

Serie

Tratamiento del Cáncer de Vejiga

Terapia Intravesical para el Tratamiento del Cáncer de Vejiga sin Invasión Muscular

The Journal of Urology
197(5):1189-1199, May 2017

Comentario crítico
Dr. Víctor Gabriel Chernobilsky



Terapia Intravesical para el Tratamiento del Cáncer de Vejiga sin Invasión Muscular

En el cáncer de vejiga sin invasión muscular, la terapia adyuvante se asocia con menor riesgo de recurrencia. El tratamiento con bacilo de Calmette-Guérin se relaciona con menos riesgo de progresión respecto de la cirugía, pero con riesgo más alto de efectos adversos en comparación con otros agentes.

Introducción

El cáncer de vejiga es uno de los tumores más frecuentes en hombres y mujeres; aproximadamente el 75% de los cánceres de vejiga de diagnóstico reciente no presenta invasión del músculo liso (cánceres de vejiga sin invasión muscular [CVsIM]) y se asocia con una supervivencia a los 5 años superior al 88%. Sin embargo, aproximadamente el 70% de estos tumores recidiva luego del tratamiento inicial y tiene un 10% a 20% de posibilidades de progresar con invasión del músculo liso, en cuyo caso el pronóstico es más desfavorable (supervivencia a los 5 años del 63% a solo 15%).

La resección transuretral del tumor vesical (RTUTV) representa la terapia de elección para los CVsIM; en general, la cirugía se combina con terapias intravesicales adyuvantes, con anti-neoplásicos o inmunomoduladores. Aunque este tratamiento puede reducir el riesgo de recurrencia y progresión, suele acompañarse de efectos adversos locales y sistémicos. Debido a que no existen recomendaciones unánimes en relación con la indicación de terapia adyuvante, la presente revisión sistemática con metanálisis tuvo por objetivo definir los beneficios y los riesgos del tratamiento intravesical adyuvante respecto de la RTUTV.

Materiales y métodos

Los artículos publicados hasta 2016 se identificaron mediante una búsqueda en Ovid, Medline y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Se evaluaron trabajos realizados con adultos con CVsIM, tratados con RTUTV y terapia intravesical con agentes aprobados por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento del cáncer vesical: bacilo de Calmette-Guérin (BCG), mitomicina C (MMC), gemcitabina, tio-tepa, valrubicina, doxorubicina, epirubicina, interferón (IFN), apaziquona o paclitaxel. Se incluyeron estudios aleatorizados o casi aleatorizados que compararon la evolución de los pacientes sometidos a cirugía más terapia adyuvante, respecto de la intervención quirúrgica únicamente, que contrastaron distintos agentes para la terapia adyuvante y que analizaron diferentes esquemas de terapia adyuvante. Los criterios de valoración consistieron en la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad específica por cáncer de vejiga, la progresión a cáncer vesical invasivo, el cáncer de vejiga recurrente y los efectos adversos locales y sistémicos. Se tuvieron en cuenta las poblaciones analizadas, las características de los tumores, el ámbito, las intervenciones, la duración del seguimiento y los resultados. Se definió el riesgo de sesgo (bajo, intermedio o alto) y se valoró la fortaleza de la evidencia (alta, moderada, baja o insuficiente). Para cada variable de valoración se efectuó metanálisis de riesgos relativos (RR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), con modelos de efectos aleatorios de DerSimonian-

Laird. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 ; cuando el valor de I^2 fue superior al 20%, el meta-análisis se repitió con métodos de perfiles y probabilidades. Los trabajos se clasificaron según el esquema de instilación (terapia simple o terapia múltiple solo de inducción o de inducción más mantenimiento). Se realizaron análisis de sensibilidad y por subgrupos en función de diversas características de los pacientes, el tratamiento y los estudios.

Resultados

Se identificaron 4245 artículos, y 144 estudios en 169 publicaciones fueron aptos para la revisión. Once estudios tuvieron riesgo alto de sesgo, 4 presentaron riesgo bajo de sesgo y el resto tuvo riesgo intermedio.

Terapia intravesical respecto de RTUTV

En 39 ensayos se evaluaron los efectos de la terapia adyuvante intravesical más cirugía respecto de la cirugía sola. Los estudios incluyeron entre 24 y 553 pacientes que fueron seguidos de 9 meses a 10.7 años. Siete ensayos evaluaron el tratamiento en cánceres iniciales, en tanto que en 11 se estudiaron cánceres recurrentes.

