

Tratamiento adyuvante del cáncer vesical: situación actual y perspectivas futuras

Á. PINTO MARÍN

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

RESUMEN

En el tratamiento sistémico perioperatorio del cáncer de vejiga músculo-invasivo, el tratamiento estándar es la administración de quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, la quimioterapia adyuvante, aunque carece de evidencia tan sólida para ser igualmente recomendada, puede considerarse como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes de mayor riesgo tras la cistectomía, como son los estadios pT3-pT4 y/o con afectación ganglionar. En caso de que nos planteemos tratamiento adyuvante en un caso concreto, debe basarse en un esquema de poli-quimioterapia basado en cisplatino. En el futuro cercano, los resultados de estudios en marcha explorando el papel de la inmunoterapia, así como el estudio de biomarcadores, pueden ayudarnos a seleccionar qué pacientes obtienen el mayor beneficio de un tratamiento sistémico adyuvante.

PALABRAS CLAVE: Adyuvancia. Cisplatino. Quimioterapia. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El concepto de adyuvancia, o tratamiento adyuvante, consiste en administrar una terapia tras un tratamiento radical de una enfermedad neoplásica, con el objeto de disminuir el riesgo de recaída, y eventualmente mejorar la supervivencia global de los pacientes. Esta estrategia tiene varias ventajas potenciales, como el administrar el tratamiento únicamente a aquellos casos con un alto riesgo, pues disponemos de un estadiaje patológico más

ABSTRACT

Neoadjuvant chemotherapy is the standard systemic perioperative treatment for muscle-invasive bladder cancer. Nevertheless, adjuvant chemotherapy, although lacking such a level of evidence, can be recommended in certain patients with higher risk of relapse after cystectomy, mainly those with a pT3-pT4 stage and/or with lymph node metastases. If we decide to deliver adjuvant chemotherapy, we should use a poly-chemotherapy schedule based in cisplatin. In the near future, the ongoing trials testing immunotherapy in this setting, as well as biomarker studies, may help us to select patients that derive the highest benefit from adjuvant systemic therapies.

KEY WORDS: Adjuvant. Cisplatin. Chemotherapy. Immunotherapy.

preciso después de una cirugía con intención radical; también es una ventaja, en contraposición con el tratamiento neoadyuvante, que no se retrasa el tratamiento radical con intención curativa. Sin embargo, por otro lado, la adyuvancia tiene entre sus desventajas que no disponemos de enfermedad medible que nos permita evaluar realmente la actividad del tratamiento administrado, o que un porcentaje de pacientes puede encontrarse en malas condiciones para recibir dicho tratamiento después de un tratamiento radical agresivo.

En el caso concreto del cáncer de vejiga, se estima que, tras una cirugía con intención radical, globalmente un 50% de casos tendrán una recaída de la enfermedad (1). Este porcentaje será mayor en los casos con enfermedad localmente avanzada (estadio pT3-pT4) o con afectación ganglionar, en los que el riesgo de recaída estaría en torno a un 65-70%. Por lo tanto, a lo largo de los años se han llevado a cabo multitud de estudios en el contexto de tratamiento adyuvante, encaminados a reducir el riesgo de recaída e impactar favorablemente sobre la supervivencia de los pacientes, especialmente en este subgrupo de alto riesgo (estadio pT3-4 y/o N+).

EVIDENCIA DISPONIBLE EN ADYUVANCIA DE CÁNCER VESICAL

Como veremos a continuación, la evidencia generada a través de ensayos clínicos en esta situación no ha logrado posicionar la adyuvancia como un claro estándar, debido a múltiples causas. Muchos de los estudios han analizado esquemas de tratamiento obsoletos, son de muy pequeño tamaño o han incluido población muy heterogénea. Un hecho común a varios de estos ensayos es que no se ha alcanzado el tamaño muestral inicialmente previsto, lo que ha llevado a un cierre precoz de los mismos, y por lo tanto a que sus resultados sean más difícilmente interpretables.

Uno de los primeros ensayos fue llevado a cabo por Skinner y cols. (2), y randomizó a pacientes T3-T4 o N+ a quimioterapia adyuvante *versus* observación. El tratamiento quimioterápico fue muy heterogéneo, aunque la mayoría de los pacientes se trataron según el esquema CISCA (cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina). Con aproximadamente 45 pacientes por brazo, se demostró un aumento de la supervivencia (4,3 años *vs.* 2,4 años, $p = 0,0062$), aunque no un aumento del porcentaje de pacientes vivos a los 3 años (66% *vs.* 50%, $p = 0,09$). El pequeño tamaño del estudio y sus deficiencias metodológicas hacen difícil extraer conclusiones.

