Urol* 2018;199:633-40.
- Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs > 4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *Eur Urol* 2016;70:85-90.
- Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27.
- Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-24.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.
- Mejean A, Roupert M, Rozet F, et al. Recommendations CCAFU on the management of cancers of the urogenital system during an epidemic with coronavirus COVID-19. *Prog Urol* 2020;30:221-31.