La terapia adyuvante con BCG se asoció con la reducción del riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga (RR: 0.56; IC 95%: 0.43 a 0.71; $I^2 = 0\%$) y de progresión (RR: 0.39; IC 95%: 0.24 a 0.64; $I^2 = 40\%$) respecto de la RTUTV (tabla 1). En todos los estudios que evaluaron los índices de recurrencia se utilizaron esquemas de terapia de mantenimiento. Al analizar el riesgo de progresión (con la exclusión de un estudio que solo analizó cánceres recurrentes tratados con esquemas de inducción), la heterogeneidad se eliminó, pero el RR fue similar, de 0.27 (IC 95%: 0.15 a 0.48; $I^2 = 0\%$). En un estudio, la terapia de inducción con BCG se asoció con la disminución no significativa del riesgo de mortalidad por cáncer de vejiga (RR: 0.62; IC 95%: 0.32 a 1.19).

El tratamiento con MMC se asoció con la reducción del riesgo de recurrencia respecto de la cirugía (RR: 0.68; IC 95%: 0.55 a 0.83; $I^2 = 74\%$). Al considerar el esquema de terapia, la MMC fue eficaz como terapia de mantenimiento (RR: 0.71; IC 95%: 0.60 a 0.84; $I^2 = 6.8\%$) o como única terapia de instilación (RR: 0.45; IC 95%: 0.22 a 0.91; $I^2 = 79\%$). En un estudio no se observaron efectos francos del tratamiento con MMC sobre la mortalidad por cualquier causa o la mortalidad específica por cáncer vesical. Para la progresión del cáncer de vejiga, los resultados estuvieron a favor del tratamiento con MMC, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 0.65; IC 95%: 0.38 a 1.11; $I^2 = 0\%$).

El tratamiento con doxorubicina, epirubicina, IFN-alfa ($n = 4$) e IFN-gamma ($n = 1$) se asoció con la reducción del riesgo de

Tabla 1. Resumen de los resultados para la terapia intravesical respecto de la no indicación de terapia intravesical (sólo RTUTV)

| Terapia Intravesical | Mortalidad por cualquier causa | Mortalidad específica por cáncer de vejiga | Recurrencia de cáncer de vejiga | Progresión del cáncer de vejiga |
|----------------------|--|---|--|--|
| BBG | Ningún ensayo | 1 ensayo, RR 0.62, IC 95%: 0.32 a 1.19 | 3 ensayos, RR 0.56, IC 95%: 0.43 a 0.71, $I^2=0\%$ | 4 ensayos RR 0.39, IC 95%: 0.24 a 0.64, $I^2=40\%$ |
| MMC | 1 ensayo, HR 1.17, IC 95%: 0.89 a 1.53 | 1 ensayo, HR 0.71, IC 95%: 0.34 a 1.46 | 11 ensayos, RR 0.68, IC 95%: 0.55 a 0.83, $I^2=74\%$ | 7 ensayos, RR 0.65, IC 95%: 0.38 to 1.11, $I^2=0\%$ |
| Doxorrubicina | 2 ensayos, RR 1.83, IC 95%: 0.78 a 4.28 y RR 0.93, IC 95%: 73 a 1.18 | 2 ensayos, RR 2.35, IC 95%: 0.25 a 21.6 y RR 0.97, IC 95%: 0.54 a 1.76 | 10 ensayos, RR 0.80, IC 95%: 0.72 a 0.88, $I^2=46\%$ | 5 ensayos, RR 1.03, IC 95%: 0.72 a 1.46, $I^2=0.0\%$ |
| Epirubicina | Ningún ensayo | Ningún ensayo | 9 ensayos, RR 0.63, IC 95%: 0.53 a 0.75, $I^2=64\%$ | 8 ensayos, RR 0.79, IC 95%: 0.48 a 1.30, $I^2=27\%$ |
| Gemcitabina | 1 ensayo, RR 0.50, IC 95%: 0.13 a 2.00 | 1 ensayo, RR 1.00, IC 95%: 0.06 a 15.8 | 1 ensayo, RR 0.98, IC 95%: 0.70 a 1.36 | 1 ensayo, RR 3.00, IC 95%: 0.32 a 28.4 |
| Interferón alfa | 1 ensayo, RR 1.00, IC 95%: 0.15 a 6.75 | 1 ensayo, RR 1.00, IC 95%: 0.15 a 6.75 | 3 ensayos, RR 0.75, IC 95%: 0.53 a 1.06, $I^2=50\%$ | 2 ensayos, RR 0.33, IC 95%: 0.14 a 0.76, $I^2=0\%$ |
| Tiotepa | 1 ensayo, HR 0.99, IC 95%: 0.56 a 1.82 | 1 ensayo HR 1.61, IC 95%: 0.59 a 4.30 (esquema de múltiples instilaciones) y HR 1.73, IC 95%: 0.65 a 4.63 (dosis única) | 5 ensayos, RR 0.78, IC 95%: 0.58 a 1.06, $I^2=69\%$ | 1 ensayo, RR 0.92, IC 95%: 0.13 a 6.36 |

BCG, bacilo de Calmette Guérin; IC, intervalo de confianza, RR, riesgo relativo; HR, *Hazard Ratio*; RTUTV, resección transuretral del tumor vesical.

recurrencia respecto de la cirugía sola (RR global: 0.63 a 0.80); la terapia con IFN-alfa también redujo el riesgo de progresión (RR: 0.33; IC 95%: 0.14 a 0.76; $I^2=0\%$). Los esquemas y las dosis fueron muy variables.

