

## ❖ CÁNCER DE VEJIGA

*Dr. Federico Ortiz* \*\*\*

*Dra. Carolina Barciocco* \*\*\*\*\*

*Dr. Mariano Brzezinski* \*\*\*

*Dr. Ricardo Nardone*\*\*\*

*Dr. Chi Liang Tsou*\*\*\*

*Prof. Dr. Héctor Malagrino*\*\*

**\*\* Jefe División Urología. Área Quirúrgica**

**\*\*\* Médico Departamento Urología. Área Quirúrgica**

**\*\*\*\*\* Médica Departamento Clínica Oncológica. Área Médica**

Ante la sospecha de un tumor vesical por síntomas irritativos (descartando la infección urinaria mediante urocultivo), por hematuria o por hallazgo incidental en estudios por imágenes, se realizará o completará el estudio por imágenes. Opcionalmente se solicitará citología de orina, obtenida por micción espontánea (3 muestras) y/u otro marcador, y se efectuará una cistoscopia. Alternativamente, si las imágenes fueran sospechosas de la existencia de una neoplasia vesical, se podrá efectuar la RTU (Resección transuretral) de la misma en forma simultánea con la endoscopia. Ante la presunción de un cáncer de vejiga, si se sospecha la presencia de CIS (Carcinoma In Situ), se realizará RTU y/o biopsia de zonas sospechosas. Si es factible la RTU del tumor, ésta se realizará sin omitir la palpación bimanual. La RTU del tumor debe ser completa o de máxima citorreducción, fraccionada y con biopsia de otras zonas sospechosas. En todos los casos en que se realizó la RTU, si la citología previa hubiera sido positiva de alto grado, se agregarán biopsias múltiples de la mucosa vesical (Mapeo). Terminada la RTU, opcionalmente podrá realizarse quimioterapia endovesical postoperatoria inmediata. excepcionalmente, si la RTU no fuera factible por razones técnicas, luego de efectuar biopsias múltiples de la neoplasia, se optará por la cirugía abierta.

El resultado de la anatomía patológica informará si se trata de un carcinoma urotelial no músculo invasivo o músculo invasivo del detrusor vesical o de un tumor no urotelial, continuando en consecuencia con los estudios de estadificación de la enfermedad que correspondan.

❖ **ESTADIFICACIÓN**

❖ **TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NO INVASIVOS DEL MÚSCULO DETRUSOR Ta-T1.**

❖ **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

## Ta

Si se trata de un carcinoma urotelial no músculo invasivo [Ta-T1], en el Ta, con corion presente no invadido, no es imprescindible la presencia de músculo propio para confirmar el estadio. Si el corion estuviera ausente en la anatomía patológica, deberá efectuarse una nueva RTU (RE-RTU).

Grupos de riesgo		Se recomienda
Riesgo bajo:	Ta bajo grado	
	No multiple	Control
	< de 3 cm	
Riesgo Intermedio	Recurrente	
	Multiple	Quimio o BCG
	> de 3 cm	endovesical
Riesgo Alto	Alto grado	
	CIS	Re-RTU
	T1 Cualquier grado	

Si el músculo presente no está invadido y cualquiera sea el grado histológico, siendo de riesgo alto, aun así, es fuertemente recomendable efectuar una nueva resección (RE-RTU), debido al elevado porcentaje de sub-estadificación en la primera resección (33 a 53%).

Luego de realizada la Re-RTU, existen tres posibilidades:

- Ausencia de tumor, confirmando una resección completa y previo estudio por imágenes, realizará tratamiento con inmunoterapia (BCG) endovesical.
- Persistencia del tumor, revelando una resección incompleta y previo estudio por imágenes, realizará tratamiento, evaluando según el caso realizar inmunoterapia (BCG) endovesical o indicar una cistectomía radical.
- Progresión, con presencia de músculo propio invadido, T2-T3-T4.

### ❖ CANCER DE VEJIGA MUSCULO INVASOR

#### ❖ Rol de la Quimioterapia

El paciente debe ser adecuadamente estadificado con el fin de definir la extensión de la enfermedad y proceder así a evaluar en función de la misma las opciones de tratamiento. Se realizan: cistoscopia, TAC tórax abdomen y pelvis

(eventualmente RMN si existe disfunción renal), y centellograma óseo (en pacientes con síntomas o FAL elevada).

El rol del PET-TC en esta enfermedad es limitado, podría ser de utilidad en pacientes seleccionados para evaluar ganglios linfáticos locorreionales y posibles metástasis a distancia.

La quimioterapia sistémica tiene un rol en la enfermedad músculo invasora y en la enfermedad metastásica o recurrente.

Se enfatiza la necesidad de la realización de una resección transuretral en lo posible máxima (**RTU**), siendo este acto inicial, no solo de valor diagnóstico sino terapéutico, en el caso particular de la enfermedad infiltrante. Frente a este último diagnóstico, se plantean **diferentes modalidades terapéuticas**, entre las que se incluyen, la cistectomía radical (con menor frecuencia la parcial) con eventual adyuvancia posterior, neoadyuvancia seguida de cirugía radical, o bien el tratamiento trimodal con el objetivo de preservar la vejiga.

➤ **Quimioterapia Neoadyuvante:**

La terapia neoadyuvante en cáncer de vejiga T2- T3 y T4a, sin compromiso nodal, ha demostrado beneficio en sobrevida, particularmente en pacientes con enfermedad T3 –T4 y disminuye el porcentaje de enfermedad residual. Está demostrado que el downstaging producido por la quimioterapia no incrementa la morbi-mortalidad quirúrgica.

Con respecto a que combinación elegir, hay diferentes esquemas de quimioterapia conocidos habiendo todos dado resultados positivos. Puede elegirse **MVAC** [1] (metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino), **MVAC acelerado** [2] dosis altas con soporte con GCSF, **CMV** [3] (cisplatino, metotrexato y vinblastina) o bien **PCG** [4] (paclitaxel, cisplatino y gemcitabine). Un meta análisis demostró beneficio de la neoadyuvancia [5] en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad ( en un 5% y 9% respectivamente). Tiene por sobre la adyuvancia post cistectomía, la ventaja de encontrar a un paciente con mejor PS, y no imprimirle demoras al tratamiento, dado que entre la quimioterapia y la cirugía puede mantenerse un buen “timing”. No substituye a la cirugía radical, ni aun en pacientes con pT0 en control post quimioterapia. Brinda por el contrario un paciente con la probabilidad de llegar a la misma con una menor carga tumoral y un mejor pronóstico de sobrevida.

En pacientes inelegibles para recibir quimioterapia con cisplatino (hipoacusia, neuropatía, PS inadecuado o insuficiencia renal o cardíaca), se desaconseja realizar neoadyuvancia. Para pacientes con función renal *borderline* puede considerarse dosis reducida de cisplatino.

En el Instituto Roffo, utilizamos la combinación **GC** (gemcitabine y cisplatino), que en la enfermedad avanzada ha resultado ser equivalente al **MVAC**.

## ➤ **Quimioterapia adyuvante**

Ha sido controvertido el impacto de la quimioterapia adyuvante post cistectomía [6] [7] [8]. Es claro que pacientes con pT2N0M0 no tienen indicación de la misma.

Sin embargo, y pese a que la evidencia para la adyuvancia no tiene el peso que sí tiene la neoadyuvancia, la terapia adyuvante puede prolongar el tiempo a la recaída, por lo cual estaría indicada en aquellos pacientes que no recibieron neoadyuvancia y tienen **factores de riesgo para recidiva**:

- pT2 con márgenes positivos o invasión vásculo- linfática
- pT3 –T4 y/o
- pN+
- alto grado histológico

Los pacientes con N+ son los que mayor beneficio tuvieron en sobrevida libre de enfermedad.

Cuatro ciclos de quimioterapia (GC, MVAC, o MVAC acelerado) deberían recomendarse a estos pacientes. Nuevamente PCG sólo se consideraría en pacientes jóvenes y sin comorbilidades. [9][10][11][12]

En pacientes con márgenes positivos, deberían ser discutidos en un entorno multidisciplinario con radioterapeutas y urólogos con el fin de definir el mejor tratamiento posible

## **Algunas aclaraciones**

- **Si bien el carboplatino es una droga que integra el arsenal terapéutico de esta patología, tiene su indicación frente a deterioro funcional renal, no substituye al cisplatino en la quimioterapia perioperatoria ni en la postoperatoria. Se aguardan resultados de protocolos de investigación basados en inmunoterapia para pacientes inelegibles para cisplatino.**
- **En la experiencia de nuestro centro, preferimos, siempre que esté indicado, realizar quimioterapia neoadyuvante (y no adyuvante) dado que, si los pacientes tienen complicaciones post quirúrgicas, se prolonga el tiempo hasta lograr que éste se encuentre en condiciones óptimas para comenzar la adyuvancia, perdiéndose así el beneficio de la misma.**
- **En cuanto a radioterapia adyuvante: si bien no hay datos concluyentes, es razonable considerarla en pacientes con márgenes y/o ganglios positivos dado el elevado porcentaje de recaída local. En pacientes que no recibieron neoadyuvancia**

**puede realizarse RT posterior a los dos primeros ciclos de adyuvancia y completar luego dos ciclos más de quimioterapia.**

➤ **Tratamiento Trimodal (TTM): Preservación Vesical**

El plan de conservación de órganos se aplica sólo a pacientes seleccionados con fines curativos. El mismo incluye: **RTU máxima seguida de quimioterapia y radioterapia (RT)**. [13]

- La quimioterapia combinada con RT ha sido formalmente evaluada en trabajos prospectivos randomizados;
- otros esquemas de conservación que utilizan quimioterapia sola o RT sola u observación luego de RTU máxima, son considerados investigacionales y a veces utilizados en pacientes que no aceptan o con contraindicaciones para cistectomía, pero no ya con fines curativos cual es el objetivo del tratamiento trimodal

Los **criterios de selección** de pacientes candidatos a conservación de órgano con fines curativos son

- Lesión solitaria <5cm
- RTU completa
- pT2-3
- ausencia de carcinoma in situ
- ausencia de uronefrosis
- ausencia de metástasis en ganglios pelvianos

El **TTM** se inicia con una RTU completa, habiendo sido demostrado que el logro de la misma constituye un factor pronóstico favorable para preservación del órgano y sobrevida. La **inducción** consiste en RT externa - 40 Gy- concurrente con dos dosis de cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> en semana 1 y 4 (es decir d1 y 22). Finalizada esta fase el paciente es evaluado endoscópicamente (3 semanas post radioterapia ) y según esta evaluación se definirá si el paciente es candidato a preservación vesical o debe procederse a cirugía de rescate:

- Si hay enfermedad residual, se indicara la cistectomía radical.
- Si no hay evidencia de enfermedad y la citología y biopsia fueran negativas (pT0) se procede a la **consolidación** con RT (20Gy) + una dosis adicional de cisplatino.

En el caso de haber completado 60 a 66 Gy sin tener evaluación cistoscópica intermedia, entonces se debe realizar ésta a los 2-3 meses de haber finalizado RT.

Regímenes alternativos radiosensibilizantes utilizados en preservación de órgano son: cisplatino y 5-FU; cisplatino y paclitaxel; y en pacientes no candidatos a cisplatino: 5-FU y mitomicina C [14].

La neoadyuvancia al TTM con CMV no ha demostrado beneficio en sobrevida, con lo cual se prioriza en ingreso temprano en el tratamiento combinado. [15] Como síntesis [16] [17]

- Más de 80% de los pacientes con larga sobrevida mantienen un vejiga intacta
- Baja incidencia de toxicidades G3 (5.7% genitourinario/1.9% gastrointestinal)
- Complicaciones potenciales a largo plazo: incontinencia urinaria, urgencia miccional, polaquiuria, síntomas gastrointestinales y disfunción eréctil.
- No obstante, la calidad de vida y las funciones vesical y sexual son significativamente mejores en los pacientes sometidos al TTM en aquellos sometidos a cistectomía radical...
- Necesidad de cistectomía de rescate por complicaciones baja (2%)

#### ❖ **SEGUIMIENTO**

Es fundamental el seguimiento endoscópico en los pacientes con preservación vesical, habida cuenta de que algunos pueden recaer localmente, y hacerlo como enfermedad superficial la cual será manejada endoscópicamente. Se recomienda

- Cistoscopia a intervalos de: 3 meses (1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> año), 6 meses (3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> año), anual hasta el 5to año.
- TAC de tórax y abdomen y pelvis; laboratorio y citología urinaria a intervalos de: 3 a 6 meses (por dos años), anual hasta el 5to año.
- Pieleografía anual por alto riesgo de tumores primarios del tracto urinario alto en estos pacientes

#### ➤ **Enfermedad Avanzada**

##### **I) Enfermedad avanzada locorregional (T4b y/o N+)**

Para pacientes con enfermedad T4b N0, recomendamos 2 a 3 ciclos de quimioterapia (GC) con valoración por imágenes y cistoscopia.

Luego de este tratamiento primario, se puede consolidar la respuesta con RT y/o quimioterapia.

En general, cT4b se considera enfermedad irresecable.

En caso de N+ por imágenes, considerar biopsia para documentar el estado nodal. Se iniciaría el tratamiento con quimioterapia y reevaluación por imágenes. Si no hay enfermedad residual, las opciones serían radioterapia o se puede considerar aún la cistectomía. Si se detecta persistencia, entonces se pasa a tratamiento sistémico definitivo.

## II) M1 o recurrente

Cerca del 50% de los pacientes recaen después de la cistectomía dependiendo del estadio patológico y del status nodal. Las recurrencias locales son entre el 10-30% de las recaídas, mientras la enfermedad metastásica a distancia es más frecuente.

Los regímenes recomendados en enfermedad avanzada dependen principalmente de la presencia o ausencia de comorbilidades médicas

- insuficiencia cardíaca
- disfunción renal.

Los pacientes de Buen Pronóstico son los más beneficiados en términos de sobrevida con el tratamiento sistémico, a saber

- Buen PS
- Ausencia de enfermedad visceral (hígado, pulmón) u ósea
- FAL y LDH normal.

Quienes no entran dentro de este grupo, en general muestran escasa tolerancia a los esquemas de quimioterapia combinada y bajas tasas de remisiones completas.

Los principales esquemas útiles para el manejo del cáncer de vejiga avanzado ya han sido mencionados en el apartado de quimioterapia neoadyuvante, cisplatino, gemcitabine y taxanos. La combinación de dos o tres de estos agentes, aportan beneficio clínico. La combinación más utilizada es **GC** (con menor toxicidad que el esquema **MVAC**)[18][19]. En algunos estudios se plantea la utilización de **MVAC dosis densas** más toxico pero igualmente útil que GC[20].

En pacientes **inelegibles para tratamiento con cisplatino** (hipoacusia, neuropatía periférica, insuficiencia renal o cardíaca), con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, la única opción válida que teníamos hasta el momento era Carboplatino (AUC5), aunque con menor tasa de respuesta. Recientemente, para estos pacientes, contamos además con la posibilidad de nuevos tratamientos; hablamos de inmunoterapia; lo cual desarrollaremos luego, pero mencionamos en este tópico de primera línea, ya que se podría considerar Pembrolizumab [21] y más recientemente Atezolizumab (IMvigor210-fase II).

La indicación aprobada de inmunoterapia en primera línea comprendería:

✓ **pacientes cisplatino-inelegibles**

Al momento de edición de estas pautas este punto se encuentra sujeto a revisión ya que la FDA emitió una alerta con la cual esta indicación seguiría vigente pero con la salvedad de que se aplicaría a pacientes cuyo tumor exprese PD-L1( ya que en caso contrario los pacientes tendrían mayor beneficio en sobrevida con quimioterapia ( carboplatino / gemcitabine) ;

Cabe aclarar que no disponemos aún de plataforma para testeo de PD-L1 en vejiga. Cuando esté disponible, deberíamos solicitárselo a todos los pacientes inelegibles para cisplatino para optar por la estrategia adecuada (Inmunoterapia – en monoterapia- vs quimioterapia a base de carboplatino).

Por el momento, en el Instituto, en primera línea en cisplatino inelegibles, hasta que se resuelva este conflicto, indicamos quimioterapia a base de carboplatino . Sugerimos que, si un paciente inició primera línea con inmunoterapia y está en respuesta, mantenga dicho tratamiento (probable PD-L1 + sin poder documentarlo)

- ✓ **pacientes inelegibles para platino (sea cis o carboplatino), es decir, inelegibles para quimioterapia**, independientemente de la expresión de PD-L1, ó
- ✓ para aquellos que progresaron dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

Los taxanos son activos tanto en primera línea como en líneas subsecuentes [22]. El agregado de taxanos como tercera droga en 1ra línea de tratamiento, resultó en más elevado porcentaje de respuesta, sin aumentar la sobrevida libre de progresión y con mayor incidencia de neutropenia febril. Por dichos motivos, en nuestra institución optamos por la combinación de platino y gemcitabine en primera línea, y utilizamos los taxanos en líneas ulteriores.

La cirugía y RT pueden ser planteadas en aquellos pacientes que muestren respuesta parcial, aquellos con un solo sitio de enfermedad residual resecable post tratamiento sistémico. En estos casos, si la enfermedad es completamente resecada, dos ciclos adicionales de quimioterapia serían recomendados, dependiendo de la tolerancia del paciente.

✓ **Líneas subsecuentes**

La quimioterapia basada en cisplatino como primera línea otorga una sobrevida global de 9 a 15 meses. Pero en pacientes que recaen después de la misma, la sobrevida media se reduce a 5 a 7 meses.

La **segunda línea** (o líneas subsecuentes) no es estándar, pero las opciones válidas con que contábamos hasta el momento se limitaban a distintos agentes de quimioterapia (según el esquema utilizado en 1ra línea): Docetaxel, paclitaxel,



gemcitabine, carboplatino, cisplatino ( si pasaron más de 12 meses de primera línea basada en platino y el paciente continúa siendo elegible) , pemetrexed, metotrexato, ifosfamida, vinblastina y Vinflunina ( 320 mg/m<sup>2</sup> IV c/ 21 días y 280 mg/m<sup>2</sup> para pacientes con RT pélvica previa o PS>1. Actualmente, a estas opciones de quimioterapia , se suma la **inmunoterapia( Pembrolizumab , Atezolizumab y Nivolumab )** , que cambió el enfoque y la expectativa en pacientes progresados a cisplatino.; por lo que amerita mención especial.

La **inmunoterapia**, adquirió recientemente un lugar estratégico en esta patología. Se trata de anticuerpos monoclonales conocidos como inhibidores de puntos de control (*checkpoint*) que impiden que una proteína llamada PD-L1, que se encuentra en algunas células tumorales, se una a otra proteína, PD-1 en las células inmunitarias. La unión de estas proteínas de “punto de control” suprime la respuesta inmunitaria, al desencadenar la muerte celular programada. Al bloquear esta interacción, permiten que las células inmunitarias ataquen a las células tumorales.

Actualmente contamos con inhibidores de PD-L1 (atezolizumab); e inhibidores de PD1: nivolumab y pembrolizumab. Todos ellos han sido aprobados para carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico progresados durante o luego de la terapia con platino o dentro de los 12 meses de neoadyuvancia o adyuvancia; independientemente de la expresión de PD-L1.

**Pembrolizumab** es, entre ellos, el que tiene mayor nivel de evidencia en todas las indicaciones mencionadas [23]. Utilizado en 2da Línea, demostró, en el estudio Fase III que lo llevó a la aprobación (KEYNOTE 045), un aumento en la SG media de 10.3 vs 7.4 meses, sin diferencia estadísticamente significativa en SLP: En cuanto a su utilización en 1ra Línea logró una tasa de respuesta de 27% con 6% de respuestas completas ( Fase II , KEYNOTE-052)

El **Atezolizumab** fue aprobado basado en un estudio Fase III (IMvigor211) [24] que comparó Atezolizumab con quimioterapia, donde no se logró significativa diferencia en SG media ( 11.1 vs 10.6 meses); pero si presentó más favorable perfil de toxicidad y fue asociado con más prolongada duración de respuesta que la quimioterapia ( 21.7 vs 7.4 meses)

Respecto al **Nivolumab**, fue aprobado en pacientes progresados a al menos una línea de quimioterapia basada en platino, con los resultados de un estudio Fase II ( CheckMate 275) que demostró una respuesta objetiva de 19.6% ( RP 17% y RC 2%) y una mediana de duración de respuesta de 10.3 meses.

La incorporación de la inmunoterapia implica un gran avance en esta patología, donde la evidencia de drogas útiles es escasa y donde abundan ( dado el grupo etario de presentación) pacientes con comorbilidades que los hacen inaceptables para quimioterapia .

✓ **Quimioterapia en histologías no uroteliales:**

La experiencia con quimioterapia en pacientes con carcinoma no urotelial (adenocarcinomas, tumores escamosos, células pequeñas) es limitada. Los regímenes utilizados para histología urotelial tienen limitada eficacia en pacientes con carcinoma no uroteliales. Estos casos serían tratados de acuerdo con su histología. Se prioriza en ellos la cirugía del tumor primario de ser posible, y la elección de drogas en la enfermedad metastásica dependería de la estirpe histológica.

Los pacientes con metástasis óseas serán candidatos a tratamientos antiresortivos con bifosfonatos.

- **Histología mixta**

El carcinoma urotelial asociado con escamoso, con adenocarcinoma, o con las variantes micropapilar, en nidos, plasmocitoide o sarcomatoide, debe ser identificado por su potencial de tener una historia natural más agresiva. Cistectomía. La radioterapia (RT) o la quimioterapia (QT) no se recomiendan.

- **Escamoso puro**

Cistectomía. La RT u otros agentes comúnmente usados con los carcinomas escamosos de otros sitios, como el 5-FU, taxanos, methotrexate, etc., no se recomienda.

- **Adenocarcinoma**

Cistectomía radical o parcial.

La QT convencional para carcinoma urotelial no es efectiva y no se recomienda. Sin embargo, el uso de QT o RT puede ser individualizado y ser de beneficio potencial para pacientes seleccionados. Deben considerarse protocolos de investigación clínica.

- **Componentes de células pequeñas o neuroendócrinos**

QT neoadyuvante usando regímenes para células pequeñas y tratamiento local (cistectomía o radioterapia). La QT adyuvante posterior a cirugía o RT es una opción poco recomendable. QT primaria con regímenes para cáncer de pulmón de células pequeñas.

- **Carcinoma de uraco**

Requiere la resección completa del uraco, del ombligo, peritoneo y cúpula vesical o cistectomía radical, y linfadenectomía. La QT convencional para carcinoma urotelial no es efectiva y no se recomienda. Sin embargo, el uso de QT o RT puede ser individualizado y ser de beneficio potencial para pacientes seleccionados.

- **Sarcoma primario de vejiga**

Tratamiento similar al de los sarcomas de partes blandas.

## **Bibliografia**

- 1.- NEJM 349:859, 2003
- 2.- Cancer 118:3920,2012
- 3.- JCO 29:2171, 2011
- 4.- JCO 28: abstr4518, 2010
- 5.- JCO 31 abstr.4544, 2013/ Eur Urol 2005; 48: 202-205
- 6.- J.Urol 145:459, 1991
- 7.- J.Urol 155:495, 1996
- 8.- JCO 26 Abstr 5023, 2008
- 9.- Clin.Ca.Res 16:4461, 2010
- 10.- J.Urol. 174:103, 2005
- 11.- JCO 23:6533, 2005
- 12.- BJUI 108:687, 2011
- 13.-Eur.Urol. 61:705, 2012
- 14.-NEJM 366:1477, 2012
- 15.-JCO 16:3576, 1998
- 16.-JCO 20:3061, 2002
- 17.-JCO27:4055, 2009
- 18.- JCO 18:3068, 2000
- 19.- 23: 4062, 2005
- 20.- Eur.J.Ca 45:50, 2005
- 21.- Lancet Oncol 2017 ; 18:1483-1492
- 22.- JCO 30:1107, 2012
- 23- Lancet Oncol 2017; 18: 212-220
- 24.- LAncet 2017