Otro de los ensayos con un resultado positivo fue el publicado por Stockle y cols. (3). En este estudio la quimioterapia adyuvante empleada fue M-VAC/M-VEC (metotrexate, vinblastina, adriamicina/epirubicina, cisplatino). El reclutamiento se cerró precozmente, con apenas 25 pacientes por brazo, dado que se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la quimioterapia adyuvante en cuanto a supervivencia libre de enfermedad a 3 años (63% *vs.* 13%, $p = 0,002$). Los datos a 10 años continuaron siendo positivos para supervivencia libre de recaída (44% *vs.* 13%, $p = 0,002$), supervivencia tumor-específica (42% *vs.* 17%, $p = 0,007$), y con una tendencia a beneficio en supervivencia global (27% *vs.* 17%, $p = 0,07$). Este beneficio fue más evidente en los pacientes con afectación ganglionar; sin embargo, al igual que en el ensayo previo, el escaso número

de pacientes incluidos y los fallos metodológicos hacen que no se puedan obtener conclusiones definitivas.

Por otro lado, existen también estudios que no han demostrado este beneficio de la quimioterapia adyuvante, siendo entre estos los más importantes los publicados por Studer (4), que testó el tratamiento con cisplatino en monoterapia, y por Bono (5), que estudió la combinación CM (cisplatino-metotrexate).

Para intentar clarificar la situación, se llevó a cabo un metaanálisis que incluyó 6 estudios de adyuvancia con un total de 491 pacientes (6). Se demostró un incremento absoluto de un 12% en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (HR 0,68, $p = 0,004$), así como un beneficio absoluto de un 9% en supervivencia global a 3 años (HR 0,75, $p = 0,019$), a favor de la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, en las conclusiones del metaanálisis se insiste en que el número total de pacientes es escaso y los estudios incluidos son muy heterogéneos, con lo que no se pueden extraer conclusiones firmes y se recomienda la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

Posteriormente a la publicación de este metaanálisis, se comunicó en ASCO 2010 el resultado de un ensayo en adyuvancia con cisplatino-paclitaxel-gemcitabina, llevado a cabo por el SOGUG (7). A pesar del cierre prematuro del estudio por falta de reclutamiento, con un total de 142 pacientes, se demostró un beneficio a favor de la quimioterapia adyuvante en cuanto a supervivencia global a 5 años (60% *vs.* 31%, $p < 0,0009$), lo cual indica una posible utilidad de este tratamiento en este grupo de pacientes. Por otro lado, en 2012, un estudio italiano testó el tratamiento adyuvante con cisplatino-gemcitabina comparado con observación en un total de 194 pacientes; se observó que no hubo diferencias en supervivencia libre de recaída ni en supervivencia global entre los dos brazos del estudio, aunque el estudio se cerró precozmente por bajo reclutamiento, y no tuvo poder estadístico suficiente para detectar estas potenciales diferencias (8).

Uno de los mayores y más recientes esfuerzos llevados a cabo en este contexto es el estudio publicado en 2015 y liderado por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). En este ensayo fase III se comparó la administración de quimioterapia adyuvante (cisplatino-gemcitabina, MVAC o MVAC a altas dosis) frente a quimioterapia en el momento de la recaída. Nuevamente, el ensayo se cerró antes de lo previsto con un total de 284 pacientes incluidos (de un total de 660 pacientes previstos inicialmente). No se detectaron diferencias en supervivencia global, aunque se observó una mayor supervivencia libre de recaída en el brazo de quimioterapia adyuvante (3,11 *vs.* 0,99 años, HR 0,54, $p < 0,0001$) (9).

Con estos datos, se publicó una actualización del metaanálisis previamente publicado en 2005. Analizando un total de 945 pacientes procedentes de 9 ensayos, se observó un beneficio en supervivencia global (HR 0,77, $p = 0,049$) y en supervivencia libre de recaída (HR 0,66,

$p = 0,014$) a favor de la quimioterapia adyuvante, especialmente en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar (10). Además, en 2016 se publicó un gran estudio observacional en 5653 pacientes con cáncer de vejiga pT3-4 o N+, procedentes del National Cancer Database de Estados Unidos, que también parece demostrar un beneficio en supervivencia global a favor de la quimioterapia adyuvante (11).