El tratamiento con tiotepa se asoció con la reducción no significativa del riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga, respecto de la RTUTV (RR: 0.78; IC 95%: 0.58 a 1.06; $I^2=69\%$). En cambio, no se observaron diferencias en el riesgo de progresión o mortalidad. Un estudio no refirió diferencias entre la instilación de gemcitabina o placebo, para ningún criterio de valoración. En ningún ensayo se evaluaron los efectos de la apaziquona o el paclitaxel. Los hallazgos fueron similares en los análisis de sensibilidad y en aquellos que tuvieron en cuenta el riesgo de sesgo, el año de publicación o el riesgo del CVsIM.

Comparación entre los distintos agentes para terapia intravesical

En 55 estudios se compararon los efectos de distintos agentes; en la mayoría de los casos se contrastó la terapia con BCG respecto de otros fármacos. Los estudios incluyeron entre 41 y 957 pacientes, en tanto que la duración del seguimiento fue de 15 meses a 9 años. En 34 estudios se analizaron tumores primarios y en 29, tumores recurrentes.

No se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con BCG y MMC en el riesgo de recurrencia (RR: 0.95; IC 95%: 0.81 a 1.11; $I^2=67\%$; figura 1). La administración de BCG se asoció con menor riesgo de recurrencia en el subgrupo de estudios que evaluó los esquemas de terapia de mantenimiento (RR: 0.79; IC 95%: 0.71 a 0.87; $I^2=0\%$). No se observaron diferencias en el riesgo de progresión, de mortalidad por cualquier causa o de mortalidad por cáncer de vejiga. No se comprobaron diferencias entre el uso exclusivo de BCG, respecto de la terapia secuencial con BCG y MMC, para ninguna variable de valoración, en los pacientes con CVsIM de mayor riesgo. Se encontró heterogeneidad importante para las estimaciones generales de recurrencia, en tanto que los esquemas de terapia secuencial difirieron considerablemente. En 2 estudios, el uso exclusivo de BCG se asoció con riesgo más alto de recurrencia de cáncer de vejiga respecto de la terapia secuencial (terapia de inducción con MMC seguida de BCG, o MMC y BCG administrados en días consecutivos).

El tratamiento con BCG se asoció con menor riesgo de recurrencia respecto de la terapia con doxorrubicina (RR: 0.31;

IC 95%: 0.16 a 0.61 y RR: 0.75; IC 95%: 0.64 a 0.88), epirrubicina (RR: 0.54; IC 95%: 0.40 a 0.74; $I^2=76\%$), IFN-alfa-2a (RR: 0.57; IC 95%: 0.39 a 0.82), BCG más IFN-alfa 2b (RR 0.42; IC 95%: 0.30 a 0.59) y tiotepa (RR: 0.38; IC 95%: 0.19 a 0.76, y RR: 0.04; IC 95%: 0.0 a 0.63). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de progresión o mortalidad, pero las estimaciones no fueron precisas.

No se registraron diferencias significativas en el riesgo de recurrencia en el tratamiento con MMC respecto de la doxorrubicina (RR: 1.0; IC 95%: 0.82 a 1.22; $I^2=44\%$). El tratamiento con MMC redujo el riesgo de progresión de manera no significativa (RR: 0.63; IC 95%: 0.37 a 1.08; $I^2=20\%$). La doxorrubicina se asoció con mayor riesgo de recurrencia, respecto de la epirrubicina (RR: 1.56; IC 95%: 1.08 a 2.22; $I^2=0\%$).

Efectos de las características de los pacientes y de los tumores en las estimaciones de eficacia

En 25 estudios no se observaron diferencias francas en la eficacia de las terapias intravesicales entre los subgrupos definidos en función del estadio tumoral, el grado, el tamaño, la multiplicidad, el estado de recurrencia o la ploidía del ADN. En un estudio no se hallaron diferencias en la eficacia entre los sujetos de 65 años o menos y los pacientes de más de 65 años, en tanto que, en otro trabajo, el tratamiento con BCG fue más eficaz que la epirrubicina, de manera independiente de la edad.

En una investigación, para el cáncer recurrente o progresivo luego del tratamiento con BCG, la terapia de mantenimiento con gemcitabina se asoció con menor riesgo de recurrencia respecto de la repetición del tratamiento con BCG (RR: 0.60; IC 95%: 0.44 a 0.82). En otro estudio, la terapia de mantenimiento con MMC se correlacionó con menor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad respecto del tratamiento con gemcitabina.

