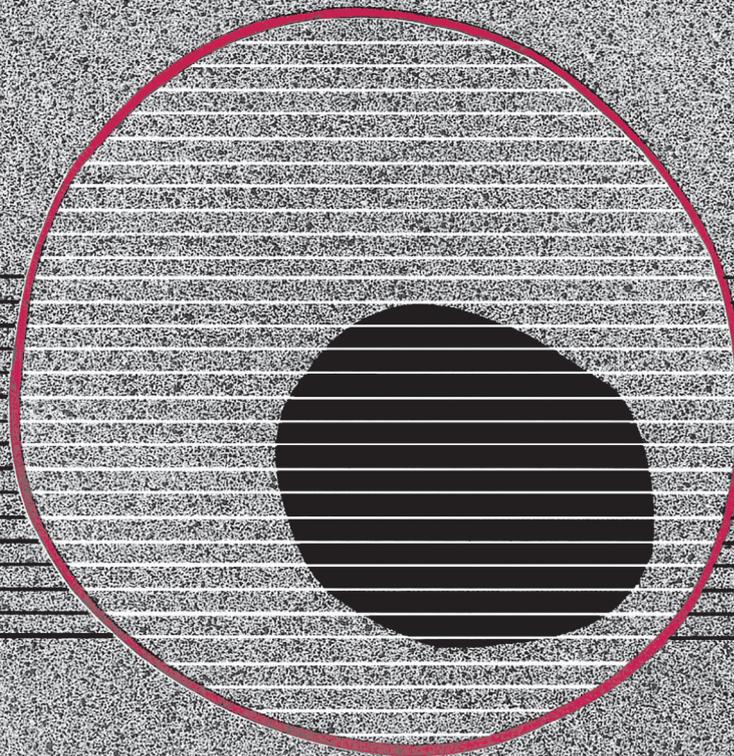


revisiones en

# CANCER

## RADIOQUIMIOTERAPIA RADICAL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER II

VOL. 12, NÚM. 2, 1998



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 12**

**NÚM. 2**

Tratamiento combinado en el cáncer de vejiga y de próstata M. Gonzalez Baron, J. De Castro Carpeño	47
Quimioterapia mediante infusión continua y radiación en el tratamiento del carcinoma de vejiga M. Rotman, H. Aziz, A. Schulsinger, K. Choi, C. Sohn, D. Schwarts, J. Cirrone, V. Valentini, G. Salvi, D. Tirindelli-Danesi, G. Arcangelli, J. X. Rosenthal, G. O. Laungani, R. Macchia, N. Cellini	54
Cáncer de vejiga con invasión muscular: conservación del órgano con radiación como tratamiento único y con tratamiento combinado A. L. Zietman, W. U. Shipley	61
Radioterapia radical para el cáncer de próstata localizado: mejora de los resultados con aumento de la dosis y supresión andrógena neoadyuvante A. L. Zietman, W. U. Shipley	68
Papel de la radioquimioterapia en el manejo del cáncer de páncreas L. L. Gunderson, M. Foo, M. Haddock	78
Cáncer de ano: resultados de la radioquimioterapia L. L. Gunderson, M. Haddock, J. A. Martenson	83

# Tratamiento combinado en el cáncer de vejiga y de próstata

M. GONZALEZ BARON, J. DE CASTRO CARPEÑO\*

*Servicios de Coordinación Oncológica y \*Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma. Madrid*

Los carcinomas de vejiga y de próstata constituyen una de las neoplasias más frecuentes, tan sólo superadas por las que afectan al pulmón. Tradicionalmente, su tratamiento se ha basado en el control local, mediante la cirugía en gran medida, si bien la radioterapia ha sido su complemento y, en muchas ocasiones, su sustituto. Sin embargo, hay que considerar que se trata de neoplasias que predominan en pacientes mayores y que en un tercio de casos existe afectación loco-regional extensa o a distancia. Por ello, el tratamiento médico, mediante citostáticos y hormonoterapia, ocupa un papel cada vez más relevante. De hecho, su combinación con las otras alternativas terapéuticas puede ofrecer nuevas expectativas en campos como la preservación de órganos, en este caso la vejiga, la reducción del tamaño tumoral y su rescate para la cirugía, o un mayor control de las recidivas mediante los tratamientos adyuvantes.

## TRATAMIENTO COMBINADO EN EL CANCER DE VEJIGA

### INTRODUCCION

La mayoría de carcinomas que se originan en la vejiga lo hacen a partir del epitelio transicional de revestimiento (95% de CV). En general, parecen distinguirse dos tipos de presentación clínica con evolución y pronóstico diferente. Uno de ellos, caracterizado por tumores superficiales que se controlarían casi siempre y sólo progresarían a variantes agresivas en un 5% de casos. Por otro lado, existiría una forma de neoplasia con capacidad invasiva que se inicia con el carcinoma in situ.

De lo anteriormente expuesto se desprende una doble cuestión clave: ¿por qué existe una evolución tan variada del CV? ¿Se puede conocer cuál va a ser el comportamiento de un CV a su inicio? Tradicionalmente, los rasgos morfológicos del tumor, como su tamaño, el gra-

do de infiltración o las anomalías citológicas (1) eran los únicos parámetros que nos permitían predecir ligeramente el pronóstico de un CV, mediante sistemas de estadificación muy útiles (TNM, Jewett-Strong-Mars-hall). En los últimos años, el avance de la biología molecular ha permitido abrir una nueva perspectiva. De este modo, Spruck y colaboradores (2), han propuesto un modelo de progresión del CV a partir de los cambios genéticos objetivados. Inicialmente, la alteración de la proteína p53 podría intervenir en la aparición del carcinoma in situ, con una posterior adquisición de la capacidad invasiva al sufrir pérdidas alélicas en el cromosoma 9. De hecho, algunos trabajos demuestran que la sobreexpresión de la p53 tiene un valor pronóstico independiente, si bien estos datos deben ser confirmados en un futuro próximo.

Aunque el 75% de los carcinomas de vejiga (CV) son superficiales al diagnóstico, de un 50% a un 80% recidivarán y un 15-20% progresarán a invasivos. De estos, hoy sabemos que sólo el 50% de los casos con invasión de la capa muscular se curará con cirugía y radioterapia. Sirva como ejemplo, Norteamérica donde, a pesar de las múltiples medidas para el control local, cerca de 10000 pacientes morirán anualmente por esta enfermedad, lo que representa el 2% de todas las muertes por cáncer en ese país. No obstante, la supervivencia se ha incrementado en los últimos años. Así, se ha pasado del 60% de pacientes vivos a los 5 años que se obtenía en 1960, a alcanzar el 75% veinte años después según lo demuestra un estudio nórdico (3).

Por tanto, nos encontramos ante una enfermedad neoplásica, de evolución variable, mortalidad significativa y que asienta sobre un órgano importante, tanto por su localización como por su función. Hasta el momento, el tratamiento local único, con cirugía, radioterapia o ambos, ha conseguido unos resultados interesantes, pero todavía hay un amplio grupo de pacientes donde la

curación no es posible, que precisa de otras estrategias. Es aquí donde la quimioterapia puede ocupar un papel.