Para resumir los datos presentados, a pesar de que se disponen de multitud de estudios analizando la eficacia de la quimioterapia adyuvante, falta un gran ensayo randomizado fase III completado y metodológicamente correcto que confirme el beneficio de esta estrategia. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis parecen indicar que los pacientes de mayor riesgo, como los pT3-4 y especialmente los N+, son los que potencialmente podrían beneficiarse más de una poliquimioterapia adyuvante basada en cisplatino. No se dispone de ningún dato de tratamiento con carboplatino en adyuvancia, por lo que su uso se desaconseja.

Por último, la mayoría de las guías clínicas son coincidentes en sus recomendaciones. Las guías de la European Society of Medical Oncology (ESMO), de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), del Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) y de la European Association of Urology (EAU) remarcan que, a falta de una evidencia definitiva que permita establecer el máximo grado de recomendación, puede plantearse la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo (pT3-4 y/o N+) que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante (12-15).

TRATAMIENTO ADYUVANTE: PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente, los grandes ensayos fase III randomizados que están explorando el escenario de adyuvancia se centran en evaluar el papel de la inmunoterapia. Un ejemplo es el ensayo IMvigor010 con atezolizumab (NCT02450331), que explora el tratamiento adyuvante con 1 año de atezolizumab frente a observación en pacientes sometidos a cistectomía con estadio patológico pT3-T4a y/o N+, o en pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante y en los que se observe persistencia de enfermedad residual músculo-invasiva en la pieza de cistectomía. El estudio AMBASSADOR (NCT03244384), en este caso con pembrolizumab, y el CheckMate-274 (NCT02632409), con nivolumab, tienen un diseño muy similar.

Por otro lado, existe otro grupo de ensayos que incluyen la inmunoterapia como parte del tratamiento neoadyuvante, y que luego se sigue administrando de forma adyuvante, tras la cirugía. Algunos de estos ensayos son el estudio NIAGARA (03732677) con durvalumab, los ensayos con pembrolizumab KEYNOTE-866 (combinado con quimioterapia en pacientes *fit* para cisplatino

– NCT03924856) y KEYNOTE-905 (en monoterapia en pacientes *unfit* para cisplatino – NCT03924895).

En este apartado solo nos hemos referido a ensayos randomizados fase III que ya se encuentran abiertos y en reclutamiento. Por supuesto, en fases más precoces se están evaluando otros tratamientos y otras dianas terapéuticas, y a corto plazo es previsible que se abran ensayos fase III testando el papel de nuevos agentes que se están incorporando al escenario de tratamiento del cáncer urotelial, como los inhibidores de FGFR.

CONCLUSIONES

El tratamiento adyuvante del cáncer de vejiga músculo-invasivo, a falta de una evidencia sólida que permita recomendar claramente su uso, es una opción terapéutica a considerar en pacientes con tumores de alto riesgo (pT3-pT4 y/o N+) que se encuentren en condiciones de recibir un tratamiento poliquimioterápico basado en cisplatino. Debe insistirse en que, en el tratamiento quimioterápico perioperatorio del cáncer de vejiga, la máxima evidencia la tiene el tratamiento neoadyuvante, es decir, antes de la cirugía. La incorporación de nuevos agentes, como la inmunoterapia o las terapias dirigidas, así como el desarrollo de biomarcadores, pueden ayudar en el futuro a maximizar el beneficio de esta estrategia terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Pinto Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ
Calle de Pedro Rico, 6
28029 Madrid
e-mail: alvaropintomarin@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
2. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):159-64.
3. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann 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;153:47-52.
4. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4.
5. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11:5-8.

6. 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.
7. Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E, Saez A, González-Larriba J, Anton M, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28:18s (suppl; abstr LBA4518).
8. 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, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695-700.
9. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76-86.
10. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42-54.
11. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:825-32.
12. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii40-iii48.
13. González del Alba A, de Velasco G, Lainez N, Maroto P, Morales-Barrera R, Muñoz-Langa J, et al. SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21:64-74.
14. Font A, Luque R, Villa JC, Domenech M, Vazquez S, Gallardo E, et al. The challenge of managing bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a review with treatment recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG). *Target Oncol* 2019;14:15-32.
15. Witjes AJ, Lebre T, Comperat EM, Cowan NC, de Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017;71:462-75.