Efectos adversos

En comparación con la cirugía como única modalidad de tratamiento, el uso de BCG se asoció con mayor riesgo de cistitis granulomatosa o de síntomas del tracto urinario inferior (disuria, urgencia y frecuencia miccional), hematuria macroscópica y fiebre. Respecto del uso de MMC, la terapia con BCG se vinculó con mayor riesgo de efectos adversos locales, cistitis granulomatosa, disuria, hematuria, cualquier efecto adverso sistémico y fiebre.

Comentario crítico

Indicación de bacilo de Calmette-Guérin en el cáncer de vejiga

Dr. Víctor Gabriel Chernobilsky

Uro-oncólogo
Centro de Urología CDU,
Ciudad de Buenos Aires
Argentina

El cáncer de vejiga es uno de los más frecuentes, con alta mortalidad en la enfermedad metastásica. También, representa un alto costo para la salud pública, pues sus características principales incluyen la recurrencia y la progresión y, por lo tanto, requerirá de controles endoscópicos, imagenológicos e histocitológicos periódicos, así como de terapias prolongadas en el tiempo.

Entre los tratamientos farmacológicos, la indicación de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) cumple un papel fundamental en los tumores no invasivos del músculo.

No obstante, es importante clasificar correctamente a los pacientes con cáncer vesical sin invasión muscular para definir la conducta adecuada. Podemos dividir a los pacientes en tres grupos: en primer lugar, de riesgo bajo, es decir, tumores Ta de bajo grado o bajo potencial, únicos, no recidivados, menores de 3 cm y sin carcinoma *in situ* (CIS) asociado. En segundo lugar, de riesgo medio, aquellos que no califican como bajo o alto riesgo (un ejemplo es un tumor Ta de bajo grado, recidivado). Por último, en tercer lugar, de riesgo alto: tumores T1, de alto grado, CIS, múltiples y recidivados, mayores de 3 cm. Un subgrupo de aún más riesgo es el que, además, presenta divergencias o variantes histológicas, CIS en uretra prostática o invasión vasculolinfática.

El BCG tiene su indicación absoluta en el grupo de riesgo alto. El tratamiento con BCG luego de la resección transuretral de vejiga (RTUV) reduce la recurrencia y la progresión a estadios más graves. El tratamiento debe ser de inducción y mantenimiento por 3 años (nivel de evidencia 1). El fracaso del tratamiento con BCG supone un desafío, pues incrementa la posibilidad de enfermedad avanzada. En esta situación se puede optar por un segundo intento con BCG (inducción más mantenimiento), indicar quimioterapia endovesical con drogas

como la gemcitabina o una cistectomía radical precoz, opción que tiene el mayor grado de recomendación. Las opciones terapéuticas nuevas con los inhibidores PD1 y PD-L1 o la terapia génica con adenovirus portadores del gen de IFN, entre otras, se muestran como indicaciones promisorias en un futuro no muy lejano.

En los pacientes de riesgo medio, la indicación de BCG también desempeña una función. Sin embargo, el mantenimiento solo será por 12 meses. La quimioterapia con inducción y mantenimiento por un año es igualmente eficaz. Si bien el esquema aún no está claro, la mitomicina es la opción más utilizada (grado alto de recomendación).

En los pacientes de bajo riesgo, el BCG no tiene indicación alguna. La instilación posoperatoria única con mitomicina es lo recomendado; sin embargo, causa una serie de inconvenientes: supone que la lesión es un carcinoma urotelial de bajo grado o bajo potencial, sin tener histología que lo confirme; requiere la aprobación de una droga oncológica sin biopsia por los financiadores de salud; se debe tener certeza de no generar una perforación vesical y el posquirúrgico conllevará lavado vesical inmediato. Por estos motivos, es frecuente indicar solamente el control con cistoscopias a los 3 y 12 meses.

Al ser una bacteria viva atenuada, el BCG no está exento de complicaciones, que aparecen en menos del 5% de los casos y, en general, son síntomas locales que pueden ser tratados eficazmente. Las complicaciones sistémicas deben ser diagnosticadas en forma rápida y tratadas en consecuencia. En casos de hematuria macroscópica, cateterismo traumático o infección urinaria, la aplicación de BCG está contraindicada antes de los 15 días de realizada la RTUV.

Para minimizar las complicaciones se han planteado opciones como la reducción de la dosis, en especial en los tratamientos de un año, pero esto no se recomienda en las normas, por lo que debe ser evaluado con cautela. Igual cuidado debe tenerse con la estrategia de disminución del número de instilaciones en el mantenimiento, pues tampoco está recomendada.

En conclusión, la indicación correcta de terapia con BCG permitirá prevenir la recurrencia y la progresión de la enfermedad, prolongando la supervivencia y disminuyendo la necesidad de cistectomías.