Actualmente, se dispone de agentes citostáticos con una significativa actividad frente al CV como cisplatino, metotrexate, adriamicina o ciclofosfamida, a partir de los cuales se han desarrollado diversos esquemas de poliquimioterapia como el M-VAC, CISCA o CMV. De entre todos ellos, la combinación de metotrexate, vinblastina, cisplatino y adriamicina (M-VAC) (4) se ha mostrado superior a la monoterapia sólo con cisplatino (5) y a otros esquemas como el CISCA (6). Básicamente, en enfermedad avanzada se consigue un 70% de respuestas objetivas, de las que un 30% son completas. Por tanto, este tipo de poliquimioterapias que suelen contener cisplatino pueden ser la mejor opción a la hora de buscar nuevas estrategias terapéuticas conjuntas en CV localizados.

En líneas generales, el empleo de quimioterapia en casos de CV no metastásico, es una opción terapéutica a considerar siempre desde la óptica del ensayo clínico, con el fin de dilucidar su auténtico papel en situaciones muy concretas como:

—La preservación de la vejiga: en algunos tumores localizados y con datos de buen pronóstico, la asociación de quimioterapia junto a una cirugía conservadora podría impedir la pérdida de la vejiga, con una inestimable ganancia de la calidad de vida del paciente.

—Tratamiento neoadyuvante: la administración de quimioterapia en CV localmente avanzados, podría ser interesante a la hora de recuperar a un subgrupo de pacientes para el tratamiento local curativo mediante cirugía o radioterapia. También, en algunos casos se podría intentar la preservación de la vejiga.

—Tratamiento adyuvante: si se indentifican factores pronósticos que permitan predecir la evolución de los diversos tipos de CV, podría estudiarse si la adición de quimioterapia es capaz de reducir la incidencia de recaída y progresión en aquellos pacientes que se consideren de alto riesgo.

#### PRESERVACION DE LA VEJIGA

La mayoría de pacientes con CV muy superficiales (papilares no invasivos o carcinomas "in situ"), deben ser tratados mediante resección transuretral (RTU) y con controles trimestrales cistoscópicos. Aquellos que presenten tumores T1, Ta múltiple, Cis, citología positiva tras RTU, enfermedad multifocal, un grado II-III de diferenciación celular o recidivas frecuentes deben beneficiarse de la aplicación de quimioterapia o inmunoterapia intravesical. La realización de una cistectomía quedaría reservada para aquellos con recurrencias múltiples o precoces o carcinomas in situ después de haber recibido la terapia intravesical, si bien algunos autores propugnan la cistectomía precoz, ya que un subgrupo de los pacientes con CV superficiales, acabará teniendo enfermedad infiltrativa (7).

En general, el tratamiento estándar de un CV con afectación de la capa muscular (tumores T2, T3a, T3b) es la cistoprostectomía radical. A pesar de ello, los importantes problemas que esta técnica conlleva, son

motivo suficiente para plantear otras estrategias terapéuticas que traten de conservar la vejiga sin que ello suponga una pérdida de sus posibilidades de curación. De hecho, se han encontrado factores de mal pronóstico a la hora de valorar la preservación de la vejiga como el aspecto endoscópico del tumor, su localización, la multifocalidad, la invasión vascular, la hidronefrosis, el intervalo corto de recaída y la aneuploidía.

Por tanto, la preservación de la vejiga es uno de los objetivos más perseguidos en los últimos años y puede abordarse desde diversas estrategias (8):

—Resección transuretral aislada: en estadios T2 se consigue una supervivencia a los 5 años del 50 al 70%, mientras que es sólo del 20-40% en los T3 incluso, en asociación con inmunoterapia o quimioterapia intravesical, por lo que no suele utilizarse de forma rutinaria.

—Resección transuretral y quimioterapia adyuvante: la monoterapia con cisplatino, metotrexate o 5FU, puede llegar a controlar el 69% de CV, si bien hoy sólo se acepta el tratamiento poliquimioterápico. Varios trabajos como el de Hall en pacientes con CV en estadio T2-T3b, presentaban un 68% de enfermos libres de neoplasia a los 3 años, con resección y quimioterapia, aunque ensayos posteriores consiguieron peores resultados (9). De forma recíproca, se ha utilizado inicialmente la quimioterapia y en casos de respuesta, se puede conservar la vejiga mediante resecciones parciales, especialmente en el estadio T2 y pequeños T3, pero con un seguimiento estrecho, ya que el 70% de casos pueden tener recurrencias locales.

—Quimioterapia neoadyuvante y radioterapia: La radioterapia como único tratamiento ha logrado sólo un 20-40% de curaciones con preservación de la vejiga, mientras que se asociaba a un 50% de casos con control incompleto del tumor o recurrencia local. Por otra parte, la radioterapia postoperatoria no ha mostrado beneficio sobre la supervivencia, además de presentar con frecuencia complicaciones intestinales (10). Sin embargo, la combinación de radioterapia y quimioterapia de forma alternante o conjunta puede ser una alternativa eficaz (11). Así lo demuestra el estudio del Massachusetts General Hospital, que logró un 45% de supervivencias libres de enfermedad a los 4 años, lo que es equivalente a lo obtenido por la cistectomía.

Un estudio del RTOG (12) se ha basado en la administración de dos ciclos de CMV, seguido de cisplatino y radioterapia concurrente en CV invasivos (T2,T3, T4a/N0-N2). Se realizó una reevaluación tras los dos ciclos de quimioterapia de inducción, de forma que los que conseguían remisión completa pasaban a la quimiorradioterapia mientras que el resto podía someterse a cistectomía. Se hacían seguimientos periódicos con cistoscopias para que, en caso de recaída invasiva, pudieran ser rescatados con cirugía. De los 85 pacientes tratados, el 80% alcanzó remisión completa. La tasa de cistectomía fue del 40%, la supervivencia global a los 4 años fue del 62% y del 44% para el grupo con preservación de la vejiga.

—Quimioterapia neoadyuvante y cistectomía parcial: dado que sólo el 10-15% de los CV infiltrantes puede beneficiarse de la cistectomía parcial aislada, el empleo de quimioterapia neoadyuvante podría ser una opción. Los candidatos ideales serían los pacientes que

lograsen una respuesta completa o parcial muy significativa, tuvieran lesiones solitarias en regiones anatómicas favorables y con una buena capacidad vesical.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Clásicamente, los dos objetivos que persigue el tratamiento neoadyuvante son la disminución del tamaño de tumores localmente avanzados, para poder ser rescatados para la cistectomía si inicialmente eran irreseccables, o lograr la preservación de la vejiga. Además, la respuesta a la quimioterapia puede tener un valor pronóstico, ya que puede identificar el grupo de tumores sensibles a la misma. Por otra parte, el tratamiento citostático inicial podría controlar la diseminación a distancia en fases precoces, al tiempo que se tolera mejor que si se administra tras la cirugía. Como mayor problema, la neoadyuvancia obliga a depender de una estadificación clínica que puede ser más imprecisa que la patológica y llevar a una infravaloración del auténtico estadio tumoral. En una revisión de 6 series de terapias neoadyuvantes, la infravaloración clínica apareció entre el 17% y el 43% de los casos (media del 30%) (13).

Al igual que en otras neoplasias, en el CV también se ha comprobado cómo la quimioterapia neoadyuvante reduce el tamaño del tumor y, por tanto, su estadio clínico (14). Esto es especialmente interesante para intentar la preservación de la vejiga, como lo demuestra el estudio de Herr y Scher (15), que administró 4 ciclos de M-VAC antes de la cistectomía parcial en 111 pacientes con CV de T2-T4N0M0. Aunque sólo 26 pacientes pudieron someterse a cistectomía parcial, el 54% estaba vivo y con vejiga intacta tras un seguimiento de casi 7 años. Además, el 73% de pacientes presentaba una mejoría del estadio patológico por debajo de T2, objetivándose una clara correlación entre la supervivencia y el estadio. A una conclusión similar llegó la EORTC (16), que recogió información de 147 enfermos de 8 estudios en que se había administrado quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía. A los 5 años, sobrevivía el 75% de los enfermos con menos de pT2 frente a un 20% de los casos con estadio superior. Estos autores concluyeron que existía un pequeño grupo de enfermos que se podía beneficiar de la adyuvancia. Se trataba de casos con una importante reducción del tamaño tumoral tras la quimioterapia, ausencia de masa palpable y de invasión muscular residual. De esto se deduce que la respuesta a la neoadyuvancia se correlaciona con el pronóstico, de tal forma que, aquellos casos que no respondan tienen peor evolución (17), como lo corrobora un estudio donde el 47% de los enfermos con tumores pT2-T4 en la cistectomía tenían metástasis, mientras que todos los que habían alcanzado un estado pT0-T1 antes de la cirugía estaban libres de enfermedad (18). Sin embargo, la relación entre la respuesta a la quimioterapia inicial y el pronóstico no prueba el beneficio de la neoadyuvancia, ya que, simplemente, se estaría seleccionando un subgrupo de enfermos con mejor pronóstico.

Para comprobar el papel real de la quimioterapia neoadyuvante, se han realizado hasta cuatro estudios comparativos:

—El estudio del Grupo Cooperativo de Cáncer Urológico (CUCG) comparó el tratamiento habitual de cirugía y radioterapia con la administración de metotrexate neoadyuvante en estadios T3NxM0 seguido del tratamiento convencional y de quimioterapia de mantenimiento durante 12 meses (19). En los pacientes menores de 65 años, se administró radioterapia seguida de cistectomía mientras que los que no eran candidatos a la cirugía se usó radioterapia radical. No se obtuvieron diferencias significativas en las supervivencias (23 meses frente a 20) o en las supervivencias previstas a los 3 años (38,6% frente a 37,3%). Además, no se objetivó diferencia entre los menores de 65 años sometidos a radioterapia convencional seguida de cistectomía frente a los que recibieron sólo radioterapia radical.

—El West Midlands Urological Research Group (WMRURG) y el Australian Bladder Cancer Study Group (ABCBSG) compararon enfermos en estadio T2-T4NxM0, a ser sometidos a tratamiento con cisplatino seguido de radioterapia radical o sólo esta (20). Dado que ambos grupos fracasaron en el reclutamiento, se unieron para conseguir 225 casos. Tras un seguimiento de 16 meses no se objetivaron diferencias entre ambos grupos.

—El grupo cooperativo español (CUETO) reunió 122 pacientes con estadios T2-T4aNxM0 para comparar la administración previa a la cistectomía de 3 ciclos de cisplatino (21). Aunque se redujo el tamaño del tumor en un 34% de casos, la adición de cisplatino no modificó la supervivencia de forma significativa tras una mediana de seguimiento de 78 meses.

En conclusión, estos tres estudios han obtenido resultados negativos, lo cual, entre otras muchas causas, puede deberse al empleo de un único agente como neoadyuvancia. Sin embargo, han sido valiosos a la hora de demostrar que un retraso de 3 meses en la cirugía no producía un perjuicio en la evolución de la enfermedad.

El único ensayo que demuestra una ventaja en la supervivencia ha sido realizado por el grupo Nórdico. Reclutaron 311 pacientes con estadios pT1G3 y T2-T4NxM0 para recibir radioterapia seguida de cistectomía aislada o administrando previamente cisplatino y adriamicina. Tras un seguimiento de 18 meses se obtuvo un beneficio significativo en la supervivencia ( $p=.03$ ), que fue más importante en el subgrupo de pacientes con estadio T2-T4 ( $p=.018$ ). En su más reciente actualización, con un seguimiento de 5 años (22) se obtuvo un 59% de supervivencia global en el grupo que recibió quimioterapia frente al 51% ( $p=.1$ ) y, mientras no se evidenciaron diferencias en los estadios T1 y T2, sí se alcanzó hasta un 15% en los casos T3 y T4a ( $p=.03$ ). También, el estudio multivariante mostró que sólo la quimioterapia y el tamaño del tumor eran factores pronósticos independientes. De hecho, un reciente estudio comparativo italiano (23) que administró MVC neoadyuvante, encontró que se lograba una tasa de respuesta patológica completa inferior al 10% y que un 50% de los casos en los que se reducía el estadio sobrevivían más tiempo que aquellos que no habían respondido.

Esta discrepancia de resultados no ha podido resolverse con un metaanálisis de los cuatro estudios comparativos, y la conclusión más llamativa es que la información dispo-

nible es insuficiente para definir si el tratamiento neoadyuvante puede ser recomendado de forma rutinaria (24).

Actualmente existen dos ensayos en marcha. El realizado por el Medical Research Council-European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC-EORTC), que ha planeado reclutar más de 1000 pacientes con el fin de detectar un 10% de diferencia, mediante la comparación de la administración de 3 ciclos de CMV antes de la cirugía o la radioterapia. El otro ensayo, es el realizado de forma conjunta por el SWOG y el intergrupo norteamericano para recibir 3 ciclos de M-VAC antes de la cistectomía. Ambos estudios pueden solucionar la controversia sobre el papel de la neoadyuvancia en el CV.

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante centra su objetivo en el control de la recaída a distancia en pacientes con alto riesgo para la misma. Sin embargo, su mayor problema es que no hay ninguna forma posible de objetivar la respuesta.

En el caso del CV, la supervivencia a los 5 años se sitúa entre el 60% y el 88% para las lesiones pT2 a pT3aN0, mientras baja a sólo el 15-48% en el pT3b y al 5-40% cuando hay afectación ganglionar. Por tanto, la aplicación de un tratamiento complementario sistémico, tras la aparente erradicación local con cirugía y radioterapia, podría ser interesante si consiguiera elevar los resultados de supervivencia mediante el control de la recaída.

En un primer estudio del M.D. Anderson (25), los pacientes fueron retrospectivamente estratificados según un riesgo calculado por parámetros patológicos como infiltración vascular o invasión linfática, invasión extravesical o afectación ganglionar. Un grupo de 71 pacientes considerados de alto riesgo recibieron CISCA como adyuvancia y fueron comparados con 62 enfermos de alto riesgo y 206 de bajo riesgo sin adyuvancia. La ventaja en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue significativa en el grupo que recibió terapia complementaria (70% frente a 37%,  $p=0.0012$ ) al comparar los grupos de alto riesgo, mientras que fue similar en el conjunto considerado de bajo riesgo (70% frente al 76%,  $p=0.33$ ). Por tanto, este estudio no comparativo concluía que el tratamiento adyuvante puede prolongar la supervivencia libre de enfermedad en un grupo de enfermos con CV avanzado.

De esta forma, se pusieron en marcha hasta cinco ensayos comparativos que pueden resumirse en:

—El primer estudio, fue realizado en 1983 en Gran Bretaña (26). Un total de 129 pacientes con CV en estadio T3NxM0 fueron sometidos a tratamiento complementario con radioterapia radical sola o seguida de quimioterapia con adriamicina y 5FU. La falta de efectividad pudo deberse a la escasa actividad del régimen citostático elegido.

—La quimioterapia adyuvante empezó a tomar más relevancia tras el estudio de la Universidad del Sur de California (29). Los 91 pacientes con estadios pT3-T4 o afectación ganglionar fueron sometidos a cistectomía radical con linfadenectomía pélvica y observación o

adyuvancia con CAP. Se objetivó una ventaja respecto a la supervivencia a los 3 años en el grupo que recibió quimioterapia (70% frente a 46%,  $p=0.001$ ), a pesar de que el esquema de adyuvancia no había sido uniforme.

—En el estudio de la Universidad de Mainz (28), 49 enfermos con CV en estadios pT3b-T4 o con ganglios afectados fueron sometidos a comparación entre observación y 3 ciclos de M-VAC o M-VEC. El reclutamiento se cerró cuando un análisis intermedio encontró una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad ( $P=0.0015$ ). Con un seguimiento de 19 meses, se mantuvo esta ventaja (73% frente a 19%,  $p=0.0012$ ), si bien es un periodo muy corto como para obtener ventajas en la supervivencia global.

—En el estudio comparativo del grupo suizo (SAKK) (29), la supervivencia fue prácticamente similar, 54% frente a 57% a los 5 años cuando se comparó la administración de 3 ciclos de cisplatino tras la cistectomía en 77 casos. No obstante, las estrictas condiciones de entrada pudieron seleccionar pacientes con buen pronóstico y alterar los resultados del ensayo, además de emplear exclusivamente monoterapia.

—En el ensayo de la Universidad de Stanford (30), 55 enfermos con CV en estadio T3b y T4 o afectación ganglionar pélvica fueron comparados a tratamiento con CMV u observación. Aquellos casos del grupo sin adyuvancia que recaían eran sometidos a tratamiento. Tras un seguimiento muy prolongado de 62 meses, el grupo que recibió adyuvancia tenía un intervalo a la progresión muy superior (37 meses frente a 12 meses,  $p=0.01$ ). Sin embargo, no se obtuvo diferencia en la supervivencia, quizá por tener ciertos defectos de realización, como no considerar el momento de la recidiva en que se administraba la quimioterapia de rescate.

De estos 5 estudios comparativos se desprende que la quimioterapia adyuvante puede incrementar el intervalo libre de enfermedad en un subgrupo de enfermos con CV de alto riesgo, sin que se haya determinado su valor real en la supervivencia global. Sólo existe un estudio comparativo del Anderson del posible valor de la neoadyuvancia frente a la adyuvancia. En 100 enfermos con CV en estadio T3b-T4aNxM0 fueron incluidos en un protocolo por el que recibían 2 ciclos de M-VAC prequirúrgico, cistectomía y 3 ciclos de M-VAC, frente a sólo 5 ciclos de M-VAC tras la cistectomía. Tras un seguimiento de 31,7 meses no se obtuvieron diferencias (47% frente a 50%).

#### CONCLUSIONES

Los factores pronósticos más importantes del CV son el grado de invasividad de la pared, el tamaño del tumor, el grado histológico y la presencia de hidronefrosis. Aquellos pacientes considerados de alto riesgo pueden ser los estadios T3-T4 o con afectación ganglionar. Serían buenos candidatos a entrar en estudios de investigación de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, con regímenes tipo M-VAC o MVC.

La identificación de nuevos marcadores pronósticos moleculares puede ser muy importante. La sobreexpresión de p53 nuclear o de otras mutaciones de p53 puede

tener un alto valor pronóstico ya que se ha relacionado con alto riesgo de recurrencia ( $p < .001$ ) y con disminución de la supervivencia ( $p > .001$ ). Este factor pronóstico mantuvo su valor en un estudio multivariante con independencia del estadio, grado y afectación ganglionar pélvica ( $p < .001$ ). De hecho, en pacientes con CV en estadio pTa-T3aNOM0 la acumulación de p53 nuclear fue el único factor predictor independiente de recurrencia y muertes (31). En este sentido, un estudio del Memorial que analizó 90 casos de CV que habían sido tratados de forma neoadyuvante con M-VAC demostró que la sobreexpresión de p53, especialmente en estadios T2 y T3 determinaba la posibilidad de recaída. Esto podría ser uno de los indicadores más importantes para el uso de quimioterapia en casos de CV en T2, si la p53 está mutada (32).

## CANCER DE PROSTATA

### INTRODUCCION

El cáncer de próstata (CP) puede considerarse la neoplasia masculina más frecuente. En el último decenio, su incidencia prácticamente se ha cuadruplicado (33). Esto se debe en gran parte, a la introducción de la medición del antígeno prostático específico (PSA). Este parámetro que posee una moderada sensibilidad y una alta especificidad, ha permitido un incremento no sólo del número total de CP diagnosticados, sino de la proporción de casos detectados en grupos más jóvenes de población y, lo que puede ser más importante, un mayor porcentaje de neoplasias en estadio localizado. A pesar de ello, su tasa de mortalidad todavía permanece elevada. De hecho, en Estados Unidos cerca de 41000 fallecimientos pueden atribuirse a esta neoplasia en 1996.

No cabe duda que esta enfermedad no es un proceso único, sino un conjunto heterogéneo. Así por ejemplo, aunque se trata de un tumor con una evidente dependencia hormonal de la testosterona, se sabe que está formado por tres familias celulares con diferente comportamiento: andrógeno dependientes unas, simplemente testosterona sensibles otras y totalmente independientes. Esto justificaría también que la incorporación del PSA a la clínica rutinaria no se haya traducido en una mejora de la supervivencia. Este marcador detectaría diferentes tipos de CP, con una evolución y un pronóstico diferente (34). Así, sólo el 60% de los CP que tienen PSA elevado está confinado a la glándula y sería susceptible de un tratamiento curativo. Por todo ello, ha habido que buscar otros parámetros diagnósticos y pronósticos que permitan el mejor abordaje terapéutico. De esta forma, se han desarrollado esquemas de actuación que han asociado a los niveles de PSA, el estadio clínico, determinado por tacto rectal, ecografía y biopsia, y el grado tumoral, representado principalmente por la escala de Gleason (35). Un tumor de próstata puede considerarse de alto grado cuando tenga un PSA superior a 10, un gleason de 8 a 10 y un tamaño palpable (T2-3). Recientemente, se ha especulado con el valor pronóstico de la detección de células que expresen PSA en sangre periférica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Según este estudio, en

aquellos casos en los que fueran detectadas dichas células, las posibilidades de recaída y metástasis tras la cirugía inicial son muy elevadas (36). No obstante, estos hallazgos deben ser considerados con reserva porque estudios simultáneos han demostrado que casi el 70% de casos diseminados son negativos en la técnica de PCR (37).

Por otra parte, una de las mayores dificultades que conlleva el estudio de los resultados terapéuticos en el CP es la diversidad de objetivos que se persiguen. Como en cualquier neoplasia, es obvio que la búsqueda de la mejor supervivencia sería lo más deseable. No obstante, dadas las peculiares características que rodean al CP, se ha desviado la atención hacia otros medidores como el intervalo libre de elevación del PSA, lo cual no se corresponde con el intervalo libre de recidiva clínica objetivada, o la mejoría de síntomas. Todo ello ha contribuido a una cierta confusión a la hora de comparar la efectividad de los diversos estudios.

En líneas generales, el tratamiento de elección de un CP localizado en la glándula debe ser la prostatectomía radical (38). Mediante el abordaje quirúrgico, un 70% de los pacientes está libre de recaída de PSA a los 3-5 años. Estos resultados son todavía más brillantes en casos de buen pronóstico, mientras que se reducen sólo al 50% y al 30% en casos de grados de Gleason de 7 y mayor de 8 respectivamente, o cuando hay invasión de la cápsula (39). Además, la mejoras técnicas llevadas a cabo en los últimos años han permitido un descenso en la morbilidad de este método, si bien todavía hasta un 70% de pacientes presenta disfunción sexual.

De forma alternativa, la radioterapia ha emergido como opción terapéutica frente a la cirugía en casos de CP localizado, especialmente en aquellos pacientes mayores de 70 años o con criterios de inoperabilidad (40). De hecho, este método permite alcanzar el control local en el 92% de los tumores clasificados como T1 y en el 75% de los T2, con una supervivencia a los 5 años del 82%. Sin embargo, la radioterapia puede ser un tratamiento inferior a la cirugía a largo plazo, ya que la supervivencia a los 10 años desciende al 54%, lo que significa que muchos de estos pacientes tratados sólo con radiación morirán de su CP. Por todo ello, se precisan de estudios comparativos, muy difíciles de realizar, ya que seguramente requieren de un gran número de pacientes y de seguimientos muy prolongados para poder descubrir diferencias. En general, la radioterapia podría ser una buena alternativa a la cirugía en aquellos enfermos mayores que muestran un buen comportamiento biológico del tumor con pequeño tamaño (T), bajo Gleason y niveles reducidos de PSA.

### TRATAMIENTO COMBINADO EN EL CANCER DE PROSTATA

Tanto en su etiopatogenia como evolución, el CP es claramente dependiente de la testosterona. Este fenómeno puede ser aprovechado para establecer un tratamiento hormonal basado en la supresión de la producción de testosterona por el testículo, mediante la castración física o química, o de la procedente de la conversión suprarrenal. Este denominado "bloqueo androgénico" ha

demostrado su eficacia en la enfermedad diseminada, con controles de la misma durante varios años. Por contra, existen pocos estudios bien realizados sobre la acción de la quimioterapia en el CP. Por ello, dada la reconocida eficacia de la hormonoterapia en pacientes diseminados, parece interesante su empleo en asociación con el tratamiento local, sobre todo en aquellos tumores con afectación loco-regional de inicio.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tanto la cirugía como la radioterapia ofrecen resultados mediocres en aquellos CP localmente avanzados, es decir, estadios T2b-T3. Si se toma como referencia el intervalo libre de elevación del PSA, se calcula que entre el 60% y el 80% ha fracasado a los dos años en este objetivo (41).

Por ello, la estrategia de administrar tratamiento hormonal neoadyuvante, previo al abordaje local del CP, parece una idea interesante. Existen varios estudios donde se ha demostrado que un 30% de pacientes en esta situación presenta una disminución del tamaño tumoral tras este tratamiento. Sin embargo, los casos realmente importantes, serían aquellos en los que hay una auténtica reducción del estadio, consiguiendo el confinamiento de la neoplasia a la próstata que posibilite la cirugía posterior (42). Se ha comprobado también que, a pesar de conseguir la normalización del PSA, esto no significa que el tumor haya desaparecido, ya que, como antes se describió, existe una gran heterogeneidad y pueden persistir células malignas con PSA indetectable (43).

Es evidente que se precisan estudios comparativos que traten de determinar el papel real de la hormonoterapia neoadyuvante. Uno de los pocos intentos demostró que los pacientes sometidos a bloqueo androgénico prequirúrgico presentaban ventajas en cuanto a menor penetración de la cápsula (47% frente a 78%), afectación del margen uretral (6% frente a 17%) y márgenes quirúrgicos comprometidos (18% frente a 48%) (44). Sin embar-

go, su verdadero impacto sobre la supervivencia no se conoce, por lo que esta estrategia terapéutica debe considerarse todavía dentro del ámbito del ensayo clínico.

Al igual que la cirugía, los resultados que la radioterapia ofrece para CP localmente avanzados expresan la necesidad de buscar alternativas complementarias. De hecho, para aquellos pacientes con PSA superior a 20 ng/mL antes de la radiación, no se objetiva progresión a los cuatro años en tan sólo el 28% (45). Por ello, se han llevado a cabo tratamientos combinados con resultados prometedores, ya que evidencian reducciones significativas de la recaída (46). Un ensayo comparativo realizado por la EORTC señala una posible ventaja en la supervivencia a los 3 años cuando se asocia hormonoterapia neoadyuvante en tumores de alto grado o localmente avanzados (78% frente a 56%,  $P=0,0001$ ) (47). Otros autores resaltan otras ventajas como la reducción de las biopsias con presencia de tumor a los dos años (69% frente a 29%), para los pacientes que habían recibido tres meses de hormonoterapia previa a la irradiación, e incluso superior (sólo del 6%) para aquellos que además siguieron bloqueo androgénico adyuvante durante 6 meses más (48).

De igual modo, se ha demostrado que el volumen tumoral a irradiar se puede reducir hasta un 25% si previamente se administra hormonoterapia, lo que supone poder reducir la dosis de radiación sobre el recto en un 30%. Por todo ello, se puede concluir que la adición de hormonoterapia a la radiación parece potenciar su efectividad en casos de CP localmente avanzado o de alto riesgo de recaída.

Por otra parte, al igual que la radioterapia adyuvante tras la prostatectomía está muy generalizada, a pesar de no haber demostrado claramente su efectividad, cada día está más difundido el empleo del bloqueo androgénico como estrategia complementaria a la cirugía con márgenes positivos o cuando se evidencia elevación del PSA. Sin embargo, su verdadera utilidad no está demostrada y no deja de conllevar efectos secundarios muy molestos para el paciente.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1994; 73: 1708-1715.
2. Spruck CH III, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54: 784-788.
3. Malmstrom P-U, Thorn M, Linbald P, Bergstrom R, Adami H-O. Increasing survival of patients with urinary bladder cancer: a nationwide study in Sweden 1960-1986. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1868-1872.
4. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64: 2448-2458.
5. Loehrer PJ, Elson P, Kuebler JP, et al. Advanced bladder cancer: A prospective intergroup trial comparing single agent cisplatin (CDDP) versus M-VAC combination therapy (INT 0078). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 132 (abstract).
6. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055.
7. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis, and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 151: 3136.
8. Sternberg CN. Bladder preservation - A prospect for patients with urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 1995; 34: 589-597.
9. Hall RR. Transurethral resection for transitional cell carcinoma. *Problems in Urology* 1992; 6: 460-470.
10. Gospodarowicz MK, Warde P. The role of radiation therapy in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. *Hematol Oncol Clin N Amer* 1992; 6: 147.
11. Shipley WR, Rose MA, Perrone T, et al. Radiation therapy in bladder cancer: Can its integration with chemotherapy and tran-

- surethral resection make cystectomy unnecessary? *Oncology* 1990; 4: 25-32.
12. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase 2 trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-126.
  13. Herr H, Whitmore W, Morse M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: The evolving role of surgery. *J Urol* 1990; 144: 1083-1088.
  14. Donat SM, Herr HW, Bajorin DF, Fair WR, Sogani PC, Russo P, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 368-371.
  15. Herr HW, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 975-980.
  16. Splinter TA, Scher HI, Denis L, Bukowski R, Simon S, Klimberg I, et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 606-608.
  17. Angulo J, Sanchez-Chapado M, Lopez J, Flores N. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine aiming at bladder preservation in invasive bladder cancer: Multivariate analysis on prognostic factors. *J Urol* 1996; 155: 1897-1902.
  18. Scher H, Herr H, Sternberg C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the M-VAC regimen. *Br J Onc* 1989; 64: 250-256.
  19. Shearer RJ, Chilvers CED, Bloom HJG, et al. Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder: A prospective trial: Preliminary report. *Br J Urol* 1988; 62: 558-564.
  20. Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neoadjuvant (preemptive) cisplatin therapy in invasive transitional carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67: 608-615.
  21. Martinez-Piñeiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995; 153: 964-973.
  22. Malmstrom P, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E, et al. Five-Year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. *J Urol* 1996; 155: 1903-1906.
  23. Scattoni V, Da Pozzo L, Nava L, Brogna L, Galli L, Torelli T, et al. Five-year results of neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol* 1995; 28: 102-107.
  24. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration: Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Br J Urol* 1995; 75: 206-213.
  25. Logothetis CJ, Johnson DE, Dexeus FH, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: An Update. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1590-1596.
  26. Richards B, Bastable JRG, Freedman L, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and 5-fluorouracil in T3,NX,M0 bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 1983; 55: 386-391.
  27. Skinner DG, Daniels JR, Russell CH, 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: 459-467.
  28. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, 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: 302-307.
  29. 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: 81-84.
  30. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy vs radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate (CMV) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495-500.
  31. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259-1264.
  32. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder treated with neoadjuvant M-VAC. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1384-1390.
  33. Mettlin C, Murphy GP, Ho R, Menck HR. The National Cancer Database report on longitudinal observations on prostate cancer. *Cancer* 1996; 77: 2162-2166.
  34. Demura T, Shinohara N, Tanaka M, Enami N, Chiba H, Togashi M, et al. The proportion of free to total prostate specific antigen: a method of detecting prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1311-1314.
  35. Lerner S, Blute ML, Bergstralh EJ, Bostwick DG, Eickholt JT, Zincke H. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retro-pubic prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 137-143.
  36. Olsson CA, deVries GM, Raffo AJ, Benson MC, O'Toole K, Cao Y, Buttyan RE, Katz AE. Preoperative reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen predicts treatment failure following radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 155: 1661-1662.
  37. Israeli RS, Miller WH, Su SI, Powell CT, Fair WR, Samadi DS, et al. Sensitive nested reverse transcription polymerase chain reaction detection of circulating prostatic tumor cells: comparison of prostate-specific membrane antigen and prostatespecific antigen-based assays. *Cancer Res* 1994; 54: 6306-6310.
  38. Walsh PC. Radical prostatectomy: a procedure in evolution. *Semin Oncol* 1994; 21:662-671.
  39. Smitt MC, Heltzel M. The results of radical prostatectomy at a community hospital during the prostate specific antigen era. *Cancer* 1996; 77: 928-933.
  40. Duncan W, Warde P, Catton CN, Munro AJ, Lakier R, Gadalla T, Gospodarowicz MK. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 203-210.
  41. Ellis WJ, Lange PH. Managing patients with pathologic C disease and elevated PSA levels after radical prostatectomy. *Problems in Urology* 1993; 7: 191-204.
  42. Armas OA, Aprikian AG, Melamed J, Cordon-Cardo C, Cohen DW, Erandson R, et al. Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 979-991.
  43. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF Jr. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 1031-1038.
  44. Soloway M, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Purasbaez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 424-428.
  45. Hanks G, Hanlon AL, Hudes G, Lee WR, Suasin W, Schultheiss TE. Patterns-of-failure analysis of patients with high pretreatment prostate-specific antigen levels treated by radiation therapy: the need for improved systemic and locoregional treatment. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1093-1097.
  46. Pilepich M, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616-623.
  47. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, et al. Immediate hormonal therapy improves locoregional control and survival in patients with locally advanced prostate cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 238.
  48. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, et al. Beneficial effect of combination therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1995; 32: 189.
  49. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, Kutcher GJ, Harrison A, Happersett I, Fuks Z. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 755-761.

## Quimioterapia mediante infusión continua y radiación en el tratamiento del carcinoma de vejiga

M. ROTMAN, H. AZIZ, A. SCHULSINGER, K. CHOI, C. SOHN, D. SCHWARTS, J. CIRRONE\*, V. VALENTINI\*, G. SALVI\*, D. TIRINDELLI-DANESI\*\*, G. ARCANGELLI\*\*\*, J.X. ROSENTHAL\*\*\*\*, G.O. LAUNGANI\*\*\*\*\*, R. MACCHIA\*\*\*\*\*, N. CELLINI\*\*

*Departamento de Oncología Radioterápica. State University of New York-Health Sciences Center, Brooklyn, Nueva York. \*Universita Cattolica Hospedale Gemelli, Roma, Italia. \*\*Fratebenefratelli Hospital, Anel Enea, Roma, Italia. \*\*\*Istituto Nacional del Cáncer - Regina Elena, Roma, Italia. \*\*\*\*Departamento de Oncología Médica. \*\*\*\*\*Departamento de Urología. State University of New York-Health Sciences Center, Brooklyn, Nueva York*

### INTRODUCCION

El cáncer de vejiga es la quinta causa más frecuente de enfermedad maligna en la población masculina de Estados Unidos. En 1995 se registraron 50.500 nuevos casos en este país (1). Esta cifra casi se ha duplicado en comparación con los 20 años anteriores. Las 12.000 muertes anuales atribuidas al cáncer de vejiga suponen una mortalidad similar a la producida por cáncer de ovario y estómago (1). Sin embargo, la tasa de supervivencia total se ha mantenido relativamente estable durante el mismo período de tiempo, lo que ha motivado una nueva evaluación del tratamiento convencional para el carcinoma de vejiga.

En el caso de los carcinomas superficiales de vejiga (estadio 0 (TIS) y estadio A (T1)), se han obtenido unas tasas aceptables de control local y de supervivencia a 5 años con resección transuretral (RTU) y fulguración del tumor de vejiga, cistectomía parcial, implantes intersticiales, radiación intraoperatoria, quimioterapia intravesical e administración intravesical de BCG. En el caso de los tumores profundamente infiltrados, un alto grado de afectación linfática y vascular empeora significativamente el pronóstico. Las mejores series de tratamiento quirúrgico o radioterapia definitiva para los carcinomas invasivos han conseguido unas tasas de supervivencia a 5 años de tan sólo un 20-40% (2-5). A pesar de estos malos resultados en términos de supervivencia y morbilidad grave asociada a la cirugía (como conducto ileal permanente, pérdida de potencia sexual), la cistectomía sigue siendo el tratamiento habitual para el carcinoma con invasión muscular en Estados Unidos. La razón de que esto sea así no está muy clara, pero podría estar relacionada con el hecho de que muchos de los pacientes remitidos a "radioterapia definitiva o radical" suelen ser los que presentaban inicialmente una enfermedad en sus estadios precoces, que han experimentando múlti-

ples fracasos después de RTU repetidas o instilación intravesical de BCG y que, o bien rechazan la cistectomía de rescate, o se consideran médicamente inoperables. Estos pacientes suelen presentar desde el principio vejigas contraídas por cicatrices y quizá sus tumores sean biológicamente más agresivos, según refleja su historia de recidivas a pesar de los múltiples intentos curativos realizados desde que acuden por primera vez al médico con un tumor en sus estadios iniciales. Además, muchos de estos pacientes evolucionan a tumores invasivos cuyo estadio no se ha establecido patológicamente y que podrían estar más avanzados de lo que se refleja clínicamente, puesto que hasta el 60% de los pacientes con tumores invasivos en la vejiga se encuentran patológicamente en estadios más avanzados (6-8). Naturalmente, muchos de estos pacientes toleran mal la radiación y el tratamiento fracasa. La radiación preoperatoria combinada con cistectomía parece mejorar la supervivencia en 10-15%, con supervivencias a 5 años de hasta el 4% (9). Sin embargo, la pérdida de la vejiga y de la función sexual no pueden ignorarse y los investigadores han intentado buscar una solución terapéutica que permita conservar la vejiga sin comprometer la supervivencia.

Al contrario del tratamiento que recibían los tumores de vejiga con invasión muscular en Estados Unidos, el tratamiento convencional en Canadá y Gran Bretaña consiste principalmente en radioterapia con "cistectomía de rescate" en caso de que se produzca un fracaso local. Esta práctica ha proporcionado información sobre la conservación de la vejiga. En la serie de Blandy y cols. (10), se observó que en los pacientes cuya enfermedad remitía hasta el estado patológico P<sub>0</sub> (P<sub>0</sub>) después de la radioterapia curativa, la tasa de supervivencia a 5 años era del 56% aunque conservaran la vejiga. Parece razonable pensar que si la tasa de remisión parcial patológica a P<sub>0</sub> pudiera mejorarse aumentando la respuesta a la radia-

ción, no sólo aumentaría la frecuencia de conservación de la vejiga, sino que también podría mejorar la supervivencia. Siguiendo esta línea de razonamiento, se diseñaron varios métodos de tratamiento específicamente dirigidos a mejorar la tasa de respuesta completa al tumor, entre ellos el uso de oxígeno hiperbárico, radioterapia con alta transmisión lineal de energía (LET) y una serie de compuestos del nitroimidazol con afinidad por los electrones. Por desgracia, estos métodos no han conseguido mejorar en todos los casos la tasa de respuesta. El uso de quimioterapia como radiosensibilizante ha sido investigado en el Health Sciences Center de la Universidad Estatal de Nueva York en Brooklyn (SUNY-HSCB) por Rotman y cols. En concreto, la eficacia de la quimioterapia concomitante mediante infusión continua (QCIC) de 5-fluorouracilo (5-FU) e irradiación en el tratamiento del cáncer de vejiga ha sido investigado como un medio de potenciar los efectos de la radiación como tratamiento único. Este informe resume el seguimiento durante un período de tiempo prolongado y la reevaluación de la población original de pacientes tratados de esta forma en el SUNY-HSCB desde principios de 1980.

#### MÉTODOS Y MATERIALES

Entre 1980 y 1993, 22 pacientes evaluables con carcinoma de células transicionales demostrado mediante biopsia de la vejiga urinaria fueron tratados con radioterapia y QCIC de 5-FU. Este grupo de pacientes corresponde a las personas que fueron remitidas a nuestro departamento por la imposibilidad de someterlas a cirugía por motivos médicos o técnicos (lesión localmente avanzada) o por que ellas mismas habían rechazado la cirugía radical.

En el momento de la presentación inicial, todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación que incluyó análisis de sangre, radiografía torácica, pielograma intravenoso, exploración ósea y TAC de abdomen y pelvis. Se exigió un índice de Karnofsky mínimo de 50 para la participación en el estudio, así como una función renal adecuada (BUN inferior a 30 mg/dl) y unas reservas medulares suficientes (recuento leucocitario (4.000/uL o Hg (10 g/dl/l; plaquetas (100.000/u/l). Se evaluó a un total de 22 pacientes, 15 hombres y 5 mujeres con edades entre 45 y 95 años (edad media de 68 años). En un principio, el estadio de todos los pacientes se determinó de acuerdo con el sistema de Marshall-Jewett (11). Sin embargo, los estadios se convirtieron posteriormente al sistema del American Joint Committee (12). En la Tabla I se muestra la distribución de los pacientes por estadios. Cinco pacientes se encontraban en el estadio B1 (T2), seis en el estadio B2 (T3), tres en el estadio 3 (T3b), seis en el D1 (T4) y dos en el D2 (M1). Se revisó el estadio asignado a cuatro pacientes de la serie original. Tres pacientes (dos en estadio B1 (T2) y uno en estadio C (T3)) presentaban afectación prostática y fueron reasignados al estadio D1 (T4). Un paciente con enfermedad en estadio A desarrolló metástasis durante el tratamiento y tuvo que ser reasignado al estadio D2 (M1).

TABLA I

CARCINOMA DE VEJIGA  
INFUSION CONTINUA DE 5-FU Y MITOMICINA-C  
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES (ESTADIOS)

Estadio TNM	Núm. de pacientes	%
T1	1/25	4
T2	7/25	28
T3a	9/25	36
T3b	2/25	24
T4a	2/25	8
		100

Siete pacientes tenían más del 50% de la vejiga afectada y seis un 20-50%. Nueve tenían menos del 25% de la vejiga invadida por el tumor. Siete pacientes presentaban una urografía intravenosa anormal que indicaba obstrucción uretral e hidronefrosis. Todos los pacientes fueron radiados en la totalidad de la pelvis con un acelerador lineal de 4 MV utilizando la técnica de cuatro campos. Los campos típicos AP/PA llegaban por arriba hasta la articulación L5-S1, por abajo hasta el suelo del foramen obturado y por los lados hasta incluir la pared lateral ósea de la pelvis con un margen de 1,5 ó 2 cm. Los campos pélvicos laterales se correspondían con los campos AP tanto en la parte superior como en la inferior. Todos los campos fueron irradiados a diario, manteniendo una distancia entre la piel y la fuente de 80 cm. La dosis diaria de irradiación pélvica fue de 180 cGy, hasta alcanzar una dosis total de 40-45 Gy. Posteriormente, todos los pacientes recibieron una dosis de sobreimpresión en la vejiga a través de arcos rotacionales (20-25 Gy en 2,5-3 semanas) hasta una dosis total de 6.000-6.500 cGy. Un paciente recibió una dosis de refuerzo intersticial de 30 Gy en la zona del tumor original (una gran masa ulcerada) después de un ciclo de 40 Gy de radioterapia con haz externo de la pelvis.

La quimioterapia con 5-fluorouracilo se administró mediante infusión continua a una velocidad de 25 mg/kg/d. El tratamiento se inició las semanas 1, 4 y 7 ó 2, 5 y 8 de la radioterapia con haz externo. Todos los pacientes recibieron un máximo de dos ciclos completos de QCIC con 5-FU. Además, cinco pacientes recibieron una única inyección de bolus de mitomicina-C (10 mg/m<sup>2</sup>) el primer día de radioterapia con haz externo.

Tres meses después del tratamiento completo, todos los pacientes iniciaron un programa de evaluación consistente en examen cistoscópico, repetición de la biopsia y examen citológico urinario a intervalos de entre tres y seis meses. La respuesta completa se definió como ausencia visual de tumor en la cistoscopia y biopsias negativas en el lugar del tumor o en otras zonas sospechosas. Los períodos de seguimiento oscilaron entre un mínimo de siete meses y un máximo de 144 meses. Todos los supervivientes se mantuvieron en observación durante un período mínimo de 48 meses y la supervivencia de los pacientes se determinó a partir del primer día de tratamiento.

El análisis estadístico de los datos de los pacientes se

realizó utilizando un programa informático a la venta en el mercado (SYSTAT) (13). Las supervivencias se calcularon según el método de Kaplan-Meier con el programa SYSTAT. Los cálculos estadísticos se realizaron con la prueba de la *t* asimétrica, estableciéndose el nivel de significancia al valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En el grupo de pacientes con invasión más superficial (es decir, en los estadios T1 y T2), 6 de cada 8, o el 75%, consiguieron una respuesta inicial completa (Tabla III), frente a 10 de cada 14, o el 71%, en los pacientes con invasión más profunda (es decir, en los estadios T3a, T3b y T4a (B2, C1 y D1)). Así pues, tanto en los pacientes con invasión muscular superficial como en los pacientes con invasión profunda, la tasa de respuesta inicial fue del 71-75%. Tres pacientes que presentaban enfermedad residual superficial y/o citologías positivas respondieron a una segunda RTU y a instilación de mitomicina-C o BCG. Por consiguiente, 19 de cada 22 pacientes, o el 86%, consiguieron una respuesta completa. Dos pacientes que presentaban enfermedad residual con invasión muscular profunda tuvieron que ser sometidos a cistectomías de rescate.

## SUPERVIVENCIA

Dos pacientes fueron excluidos del análisis de supervivencia por presentar enfermedad metastásica cuantificable durante o poco después de finalizar el tratamiento. Por consiguiente, se dispuso de 20 pacientes para el análisis de la supervivencia. En conjunto, la supervivencia total ajustada a 5 años de los pacientes con invasión muscular profunda o superficial fue del 54%. Cuando se comparó la supervivencia de los dos grupos de pacientes, la supervivencia a 5 años de los pacientes con tumores superficiales T1, T2 (B1) fue del 80%, mucho mayor que el 41% en los pacientes con tumores profundamente invasivos T3a, T3b, T4a (Tabla II). La diferencia entre las tasas de supervivencia de los dos grupos fue confirmada comparando la supervivencia de los pacientes en estadio T2, cuya supervivencia mínima era de 72 meses, frente a una supervivencia media de 52 meses en los pacientes con enfermedad T3a (valor  $p < 0,001$ ).

TABLA II

CARCINOMA DE VEJIGA  
INFUSION CONTINUA DE 5-FU Y MITOMICINA-C  
SUPERVIVENCIA DE 20 PACIENTES\*

Estadio	Núm. de pacientes	Supervivencia a 5 años**
T1 y T2	6/8	80
T3, T3B y T4A	5/12	41
Todos los estadios	11/20	55

\*Dos pacientes excluidos por progresión de la enfermedad metastásica durante el tratamiento.

\*\*Calculado según el método de la Tabla de Vida.

La relación entre supervivencia y grado histológico de enfermedad no está clara, principalmente debido al número mucho menor de pacientes con tumores de bajo grado frente a los pacientes con tumores de alto grado (es decir, 2 frente a 18). La presencia de hidronefrosis se asoció a un pronóstico desfavorable, pero tampoco en este caso los resultados alcanzaron el nivel de significancia estadística como consecuencia del pequeño número de pacientes.

Once de los 22 pacientes (55%) de ambos grupos han fallecido. Siete pacientes fallecieron por enfermedad metastásica, casi todos los cuales pertenecían al grupo con invasión muscular profunda. Tres pacientes fallecieron por enfermedad intercurrente y locorregional. Todos los pacientes que fallecieron lo hicieron en los dos años siguientes al diagnóstico. La conservación de la vejiga fue posible en la mayoría de los pacientes. De los 9/20 pacientes que sobrevivieron, siete conservaban sus vejigas y sólo dos fueron sometidos a cistectomías de rescate. Ocho de los once pacientes que fallecieron de enfermedades metastásicas o intercurrentes conservaban también sus vejigas en el momento de fallecer (Tabla III).

## COMPLICACIONES

Las complicaciones del tratamiento se puntuaron aplicando los criterios del RTOG/ECOG para la "morbilidad temprana o tardía" (Tabla IV). Veintiuno de los 22 pacientes experimentaron diarrea de grado I/II, que respondió a tratamiento conservador con medicamentos

TABLA III  
CARCINOMA DE VEJIGA  
ANÁLISIS DE LA CAUSA DE MORTALIDAD

N.º paciente	Edad/sexo	Estadio	RC	Supervivencia (Meses)	Causa de la muerte
01	70/M	D1	Sí	50	DI
02	80/M	C	Sí	21	MD
03	71/M	C	Sí	24	MD
04	95/M	D1	Sí	28	DI
05	77/M	B2	Sí	70	DI
06	57/F	C	Sí	25	FL*
07	68/M	D1	Sí	18	FL
08	78/M	D1	Sí	63	DI
09	62/M	B2	Sí	20	MD
10	67/M	D1	No	14	MD
11	66/M	B2	No	10	MD

RC = Respuesta completa

DI = Enfermedad intercurrente

FL = Fracaso local

MD = Metástasis distante

\* = Carcinoma de células transicionales desaparecido - Recidiva de carcinoma de células lisas

TABLA IV  
CARCINOMA DE VEJIGA  
COMPLICACIONES

<i>Agudas</i>	<i>GR I</i>	<i>GR II</i>	<i>GR III</i>	<i>GR IV</i>	<i>Total</i>
Intestinales	5	14	2	0	20/22
Urinarias	0	6	2	1	9/22
Hematológicas	0	2	0	0	2/22
Mucositis	2	1	0	0	3/22
<i>Crónicas</i>	<i>GR I</i>	<i>GR II</i>	<i>GR III</i>	<i>GR IV</i>	<i>Total</i>
Intestinales	0	0	1*	0	1
Urinarias	0	0	2	1*	3

\*mismo paciente

parasimpáticos orales (p. ej., difenoxilato). Nueve de 21 pacientes necesitaron un descanso de una semana. Después de este período de descanso, todos los pacientes continuaron con el tratamiento prescrito sin más interrupciones. La mayoría de los pacientes que necesitaron un descanso de la radioterapia de haz externo lo hicieron después del segundo ciclo de 5-FU (7/9 pacientes). Nueve de los 22 pacientes experimentaron toxicidad urológica aguda, seis sufrieron cistitis de grado 2, dos hematuria y un paciente toxicidad de grado 4. