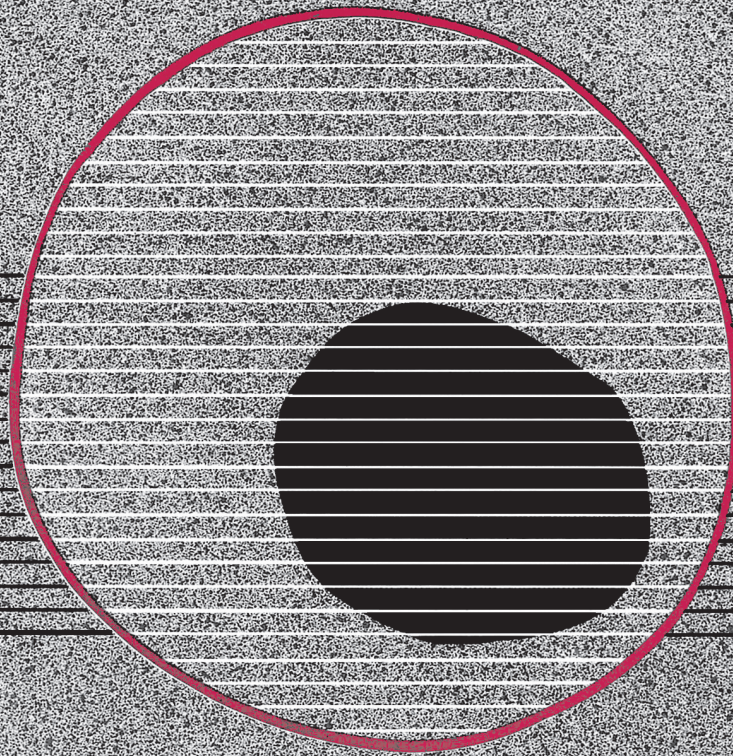


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE VEJIGA (I)

VOL. 26, NÚM. 5, 2012



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2012. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripe@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 26

NÚM. 5

Cáncer de vejiga. Tratamiento de la enfermedad superficial R. A. Medina-López	211
Cistectomía radical en el cáncer de vejiga H. Garde García, A. Gómez Vegas, J. Blázquez Izquierdo, J. Moreno Sierra	217
Tratamiento adyuvante del cáncer vesical: situación actual y perspectivas futuras A. Pinto Marín	224
Tratamiento médico de la primera línea del cáncer de vejiga F. Pons, J. Bellmunt	229
Tratamiento de segunda línea del cáncer de vejiga D. Acosta Eyzaguirre, T. Alonso Gordo, J. Puente Vázquez	235

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 26

No. 5

Bladder cancer. Treatment of superficial disease R. A. Medina-López	211
Radical cystectomy in the bladder cancer H. Garde García, A. Gómez Vegas, J. Blázquez Izquierdo, J. Moreno Sierra	217
Adjuvant treatment of bladder cancer: current status and futures perspectives A. Pinto Marín	224
The first line treatment of bladder cancer F. Pons, J. Bellmunt	229
Second line treatment of bladder cancer D. Acosta Eyzaguirre, T. Alonso Gordo, J. Puente Vázquez	235

Cáncer de vejiga. Tratamiento de la enfermedad superficial

R. A. MEDINA-LÓPEZ

Unidad Clínica Urología y Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El cáncer vesical no músculo infiltrante supone más del 80% de los tumores vesicales. En la actualidad, para su correcto tratamiento, es fundamental clasificarlos en grupos de riesgo de recidiva y de progresión. En función del grupo al que pertenezcan, se diseñará una estrategia terapéutica, que irá desde la resección transuretral como monoterapia hasta la realización de una cistectomía radical en casos seleccionados. En esta estrategia jugará un papel clave el tratamiento con instilaciones intravesicales, ya sea quimioterápico o inmunoterápico (BCG). Igualmente destacaremos la importancia de la instilación precoz postoperatoria de quimioterapia en el manejo de estos tumores.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Tumor vesical no músculo infiltrante. Tumor vesical superficial. Instilaciones endovesicales. Resección transuretral. BCG.

ABSTRACT

The non-muscle invasive bladder cancer accounts for over 80% of bladder tumors. Today for proper treatment is essential to classify them into risk groups for recurrence and progression. Depending on the group they are classified, we will design a therapeutic strategy, which will run from transurethral resection as monotherapy to performing radical cystectomy in selected cases. In this strategy will play a key role, intravesical instillations treatment, either chemotherapy or immunotherapy (BCG). Similarly, we have to remark the importance of early postoperatoria instillation of chemotherapy in the management of these tumors.

KEY WORDS: Bladder cancer. Non-muscle invasive bladder cancer. Superficial bladder cancer. Intravesical instillations. Transurethral resection. BCG.

INTRODUCCIÓN

El estudio EpiCaV, realizado por la Asociación Española de Urología (1), en el que se analiza la epidemiología del tumor vesical (TmV) en nuestro país, ha mostrado que la tasa de incidencia en España de casos nuevos de TmV es de 24,93 y de las recidivas de 18,25; esto suponen 11.762,5 nuevos casos al año y 8.611,41 recidivas, lo que hace un total superior a 20.000 casos al año.

Del diagnóstico precoz y correcto tratamiento de estos tumores depende, en parte, que el número de recurrencias, progresiones y muertes disminuyan, es obvio deducir que, con una correcta ordenación y coordinación de la asistencia a estos pacientes, vamos a poder ofertar unos mejores resultados.

De estos tumores el 80,5% son no músculo infiltrante (TNMI), es decir, la inmensa mayoría de los TmV.

Los TNMI incluyen, según la clasificación TNM (2), los tumores (Fig. 1):

- Ta: papilar no invasivo.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1: afecta tejido conectivo subepitelial.

Según el estudio EpiCaV (1), anteriormente comentado, globalmente los tumores Ta suponen el 33,4% de los casos (incluyendo los primarios y los recurrentes) y los T1 el 38,70%, encontrándose Tis en aproximadamente el 2% de los casos.

Al diagnosticar un TNMI de vejiga, tendremos que fijarnos detenidamente en sus características para poder incluirlo en un determinado grupo de riesgo. De esto

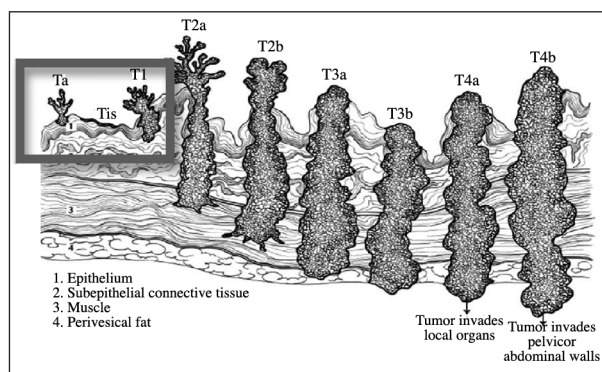


Fig. 1. Tumores vesicales no musculoinfiltrantes.

dependerá la estrategia terapéutica a seguir en cada caso. Las características a tener en cuenta básicamente serán:

- Número de implantes tumorales.
- Tamaño del tumor.
- Si es primario o recurrente.
- Categoría T.
- Existencia de Tis.
- Grado de diferenciación celular (G).

En función de estas variables se establecen unas probabilidades de recurrencia y progresión de la enfermedad (Tablas I-III), y en base a ello los TNMI serán clasificados como de bajo, intermedio o alto riesgo, variando

TABLA I

PUNTUACIÓN PARA DEFINICIÓN DE RIESGO SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEL TNMI

Factor	Recurrencia	Progresión
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Díámetro tumoral		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Frecuencia previa de recurrencia		
Primario	0	0
≤ 1 recurrencia/año	2	2
> 1 recurrencia/año	4	2
Categoría		
Ta	0	0
T1	1	4
Cis (WHO 1973)		
No	0	0
Sí	1	6
Grado		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Score total	0-17	0-23

TABLA II

PROBABILIDAD DE RECURRENCIA SEGÚN PUNTUACIÓN

Score recurrencia	Probabilidad de recurrencia a 1 año (95% IC)	Probabilidad de recurrencia a 5 años (95% IC)	Grupo riesgo de recurrencia
0	15% (10-19%)	31% (24-37%)	bajo
1-4	24% (21-26%)	46% (42-49%)	intermedio
5-9	38% (35-4%)	62% (58-65%)	
10-17	61% (55-67%)	78% (73-84%)	alto

TABLA III

PROBABILIDAD DE PROGRESIÓN SEGÚN PUNTUACIÓN

Score progresión	Probabilidad de progresión a 1 año (95% IC)	Probabilidad de progresión a 5 años (95% IC)	Grupo riesgo de progresión
0	0,2% (0-0,7%)	0,8% (0-1,7%)	bajo
2-6	1% (0,4-1,6%)	6% (5-8%)	intermedio
7-13	5% (4-7%)	17% (14-20%)	alto
14-23	17% (10-24%)	45% (35-55%)	

el tratamiento a establecer en cada uno de los casos (3,4). Podremos considerar, en líneas generales, la categorización de riesgo de la siguiente forma:

1. *Bajo riesgo*: tumor único, Ta GI, menor de 3 cm.
2. *Riesgo intermedio*: Ta-T1, G1-G2, multifocales y/o mayores de 3 cm y/o recurrentes.
3. *Alto riesgo*: G3, Tis, T1 multifocales recurrentes.

El tratamiento de este tipo de tumores se basa en dos pilares fundamentales, la resección transuretral (RTU) de la lesión/es y el tratamiento endovesical, ya sea quimioterápico o inmunoterápico, precoz, de inducción y con o sin mantenimiento. Por otro lado, existirá un número de casos seleccionados, fundamentalmente dentro de los clasificados como alto riesgo, donde deberá plantearse la realización de una cirugía radical (cistectomía radical).

La práctica diaria en la Urología Española muestra como más del 98% de los TmV son sometidos a RTU y aproximadamente el 24% de ellos reciben una instilación precoz de quimioterapia. Posteriormente, al 38% del global de los TNMI se les indica instilaciones endovesicales, de estos, alrededor del 60% reciben tratamiento con BCG y en torno al 40% tratamiento quimioterápico intravesical (1).

A continuación intentaremos desarrollar el tratamiento de los TNMI y sus diferentes modalidades, siendo clave el grupo de riesgo al que pertenezcan, desde una perspectiva eminentemente práctica.

RESECCIÓN TRANSURETRAL

La RTU es el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en cualquier Unidad de Urología. Ha

de realizarse en todos los pacientes afectos de TmV (a excepción de aquellos cuyo estado lo impida), ya sea exofítico o plano (Tis), debiendo incluir siempre tejido muscular para poder realizar una correcta estadificación, mostrándose este punto como un indicador de calidad del procedimiento (5).

Consideramos que la realización de una correcta RTU conlleva tres objetivos fundamentales para el manejo de la enfermedad:

—*Diagnóstico*: con ella conseguiremos muestra para la realización del estudio histológico de la lesión.

—*Estadía*: determinará la afectación de la enfermedad de las diferentes capas que componen la vejiga.

—*Terapéutico*: la RTU como monoterapia será tratamiento suficiente para la mayoría de los tumores de bajo riesgo, así como pieza clave en protocolos de conservación vesical para tumores más agresivos (6).

No debemos descuidar la técnica de este procedimiento. Un aspecto reflejado en las guías de práctica clínica y que no debemos pasar por alto, es la obligatoriedad de realizar una exploración bimanual, bajo anestesia, previa a la RTU. Esta exploración nos podrá ayudar a definir la extensión local de la enfermedad (3,4). Una vez iniciada el procedimiento debemos ser minuciosos y metódicos a la hora de su realización, debiendo siempre explorar toda la pared vesical y utilizar poca coagulación durante la resección para evitar, en la medida de lo posible artefactos en la pieza.

Por otro lado, en los tumores mayores de 2 cm debemos resecar por separado la zona exofítica y la base.

Estará indicado realizar biopsia aleatorizada en todos los tumores de alto riesgo y cuando exista sospecha de Tis. Procederemos a biopsiar la uretra prostática se debe realizar en aquellos tumores con alto riesgo de afectación de la misma, como son los localizados en trigono vesical, cuando exista Tis y en los casos con implantes múltiples (7).

Una vez realizada la RTU inicial, deberá practicarse una re-resección (R-RTU) en aquellos casos donde se compruebe que la primera RTU fue incompleta, si la muestra no incluía fibras musculares en los tumores de alto grado, y en los T1 según algunos autores, dado que en el 33-53% de los pacientes sometidos a una RTU por un T1 se observa tumor residual tras la misma (8,9). Si la R-RTU estuviese indicada realizarla, se recomienda llevarla a cabo antes de las 6 semanas tras haber realizado la inicial (3,4).

Una vez que dispongamos de los datos obtenidos por la RTU, en cuanto a histología y estadía, podremos encuadrar al TmV según riesgo de recurrencia y progresión, planificando entonces la estrategia terapéutica a seguir.

TERAPIA INTRAVESICAL ADYUVANTE

Como hemos comentado anteriormente, los TNMI tienen, según el grupo de riesgo, una determinada probabilidad de recurrencia y de progresión. En aras a disminuir dicha probabilidad se establecen los tratamientos intravesicales adyuvantes.

De esta forma el objetivo de la terapia intravesical sería triple:

- Reducir las recidivas.
- Prevenir la progresión.
- Erradicar la enfermedad residual tras la RTU.

Existen dos grupos farmacológicos empleados:

—*Quimioterápicos*: fundamentalmente la mitomicina C (MMC), aunque también otros como la epirubicina (EPI) o la doxorubicina. En la tabla IV podemos ver las dosis más empleadas de los diferentes fármacos, así como sus efectos adversos más comunes. De todos ellos, la más comúnmente utilizada en la práctica diaria es la MMC.

—*Inmunoterápicos*: principalmente la BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), existiendo diferentes cepas en el mercado (Tabla V).

TABLA IV
QUIMIOTERÁPICOS INTRAVESICALES

Fármaco	Dosis (mg)	Complicaciones locales	Complicaciones sistémicas
Mitomicina C	20-60	Cistitis (40%) Disminución de la capacidad vesical (0,05%)	Dermatológicas (descamación palmar y exantema cutáneo) Leucopenia (rara)
Doxorubicina	50	Cistitis (50%)	Raras
Epirubicina	50-80		
Tiotepa	10-50	Cistitis (12-69%)	Leucopenia (8-55%) Trombocitopenia (3-31%)

TABLA V

DIFERENTES CEPAS DE BCG

Cepa	mg/ampolla	UFC/ampolla	Nº ampollas/instilación
Tice	50	2-8 x 10 ⁸	1
Connaught	27	2,2-6,4 x 10 ⁸	3
Pasteur	75	6 x 10 ⁸	1
Armand Frappier	120	2-10 x 10 ⁸ /mg	1

No hay evidencias sobre cuál es la dosis y el esquema óptimo de tratamiento para la terapia intravesical.

Los datos arrojados por el ya clásico metaanálisis que evaluó la inmunoterapia frente a la quimioterapia intravesical con MMC en TNMI indican que la recurrencia se reduce significativamente con la BCG intravesical, en comparación con la MMC, pero solo en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia del tumor. Sin embargo, no encuentra diferencias en cuanto a la progresión de la enfermedad o la supervivencia, por lo que la decisión de utilizar uno de los dos agentes puede estar basada en los eventos adversos y en el coste (10).

También se ha evaluado la gemcitabina en un reciente análisis, observándose cómo pueden obtener el mismo resultado en los tumores de riesgo intermedio en relación a la BCG, siendo sin embargo menor en tumores de alto riesgo frente a la misma. Este quimioterápico parece que podría tener un papel en aquellos pacientes refractarios a BCG (11).

Otra revisión sistemática ha comparado el uso de BCG versus EPI en pacientes con tumores Ta y T1, indicando que el tratamiento con BCG intravesical es más eficaz que la EPI para reducir la recidiva tumoral del cáncer de vejiga Ta y T1. Sin embargo, la BCG parece asociarse a una incidencia mayor de efectos adversos, como cistitis inducida por el fármaco, hematuria y toxicidad sistémica que la EPI (12).

Con todo, parece que el tratamiento intravesical, tanto quimio como inmunoterápico, previene la recidiva pero no la progresión de la enfermedad. La quimioterapia parece tener los mismos efectos que la BCG en tumores de bajo y riesgo intermedio. La BCG no modifica la evolución de la enfermedad de bajo riesgo en relación a otros tratamientos, pudiendo considerarse un tratamiento excesivo para los mismos, indicándose por tanto en tumores de riesgo intermedio o alto (3,4,13).

Como hemos comentado la MMC es el quimioterápico más frecuentemente utilizado (mejor relación eficacia/toxicidad). La dosis habitual es de 40 mg diluidos en 40 cc de agua destilada estéril. Se recomienda instilarla con la vejiga vacía, que el paciente restrinja la ingesta de líquidos las horas previas a la instilación para evitar la dilución intravesical, que desde el día previo tome bicarbonato sódico para que actúe en medio alcalino donde es más efectiva y mantener una hora el quimioterápico en la vejiga. Tampoco está claro la duración del tratamiento quimioterápico, pero probablemente no debe mantenerse más allá de un año.

En relación a la BCG, las cepas disponibles son la Pasteur, Connaught, Tice, Armand Frappier y RIVM (Tabla V). Se considera que deben alcanzarse los 10^7 de microorganismos por instilación, las denominados unidades formadoras de colonias (UFC). La dosis más empleada de la cepa Connaught es de 81 mg por instilación. Sin embargo en estudios con dosis de 27 mg se redujeron los efectos secundarios, con similares resultados de recidiva y de progresión (14).

Los esquemas de tratamiento tampoco están totalmente establecidos. El más usado es el ciclo de inducción, que consiste en una instilación durante 6 semanas consecutivas, seguido de los ciclos de mantenimiento durante 1-2-3 años. Se suele recomendar el llamado 6+3, que consiste en un ciclo de inducción igual que los previos y posteriormente 3 instilaciones semanales a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses (en total 27 instilaciones), aunque existen otras pautas de mantenimiento, como administrar un total de 10 instilaciones en 18 semanas, hasta 30 instilaciones en 3 años (3,4). Se recomienda no empezar las instilaciones antes de las dos semanas tras la RTU.

El gran problema de la BCG es la toxicidad, tanto local como sistémica (7), que es dosis-dependiente. Entre las complicaciones locales señalar la cistitis

(91%), hematuria leve (43%) y grave (10%) y retracción vesical (0,2%). Entre las sistémicas están el síndrome pseudogripal (28%), fiebre alta (2,1%), neumonitis y hepatitis granulomatosa (0,7%) y sepsis (0,4%). En relación a la administración profiláctica de isoniacida durante 3 días, no está claro su beneficio para prevenir los efectos secundarios.

QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL PRECOZ

Una modalidad de este tipo de terapéutica intravesical es la instilación precoz de un quimioterápico, fundamentalmente en nuestro país la MMC, aunque pueden emplearse otro tipo de fármacos como la epirrubicina o la doxorubicina (15).

Esta instilación debe realizarse dentro de las primeras 24 horas tras la RTU del tumor, y su fundamento es el efecto producido sobre las células tumorales circulantes en la vejiga, que podrían implantarse en el lecho de resección y sobre las células tumorales residuales tras la cirugía. Hay estudios que sugieren que el plazo de 6 horas post-RTU sería más beneficioso que el de las 24 horas (16,17).

Se ha podido comprobar como una instilación precoz de quimioterápico disminuyó el porcentaje de pacientes con recidiva en un 12% (del 48,4% al 36,7%) y las posibilidades de recidiva en un 39% en Ta-T1 (16,18). La reducción del 12% significaría que por cada 100 pacientes se podrían evitar 12 RTU realizando una instilación postoperatoria (NNT 8,5) (3). Beneficia tanto a TNMI únicos o múltiples (3,19-21).

Sin embargo, no parece haber demostrado la disminución de la progresión de la enfermedad.

Con todo, deberemos indicar una instilación precoz de quimioterápico tras la resección de todo tumor vesical sin aspecto de infiltración durante la resección. Las contraindicaciones serían la sospecha de perforación vesical, la resección profunda/amplia y el sangrado abundante (3,16).

Con posterioridad a la instilación precoz, según la histología del tumor, se podrá indicar o no tratamiento de inducción o mantenimiento con quimioterápico o inmunoterapia, como veremos continuación.

RECOMENDACIONES SEGÚN GRUPOS DE RIESGO (3)

—*TNMI con bajo riesgo de recurrencia y progresión.* Se recomienda una instalación precoz de quimioterápico tras la RTU como tratamiento adyuvante completo.

—*TNMI con riesgo intermedio o alto de recurrencia y riesgo intermedio de progresión.* La instilación precoz debe ir seguida de un mínimo de un año de tratamiento con BCG o quimioterapia.

—*TNMI con alto riesgo de progresión.* También se indicará la instilación precoz, salvo las contraindicaciones señaladas anteriormente. Posteriormente se recomienda BCG durante al menos 1 año.

—*Tis*. Aquellos tumores donde exista un *Tis* asociado debe realizarse igualmente un tratamiento con BCG de al menos 1 año. En estos casos no se deben realizar más de dos ciclos de inducción. Si con ellos no existe respuesta satisfactoria debemos considerar la cistectomía radical, cuestión que detallaremos más adelante. Recordar trabajos que afirman que el riesgo actuarial de progresión de la enfermedad con cada ciclo adicional de 6 semanas de BCG se estima en un 7% (22).

TRATAMIENTO TRAS FRACASO DEL TRATAMIENTO INTRAVESICAL

Aquellos pacientes que sufran una recidiva no musculoinfiltrante, después de haber recibido quimioterapia intravesical, podrían beneficiarse del tratamiento con BCG (23).

En relación al fracaso tras BCG, considerando haber realizado dos ciclos, parece establecido como fundamental considerar definitivamente un enfoque radical en las recurrencias producidas antes de los primeros 6 meses, después de la finalización del tratamiento con BCG, independientemente del tipo de TNMI (CIS, T1 o lesión Ta) (24,25).

Se considerará fracaso del tratamiento con BCG según la Guía de la EUA (3) si:

—Detección de tumor infiltrante durante el seguimiento.

—Detección de tumor sin invasión muscular de alto grado antes de los 6 meses tras la BCG. La detección antes de los 3 meses podría beneficiarse de un ciclo adicional de BCG, si solo se ha realizado uno (respuesta completa en más del 50% de los casos).

—Empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, como un número mayor de recidivas, progresión de la T o de la diferenciación celular, o la aparición de *Tis*.

Si la recidiva fuese posterior a los 6 meses podría seguirse la pauta de tratamiento establecida según riesgo, ya comentada.

PAPEL DE LA CISTECTOMÍA RADICAL EN LOS TNMI

Existen grupos que defienden la postura de realizar una cistectomía radical (CR) de entrada en aquellos TNMI con alto riesgo de progresión (26,27), esto es:

—Múltiples tumores de alto grado recurrentes.

—T1 de alto grado.

—Tumores de alto grado con *Tis* concomitante.

En los TNMI con fracaso a BCG, como ya hemos comentado se recomienda igualmente la realización de una CR (3).

La Asociación Americana de Urología (28) sienta la indicación de CR precoz en aquellos pacientes con Ta T1 de alto grado o *Tis*, dependiendo del volumen del tumor y otros factores de riesgo, en la variante micropapilar, en los T1 con invasión linfovascular, en los T1 de alto grado con resección incompleta y en los casos con afectación prostática.

CONCLUSIONES

—En la actualidad es fundamental establecer la estrategia terapéutica de estos tumores, en base a los grupos de riesgos de recurrencia y progresión.

—La realización de la RTU de la neoplasia, ajustada a los estándares, es básica, así como la indicación de la R-RTU en los casos donde se encuentre indicada.

—La instilación precoz de quimioterapia, una vez realizada la RTU, ha demostrado disminuir la recurrencia del tumor.

—Existe una franca falta de evidencia científica en relación a las dosis y pautas de administración de los diferentes tratamientos endovesiciales.

—La cistectomía radical debe ser indicada en casos seleccionados con alto riesgo de progresión de la enfermedad, aún tratándose de una enfermedad superficial.

CORRESPONDENCIA:

R. A. Medina-López
Unidad Clínica Urología y Nefrología
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla

BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio Epidemiológico de estimación de la incidencia anual de cáncer de vejiga en España 2011. <http://www.aeu.es/Proyectos-Investigacion.aspx>.
2. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (editors). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; p. 262-5. <http://www.uicc.org/tnm/>.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). www.eau.org.
4. NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. www.nccn.org.
5. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*. 2010; 57:843-9.
6. Babjuk M. What is the Optimal Treatment Strategy for T1 Bladder Tumors? *Eur Urol*. 2010; 57:32-4.
7. Nargund VH, Tanabalan CK, Kabir MN. Management of Non-Muscle-Invasive (Superficial) Bladder Cancer. *Semin Oncol*. 2012;39:559-72.
8. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Eur Urol* 2003;43(3):241-5.
9. Jahson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumors of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.
10. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Coles B, Mason M. Bacilo de Calmette-Guerin intravesical versus mitomicina C para el cáncer de vejiga Ta y T1 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

11. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD009294. Doi: 10.1002/14651858.CD009294.pub2.
12. Shang P, Kwong J, Wang Z, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Bacilo de Calmette-Guerin intravesical versus epirubicina para el cáncer de vejiga Ta y T1 (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 5. Art. No.: CD006885. Doi: 10.1002/14651858.CD006885.
13. Ku JH, Lerner SP. Strategies to prevent progression of high-risk bladder cancer at initial diagnosis. *Curr Opin Urol* 2012;22:405-14.
14. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A Multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose Bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose Bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398-406.
15. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
16. Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1 G3 bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005;32:133-15.
17. Nieder AM, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: Internacional Consensus panel. *Urology*. 2005;66:108-25.
18. Oddens JR, Van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*. 2004 Sep;46(3):336-8.
19. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Effectiveness of a single immediate MMC instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol*. 1999;161:1120-3.
20. Solsona E. Early single instillation chemotherapy is very beneficial and should be the standard approach in non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl*. 2009;8:464-9.
21. Soloway MS, Arianayagam M. Routine use of postoperative intravesical chemotherapy after TURBT-Should it be done? *Urol*. 2010;76(4):794-6.
22. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al. Risks and benefits of repeated courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987;137:220-4.
23. Hunchrek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 2003 Aug;26(4):402-7.
24. Whitson J, Berry A, Carroll P, Konety B. A multicolour fluorescence in situ hybridization test predicts recurrence in patients with high-risk superficial bladder tumours undergoing intravesical therapy. *BJU Int* 2009;104:336-9.
25. Lebreña T, Neuzilleta Y. Indication and timing of cystectomy in high-risk bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2012;22:427-31.
26. Khochikar M. Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E288-9.
27. Segal R, Yafi FA, Brimo F, et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109:1026-103.
28. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178:2314-30.

Cistectomía radical en el cáncer de vejiga

H. GARDE GARCÍA, A. GÓMEZ VEGAS, J. BLÁZQUEZ IZQUIERDO, J. MORENO SIERRA

Servicio de Urología. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La cistectomía radical continúa siendo, a día de hoy, el tratamiento de elección del cáncer vesical músculo-invasivo no metastásico.

El avance en las técnicas de cirugía mínimamente invasivas ha supuesto una disminución de las complicaciones y una disminución de las estancias postquirúrgicas, favoreciendo la incorporación del paciente a sus actividades habituales.

Las derivaciones continentales pueden redundar en una mayor independencia para el paciente, aunque no hay estudios que demuestren un aumento en la calidad de vida.

Se exponen en este trabajo las indicaciones, técnica quirúrgica (tanto abierta como laparoscópica asistida por robot) y los resultados oncológicos.

PALABRAS CLAVE: Cistectomía. Carcinoma vesical músculo-invasivo. Derivaciones urinarias.

ABSTRACT

Radical cystectomy is, nowadays, the election treatment for non-metastatic muscle invasive bladder cancer.

The advances of new less invasive surgical techniques has involved less complications and less admission days, with the subsequent advantage of early incorporation for the patients to their daily activities.

Although continent urinary diversions have lots of advantages for the patient's independence, there are not studies that clearly demonstrates an upper quality of life.

We show in this paper a review of indications, surgical technique (open, laparoscopic and robot-assisted) and oncological outcomes of radical cystectomy.

KEY WORDS: Cystectomy. Muscle invasive bladder cancer. Urinary diversion.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el 9º en frecuencia a nivel mundial, con más de 330.000 nuevos casos y más 130.000 muertes al año (1). El 70% de los casos recién diagnosticados son tumores no músculo-invasivos, el 30% músculo-invasivos.

De los tumores ya diagnosticados como superficiales, mediante resección transuretral, el 43% progresan a infiltrantes (2). En este trabajo únicamente haremos referencia al tratamiento quirúrgico del carcinoma vesical infiltrante.

La cistectomía radical es el tratamiento de elección en pacientes que presentan un cáncer de vejiga músculo-invasivo, sin enfermedad a distancia, en pacientes adecuadamente seleccionados en lo que a comorbilidad se refiere (3). Esta intervención consiste en extirpar, además de la vejiga, la próstata y vesículas seminales en varones; y el útero, cérvix, ovarios y pared anterior vaginal en mujeres. Posteriormente debe realizarse una derivación de la vía urinaria, punto en el que existen multitud de opciones (derivaciones continentales y no continentales).

Desde la primera cistectomía realizada por Bardenheuer en Colonia (Alemania) en 1887, se han producido

múltiples avances en la técnica quirúrgica y en la selección y manejo de pacientes, aportando una reducción de la morbimortalidad perioperatoria y unos excelentes resultados oncológicos y funcionales a largo plazo.

EVALUACIÓN PREVIA

Para entender adecuadamente las indicaciones de la cistectomía radical, iniciamos este apartado exponiendo la clasificación TNM del 2009 (Tabla I).

TABLA I
CLASIFICACIÓN TNM

T	Tumor primario
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> . Tumor plano
T1	Invasión del tejido conectivo subepitelial
T2	Invasión muscular T2a: invasión muscular superficial T2b: invasión muscular profunda
T3	Invasión tejido perivesical T3a: microscópica T3b: macroscópica
T4	Invasión de cualquiera de: próstata, útero, vagina, pared abdominal T4a: invade próstata, útero o vagina T4b: invade pared pélvica o pared abdominal
N	Ganglios linfáticos
NX	No se pueden evaluar
N0	No existen metástasis linfáticas
N1	Metástasis en un único ganglio en pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, íliaca externa o presacra)
N2	Metástasis en múltiples ganglios en pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, íliaca externa o presacra)
N3	Metástasis en ganglios de la íliaca común
M	Metástasis a distancia
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Antes de seleccionar adecuadamente los candidatos a cistectomía radical, es estrictamente necesario llevar a cabo una minuciosa estadificación del tumor, primero se realiza una exploración bimanual (abdomen y recto/vagina), que nos da idea de la fijación de la vejiga a planos profundos y del volumen tumoral, antes y después de la resección transuretral (RTU) del tumor o tumores vesicales, la cual persigue un doble objetivo: en primer lugar, extirpar el tumor objetivable y por último conseguir su estudio histopatológico, punto esencial que nos permitirá conocer si el tumor es superficial o infiltrante.

El tratamiento y pronóstico del carcinoma vesical viene determinado por el estadio tumoral y el grado (5). Para realizar el estadiaje de la invasión local y a distan-

cia se pueden utilizar tanto tomografía computarizada (TC) como resonancia magnética (RM), aunque ninguna de ellas tiene sensibilidad ni especificidad suficiente para detectar el estadio T3a. Por el contrario, ambas son capaces de detectar los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y metástasis a distancia (6-8).

Previo a la cirugía, y después de un detallado análisis de comorbilidad y una adecuada evaluación preoperatoria, debe elegirse un correcto diseño del estoma (en caso de derivación no continente, aunque también en el caso de tener prevista una neovejiga ortotópica y ante la posible eventualidad de no poder realizarla).

INDICACIONES

Según las Guías Clínicas Europeas, la cistectomía radical está indicada en los pacientes que presenten un cáncer músculo-invasivo T2-T4a, N0-Nx, M0 (4). Otras indicaciones son los tumores de alto riesgo recurrentes superficiales, carcinoma *in situ* resistente a terapia con BCG, tumores en estadio T1 con alto riesgo de progresión (alto grado, multifocales o de más de 3 cm) y tumores que, aún siendo superficiales son inabarcables mediante resección transuretral.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

El paciente ingresará el día antes de la intervención, siguiendo las siguientes instrucciones: dieta absoluta de 8 horas (previas a la cirugía), preparación intestinal opcional (utilizada cada vez menos) (9), profilaxis antibiótica y antitrombótica, siguiendo los protocolos de cada servicio.

En el quirófano y previo a la intervención, el paciente deberá ser colocado en decúbito supino (hiperextensión) y con una correcta protección y almohadillado de las zonas de presión, para evitar complicaciones en el postoperatorio.

En la actualidad el abordaje puede realizarse mediante cirugía abierta, laparoscópica y asistida por robot da Vinci. En este sentido, queremos mencionar que en el Servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid somos pioneros en cirugía mínimamente invasiva. Iniciamos el programa de cirugía robótica urológica en 2006 y desde entonces hemos realizado hasta la fecha un total de 433 procedimientos (Tabla II).

TABLA II

SERIE DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Experiencia del Servicio de Urología en Cirugía Robótica Urológica (n = 433)

Prostatectomía radical	350
Cistectomía radical	4
Nefrectomía radical	1
Cirugía de litiasis	3
Divertículo vesical	2
Pieloplastía	20
Colposcopexia	53

Por tanto, aunque nuestra experiencia aún no es muy amplia en cistectomía radical asistida por robot (n = 4), disponemos de una amplia serie de cirugías oncológicas pélvicas (prostatectomía radical fundamentalmente, n = 350) lo que nos permitirá introducir de forma rutinaria esta técnica.

Cuando se realiza un abordaje laparoscópico se utilizan varios puertos o trocares (4 del robot y 2-3 puertos auxiliares) para realizar la intervención. Si el abordaje del paciente se realiza por cirugía abierta, realizaremos una incisión en la línea media entre el pubis y 2 cm por encima del ombligo.

Se accede al espacio de Retzius y hacia craneal se procede a la apertura del peritoneo, lateral a los ligamentos umbilicales mediales y hacia los anillos inguinales. Previamente se divide y liga el remanente uracal.

Las asas intestinales deben desplazarse y separarse del campo quirúrgico, con la intención de identificar los uréteres en el cruce con los vasos ilíacos. Estos, se diseccionan 5 cm, proximalmente y distalmente, hasta su inserción en la vejiga, lugar en el que se seccionan, pudiéndose enviar al Servicio de Anatomía Patológica para analizar el rodete distal y confirmar que este se encuentre libre de tumor.

CISTECTOMÍA EN EL VARÓN

Se procede a la ligadura de los pedículos, anteriores y laterales, a cada lado de la vejiga y se retrae medialmente la vejiga, exponiendo las ramas de los vasos hipogástricos, que se ligan bien manualmente o bien con dispositivos como Ligasure (Valley Lab, Boulder, CO). Estas ramas incluyen las arterias y venas vesicales superior, media e inferior, así como ramas de los vasos pudendos y obturatrices.

A continuación, procedemos a la apertura de la reflexión del peritoneo posterior, separando la vejiga y la región anterior de recto y liberando la pared posterior de la misma, en la línea media y lateralmente, para ligar los vasos vesicales y prostáticos posteriores.

Siguiendo la disección distal se abre la fascia de Denonvilliers y se procede a la liberación de la pared posterior de la próstata. Desde aquí pasamos a la parte anterior, abriendo la fascia endopélvica lateral a la próstata a ambos lados y se disecciona y liga el complejo venoso dorsal por encima de la uretra y distal al ápex prostático. Se secciona la uretra y el músculo rectouretral, extrayéndose la pieza. En caso de realizar una cistectomía asistida por robot da Vinci, podemos realizar una adecuada conservación de los haces neurovasculares, en los casos que su situación clínica lo permita. Finalmente se liga el muñón uretral distal y se realiza hemostasia sobre el lecho quirúrgico. En los casos subsidiarios de una neovejiga procedemos a dejar colocados en este momento los puntos de sutura (sobre todo en cirugía asistida por robot), para en un segundo tiempo, y después de realizada la neovejiga, proceder a completar la anastomosis entre uretra y neovejiga. En este punto se extrae o embolsa (cirugía asistida por robot) la pieza quirúrgica.

CISTECTOMÍA EN LA MUJER

Cuando se realiza una cistectomía en la mujer, debemos incluir además una exanteriorización anterior pélvica, esto es realizar una escisión de cérvix, útero y pared anterior vaginal.

Los diferentes abordajes son similares a los descritos de forma general. Se procede a identificar la cara vaginal posterior y se realiza una incisión, que permite el acceso a la cúpula vaginal. Esta maniobra permite la identificación de los pedículos vesicales laterales y posteriores, facilitando su ligadura y sección.

La pared vaginal anterior, útero, cérvix y vejiga se escinden en bloque a nivel del ápex. La uretra se libera y secciona hasta el meato, que debe incluirse, y se procede a la extracción de la pieza.

Para reconstruir la vagina, se realiza una incisión semicircular en su pared posterior, para crear un flap de tejido que cubra el defecto.

Cuando se quiere realizar una neovejiga ortotópica se realiza una técnica que preserve vagina y uretra, con el objetivo de dar el adecuado soporte y preservar la continencia, de forma similar a la descripción realizada en el apartado de cistectomía en el varón.

LINFADENECTOMÍA

Se trata de un paso obligado en el procedimiento y consiste en la extirpación del drenaje linfático regional de la vejiga. Los límites de la disección estándar son: el nervio genitofemoral lateralmente, la arteria ilíaca interna medialmente, el ligamento de Cooper (límite distal) y el cruce del uréter en la arteria ilíaca común (límite proximal) (10).

La linfadenectomía ampliada incluye todo el tejido linfático, desde la bifurcación aórtica y vasos ilíacos comunes mediales al cruce con los uréteres.

Debemos mencionar que existen estudios que no han encontrado diferencias en cuanto a la supervivencia global y recurrencias entre linfadenectomía clásica y ampliada, como es el caso de la serie publicada por Zehnder y cols. (11). Por el contrario, la publicación de Wrigth y cols., es un análisis de una cohorte de pacientes del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results registry), en la que llegaron a la conclusión de que sí existe beneficio (en cuanto a supervivencia global) en pacientes con metástasis linfáticas (más de 10 ganglios reseccionados) (12). Por otra parte, parece evidente que cuanto más limitado sea el campo de la disección, más riesgo existirá de un estadiaje subóptimo, lo que podría conllevar a un peor pronóstico (13,14).

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

El objetivo de la cirugía laparoscópica, con o sin asistencia robótica, es reproducir los resultados oncológicos con una disminución de las complicaciones quirúrgicas y del tiempo de recuperación posterior a la cirugía.

Por norma general, se utilizan 5 trocares. Se identifican y disecan los uréteres, enviándose a anatomía patológica el rodete distal intraoperatoriamente, con el objetivo de confirmar que no se hallan afectados por el tumor. La vejiga se libera, primero el plano posterior, después los laterales y finalmente la cara anterior.

La linfadenectomía se realiza después de la cistectomía. Una vez completada se realiza la derivación urinaria y la reanastomosis, utilizando un abordaje laparoscópico y abierto.

La cistectomía radical laparoscópica asistida por robot se está haciendo cada vez más conocida y utilizada entre los urólogos. La tecnología robótica proporciona una visión tridimensional aumentada e instrumentos articulados que facilitan el procedimiento.

Los resultados perioperatorios, en base a estudios retrospectivos de series pequeñas de pacientes, son buenos (15). Los resultados oncológicos a corto plazo son comparables a los del procedimiento abierto (16,17).

En estudios prospectivos no aleatorizados se han observado unas menores tasas de complicaciones a los 30 y 90 días (18).

Por el momento, hacen falta estudios aleatorizados con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento para refrendar estos prometedores resultados.

DERIVACIÓN URINARIA

Una vez extirpada la vejiga, hay que reconstruir el tracto urinario. En este sentido, queremos mencionar la existencia de derivaciones continentes y no continentes. Las primeras, pretender crear un reservorio que almacene la orina, bien conectado a la uretra (neovejiga ortotópica) o directamente a la piel (reservorio cutáneo que precisará cateterismos para evacuar la orina).

DERIVACIONES CONTINENTES

El reservorio ideal deberá tener unas características especiales, como ser un sistema de baja presión, adecuada capacidad (500 cc) y control sobre la micción, sin que en él se absorba la orina.

En el caso de los reservorios cutáneos, un segmento de intestino se conecta a la piel a través de un estoma creado en la pared abdominal. Este precisará de la autocateterización periódica para evacuar la orina. Cuando se trata de una neovejiga ortotópica, utilizaremos un segmento de intestino anastomosado a la uretra. Este método permitirá al paciente mantener el control sobre su micción. Es obvio que esta técnica se ha convertido en el procedimiento de elección en pacientes seleccionados, porque permite aportar una buena calidad de vida (19,20).

Derivaciones continentes cutáneas

Se trata de derivaciones donde se pretende crear un reservorio de baja presión, a partir de un segmento

intestinal, generalmente íleon, detubularizado. En realidad es un reservorio cutáneo continente que requerirá cateterismos para su vaciado.

Los reservorios varían según el segmento intestinal utilizado y el mecanismo antirreflujo (21-23). Están indicados cuando la uretra/cuello vesical no son funcionales o se encuentran invadidos por el tumor. En la mayoría de los pacientes se consigue un reservorio continente (24). Las complicaciones más frecuentes son la estenosis del estoma, estenosis ureteral, litiasis en reservorio o renales (25-27).

Neovejigas ortotópicas

Son reservorios conectados a la uretra, proximalmente al esfínter estriado, con lo que se consigue un reservorio continente. El segmento intestinal más utilizado es el íleon (3). Existe una morbilidad temprana y tardía del 22% (28,29). Las complicaciones a largo plazo incluyen la incontinencia diurna (8-10%) o nocturna (20-30%), estenosis ureterointestinal (3-18%) y/o retención urinaria (4-12%).

Existen diversas técnicas para proteger del reflujo al tracto urinario superior (túnel isoperistáltico, intususcepción ileal o la implantación submucosa/subserosa ureteral), pero ninguna ha demostrado superioridad frente a las demás (30-32).

Cuando analizamos la calidad de vida, la neovejiga ortotópica no ha demostrado una superioridad significativa frente al reservorio cutáneo, en cuanto a continencia social. Los hallazgos respecto a otras áreas evaluadas para valorar la calidad de vida son dispares (34-39).

DERIVACIONES NO CONTINENTES

El conducto ileal es una derivación no continente, donde se anastomosa un segmento de intestino a la piel y requiere un sistema colector para la orina (21). Ha sido la técnica de elección hasta la aparición de las neovejigas y continúa siéndolo en pacientes con corta esperanza de vida y en aquellos en los que se prevea que va a ser imposible el manejo de la vejiga ortotópica. Se utiliza con frecuencia en pacientes con comorbilidades, puesto que el tiempo intraoperatorio es menor.

Para su creación se eligen 15 cm de intestino delgado con su propio meso, que le sirve de vascularización, a unos 15 cm de la válvula iliocecal (para preservar la absorción de sales biliares, vitamina B12 y vitaminas liposolubles). Se reconstruye el tránsito intestinal y se crea un estoma en la piel, en la que se aboca un extremo del segmento intestinal. En el otro extremo se anastomosarán los uréteres, sirviendo como un mero conducto para el paso de la orina.

Este tipo de derivación no está exento de complicaciones a largo plazo. Aproximadamente el 50% de estos pacientes podrán desarrollar complicaciones a corto plazo (infecciones urinarias, pielonefritis, fístula urinaria o estenosis) (22). A largo plazo, las complicaciones más frecuentes son las derivadas del propio estoma y los

TABLA III
RESULTADOS ONCOLÓGICOS

<i>Serie</i>	<i>Número y tipo</i>	<i>Media seguimiento (meses)</i>	<i>Recurrencia</i>	<i>SLR, SCE, SG</i>
Stein et al. 2001 (46)	1.054, abiertas	122 (0-18 años)	Local: 7,3% Distancia: 22,2%	SLR: 68% 5 años SG: 66,5% 5 años
Haber et al. 2008 (47)	392, lap.	18 (0,5-72)	Local: 27 (5%) Distancia: 39 (8%)	SCE: 80% SG: 65%
Kaufmann et al. 2011 (48)	85, robótica	18 (1-40)	Local: 3 (4%) Distancia: 20 (24%)	SCE: 85% SG: 70%
Pruthi et al, 2010 (49)	100, robóticas	21	15% cualquier recurrencia	SCE: 94% SG: 90%

SLR: supervivencia libre de recidiva; SCE: supervivencia cáncer específica; SG: supervivencia global.

TABLA IV
COMPLICACIONES

<i>Serie, tipo</i>	<i>Número</i>	<i>Global complicaciones (%)</i>	<i>Clavien 1-2, num. (%)</i>	<i>Clavien 3-4, num (%)</i>
Haber et al, 2008, (47) laparoscópica	572	35%. Intraqx: 7% Postqx: 28%	No reportado	No reportado
Huang et al, 2010, (50) laparoscópica	171	39%	44 (36%)	23 (13%)
Ng et al, 2009, (51) robótica	83	48,1%	24 (29%)	13 (17%)
Khan et al. 2011, (52) robótica	50	34%	12 (24%)	5 (10%)

cambios funcionales/estructurales del tracto urinario superior (23,24).

RESULTADOS

Se han identificado como factores pronósticos independientes el estadio patológico y la afectación ganglionar (40). En el análisis, realizado por Madersbacher y cols., de 507 pacientes sometidos a cistectomía radical más linfadenectomía muestra una supervivencia global a 5 años del 62% en pacientes con enfermedad órgano-confinada, del 49% en enfermedad no órgano confinado y del 26% en pacientes con ganglios positivos (41). En la misma línea, Gschwend y cols. concluyen en el peor pronóstico de aquellos pacientes con enfermedad no órgano-confinada y/o ganglios positivos (42).

Los pacientes con afectación ganglionar (pT N1-3) tienen un mayor riesgo de recurrencia y muerte que los pacientes con solo extensión extravesical (T3N0) (43).

En cuanto a las series que hay publicadas en la literatura, comparando los abordajes abiertos, laparoscópicos y asistidos por robot no existen diferencias significativas en cuanto a resultados oncológicos a corto y medio plazo, aportando las ventajas propias de los abordajes mínimamente invasivos y con una tasa de complicacio-

nes comparable entre ambos abordajes (Tablas III y IV) (44,45).

CONCLUSIONES

—La cistectomía radical y la linfadenectomía ílio-obturatriz bilateral son el tratamiento de elección para el cáncer de vejiga infiltrante no metastásico, dado que consigue los mejores resultados oncológicos, a pesar de no estar exento de morbilidad postoperatoria.

—La cirugía mínimamente invasiva ofrece unos resultados oncológicos similares, reduciendo la morbilidad.

—Son fundamentales una correcta estadificación y una selección de los pacientes para obtener resultados satisfactorios.

CORRESPONDENCIA:
H. Garde García
Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289-93.
2. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001 Jan;165(1):47-50.
3. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl
4. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.
5. Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and Staging. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1072-4.
6. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1693-6.
7. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722-36.
8. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991 Aug;180(2):319-22.
9. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2010 Jan;210(1):93-9.
10. Mills RD, Fleischmann A, Studer UE. Radical cystectomy with an extended pelvic lymphadenectomy: rationale and results. *Surg Oncol Clin N Am* 2007 Jan;16(1):233-45.
11. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1261-8.
12. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008 Jun;112(11):2401-8.
13. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008 Mar;179(3):873-8; discussion 878.
14. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):826-35.
15. Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int* 2008;101:89.
16. Martin AD, Nunez RN, Pacelli A, et al. Robot-assisted radical cystectomy: intermediate survival results at a mean follow-up of 25 months. *BJU Int* 2010;105:1706.
17. Kauffman EC, Ng CK, Lee MM, et al. Early oncological outcomes for bladder urothelial carcinoma patients treated with robotic-assisted radical cystectomy. *BJU Int* 2011;107:628.
18. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010;57:274.
19. Gschwend JE. Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 2003;13:477.
20. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985.
21. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950;30:1511.
22. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53 834-42; discussion 842-4.
23. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22:157.
24. Kouba E, Sands M, Lentz A, et al. Incidence and risk factors of stomal complications in patient undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 2007;178:950.
25. Bloch WE, Bejany DE, Penalver MA, et al. Complications of the Miami pouch. *Urol* 1992;147:1017.
26. Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* 1982;128:469.
27. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrlle R, et al. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987;137:1136.
28. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):315-8.
29. Holmes DG, Thrasher JB, Park GY, et al. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. *Urology* 2002;60:603.
30. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, et al. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006 Jul;176(1):155-9; discussion 159-60.
31. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, et al. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002 Nov;168(5):2030-4; discussion 2034.
32. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004 Aug;172(2):584-7.
33. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001 May;165(5):1427-32.
34. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, et al. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002;168:164.
35. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol* 2000;18:338.
36. Smith JA. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *J Urol* 2003;170:331.
37. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, et al. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int* 2002;90:386.
38. Henningsohn L, Steven K, Kallestrup EB, et al. Distressful symptoms and well-being after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution compared with a matched control population. *J Urol* 2002;168:168.
39. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005;173:1318.
40. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999 May;161(5):1494-7.
41. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb;21(4):690-6.
42. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):440-8.
43. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, 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 Dec;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 2422.
44. Challacombe BJ, Bochner BH, Daguspta P, et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol* 2011;60:767-75.
45. Chade D, Laudone VP, Bernard H, et al. Oncological outcomes

- after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol* 2010;183:862-70.
46. Stein J, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy I the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
 47. Haber G, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol* 2008;54:54-62.
 48. Kauffmann EC, NG CK, Lee MM, et al. Early oncological outcomes for bladder urothelial carcinoma patients treated with robotic-assisted radical cystectomy. *BJU Int* 2011;107:628-35.
 49. Pruthi RS, Nielsen Me, Nix J, et al. Robotic radical cystectomy for bladder cancer: surgical and pathological outcomes in 100 consecutive cases. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):510-4. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.027. Epub 2009 Dec 14.
 50. Huang J, Lin T, Liu H, et al. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder for bladder cancer: oncologic results of 171 cases with a median 3-year follow-up. *Eur Urol* 2010;58:442-9.
 51. Ng CK, Kauffman EC, Lee M-M, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol* 2010;57:274-83.
 52. Kahn MS, Elhage O, Challacombe B, et al. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. *Urology* 2011;77:357-62.

Tratamiento adyuvante del cáncer vesical: situación actual y perspectivas futuras

A. PINTO MARÍN

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

RESUMEN

El cáncer de vejiga no diseminado tiene como tratamiento estándar la cistectomía radical; sin embargo, la alta tasa de recaídas, a pesar de la cirugía, ha hecho que se investigue la administración de quimioterapia perioperatoria para intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. En este caso, la quimioterapia adyuvante, es decir, la administrada tras la cirugía, aunque frecuentemente empleada, tiene un soporte científico escaso y cuanto menos débil. Se analizará la evidencia disponible en este tema y las posibles direcciones futuras de investigación.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Quimioterapia adyuvante. Metaanálisis.

ABSTRACT

The standard therapy for non-metastatic urothelial bladder cancer is radical cystectomy; nevertheless, the high relapse rate of this malignancy has led to research in the field of perioperative chemotherapy, trying to improve the prognosis of these patients. Adjuvant chemotherapy, although widely used, has weak scientific support. The available evidence will be reviewed, as well as possible future research directions.

KEY WORDS: Bladder cancer. Adjuvant chemotherapy. Meta-analysis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor en frecuencia en varones en países desarrollados, con un total de 55.600 nuevos casos estimados en 2012 en Estados Unidos, lo que supone un 7% del total de neoplasias (1). Asimismo, supone la octava causa de muerte por cáncer en varones, con 10.510 muertes estimadas por esta causa en 2012, un 3% del total de fallecimientos por cáncer. Tanto la incidencia como el número de muertes es sensiblemente menor en mujeres, con 17.910 nuevos casos y 4.370 muertes estimadas.

En sus estadios más iniciales, es decir, los confinados a la vejiga y sin afectación ganglionar, la tasa de curación es superior al 80% con cistectomía radical. Sin

embargo, en tumores con afectación extravesical, esta tasa cae al 45-50% si solo se aplica un tratamiento quirúrgico. En el caso de que exista afectación ganglionar, el pronóstico empeora aún más, con una tasa de curación del 15-25% (2). Por lo tanto, para estos casos, con un mayor riesgo de recaída, se han ideado estrategias de tratamiento encaminadas a reducir dicho riesgo y, por lo tanto, a aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Una de estas estrategias consiste en la administración de un tratamiento quimioterápico adyuvante, es decir, tras haberse realizado la cistectomía radical, con el objetivo de erradicar posibles focos micrometastásicos que ulteriormente darían lugar a una recaída, local, regional o sistémica. Una ventaja potencial de esta modalidad de tratamiento es que tenemos un diagnóstico pre-

ciso de la extensión de la neoplasia, ya que la pieza de cistectomía nos permitirá estratificar de forma precisa la extensión del tumor y, en base a ello, seleccionar para este tratamiento a aquellos pacientes con un mayor riesgo de recaída, bien por extensión extravesical o bien por afectación ganglionar. Otro potencial beneficio de la administración post-cirugía del tratamiento es que no se retrasa el tratamiento estándar y potencialmente curativo, que es la cistectomía radical, en contraposición a la administración de quimioterapia neoadyuvante, es decir, previa a la cirugía, que puede producir retrasos en llevar a cabo la cistectomía, siendo de especial importancia en aquellos casos en los que no haya respuesta a la quimioterapia.

Sin embargo, como analizaremos a lo largo de este trabajo, la evidencia que soporta el empleo de quimioterapia adyuvante es de baja calidad, con ensayos con un reducido tamaño muestral y con fallos metodológicos y problemas de reclutamiento. En primer lugar revisaremos los estudios publicados previamente al meta-análisis de 2005, posteriormente repasaremos los datos de este meta-análisis, y por último analizaremos lo publicado en los últimos años y las investigaciones aún en marcha en este campo.

ESTUDIOS PRE-METAANÁLISIS

Uno de los primeros ensayos randomizados, que estudió la administración de quimioterapia adyuvante, fue el publicado por Skinner en 1991 (3). En este trabajo se randomizaron 91 pacientes, con estadio T3-T4 y/o afectación ganglionar, a recibir adyuvancia con esquema CISCA (cisplatino-doxorubicina-ciclofosfamida) frente a observación. Se observó un beneficio significativo en supervivencia libre de recaída (SLR) a 3 años a favor del brazo de adyuvancia (70 vs. 46%, $p = 0,001$), pero no en la supervivencia global (SG) a 3 años (66% vs. 50%, $p = 0,09$). Otro estudio, con resultados positivos en adyuvancia, fue el publicado por Stöckle en 1992 (4) y actualizado en 1995 (5), en el que se testó el régimen M-VAC/M-VEC (metotrexato, vinblastina, adriamicina/epirrubicina, cisplatino). Este ensayo se cerró prematuramente, con 25 pacientes incluidos por brazo, al encontrarse una diferencia estadísticamente significativa en SG a 3 años a favor del brazo de adyuvancia (63 vs. 13%, $p = 0,002$). Tras una mediana de 10 años de seguimiento, los datos continuaron siendo positivos para SLR (44 vs. 13%, $p = 0,002$) y supervivencia enfermedad-específica (42 vs. 17%, $p = 0,007$), encontrándose una tendencia sin significación estadística en cuanto a SG (27 vs. 17%, $p = 0,07$). Este beneficio se reveló como más prominente en los pacientes con afectación ganglionar. Sin embargo, los datos de estos dos ensayos deben ser tomados con cautela, debido al escaso número de pacientes incluidos y a deficiencias metodológicas en su desarrollo.

Otro estudio, cerrado precozmente con resultados inicialmente positivos, fue el publicado por Freiha en 1996 (6), que testaba la administración de 3 ciclos de CMV (cisplatino, metotrexato, vinblastina) como adyu-

vancia, frente a su administración en el momento de la recaída. Con un total de 50 pacientes evaluables, se observó un beneficio en SLR a favor del brazo de adyuvancia, de forma estadísticamente significativa (37 vs. 12 meses, $p = 0,01$), aunque no se detectaron diferencias en SG.

Por otro lado, existen varios estudios en los que este beneficio en relación con la quimioterapia adyuvante no se puso de manifiesto, como el llevado a cabo por Studer (7), en el que la administración de cisplatino adyuvante no demostró actividad. También resultó negativo el estudio publicado en 1997 por Bono (8), al no encontrarse beneficio en supervivencia con la administración adyuvante de la combinación cisplatino-metotrexato. Más recientemente, en 2001, otro estudio publicado por Otto tampoco encontró beneficio en la administración adyuvante del esquema M-VEC (9). Todos estos estudios, al igual que los previos, presentaban un pequeño tamaño muestral, que hace muy difícil extraer conclusiones sólidas.

En resumen, todos estos ensayos, aparte de reclutar un escaso número de pacientes, tienen importantes fallos metodológicos en cuanto a la administración de los tratamientos en cada brazo y al análisis de los resultados, por lo que, por sí solos, no ayudan a resolver la cuestión de si la quimioterapia adyuvante es realmente útil en pacientes con cáncer de vejiga operado de alto riesgo (T3-T4 y/o con afectación ganglionar), que es la población incluida en estos estudios.

METAANÁLISIS (2005)

Debido a la escasa calidad de los estudios mencionados anteriormente, que impedían asegurar el beneficio de la adyuvancia, se llevó a cabo un meta-análisis, publicado en el año 2005 (10). En este estudio se incluyeron los 6 ensayos comentados en el apartado anterior, lo que supuso un total de 491 pacientes, de los que se analizaron sus datos de forma individual. Se observó un beneficio en SG a favor de los pacientes que recibieron adyuvancia, con un hazard ratio (HR) de 0,75, de forma estadísticamente significativa ($p = 0,019$), lo que supone una reducción del riesgo relativo de muerte de un 25%, traduciéndose a su vez en un incremento absoluto de supervivencia de un 9%. Este beneficio se observó solo en los ensayos en los que el tratamiento adyuvante consistió en cisplatino en combinación, mientras que el ensayo en el que la adyuvancia fue cisplatino en monoterapia (7) no demostró este beneficio. En cuanto a SLR, el HR global fue de 0,68 ($p = 0,004$), es decir, se demostró una reducción en el riesgo relativo de recaída de un 32%, lo que supone un incremento absoluto de la SLR de un 12%.

Sin embargo, a pesar de estos resultados aparentemente positivos, los propios autores hacen mención de las importantes limitaciones de este estudio. De los 6 ensayos incluidos, 4 se cerraron precozmente (3 de ellos por un beneficio a favor de la adyuvancia en un análisis intermedio, y otro por un beneficio a favor de la adyuvancia menor de lo esperado). En 2 de los ensayos

incluidos, un 25% de los pacientes que fueron randomizados a recibir quimioterapia no la recibieron, y otros recibieron un esquema de quimioterapia distinto del planificado en el ensayo. Asimismo, en 4 de estos ensayos no hay datos del tratamiento que recibieron los pacientes en el momento de la recaída, lo cual puede influenciar en buena medida los resultados de SG. También debe tenerse en cuenta que el análisis de SG se realizó en base a datos de 400 pacientes y con un total de solo 238 eventos, por lo cual es difícil poder aseverar, sin ningún género de duda, que el tratamiento adyuvante mejora la supervivencia.

Aunque probablemente este meta-análisis sea la evidencia más sólida de la que disponemos hasta la fecha, debemos ser conscientes de sus limitaciones a la hora de analizar los resultados. Es por ello por lo que se han continuado realizando estudios para intentar confirmar el posible papel beneficioso de la quimioterapia adyuvante.

ESTUDIOS POST-METAANÁLISIS

Tras la publicación del meta-análisis, se han seguido realizando esfuerzos para corroborar el papel de la adyuvancia, pero, como veremos a continuación, la inmensa mayoría de los resultados disponibles son de análisis preliminares o de ensayos que se han tenido que cerrar precozmente por un bajo reclutamiento.

Uno de estos ensayos es el llevado a cabo por el Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG), que se comunicó en el congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2010 (11). En este estudio se testó la administración de 4 ciclos del triplete de quimioterapia PGC (paclitaxel-gemcitabina-cisplatino) a pacientes con carcinoma urotelial de vejiga, operados en estadio T3-T4 y/o con afectación ganglionar. El estudio tuvo que cerrarse antes de lo previsto por un bajo reclutamiento, habiendo incluido un total de 142 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, se observó un beneficio estadísticamente significativo en SG a favor del brazo de adyuvancia (NR vs. 26 m, SG a 5 años 60 vs. 31%, $p = 0,009$). Otros objetivos secundarios, como SLR o supervivencia enfermedad-específica, también fueron positivos a favor del brazo de adyuvancia de forma significativa. Sin embargo, dado el cierre precoz del estudio, su poder para establecer conclusiones firmes es cuanto menos limitado.

Un estudio, enfocado a una población similar (estadios pT2G3-pT3-pT4 y/o con afectación ganglionar), fue el llevado a cabo por el grupo italiano y publicado en 2012 (12). Al igual que el previo, se cerró prematuramente por bajo reclutamiento (se incluyeron 194 pacientes de un total previsto de 610). En este estudio se randomizó a los pacientes a recibir 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con cisplatino-gemcitabina, frente a recibir el mismo tratamiento en el momento de la recaída si esta se producía. Con una mediana de seguimiento de 35 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG a 5 años (43 vs. 53%, $p =$

0,24), y tampoco se detectaron diferencias en la SLR a 5 años (37 vs. 42%, $p = 0,7$). Por lo tanto, aunque el ensayo no tenía el poder suficiente para detectar diferencias en SG y SLR, debido a su bajo reclutamiento, en este caso, contradictoriamente con el estudio anterior, no se observó beneficio asociado a la administración de quimioterapia adyuvante.

En 2011 se publicó otro estudio con una estrategia distinta y una población diana diferente. En este caso se seleccionaron pacientes sometidos a cistectomía por carcinoma urotelial de vejiga en estadio pT1-pT2 sin afectación ganglionar, y en aquellos que presentaban positividad para p53 se randomizó a recibir quimioterapia adyuvante según esquema M-VAC, frente a observación (13). De un total de 521 pacientes, se demostró la presencia de p53 en 272 pacientes; de estos, 158 casos rechazaron ser randomizados y finalmente 114 pacientes fueron aleatorizados. El estudio fue cerrado precozmente debido a un análisis intermedio que demostró futilidad, con muy pocas probabilidades de que el estatus de p53 influenciara el curso clínico de los pacientes. Globalmente, la SG a 5 años fue del 85%, sin encontrarse diferencias entre ambos brazos del ensayo; asimismo, no se observaron diferencias en recaída o muerte según el estatus de p53. Por lo tanto, p53 no parece tener, al menos en este estudio, valor pronóstico ni predictivo de beneficio a la quimioterapia adyuvante en este grupo de pacientes.

Aunque no se trata realmente de un estudio randomizado, es de interés reseñar un trabajo publicado en 2010 por Svatek y cols. (14). En este estudio se recogen de manera retrospectiva pacientes de 11 centros, que habían sido sometidos a cistectomía radical, y que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante. Del total de la cohorte, con 3.947 pacientes, un 23,6% (932 pacientes) recibieron quimioterapia adyuvante. En el análisis multivariante, la administración de adyuvancia se correlacionó de forma independiente con la SG (HR 0,83, $p = 0,017$). Otros factores, asociados con una mayor supervivencia en el análisis multivariante, fueron el estadio patológico, el género, la invasión linfovascular, el estado de los márgenes quirúrgicos y la afectación ganglionar. En lo que respecta a la quimioterapia adyuvante, se observó que el beneficio de esta era más evidente, y de forma, estadísticamente significativa, en los pacientes de más alto riesgo, es decir, los casos con afectación extravesical (pT3), los que presentaban afectación de órganos adyacentes (pT4) y los que tenían afectación ganglionar. Sin embargo, este estudio tiene evidentes limitaciones, más allá de no tratarse de un estudio prospectivo randomizado (15). No se recogieron los esquemas concretos de quimioterapia adyuvante utilizados en cada caso, y tampoco tenemos datos sobre las comorbilidades de los pacientes analizados. Esto tiene un evidente riesgo de sesgo, ya que probablemente aquellos pacientes con mejor estado general y menos patologías concomitantes fueron seleccionados para recibir quimioterapia adyuvante (16). Asimismo, la mezcla de todos los estadios patológicos puede suponer un factor de confusión que dificulta el análisis de los datos obtenidos.

Otros dos estudios de gran importancia se han cerrado precozmente por un bajo reclutamiento y todavía no existen resultados comunicados sobre ellos. Uno de ellos, el que a priori probablemente era el de mayor interés, es el llevado a cabo por la EORTC (NCT00028756), que preveía reclutar 660 pacientes y se ha cerrado con solo 242 pacientes incluidos. Este estudio randomizó a pacientes de alto riesgo a recibir quimioterapia adyuvante (cisplatino-gemcitabina, M-VAC o M-VAC a dosis densas, a criterio del investigador) o a recibirla en el momento de la recaída. Como se ha comentado, está pendiente la comunicación de resultados. Otro estudio del grupo alemán, que analiza la administración de gemcitabina adyuvante en pacientes cistectomizados no candidatos a recibir cisplatino, también se ha cerrado antes de lo previsto por un bajo reclutamiento (NCT00146276). Es poco probable que nos respondan definitivamente a la pregunta de si la quimioterapia adyuvante aporta beneficio en supervivencia, pero pueden añadir más datos a la evidencia disponible.

ESTUDIOS EN MARCHA Y POSIBLES CAMPOS DE INVESTIGACIÓN

A día de hoy, no existen grandes ensayos randomizados fase III en marcha que vuelvan a intentar demostrar el beneficio de la adyuvancia, pero sí existen varios ensayos fase II que están explorando nuevas posibilidades en el tratamiento adyuvante. Uno de ellos es el liderado por la Universidad de Michigan (NCT01042795), que estudia la administración de sunitinib adyuvante en aquellos pacientes que no hayan alcanzado una respuesta patológica completa tras la quimioterapia neoadyuvante en la pieza de cistectomía.

Otro ensayo explora la posibilidad de terapia dirigida frente a la vía Her-2, que se ha visto sobre-expresada en un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de vejiga, en torno al 10% (17). En este estudio se randomiza a recibir una vacuna antiHer-2 (DN24-02) frente a observación, como tratamiento adyuvante en cáncer de vejiga de alto riesgo que demuestre amplificación y/o sobre-expresión de Her-2 por inmunohistoquímica, pudiendo haber recibido o no quimioterapia neoadyuvante (NCT01353222). Dentro del campo de la inmunoterapia, existe otro estudio europeo que testa la administración del producto recMAGE-A3+AS15 en pacientes sometidos a cistectomía, cuyo tumor exprese el antígeno MAGE-A3 (NCT01435356). Este agente de inmunoterapia (18) ya se encuentra en estudio dentro de ensayos fase III en otras patologías, como carcinoma no microcítico de pulmón o melanoma.

En cuanto a posibles campos de investigación, existe mucho interés en encontrar factores predictivos de resistencia o sensibilidad a cisplatino, ya que este es el fármaco principal del tratamiento quimioterápico adyuvante en cáncer de vejiga. Se han llevado a cabo trabajos sobre el papel de BRCA1, pero como predictor de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. En un estudio publicado en 2011 (19) se encontró que tumores con expresión baja/intermedia de BRCA1 presentaban un

66% de respuestas patológicas completas, con una mediana de SG de 168 meses, mientras que los casos con expresión elevada de BRCA1 solo conseguían un 22% de respuestas patológicas completas, con una mediana de SG de 34 meses, de forma estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

Otros estudios de estos factores se han llevado a cabo específicamente en adyuvancia. Tanto MDR1 como ERCC1 se mostraron como posibles factores relacionados con el beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino, en un estudio publicado en 2010 (20). Se analizaron muestras de tejido de 108 pacientes incluidos en un ensayo alemán, que comparó la administración adyuvante de CM (cisplatino-metotrexato) frente a M-VEC (21). La expresión elevada tanto de MDR1 como de ERCC1 se asoció de forma independiente con una peor SLR (RR 2,9, $p = 0,001$ y RR 2,24, $p = 0,01$ respectivamente). La correlación entre expresión elevada de MDR1 y peor pronóstico fue más evidente entre los casos tratados con CM, mientras que la expresión elevada de ERCC1 influyó de forma similar en el pronóstico de los pacientes, independientemente del tipo de tratamiento quimioterápico recibido. Otro estudio similar, publicado en 2012, analizó únicamente el papel de ERCC1 (22). Este estudio retrospectivo recogió 93 pacientes con carcinoma de vejiga operado, de los cuales 57 pacientes recibieron tratamiento adyuvante con cisplatino-gemcitabina y 35 pacientes no recibieron adyuvancia. La positividad para ERCC1 se asoció con una mayor SG en el grupo no tratado, mientras que se asoció con una peor SG en aquellos que recibieron adyuvancia. Del mismo modo, parecían obtener un mayor beneficio de la adyuvancia aquellos casos ERCC1 negativos. Sin embargo, estos datos proceden de estudios retrospectivos, y serían necesarios estudios prospectivos randomizados para poder establecer el papel de estos factores moleculares a la hora de establecer de forma más precisa el pronóstico de cada caso, así como para seleccionar a los mejores candidatos a recibir adyuvancia.

Aunque no se trata de un nuevo fármaco ni de una potencial nueva diana terapéutica, son interesantes los resultados publicados por Sonpavde y cols., en 2011 (23). En este trabajo se determina que la SLR a 2 y 3 años se correlaciona con la SG a 5 años, y podría ser un marcador subrogado de la misma. Esto es de especial interés en el campo de la adyuvancia en cáncer de vejiga, ya que debido al cierre precoz y al bajo reclutamiento de muchos de los ensayos, si esta asociación se validara nos ayudaría a interpretar con más celeridad y con menos tiempo de espera los resultados de estos estudios.

CONCLUSIONES

Existen datos que apoyan la administración de quimioterapia adyuvante en cáncer de vejiga, procedentes de estudios de cohortes de gran tamaño (nivel de evidencia 2A), de algunos ensayos clínicos con reducido tamaño muestral (nivel de evidencia 1B) y de un meta-análisis (nivel de evidencia 1A), principalmente en

casos de alto riesgo (pT3-pT4 y/o afectación ganglionar). Sin embargo, como ya se ha reseñado, incluso los propios autores del meta-análisis consideran que los ensayos incluidos eran de baja calidad, con múltiples fallos metodológicos y estadísticos, lo que hace difícil establecer conclusiones definitivas. Dos consensos de expertos publicados en 2012 (24,25) insisten en que son necesarios más datos para apoyar de forma definitiva la administración de quimioterapia adyuvante. Sí parece claro que si el paciente en concreto no está en condiciones de recibir cisplatino, no existe evidencia disponible para sustituirlo por carboplatino, y por lo tanto no deberían ser tratados con este fármaco fuera de ensayo clínico. A la hora de elegir un tratamiento quimioterápico concreto, podría emplearse tanto M-VAC/M-VEC como cisplatino-gemcitabina, aunque dada la menor toxicidad de este último esquema (26) se prefiere frente a M-VAC/M-VEC.

CORRESPONDENCIA:

A. Pinto Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
IdiPAZ
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results of 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-75.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd S, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64.
- Stöckle M, Meyenburg W, Welleck S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148(2 Pt 1):302-6.
- Stöckle M, Meyenburg W, Welleck S, Voges G, Rossman M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52.
- Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and metotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155(2):495-9.
- Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazuchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81-4.
- Bono Av, Benvenuti C, Gibba A. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final análisis of a controlled multicenter study. *Acta Urol Ital* 1997;11:5-8.
- Otto T, Borgermann C, Kregge S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/T4a, pN1-2, M0): a phase III study. *Eur Urol* 2001;39:147(abstr 577).
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:189-201.
- Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, González-Larriba J, Antón A, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28:18s(suppl); abstr LBA4518.
- Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomised phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695-700.
- Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi SR, Raghavan D, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 2011;29:3443-9.
- Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, Skinner EC, Novara G, Lerner SP, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4461-7.
- Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997;127:757-63.
- Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008;112(11):2384-92.
- Laé M, Couturier J, Oudard S, Radvanyi J, Beuzebec P, Vieillefond P. Assessing Her2 gene amplification as a potential target for therapy in invasive urothelial bladder cancer with a standardized methodology: results in 1005 patients. *Ann Oncol* 2010;21(4):815-9.
- Peled N, Oton AB, Hirsch FR, Bunn P. MAGE A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic. *Immunotherapy* 2009;1(1):19-25.
- Font A, Tarón M, Gago JL, Costa C, Sánchez JJ, Carrato C, et al. BRCA1 mRNA expresión and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol* 2011;22(1):139-44.
- Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, Bertz S, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 2010;12(8):628-36.
- Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thuroff F, Weining C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastin, epirubicin and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005;23:4963-74.
- Sun JM, Sung JY, Park SH, Kwon GY, Jeong BC, Seo SI, et al. ERCC1 as a biomarker for bladder cancer patients likely to benefit from adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2012;12:187.
- Sonpavde G, Khan KM, Lerner SP, Svatek RS, Novara G, Karakiewicz PI, et al. Disease-free survival at 2 or 3 years correlates with 5-year overall survival of patients undergoing radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185(2):456-61.
- 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* 2012 [Epub ahead of print].
- 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(3):523-33.
- Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastin/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 suppl 5:v118-22.

Tratamiento médico de la primera línea del cáncer de vejiga

F. PONS, J. BELLMUNT

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento sistémico de primera línea del cáncer de vejiga metastásico sigue representando un reto en el campo de la oncología. Los esquemas de combinación con cisplatino siguen considerándose los estándares de tratamiento, con una mediana de supervivencia global de 12-14 meses. Los avances que han aportado otras modalidades de tratamiento, como la intensificación de dosis o la introducción de los agentes taxanos en los nuevos tripletes de combinación, han sido modestos y sin impacto clínicamente significativo en la supervivencia de los pacientes. En los pacientes no candidatos a cisplatino, esquemas de combinación con carboplatino han demostrado una buena tolerancia y eficacia.

La investigación en el estudio molecular de la enfermedad y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, serán claves para mejorar los resultados en el tratamiento de primera línea en los próximos años.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Tratamiento de primera línea. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga representa la segunda neoplasia urológica más frecuente. Con un predominio de 3:1 por el sexo masculino, representa la 4ª neoplasia más frecuente en hombres (1). Su incidencia en la Unión Europea se estima en 19,5 casos año por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 7,9 casos año por 100.000 habitantes (2).

Histopatológicamente, más del 90% de los casos corresponden a carcinomas de células transicionales. Más raramente, se pueden hallar otras histologías como

ABSTRACT

The optimal first line treatment of metastatic bladder cancer still remains an unmet medical need. Cisplatin based combination regimens are considered standard, with a median overall survival of 12-14 months. The advances that have made other forms of treatment, such as dose intensification or the introduction of taxanes agents in triplet combination regimens, have been modest and with limited clinically significant impact on patient survival.

In patients unfit for cisplatin, combination regimens with carboplatin have shown good tolerability and efficacy.

The better understanding of tumor biology and the development of new targeted therapies will provide key advances in the treatment of patients with metastatic bladder cancer.

KEY WORDS: Bladder cancer. First-line treatment. Chemotherapy.

el carcinoma de células escamosas (5%) o el adenocarcinoma (1%).

En el momento del diagnóstico, un 25-30% de los tumores corresponden a enfermedad musculoinvasiva y hasta en un 15% de los casos se hallan metástasis regionales o a distancia. Adicionalmente, un 20% de enfermedad superficial progresará a musculoinvasiva y en 30-40% de los tumores ya infiltrantes al diagnóstico desarrollarán metástasis.

En este grupo de pacientes, estadio IV al diagnóstico o que desarrollan metástasis, la única modalidad de tratamiento que ha demostrado un aumento de la supervi-

vencia ha sido la quimioterapia. A pesar de esto, el carcinoma urotelial, comparado con otros tumores epiteliales, presenta una mayor agresividad en su historia natural y una menor sensibilidad a los tratamientos sistémicos.

Los resultados alcanzados en mediana de supervivencia global han sido de hasta 14 meses en los modernos esquemas de combinación, frente a los 6 meses reportados antes de la introducción de la quimioterapia (3).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos tienen un impacto en el resultado individual de cada paciente. Además el desarrollo de modelos de supervivencia basados en estos factores pronósticos permite un mejor diseño e interpretación de los ensayos clínicos y los estudios traslacionales prospectivos.

El análisis de los datos clínicos de 229 pacientes, tratados en el centro MSKCC de Nueva York dentro de 4 ensayos clínicos entre 1983 y 1994, ha permitido la identificación de dos factores clínicos independientes asociados a mal pronóstico en la primera línea de tratamiento de enfermedad metastática: la presencia de enfermedad visceral y un índice de Karnofsky inferior al 80%. Esto permite clasificar los pacientes en 3 grupos pronósticos, con diferencias en supervivencia global, según la presencia o no de estos factores. En presencia de los 2 factores, la mediana de supervivencia esperada es de 9,3 meses; de 13,5 meses en presencia de 1 factor; y de 33 meses si no se presenta ninguno de estos factores (4).

A la progresión a regímenes basados en platino, después de analizar las características clínicas de los pacientes tratados en el estudio de segunda línea con vinflunina, se han identificado como factores independientes de buen pronóstico el ECOG PS inferior a 1, los niveles de hemoglobina superiores a 10 g/dl y la ausencia de metástasis hepáticas. La mediana de supervivencia esperada es de 14,2 meses, en presencia de los 3 factores; de 7,3 meses con 2 factores; de 3,8 meses con 1 factor; y de 1,7 meses sin la presencia de ningún factor (5).

MONOTERAPIAS

Disíntos esquemas quimioterápicos han demostrado actividad en monoterapia, incluyendo metotrexate, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel y pemetrexed, reportándose tasas de respuesta de entre el 20 y el 40% (Tabla I) (6-12).

A pesar de esto, ningún tratamiento en monoterapia ha demostrado impacto en supervivencia en estudios randomizados. Cisplatino ha sido el único agente estudiado en monoterapia en un estudio fase III, frente al esquema MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino), con una tasa de respuestas del 12% y una mediana de supervivencia de 8,2 meses; ambos resultados inferiores a la combinación.

TABLA I
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA

	<i>n</i>	<i>RR (%)</i>	<i>Mediana OS (meses)</i>
Metotrexate (6)	16	38	NR
Cisplatino (7)	126	12	8,2
Gemcitabina (8)	40	28	12,6
Paclitaxel (9)	26	42	8,4
Docetaxel (10)	30	31	NR
Pemetrexed (11)	32	32	11
Eribulina (12)	40	38	9,4

RR: tasa de respuestas. OS: mediana de supervivencia.

ESQUEMAS DE COMBINACIÓN

Los esquemas de quimioterapia basados en cisplatino han demostrado un beneficio en supervivencia y se contemplan como tratamiento estándar en pacientes en condiciones de recibirlos (paciente denominados "fit") en la mayoría de guías clínicas (13-16), con una tasa de respuesta 15-25% y un mediana de supervivencia de 12 meses (Tabla II).

TABLA II
ESTUDIOS FASE III RANDOMIZADOS

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>N</i>	<i>RR (%)</i>	<i>Mediana OS (meses)</i>
Loehrer et al. (7)	MVAC	126	39	12,5
	CDDP	120	12	8,2
Logothetis et al. (17)	MVAC	65	65	12,6
	CISCA	55	46	10,0
Von der Maase et al. (26)	MVAC	202	46	14,8
	GC	203	29	13,8
Sternberg et al. (20)	HD-MVAC	134	62	14,5
	MVAC	129	50	14,1
Bamias et al. (18)	MVAC	109	54	14,2
	DC	111	37	9,3
Dreicer et al. (19)	MVAC	44	36	15,8
	CT	41	28	13,8
Bellmunt et al. (29)	PGC	312	57,1	15,7
	GC	315	46,4	12,8
Bamias et al. (27)	DDMVAC	66 + 62	60	19,0
	DDGC	64	65,3	18,0

MVAC: metotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino. CDDP: cisplatino. CISCA: cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina. GC: gemcitabina, cisplatino. HD-MVAC: high dose MVAC. DC: docetaxel, cisplatino. CT: carboplatino, paclitaxel. PGC: paclitaxel, gemcitabina, cisplatino. DDMVAC: dose dense MVAC. DDGC: dose dense GC.

La combinación MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino) ha demostrado superioridad en supervivencia en estudios fase III frente a cisplatino

en monoterapia (7), CISCA (cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina) (17), cisplatino-docetaxel (18) y regímenes basados con carboplatino (19). Con este esquema de quimioterapia se han reportado tasas de respuesta de 39-52% y medianas de supervivencia global de entre 12,5 y 14,8 meses. Sus principales toxicidades son la mucositis y la mielosupresión, con una mortalidad relacionada con el tratamiento de hasta el 3%.

Con el objetivo de mejorar la efectividad y minimizar la toxicidad del esquema MVAC, se ha explorado su intensificación de dosis cada 2 semanas, combinada con soporte de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), en el esquema conocido como "high dose" MVAC (HD-MVAC). Un estudio de la EORTC, con un seguimiento a 7,3 años, comparó el esquema MVAC versus HD-MVAC. Los resultados mostraron con el esquema de altas dosis con soporte de G-CSF una mejor tolerancia y una superioridad en términos de tasa de respuestas, y supervivencia libre de progresión. Aún así, no se objetivaron diferencias en términos de supervivencia global entre los dos esquemas (20).

Combinaciones más moderna, como la de cisplatino y gemcitabina (GC), se desarrollaron ante la evidencia del efecto de sinergia de los dos agentes. Estudios fase II con gemcitabina en monoterapia o de la combinación GC, en pacientes previamente tratados o sin tratamiento previo, demostraron tasas de respuestas del 24-28% (21-25). Ante estos resultados se diseñó un estudio fase III de comparación entre los esquemas MVAC y GC. Los resultados iniciales, así como su actualización a 5 años, mostraron una equivalencia en términos de eficacia. Para MVAC y GC, respectivamente se reportó una mediana de supervivencia global de 14,8 vs. 13,8 meses, una mediana de supervivencia libre de progresión de 8,3 vs. 7,7 meses; y una tasa de respuestas del 46 vs. 49%. La tolerancia fue favorable para GC, con una menor tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento y una menor tasa de neutropenia febril G4 y mucositis G3-4. Además, en el grupo de GC un mayor número de pacientes presentó aumento de peso, mejoría del PS y reducción de la fatiga. GC presentó mayor tasa de anemia y trombocitopenia, aunque sin repercusión en número de transfusiones ni incidencia de sangrados (26). Con posterioridad a este estudio se han desarrollado esquemas de GC de 21 días, que minimizan la toxicidad hematológica (14).

También se ha explorado el esquema GC en densidad de dosis cada 2 semanas. Recientemente se han reportado los resultados de un estudio fase III que comparó GC y MVAC en esquemas quincenales. Con un seguimiento a 39 meses, se reportaron una tasa de respuestas del 47,7 para los dos grupos, y una mediana de supervivencia global de 18,4 meses para MVAC y de 20,7 para GC. El análisis de subgrupos reveló un beneficio estadísticamente significativo, en términos de supervivencia global, a favor de GC en los pacientes con un PS 1-2. Los autores del estudio concluyeron que GC en densidad de dosis presentaba una mejor tolerancia y un beneficio significativo en pacientes sintomáticos (27). Este estudio, cerró precozmente el reclutamiento, haciendo difícil su interpretación final.

Con la aparición de los taxanos, con un perfil de toxicidad no solapado a los agentes ya utilizados en el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico, se exploró su inclusión en los esquemas de combinación.

El doblete cisplatino-docetaxel (DC) ha mostrado inferioridad a MVAC en un estudio fase III, con una tasa de respuesta de 37% y una mediana de supervivencia global de 9,3 meses; frente a 54% y 14,2 meses (18). También el doblete carboplatino-paclitaxel (CT) ha sido comparado con M-VAC, sin diferencias estadísticamente significativas en términos de tasa de respuesta y supervivencia global, en un estudio fase III que se cerró prematuramente por el bajo reclutamiento (85 de los 330 previstos) (19).

El triplete con paclitaxel, gemcitabina y cisplatino (PGC) mostró resultados en supervivencia global parecidos a los del esquema MVAC en estudios fase I/II (28). A partir de estos resultados, se diseñó el estudio fase III de la EORTC de PGC versus GC en carcinoma urotelial locamente avanzado metastásico, con la supervivencia global como objetivo principal. Los resultados en tasa de respuestas fueron favorables al triplete (55,5 vs. 43,6%; $p = 0,003$). En términos de supervivencia global, en análisis por intención de tratar, no mostró diferencias entre las dos ramas de tratamiento (mediana de 15,7 meses para PGC y de 12,8 meses; $p = 0,010$). Un análisis no planificado de los pacientes elegibles sí que mostró beneficio significativo, de 3,2 meses a favor del triplete (hazard ratio 0,82; $p = 0,03$) (Fig. 1). También se objetivó un beneficio del triplete en el subgrupo de tumores originados primariamente en vejiga (Fig. 2). En términos de toxicidad, GC presentó una mayor tasa de trombocitopenias y sangrados (11,4 vs. 6,8%; $p = 0,05$), mientras que PGC mostró un aumento de neutropenia febril (13,2 vs. 4,3%; $p < 0,001$) (29).

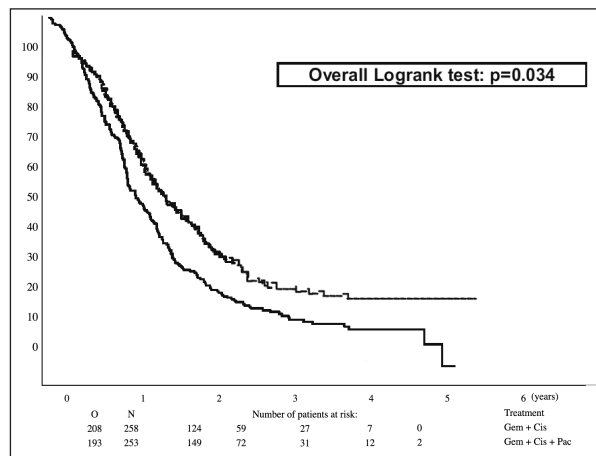


Fig. 1. Supervivencia global en primario de vejiga PGC vs. GC.

TRATAMIENTO PARA PACIENTES UNFIT

Más del 50% de los pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial, son considerados no candidatos a tratamientos basados con cisplatino por sus condiciones médicas. Este subgrupo es conocido con el nombre de "Unfit".

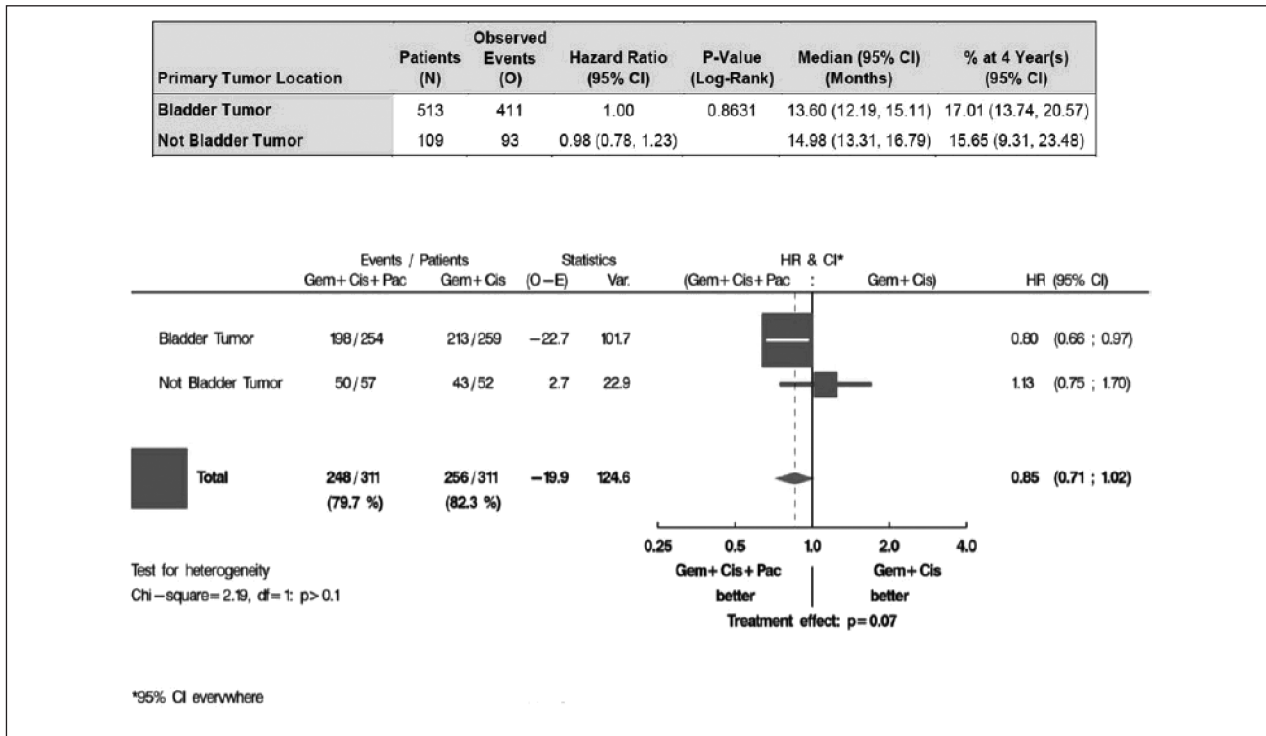


Fig. 2. Importancia de la localización del tumor primario en la supervivencia a la primera línea de tratamiento de carcinoma urotelial avanzado con PGC vs. GC.

No ha sido hasta el año 2011 cuando se ha consensado una definición internacional para este grupo de pacientes, que puede permitir un mejor diseño e interpretación de futuros estudios clínicos en esta población. Esta definición se basa en una encuesta a 120 especialistas en oncología urológica. En base a esta encuesta, se considera Unfit a cualquier paciente con al menos uno de los siguientes factores: PS2, clearance de creatinina < 60 ml/min, hipoacusia ≥ grado 2, neurotoxicidad ≥ grado 2 (30).

El único estudio fase III en esta población de pacientes (aquí la definición de unfit fue el presentar PS2 y/o clearance de creatinina < 60 ml/min) es el estudio EORTC 30986, que comparó carboplatino-gemcitabina (CbG) con MCAVI (metotrexate, vinblastina, carboplatino). Con una mediana de seguimiento de 4,5 años no se reportaron diferencias en supervivencia global (mediana 9,3 meses para CbG y de 8,1 para MCAVI; HR 0,94, IC 95% 0,72-1,22) ni en supervivencia libre de progresión (p = 0,78). Sin embargo, la combinación de CbG mostró una superioridad en tasa de respuestas y en tolerancia, motivo por el que es el esquema de elección en la actualidad. El análisis de subgrupos mostró que en los pacientes que presentaban simultáneamente un PS2 y una mala función renal, el beneficio de la quimioterapia de combinación era limitado. Los autores recomiendan en este último subgrupo de pacientes la exploración de nuevas estrategias (31,32), dado el limitado beneficio de la quimioterapia.

Otras combinaciones aplicables en este contexto clínico, exploradas en estudios fase II han sido gemcitabina-

paclitaxel y carboplatino-paclitaxel, con una tasa de respuestas de entre 20-50% y medianas de supervivencia global de entre 9 y 14 meses (33-36).

NUEVOS TRATAMIENTOS

La utilización de nuevos tratamientos, dirigidos a dianas moleculares en primera línea del tratamiento del cáncer de vejiga metastásico, ha sido ya estudiada en algunos estudios fase II randomizados en combinación con GC, sin demostrarse un aumento en supervivencia global respecto los esquemas de combinación con cisplatino.

La combinación de GC con cetuximab fue explorada en un estudio fase II randomizado que incluyó 81 pacientes. La adición de cetuximab a pacientes no seleccionados bajo ningún criterio molecular, se asoció a una mayor toxicidad, sin impacto en tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (37).

También fue explorada la combinación de GC con sunitinib en un estudio fase II que incluyó 33 pacientes, con una eficacia similar a la de controles históricos con GC, pero con una importante toxicidad (38).

Sunitinib también ha sido estudiado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con respuesta o estabilidad a un tratamiento con 6 ciclos de GC en un estudio fase II randomizado frente a placebo que incluyó 54 pacientes, sin objetivar beneficio (39).

Por último, en un estudio fase II recientemente reportado, se exploró la combinación de trastuzumab, un

anticuerpo monoclonal frente a HER-2, con GC. El estudio incluyó a 61 pacientes con cáncer de vejiga con HER2 amplificado, que se randomizaron a platino (cisplatino o carboplatino) con gemcitabina con o sin trastuzumab. No se observaron diferencias entre los dos grupos, con unas medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 10,2 y 15,7 para el grupo de trastuzumab; y de 9,3 y 16,8 para el grupo control. El subgrupo tratado con cisplatino-gemcitabina-trastuzumab presentó una mediana de supervivencia global de 28 meses, por lo que los autores sugirieron una sinergia entre cisplatino y trastuzumab (40).

También en el grupo de pacientes no candidatos a cisplatino o "unfit" se ha explorado la introducción de nuevos tratamientos antidiaria en primera línea, con rescate precoz con quimioterapia. En este sentido un estudio fase II utilizó el tratamiento con el inhibidor tirosinquinasa de VEGFR sunitinib en 38 pacientes con carcinoma urotelial avanzado, con un filtrado glomerular de 30-60 ml/min y un PS 0-1. Se reportaron una tasa de respuestas del 8%, con una tasa de estabilización de la enfermedad del 50%. Las medianas de tiempo a la progresión y de supervivencia global fueron de 4,8 y 8,1 meses respectivamente (41).

Otro estudio fase II exploró la combinación de CbG con bevacizumab en 51 pacientes unfit para tratamiento con cisplatino. Se observó una tasa de respuestas del 49%, una mediana de TTP de 6,5 meses y una mediana de supervivencia global de 14,7 meses (42).

CONCLUSIONES

El tratamiento sistémico de primera línea del cáncer de vejiga metastásico sigue siendo un reto. Desde el desarrollo de los esquemas de combinación con cisplatino MVAC y GC, los avances que han aportado otras modalidades de tratamiento, como la intensificación de dosis o la introducción de los agentes taxanos en los nuevos tripletes de combinación, han sido escasos.

En aquellos pacientes no candidatos a tratamientos con cisplatino, por mal estado general o comorbilidades, los tratamientos de combinación con carboplatino han demostrado seguridad y eficacia, aunque limitada.

Un mejor conocimiento de la biología tumoral y la identificación de las vías moleculares, claves en la tumorigénesis del cáncer de vejiga, pueden aportar estrategias potenciales para nuevas intervenciones terapéuticas.

Asimismo, un mejor conocimiento del conjunto de cambios moleculares en el tumor, a nivel individual de cada paciente, puede aportar un tratamiento personalizado a los pacientes con cáncer de vejiga metastásico.

La investigación del perfil molecular de la enfermedad y el desarrollo y estudio de las nuevas terapias dirigidas son necesarios para mejorar los resultados en el tratamiento de primera línea en los próximos años.

CORRESPONDENCIA:

J. Bellmunt
Servicio de Oncología Médica
Hospital del Mar
Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45(6):931-91.
- Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374(9685):239-49.
- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173-81.
- Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850-5.
- Natale RB, Yagoda A, Watson RC, Whitmore WF, Blumenreich M, Braun DW, Jr. Methotrexate: an active drug in bladder cancer. *Cancer* 1981;47(6):1246-50.
- Loehrer PJ, Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066-73.
- Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(11):3394-8.
- Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberger D, Johnson DH, Smith JL, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2264-70.
- de Wit R, Kruit WH, Stoter G, de Boer M, Kerger J, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998;78(10):1342-5.
- Paz-Ares LTJ, Moyano A, Rifa J, Gómez H, Marcuello E, González A, et al. A phase II study of the multi-targeted antifolate, MTA (LY231514), in patients with advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998;17:339 (Abstract).
- Quinn DI, Aparicio A, Tsao-Wei DD, Groshen SG, Dorff TB, Synold TW, et al. Phase II study of eribulin (E7389) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC)-Final report: A California Cancer Consortium-led NCI/CTEP-sponsored trial. *J Clin Oncol* 2010;18(15s): (suppl; abstr 4539).
- Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, Kataja V. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v134-6.
- NCCN. Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. V.2.2012. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf. 2012;(Accessed on November, 2012).
- Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, Millikan RE, Stadler W, De Mulder P, et al. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007;69(1 Suppl):62-79.
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribab MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59(6):1009-18.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1050-5.
- Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter,

- randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22(2):220-8.
19. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639-45.
 20. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
 21. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1208-12.
 22. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3441-5.
 23. von der Maase H, Andersen L, Crino L, Weinknecht S, Dogliotti L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999;10(12):1461-5.
 24. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2876-81.
 25. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1921-7.
 26. 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(21):4602-8.
 27. Bamias AKA, Lampaki S. Prospective, randomized phase III study comparing two intensified regimens (methotrexate/vinblastine/ doxorubicin hydrochloride/cisplatin [MVAC] versus gemcitabine/cisplatin) in patients with inoperable or recurrent urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl; abstr 4510).
 28. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3247-55.
 29. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-13.
 30. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432-8.
 31. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II-results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5634-9.
 32. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191-9.
 33. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3018-24.
 34. Small EJ, Lew D, Redman BG, Petrylak DP, Hammond N, Gross HM, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2537-44.
 35. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):937-40.
 36. Redman BG, Smith DC, Flaherty L, Du W, Hussain M. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1844-8.
 37. Petros Grivas NA, Arlene O. Siefker-Radtke et al. Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) with or without cetuximab (CET) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl; abstr 4506).
 38. Galsky MD BAH, Mark Allen O'Rourke. Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and sunitinib (S) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 5; abstr 282). Grivas P ND, Stadler WM. Randomized phase II trial of maintenance sunitinib versus placebo following response to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 5; abstr 265).
 39. Abstract Book of the ESMO 2012 Congress, Vienna, Austria. *Ann Oncol* 2012; Sep; 23(Suppl 9): 7-30.
 40. Bellmunt J, Gonzalez-Larriba JL, Prior C, Maroto P, Carles J, Castellano D, et al. Phase II study of sunitinib as first-line treatment of urothelial cancer patients ineligible to receive cisplatin-based chemotherapy: baseline interleukin-8 and tumor contrast enhancement as potential predictive factors of activity. *Ann Oncol* 2011;22(12):2646-53.
 41. Balar AV, Milowsky MI, Apolo AB, Ostrovnaya I, Iasonos A, Trout A, et al. Phase II trial of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab (Bev) in patients (pts) with advanced/metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr 4566).

Tratamiento de segunda línea del cáncer de vejiga

D. ACOSTA EYZAGUIRRE, T. ALONSO GORDOA, J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento del carcinoma urotelial de vejiga metastásico es todavía un reto. En los últimos años ha habido pocos avances respecto a su tratamiento. Actualmente tenemos esquemas quimioterápicos que son efectivos en la primera línea, sin embargo no existe mucho consenso respecto a una segunda línea. La vinflunina es el único fármaco aprobado recientemente en este contexto, pero solo en Europa.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos con otros quimioterápicos, tanto en monoterapia como en combinación, obteniendo sin embargo resultados dispares, en probable relación a inconvenientes en el diseño de los estudios y la selección de los pacientes.

La terapia dirigida con fármacos biológicos está actualmente en investigación sin un papel claro aún. Se requiere un mayor esfuerzo en la investigación para mejorar las opciones que tienen los pacientes que progresan a una primera línea.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma urotelial de vejiga. Segunda línea. Vinflunina. Quimioterapia. Cáncer.

ABSTRACT

The treatment of metastatic transitional cell carcinoma of the urinary bladder is still a challenge.

Over the past few years there has been little progress on its treatment. Nowadays we have effective schemes in first line chemotherapy, but there is little consensus regarding a second line. Vinflunine is the only drug approved recently in this context, but only in Europe.

Several clinical trials have been carried out with many chemotherapy agents, in monotherapy as well as in combination, obtaining disparate results probably related to an unsuitable study design and patient selection.

Targeted therapy with biologic agents is currently under investigation without a clear role yet. More efforts on research are required to improve the options available for patients with progressive disease after a first line.

KEY WORDS: Cell carcinoma of the urinary bladder. Second line. Vinflunine. Chemotherapy. Cancer.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial de vejiga es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en el mundo, constituyendo un 5,5% de todos los cánceres, con una incidencia de 386.300 nuevos casos y 152.000 muertes en el año 2008 (1). En Europa se estima una incidencia de 135.000 nuevos casos, con una mortalidad relacionada de 51.300 casos y, particularmente, España representa uno de los países con mayor incidencia. Dentro de los subtipos histológicos del cáncer de vejiga, el carcinoma de células tran-

sicionales del urotelio es el más prevalente (90-95%), correspondiendo el 10% restante a tumores de células escamosas (6-7%), adenocarcinomas (1-2%) e indiferenciados, melanomas, sarcomas y carcinoides (< 1%). La implicación de distintos factores de riesgo, tanto ambientales como genéticos (TP63, EGFR, Ras, TP53, RB1), se han estudiado en esta patología, siendo considerado el hábito tabáquico como el factor de exposición ambiental más importante, por delante de las aminas aromáticas, nitratos, irritación vesical crónica, infección por schistosoma haematobium e irradiación pélvica (2).

Alrededor de un 20% de los pacientes son diagnosticados en una fase avanzada de la enfermedad (3) y un 30-40% de los que presentan tumores infiltrantes desarrollarán metástasis a distancia, a pesar del control local óptimo inicial. La mediana de supervivencia en aquellos pacientes con enfermedad avanzada raramente sobrepasa los 6 meses sin tratamiento.

El cáncer de vejiga es considerado un tumor quimiosensible, siendo la combinación con sales de platino el tratamiento estándar en primera línea, al haber logrado mejorar estas cifras iniciales. Actualmente disponemos de diversos esquemas que han demostrado eficacia, con una tasa de respuestas (TR) que alcanza el 70%, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7-9 meses y de supervivencia global (SG) que oscila en torno a los 14-15 meses. Dentro de estas combinaciones se incluyen: metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (M-VAC), gemcitabina, paclitaxel y cisplatino (GPC) y gemcitabina y cisplatino (GC), siendo este último el preferido, dado su mejor perfil de toxicidad y datos de supervivencia, comparables a M-VAC (4-7). Ante un paciente no subsidiario para recibir cisplatino, la sustitución de este por carboplatino es una opción posible, aunque con resultados inferiores en cuanto a tasa de respuestas y supervivencia (8,9).

A pesar de lograr una alta tasa de respuestas con el tratamiento de primera línea, esto no se traduce necesariamente con una supervivencia prolongada, siendo el impacto de la quimioterapia decepcionante, con una supervivencia a 5 años en torno al 15% (4), ya que tras la progresión los resultados muestran una enfermedad ciertamente quimiorresistente. A este inconveniente, hay que añadir otra limitación que subraya los esfuerzos adicionales para buscar nuevos fármacos en estos pacientes y es que generalmente presentan un estado general frágil, disfunción renal o comorbilidades asociadas y una enfermedad rápidamente progresiva (10), aunque también, contrariamente, algunos de ellos mantienen un buen estado general, por lo que se podrían beneficiar de más líneas de tratamiento efectivas.

LIMITACIONES EN EL DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN SEGUNDA LÍNEA DEL CÁNCER DE VEJIGA

En la actualidad existe evidencia científica muy heterogénea respecto al tratamiento de los pacientes que han progresado a una primera línea. Contamos con dos estudios fase III y una gran variedad de estudios fase I/II.

No solo la dificultad en el reclutamiento de estos pacientes, debido al deteriorado estado general, sino también las diversas situaciones de la enfermedad oncológica incluidas en los estudios, dificultan la interpretación de los ensayos clínicos llevados a cabo. Para resolverlo, es preciso aclarar ciertos aspectos que fueron comentados por Bellmunt y cols. (11).

Por un lado, dada la heterogeneidad en las características basales de los pacientes candidatos a una segunda línea de quimioterapia, es importante presentar en un estudio los resultados obtenidos en el grupo de pacientes elegibles y por intención de tratar, para evitar infor-

maciones erróneas o contradictorias en cuanto a la actividad, beneficio o efectos tóxicos del fármaco a estudio.

Por otro lado, si en la definición de la segunda línea en los ensayos clínicos no solo se incluyen aquellos pacientes con carcinoma de vejiga metastásico, que progresan a una primera línea de quimioterapia, sino que también se amplía a pacientes que recaen durante los primeros 6 meses de la adyuvancia o después de ese intervalo de tiempo, se estará introduciendo un sesgo de selección. Posiblemente se tratará de tumores que muestren un comportamiento distinto y en los que la actividad de un fármaco puede infraestimarse. En esta búsqueda de grupos de pacientes más homogéneos se incluye también la distinción entre aquellos pacientes con enfermedad quimiosensible y quimiorrefractaria, grupos ya definidos en otros tumores, como el de ovario, y que en el cáncer de vejiga precisa todavía análisis más exhaustivos (12). En algunos ensayos clínicos, se ha descrito una asociación entre la respuesta a la primera línea de quimioterapia y la que posteriormente se identifica en la segunda línea, así como entre la duración de la respuesta en la segunda línea según la supervivencia libre de progresión tras el tratamiento inicial (13). Otra cuestión que suscita interés en este contexto es si, ciertamente, aquellos pacientes con una recaída tras la adyuvancia constituyen un grupo pronóstico más favorable, que aquellos que progresan a una situación de enfermedad metastásica. Los primeros datos, no concluyentes, no han mostrado diferencias significativas entre estos grupos (14). Así, en el subgrupo de adyuvancia puede existir una enfermedad subyacente microscópica, que puede ser quimiorresistente, sin volverse macroscópicamente aparente hasta que pase un periodo de tiempo considerable. De la misma manera, la estratificación por grupos pronósticos validados, cuestión desarrollada más adelante, permitirá establecer grupos de pacientes más homogéneos sobre los que estudiar un tratamiento.

Y, finalmente, estrategias terapéuticas que se plantean en estos pacientes, como el retratamiento con agentes utilizados en la primera línea, teniendo en cuenta el estado general del paciente, la extensión de la enfermedad y el tiempo a la progresión. Asimismo, el tratamiento de mantenimiento con agentes activos y bien tolerados que permitan prolongar la supervivencia, libre de progresión, o valorar la posibilidad de un tratamiento más prolongado, estrategia que no parece asequible por la toxicidad asociada en pacientes con una situación vulnerable.

FACTORES PRONÓSTICOS EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

De la misma manera que en la primera línea del tratamiento quimioterápico con cisplatino se han definido variables predictoras de respuesta y de supervivencia, como la presencia de metástasis viscerales y el performance status (PS)/índice Karnofsky (IK) (15,16), en segunda línea también se ha emprendido esta búsqueda, tras identificar la necesidad de discriminar entre aque-

Los pacientes que se benefician de una nueva línea de tratamiento y aquellos en los que no se va a alterar el curso natural de la enfermedad y únicamente se van a añadir efectos secundarios. En este sentido, se obtendrá una mejor definición de la población a estudio dada la heterogeneidad observada en el grupo de pacientes que progresan a una primera línea y su estratificación facilitará, en el desarrollo de futuros ensayos clínicos, el conocimiento del impacto real del tratamiento en las distintas subpoblaciones, sin que los resultados se enmascaren por esas diferencias.

En un análisis retrospectivo del ensayo clínico fase III, que incluía 370 pacientes tratados con vinflunina y el mejor tratamiento de soporte, frente a solo control sintomático en segunda línea y que otorgó la indicación europea del fármaco (17), fueron analizados 16 factores pronósticos potenciales que constituían variables clínicas y analíticas de dichos pacientes incluidos en el estudio. En el modelo final, Bellmunt y cols. identificaron tres factores pronósticos independientes para predecir una corta supervivencia, en pacientes con un carcinoma de células transicionales del tracto urinario metastásico, en progresión a una primera línea basada en platinos. Estos eran: ECOG PS = 0 vs. ≥ 1 , hemoglobina < 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl y presencia vs. ausencia de metástasis hepáticas. Se obtuvieron 4 subgrupos basados en la presencia de 0, 1, 2 o 3 factores de riesgo, con una mediana de supervivencia de 14,2 meses (95% IC 10,6-19,2; n = 91), 7,3 meses (95% IC 5,7-8,0; n = 157), 3,8 meses (95% IC 3,0-4,6; n = 108) y 1,7 meses (95% IC 0,7-3,2; n = 14), respectivamente ($p < 0,001$), en las curvas de Kaplan-Meier (17). Los autores concluyen que esta herramienta podría resultar muy útil a la hora de predecir la evolución de un paciente en el que se plantea una segunda línea de tratamiento, pero con dudas sobre la consistencia y generalización de los resultados.

En este sentido, el estudio alemán AB20/99 (18) evaluó este modelo pronóstico en una cohorte de pacientes que recibieron tratamiento con paclitaxel y gemcitabina en segunda línea y su capacidad para identificar pacientes con buen y mal pronóstico. En los parámetros basales, las principales diferencias con el estudio previo fueron la inclusión de pacientes que recibían quimioterapia de forma perioperatoria y una menor frecuencia de pacientes que habían progresado en los primeros 6 meses tras el tratamiento previo. En el análisis multivariable realizado, se identificó la presencia de afectación linfática única como el factor pronóstico más importante (HR 0,412; $p = 0,0020$), seguido de la fosfatasa alcalina (FA) (HR 2,214; $p = 0,0023$), hemoglobina (Hb) < 12 vs. ≥ 12 g/dl (HR 1,478; $p = 0,0001$), incremento en 10% del IK (HR 0,647; $p = 0,0004$) e intervalo entre el fin de la primera línea e inicio de la segunda (HR 0,973; $p = 0,0008$). Por otro lado, como variables predictoras de respuesta, se identificaron la afectación linfática única (OR 0,284; $p = 0,0266$) y la Hb (OR 3,787; $p = 0,0284$).

En la validación del modelo pronóstico, desarrollado por Bellmunt y cols., se recogieron los datos de los 83 pacientes de los que se pudo obtener los datos de PS, localización de la afectación metastásica y cifra de Hb basal. Se identificaron 3 subgrupos con supervivencias globales

diferentes de forma significativa: 11,8 meses (95% IC 6,3-17,3) vs. 8,1 meses (95% IC 4,8-11,4) vs. 3,2 meses (95% IC 0,0-7,9); $p = 0,007$. En base a los resultados de los análisis multivariables se modificó, por un lado, la cifra de corte de Hb a 12 g/dl, obteniéndose 4 grupos de riesgo con distinta supervivencia: sin factores de riesgo con una mediana de supervivencia de 14,1 meses (95% IC 7,5-20,7) vs. 1 factor de riesgo con 10,9 meses (95% IC 4,9-16,9) vs. 2 factores de riesgo con 5,7 meses (95% IC 4,6-6,8) vs. 3 factores de riesgo con 2,3 meses (95% IC 1,5-3,1); $p < 0,001$. Por otro lado, introduciendo la presencia o no de afectación adenopática única en lugar de hepática, que permitió la discriminación de dos grupos de pronóstico favorable (sin y con 1 factor de riesgo) y dos desfavorable (2 y 3 factores de riesgo), con unos resultados en supervivencia global de 13,6 (95% IC 6,5-20,8) y 13,7 meses (95% IC 9,6-17,8) vs. 5,7 (95% IC 4,0-7,4) y 5,6 meses (95% IC 0,0-14,1), respectivamente ($p < 0,001$). Los resultados obtenidos demuestran que el modelo pronóstico planteado, con pacientes que recibieron vinflunina en segunda línea, puede ser útil en otros regímenes de quimioterapia (quizás con la cifra de corte de Hb en 12 g/dl) y que, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra, la presencia única de afectación adenopática tumoral se identificaría como un fuerte predictor independiente de buen pronóstico y respuesta al tratamiento y, por lo tanto, estos pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento más agresivo.

ENSAYOS CLÍNICOS EN SEGUNDA LÍNEA

Antes de la aprobación de vinflunina en el tratamiento de segunda línea del cáncer de vejiga, no existía ningún tratamiento estándar en este contexto. La gran mayoría de la evidencia científica, disponible hasta entonces, consistía en ensayos clínicos fase II pequeños sin claro beneficio en supervivencia. Además, los estudios en combinación muestran una tasa de respuestas superior al tratamiento en monoterapia, pero el beneficio en supervivencia está limitado en ambos casos. Si bien, no han sido pocos los esfuerzos por encontrar fármacos activos para este grupo de pacientes. Sin embargo, el pobre reclutamiento y la heterogeneidad en la selección de pacientes limitan el desarrollo de ensayos clínicos. Así, los esfuerzos se centran en encontrar fármacos activos con una toxicidad manejable y escaso detrimento en la calidad de vida.

ESTUDIOS EN MONOTERAPIA

La mayoría de agentes estudiados muestran una actividad modesta, con una tasa de respuestas en torno al 10-20%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 2-3 meses y supervivencia global de 6-9 meses (12).

En base a la actividad demostrada por el paclitaxel en monoterapia, en estudios fase II en primera línea donde alcanzaba tasas de respuestas de hasta el 42% (19), se propuso su investigación en segunda línea. Sin embar-

go, los estudios fase II demuestran una baja tasa de respuestas, aunque el grupo de pacientes incluidos presenta con frecuencia un peor PS y afectación metastásica en múltiples localizaciones. De hecho, se subraya que las respuestas se identifican, principalmente, en aquellos pacientes con buena respuesta a la primera línea y características basales favorables. En dos estudios fase II se evaluó la efectividad del esquema semanal de 80 mg/m² y en ellos se observó una TR del 5% y 10%, con una mediana de tiempo a la progresión (TTP) de 3 y 2,2 meses y una mediana de SG de 6,5 y 7,2 meses (14,56). Otros estudios con este fármaco, en régimen trisemanal, objetivaron una tasa de respuestas del 7%, con estabilidad de la enfermedad del 21%.

Otro taxano, el docetaxel, se ha investigado administrándolo de forma secuencial en 38 pacientes, que habían recibido 4 ciclos de cisplatino y gemcitabina, en un intento de ofrecer a los pacientes tres fármacos activos en esta patología, pero asegurándose una mejor tolerancia. Se obtuvo una TR del 55,2%, con un TTP de 6,8 meses y una mediana de supervivencia de 13 meses (20). En otro estudio, que incluía 30 pacientes que habían progresado durante o tras la administración de una primera línea de quimioterapia basada en platinos, la TR fue del 13,3%, con una mediana de supervivencia de 9 meses. Se observó una asociación entre la respuesta y el intervalo, entre el fin de la línea previa de tratamiento y el inicio de docetaxel, siendo en los no respondedores de 6,5 meses y de 31,5 meses en los respondedores. Sin embargo, se requirió una reducción de dosis hasta en el 60% de los pacientes por neutropenia (21).

A pesar de los pobres resultados obtenidos sobre la actividad de docetaxel y paclitaxel y sin modificar la supervivencia de los pacientes, en 2011 se presentó en ASCO un estudio fase II con nab-paclitaxel en monoterapia, a dosis de 260 mg/m² cada 3 semanas, con resultados alentadores a pesar de las limitaciones del estudio. De los 40 pacientes evaluables, la tasa de respuestas fue del 33%, con un control de la enfermedad del 58% (57).

Otro fármaco estudiado en segunda línea, en base a la actividad demostrada en pacientes no tratados previamente, donde la TR oscilaba entre el 23 y 29%, es la gemcitabina. En dos estudios fase II en segunda línea, con 35 y 22 pacientes incluidos, se investigó el papel de este fármaco en monoterapia, a dosis de 1.200 mg/m² y 1.000 mg/m², días 1, 8 y 15, cada 28 días. Los resultados mostraron una TR del 22,5 y 29%, respectivamente, con un control de la enfermedad del 42 y 54%, respectivamente. Otro estudio posterior, de la Asociación Alemana de Oncología Urológica (22), evaluó la gemcitabina a dosis de 1.250 mg/m², días 1 y 8, cada 21 días. Se observó una TR del 11%, con un control de la enfermedad del 46% y una mediana de SG de 8,7 meses. Teniendo en cuenta la escasa muestra del estudio, se identificó como variable predictora de respuesta al tratamiento, la asociación positiva entre aquellos pacientes con respuesta completa o parcial, tras el tratamiento de primera línea con cisplatino o que recibieron tratamiento adyuvante, con la respuesta obtenida posteriormente al tratamiento con gemcitabina en segunda línea.

En relación con el pemetrexed, experiencias pioneras mostraron resultados alentadores, que llevaron a estudios fase II, pero que no justificaron el desarrollo de estudios posteriores. Así, en un trabajo en el que se incluyeron 47 pacientes (60% ECOG PS 0 y 42% metástasis viscerales) se objetivó una TR de hasta el 27% (23), con una mediana de supervivencia de 9,6 meses y duración de la respuesta de 5 meses. Sin embargo, existen críticas en cuanto a la selección de los pacientes y el diseño del estudio, lo cual dificulta la interpretación de los datos. En cambio, otro estudio, publicado en 2007 con pacientes que presentaban características menos favorables que en el anterior, se detuvo prematuramente tras el análisis los primeros 13 pacientes incluidos, con una TR del 8% (24).

La ifosfamida es otro fármaco estudiado que en un ensayo fase II, llevado a cabo por la ECOG, se objetivó una tasa de respuestas del 20%, con una mediana de supervivencia de hasta 5,3 meses (25).

En cuanto al tratamiento con antiangiogénicos, su actividad ha sido estudiada en este contexto, en base a la conocida implicación de una diversidad de factores proangiogénicos en el cáncer de vejiga, como el VEGF, IL8 o PDGF.

Estudios fase II con sorafenib (26) no han demostrado actividad, en el contexto de la primera o segunda línea, en el cáncer de vejiga metastásico. En cambio, sunitinib, tras los buenos resultados observados en primera línea en pacientes no elegibles para recibir tratamiento con cisplatino, se ha estudiado en segunda línea, presentando una mayor actividad (tasa de respuestas 7%), así como en el tratamiento de mantenimiento, con una mediana de TTP de 5 meses aunque, hasta el momento, no ha conseguido un nicho terapéutico claro (27). Con pazopanib se han obtenido resultados contradictorios, con un estudio fase II (58), cerrado prematuramente por falta de respuesta, pero, en cambio, otro estudio, también fase II llevado a cabo por un grupo italiano, objetivó que pazopanib alcanzaba una TR del 17% y un beneficio clínico del 76%, aunque con limitada mediana de tiempo a la progresión o supervivencia global y con una toxicidad grave no desdeñable, como la formación de fistulas (14%) (28). El dovitinib se está actualmente estudiando en un estudio fase II en monoterapia en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento quimioterápico y el vandetanib ha sido estudiado en combinación con docetaxel (29). El aflibercept, por su parte, ha demostrado una actividad discreta en este contexto con una TR 4,5% (1/22 pacientes incluidos) (30).

Asimismo, la sobreexpresión de los receptores tirosin kinasa, EGFR o HER2, en el cáncer de vejiga, se ha asociado a un peor pronóstico, con tumores en estadios más avanzados y de alto grado, además de con una rápida capacidad proliferativa. Gefitinib, analizado en un estudio fase II en monoterapia, mostró pobres resultados (31) y erlotinib ha sido investigado en otros contextos, distintos de la segunda línea metastásica, como en la neoadyuvancia. Sobre la vía HER2, lapatinib ha demostrado una actividad moderada y trastuzumab ha presentado resultados prometedores en estudios preliminares y en primera línea en tumores metastásicos o tras

la recaída, subrayando la importancia que el papel de la vía HER2 podría jugar en el tratamiento y pronóstico del cáncer de vejiga avanzado (32).

La vía mTOR también ha sido estudiada por su implicación en el desarrollo del tumor infiltrante. En monoterapia en segunda línea, el temsirolimus (33) y el everolimus han demostrado una actividad modesta, con una toxicidad relevante en el caso del everolimus (59). En cambio, en combinación, actualmente están en marcha estudios con gemcitabina y cisplatino con temsirolimus y paclitaxel con everolimus.

Otros fármacos como la ixabepilona (34), la pyrazoloacridina y la piritrexina han sido estudiados, frenándose su investigación por su pobre eficacia, con una toxicidad elevada (35,36).

Así, en los últimos años, una gran variedad de agentes dirigidos frente a determinadas dianas terapéuticas, administrados en monoterapia, se han estudiado en el cáncer de vejiga metastásico sin resultados muy llamativos en cuanto a supervivencia, pero con aceptable tolerancia, por lo que los esfuerzos en el desarrollo de nuevas líneas de tratamiento se está focalizando en la combinación de fármacos y selección de pacientes, para conseguir realmente un impacto en respuesta y supervivencia en estos pacientes.

ESTUDIOS EN COMBINACIÓN

La combinación más estudiada en segunda línea es paclitaxel y gemcitabina. Un estudio fase II publicado en 2001, con 41 pacientes previamente tratados en el contexto de neoadyuvancia, adyuvancia o metastásico, observó una TR del 62%, con estabilización de la enfermedad en el 15% de los pacientes. Respondieron 20 de 25 pacientes (80%) previamente tratados perioperatoriamente y 4 de 15 pacientes con enfermedad metastásica (26%) que habían recibido M-VAC. La mediana de SG (12 vs. 8 meses), pero también la mediana de tiempo desde el último cisplatino (13 vs. 4 meses) fueron diferentes entre ambos grupos (37). Otro estudio fase II, que incluía 35 de 54 pacientes no tratados previamente, mostró una TR, alcanzada con la combinación en segunda línea, del 47% y, en este caso, la duración de la respuesta fue similar entre ambos grupos (9 vs. 7,5 meses, respectivamente) (38). Otro estudio fase II posterior, con los 20 pacientes incluidos resistentes al tratamiento con M-VAC (39), mostró una TR en torno al 30% y una supervivencia global en torno a 11 meses.

Finalmente, en 2011 se publica un estudio alemán fase III (aunque por el tamaño muestral debería ser considerado un estudio fase II), llevado a cabo por Albers P. y cols., en el cual 102 pacientes, que habían recaído o progresado tras una primera línea basada en platino, fueron aleatorizados a recibir la combinación de gemcitabina 1.000 mg/m², días 1 y 8, y paclitaxel 175 mg/m², día 1, cada 3 semanas hasta completar 6 ciclos (grupo A) o el mismo esquema hasta la progresión (grupo B) (13,17). El esquema fue elegido en base a los resultados de un estudio fase II previo (40), en el que se observó que aquellos pacientes tratados a la recaída de un trata-

miento adyuvante obtenían mejor tiempo hasta la progresión y supervivencia global, pero no de forma estadísticamente significativa (TTP 8,5 vs. 8 meses, respectivamente y SG 15 vs. 10,4 meses, respectivamente). El objetivo principal de este estudio fue la supervivencia global y los secundarios: supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas y evaluación de toxicidad. En ninguno de los brazos hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los objetivos del estudio. Así, la TR fue de 37,5% para el grupo A vs. 41,5% para el grupo B ($p = 0,715$), la SG fue de 7,8 meses para el grupo A (95% IC 4,2-11,4) vs. 8,0 meses para el grupo B (95% IC 4,9-11,1); $p = 0,772$ y la SLP fue de 4,0 meses para el grupo A (95% IC 0-8,0) vs. 3,1 meses para el grupo B (95% IC 1,9-4,2); $p = 0,488$. El esquema de tratamiento prolongado presentó mayor frecuencia de efectos adversos, con una incidencia de anemia G3-4 de hasta 26,7 vs. 6,7% ($p < 0,011$).

Datos interesantes sobre la implicación pronóstica, de algunas características basales, fueron obtenidos del análisis de los resultados. Aquellos pacientes que habían progresado más allá de los 18 meses del último ciclo de quimioterapia, que incluía cisplatino, presentaban mejores respuestas en segunda línea (HR 0,552; $p = 0,026$). Por otro lado, en cuanto a la localización metastásica, los pacientes con solo afectación linfática ($n = 27$) presentaron un beneficio estadísticamente significativo en TR, SLP y SG, frente al grupo de pacientes con otras o adicionales localizaciones metastásicas ($n = 69$) [TR 58,3 vs. 31,6%, $p = 0,001$; SLP 7,4 meses (95% IC 4,6-10,2) vs. 2,8 meses (95% IC 1,7-3,9), $p = 0,002$ y SG 13,8 meses (95% IC 13,0-14,6) vs. 6,5 meses (95% IC 5,3-7,7); $p = 0,025$]. Además, contrariamente a otros estudios fase II, no se identificaron diferencias en cuanto a SG y SLP entre aquellos pacientes que iniciaban este tratamiento tras la recaída, frente a los que progresaban en el contexto de una enfermedad metastásica [SLP 3,4 meses (95% IC 2,2-5,1) vs. 2,7 meses (95% IC 0,2-5,2); $p = 0,383$, respectivamente y SG 7,8 meses (95% IC 5,4-10,2) vs. 7,8 meses (95% IC 4,4-11,3); $p = 0,402$, respectivamente]. En cuanto a los regímenes previos utilizados, solo 2 pacientes habían recibido previamente paclitaxel y 57 pacientes gemcitabina. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLP y SG entre aquellos pacientes que habían sido tratados previamente con gemcitabina, frente a los que la recibían por primera vez.

Otra combinación estudiada con paclitaxel ha sido carboplatino. A pesar de que en un estudio publicado en 2005 en pacientes que habían progresado a un tratamiento basado en cisplatino sin paclitaxel la actividad demostrada fue modesta, con una TR del 16%, una mediana de SLP de 4 meses y una SG de tan solo 6 meses (41), en un trabajo posterior, con pacientes que habían recibido el esquema M-VAC y a quienes se les administró carboplatino AUC 2 y paclitaxel 80 mg/m² semanal, se alcanzó una TR de 36% y una SG de 7,9 meses (42).

La combinación de paclitaxel y ciclofosfamida oral se ha probado en 44 pacientes, previamente tratados con

CG, observándose una TR del 31%, con una mediana de SG de 8 meses (43). Con un antimetabolito, el metotrexate, se observó una TR del 32%, con una estabilización del 37% y una mediana de supervivencia de 5 meses (44). Por último, la administración concomitante de ifosfamida y paclitaxel analizada en un estudio con 26 pacientes, 13 de ellos recibieron la combinación en primera línea con una TR del 31% y los otros 13 en segunda línea con una TR del 13%, por lo que los autores concluyeron que esta combinación no añadía beneficio sobre cada uno de los dos fármacos administrados en monoterapia en pacientes previamente tratados (45).

El esquema FOLFOX-4, comúnmente utilizado en tumores gastrointestinales, se investigó en 16 pacientes, obteniéndose un 19% de tasa de respuestas. Incluso se ha reportado el caso de un paciente en el que se produjo una respuesta completa con este esquema (46,47).

A pesar de la evidencia descrita previamente, los resultados obtenidos entre los diferentes estudios resultan dispares y el único fármaco con evidencia científica sólida y respaldado por un estudio fase III es la vinflunina, que se desarrollará a continuación.

En cuanto a los agentes dirigidos, estudiados en el ámbito de la combinación, cabe destacar el vandetanib, un inhibidor dual de la vía del EGFR y del VEGFR 2 oral, sobre el que se ha publicado un estudio fase II (29), que comparaba la combinación de docetaxel 75 mg/m² y vandetanib 100 mg cada 21 días, frente a docetaxel y placebo en una población muy pretratada. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el primer objetivo de SLP (2,56 meses docetaxel + vandetanib vs. 1,58 meses docetaxel + placebo; HR 1,02, 95% IC 0,69-1,49, $p = 0,939$) ni en objetivos secundarios, como SG (5,85 meses docetaxel + vandetanib vs. 7,03 meses docetaxel + placebo; HR 1,21, 95% IC 0,81-1,79, $p = 0,347$) o TR (7% docetaxel + vandetanib vs. 11% docetaxel; $p = 0,56$), con una toxicidad nada desdeñable (principalmente diarrea, rash o fotosensibilidad, astenia y alteraciones electrolíticas).

RETRATAMIENTO

La reintroducción de un esquema de quimioterapia, utilizado en primera línea, es una alternativa, que en la práctica clínica se suele usar en pacientes que mantienen un buen estado general y que presentaron una buena respuesta, con un intervalo libre de progresión relativamente largo, de al menos 6 meses; sin embargo, la evidencia científica acerca de esta estrategia terapéutica es limitada.

En 2011 se publicó un estudio retrospectivo (48) con 21 pacientes, que habían recibido tratamiento quimioterápico de primera y segunda línea con CG y M-VAC y a quienes se les había tratado posteriormente con una combinación basada en paclitaxel y cisplatino. La TR fue del 19,0%, con un control de la enfermedad del 42,9% y una SLP de 3 meses (95% IC 3,0-5,0).

Previamente, en un pequeño estudio prospectivo coreano (49) se incluyeron 30 pacientes, que habían progresado al tratamiento con CG en primera línea, para

recibir tratamiento según el esquema M-VAC, estándar en primera línea, pero no estudiado en líneas subsiguientes. Los pacientes presentaban una mediana de intervalo libre de tratamiento entre CG y M-VAC de 2,5 meses. La TR fue del 30%, con una tasa de control de la enfermedad del 50%, una SLP de 5,3 meses (95% IC 3,1-7,5) y una mediana de SG de 10,9 meses (95% IC 5,5-16,3). En 7 de los 16 pacientes (43,8%), que respondieron al tratamiento de primera línea, y en 2 de los 14 pacientes (14,3%), que no respondieron a CG, se objetivó una respuesta a la segunda línea con M-VAC. El estudio muestra que no todos los pacientes, que progresan tras una primera línea con cisplatino, deben ser catalogados como resistentes a dicho fármaco y que se les pueden plantear nuevas combinaciones activas; si bien, los pacientes del estudio presentaban características basales favorables y con un perfil de toxicidad nada desdeñable. De hecho, las toxicidades fueron principalmente hematológicas, con una neutropenia G3-4 del 63,3% y trombocitopenia G3-4 del 30%. A raíz de estos resultados, algunos autores respaldan la posibilidad de introducir el esquema MVAC en pacientes considerados platino-sensibles, que progresan o recaen entre los 6 y 12 meses tras responder al tratamiento con CG y que todavía son subsidiarios del tratamiento con cisplatino (50).

VINFLUNINA

Este agente antimicrotúbulo, perteneciente a la tercera generación de los alcaloides de la vinca, actúa inhibiendo específicamente la tubulina, previniendo el ensamblaje de los microtúbulos durante la mitosis, interrumpiendo la progresión del ciclo celular y conduciendo a la muerte celular por apoptosis. Su menor afinidad por los microtúbulos axonales podría ser la base fisiopatológica de la menor incidencia de neurotoxicidad. Actualmente es el único agente, aprobado en Europa, para el tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial.

En los estudios fase I se estableció la dosis recomendada de 320 mg/m² cada 21 días y para aquellos pacientes con antecedente de irradiación pélvica y peor estado general se propuso una dosis de 280 mg/m².

En el estudio fase II, publicado en 2006, Culine y cols. (51), de los 51 pacientes que se analizaron, el 84% presentaba un intervalo libre de enfermedad o progresión inferior a 12 meses, con una mediana de intervalo libre de tratamiento hasta el inicio de la vinflunina de 7,5 meses. La TR fue del 18% (95% IC 8,4-30,9%), con un control de la enfermedad alcanzado en el 67% de los pacientes (95% IC 52,1%-79,3%) y mediana de la duración de la respuesta de 9,1 meses (95% IC 4,2-15,0). La mediana de SLP fue de 3,0 meses (95% IC 2,4-3,8) y la SG de 6,6 meses (95% IC 4,8-7,6). En base a estos resultados prometedores, se desarrollan dos ensayos clínicos, uno llevado a cabo principalmente en EE.UU., un estudio fase II publicado en 2009 por Vaughn y cols. (52) y un ensayo clínico fase III, también publicado en 2009, llevado a cabo por Bellmunt y cols. (53).

El estudio fase II (52) incluyó 151 pacientes y todos ellos presentaban un intervalo libre de recaída o progresión inferior a 12 meses (77% inferior a 6 meses y 54% inferior a 3 meses). La dosis administrada fue de 320 mg/m² cada 3 semanas, aunque en pacientes mayores de 75 años, con irradiación pélvica previa, IK 80-90% y un aclaramiento de creatinina entre 20 y 60 ml/min, se les administró una dosis de vinflunina de 280 mg/m² cada 3 semanas, con posibilidad de escalar a 320 mg/m² en el segundo ciclo, si buena tolerancia. La TR, evaluada por un comité independiente, fue del 16% (95% IC 10-23%), con una estabilización de la enfermedad del 42% y una mediana de duración de la respuesta de 6 meses (95% IC 5,4-9,5). La mediana de SLP fue de 2,8 meses (95% IC 2,6-3,8) y la SG de 8,2 meses (95% IC 6,8-9,6). El tratamiento con vinflunina no empeoró el perfil de seguridad en aquellos pacientes con insuficiencia renal. La toxicidad principal fue la hematológica [neutropenia G3-4 (58,1%), leucopenia G3-4 (49%) y anemia G3-4 (16%)] y de la no hematológica, el estreñimiento (17%), la astenia (13%) y el dolor abdominal (5%) e íleo (5%) fueron los principales eventos adversos.

La aprobación de vinflunina en Europa llegó con el estudio fase III (53), en el que se incluyeron a 370 pacientes que habían progresado a un tratamiento basado en platinos, excluyéndose a aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Fueron aleatorizados a recibir vinflunina a una dosis de 320 mg/m² cada 21 días hasta la progresión o intolerancia y el mejor tratamiento de soporte o el mejor tratamiento de soporte únicamente. La mediana de supervivencia global en la población por intención de tratar (ITT) fue de 6,9 vs. 4,6 meses, a favor del grupo de vinflunina. Con estos resultados se alcanzó el objetivo primario de incrementar la supervivencia en 2 meses, con una reducción del riesgo de muerte del 12% (HR 0,88; 95% IC 0,46-1,12), aunque sin ser estadísticamente significativo ($p = 0,287$). Sin embargo, en el análisis multivariable, ajustado por factores pronósticos, sí se alcanzó la significancia estadística, con una reducción del riesgo de muerte del 23% (HR 0,77; 95% IC 0,61-0,98, $p = 0,036$).

Por otro lado, en el análisis de la población elegible ($n = 357$), tras excluir 13 pacientes por ausencia de confirmación histológica o clara progresión tumoral al inicio del estudio, progresión tras el tratamiento adyuvante

o neoadyuvante o que habían recibido más de una línea de quimioterapia, se demostró una diferencia estadísticamente significativa, en términos de supervivencia global, entre los pacientes que recibieron vinflunina frente al mejor tratamiento de soporte (6,9 vs. 4,3 meses), con una reducción del riesgo de muerte del 22% (HR = 0,78; 95% IC 0,61-0,99; $p = 0,040$) (Tabla I).

Los objetivos secundarios, como la TR que fue de 86 vs. 0% ($p = 0,006$), el control de la enfermedad de 41,1 vs. 24,8% ($p = 0,002$) y la SLP de 3,0 vs. 1,5 meses (HR 0,68; 95% IC 0,54-0,86, $p = 0,001$) también mostraron beneficio del brazo de tratamiento con vinflunina.

Los efectos secundarios grado 3 y 4 más frecuentemente observados fueron la neutropenia (50%) que, a pesar de la incidencia, fue reversible y solo llevó a la interrupción del tratamiento en 2 pacientes, anemia (19%), fatiga (19%) y estreñimiento (16%), demostrando una toxicidad manejable y no acumulada, siendo importantes las medidas preventivas en el caso del estreñimiento.

GUÍAS TERAPÉUTICAS

Las distintas guías clínicas ponen de manifiesto la falta de fármacos activos en segunda línea del cáncer de vejiga metastásico, así como la dificultad para el desarrollo de nuevos ensayos clínicos en este contexto, por los motivos ya desarrollados previamente. La Asociación Europea de Urología (EAU) (54), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2) y la European Society for Medical Oncology (ESMO) (55) consideran únicamente el tratamiento con vinflunina de elección en segunda línea, en base al beneficio en supervivencia global en la población elegible del ensayo clínico fase III de Bellmunt y cols. (53) y que cualquier otro tratamiento debe efectuarse dentro de ensayos clínicos. Además, subrayan la importancia de los factores pronósticos, definidos en segunda línea, para estratificar futuros ensayos clínicos, y la investigación actual que existe en primera y segunda línea de agentes antidiuréticos.

En cambio, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no contemplan ningún tratamiento de elección en segunda línea en cáncer de vejiga, por lo que se recomienda la participación de los pacientes en ensayos clínicos, para el desarrollo de nuevos fármacos en este ámbito. Y sí expone posibles trata-

TABLA I

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON VINFLUNINA

Estudio	N	Dosis inicial	RG	SLP	SG
Culine, et al	51	320	17%	3,0 meses	6,6 meses
Vaughn, et al	151	320/280	15%	2,8 meses	8,2 meses
Bellmunt, et al	370	320/280	8,6%	3,0 meses	6,9 meses

N: n.º de pacientes, RG: respuestas globales, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global.

mientos paliativos en monoterapia, como el cisplatino, carboplatino, docetaxel, doxorubicina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, ifosfamida, paclitaxel, pemetrexed, metotrexate o vinblastina.

CONCLUSIONES

Los pacientes con cáncer de vejiga, que recurren o progresan tras una primera línea de tratamiento quimioterápico, presentan un pronóstico limitado ante la agresividad de la evolución de la propia enfermedad, la fragilidad de los pacientes y la falta de líneas de tratamiento efectivas.

En los últimos años, han sido limitados los avances terapéuticos en este ámbito y actualmente contamos con la vinflunina, el único fármaco aprobado en este contexto y solo en Europa. A pesar de que se han investigado varios agentes quimioterápicos, los resultados provienen de estudios fase II, con un número limitado de pacientes y una selección un tanto heterogénea, en los que no se estratifica por enfermedad quimiosensible o refractaria o por factores pronósticos; por lo que se obtienen resultados dispares. Esto denota la necesidad de un consenso para el futuro diseño de ensayos clínicos, una vez conocidas las limitaciones.

Otra opción prometedora de tratamiento son los fármacos biológicos, que han demostrado actividad en muchos tumores sólidos. Sin embargo, todavía no contamos con resultados definitivos.

CORRESPONDENCIA:
D. Acosta Eyzaguirre
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011;61(2):69-90.
2. Morales R, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of invasive bladder cancer. *Clin Transl Oncol*, 2011;13(8):552-9.
3. Cookson MS, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*, 1997;158(1):62-7.
4. Loehrer PJ Sr, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*, 1992;10(7):1066-73.
5. von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 2000;18(17):3068-77.

6. von der Maase H, 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(21):4602-8.
7. Bellmunt J, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012;30(10):1107-13.
8. Petrioli R, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer*, 1996;77(2):344-51.
9. Bellmunt J, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer*, 1997;80(10):1966-72.
10. Galsky MD, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2011;12(3):211-4.
11. Bellmunt J, et al. Randomized phase III trials of second-line chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: progress and pitfalls. *Ann Oncol*, 2011;22(2):245-7.
12. Sonpavde G, et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol*, 2010;11(9):861-70.
13. Albers P, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment (German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99). *Ann Oncol*, 2011;22(2):288-94.
14. Vaughn DJ, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2002;20(4):937-40.
15. Bajorin DF, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*, 1999;17(10):3173-81.
16. Bellmunt J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer*, 2002;95(4):751-7.
17. Bellmunt J, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*, 2010;28(11):1850-5.
18. Niegisch G, et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol*, 2011;60(5):1087-96.
19. Roth BJ, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 1994;12(11):2264-70.
20. Boukovinas I, et al. Sequential gemcitabine and cisplatin followed by docetaxel as first-line treatment of advanced urothelial carcinoma: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Oncol*, 2006;17(11):1687-92.
21. McCaffrey JA, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1997;15(5):1853-7.
22. Albers P, et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie*, 2002;25(1):47-52.
23. Sweeney CJ, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*, 2006;24(21):3451-7.
24. Galsky MD, et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs*, 2007;25(3):265-70.
25. Witte RS, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 1997;15(2):589-93.
26. Dreicer R. Second-line chemotherapy for advanced urothelial cancer: because we should or because we can? *J Clin Oncol*,

- 2009;27(27):4444-5.
27. Gallagher DJ, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28(8):1373-9.
 28. Necchi A, et al. Pazopanib in advanced and platinum-resistant urothelial cancer: an open-label, single group, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012;13(8):810-6.
 29. Choueiri TK, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2012;30(5):507-12.
 30. Twardowski P, et al. Phase II study of Aflibercept (VEGF-Trap) in patients with recurrent or metastatic urothelial cancer, a California Cancer Consortium Trial. *Urology*, 2010;76(4):923-6.
 31. Petrylak DP, et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU Int*, 2010;105(3):317-21.
 32. Hussain MH, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol*, 2007;25(16):2218-24.
 33. Gerullis H, et al. A phase II trial of temsirolimus in second-line metastatic urothelial cancer. *Med Oncol*, 2012;29(4):2870-6.
 34. Dreicer R, et al. Phase 2 trial of epothilone B analog BMS-247550 (ixabepilone) in advanced carcinoma of the urothelium (E3800): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2007;110(4):759-63.
 35. Dodd PM, et al. Phase II trial of pyrazoloacridine as second-line therapy for patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *Invest New Drugs*, 2000;18(3):247-51.
 36. Lassiter LK, et al. Phase II open-label study of oral piritrexim in patients with advanced carcinoma of the urothelium who have experienced failure with standard chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*, 2008;6(1):31-5.
 37. Sternberg CN, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*, 2001;92(12):2993-8.
 38. Meluch AA, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*, 2001;19(12):3018-24.
 39. Kanai K, et al. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 2008;13(6):510-4.
 40. Fechner G, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*, 2006;60(1):27-31.
 41. Vaishampayan UN, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer*, 2005;104(8):1627-32.
 42. Kouno T, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol*, 2007;52(4):1115-22.
 43. Di Lorenzo G, et al. Phase 1/2 study of intravenous paclitaxel and oral cyclophosphamide in pretreated metastatic urothelial bladder cancer patients. *Cancer*, 2009;115(3):517-23.
 44. Bellmunt J, et al. Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest*, 2002;20(5-6):673-85.
 45. Sweeney CJ, et al. A Phase II study of paclitaxel and ifosfamide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium. *Cancer*, 1999;86(3):514-8.
 46. Di Lorenzo G, et al. FOLFOX-4 in pre-treated patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol*, 2004;34(12):747-50.
 47. Seo YR, et al. Complete response to FOLFOX4 therapy in a patient with advanced urothelial cancer: a case report. *J Hematol Oncol*, 2010;3:4.
 48. Joung JY, et al. Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma after failure of two courses of platinum-based regimens. *Int J Urol*, 2011;18(5):350-7.
 49. Han KS, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer*, 2008;98(1):86-90.
 50. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol*, 2011;18(1):e25-34.
 51. Culine S, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer*, 2006;94(10):1395-401.
 52. Vaughn DJ, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer*, 2009;115(18):4110-7.
 53. Bellmunt J, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*, 2009;27(27):4454-61.
 54. Stenzl A, et al. (Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines). *Actas Urol Esp*, 2012;36(8):449-60.
 55. Bellmunt J, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2011;22(Suppl 6):vi45-9.
 56. Joly F, et al. Clinical benefit of second line weekly paclitaxel in advanced urothelial carcinoma (AUC): A GETUG phase II study. *ASCO meeting abstracts 2004*:4619.
 57. Sridhar SS, et al. Results of a phase II study of single-agent nab-paclitaxel in platinum-refractory second-line metastatic urothelial carcinoma (UC). *ASCO meeting abstracts 2011*:241.
 58. Pili R, et al. MC0553: A phase II safety and efficacy study with the VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in patients with metastatic urothelial cancer. *ASCO meeting abstracts 2011*:259.
 59. Milowsky MI, et al. Final results of a phase II study of everolimus (RAD001) in metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium. *ASCO meeting abstracts 2011*:4606.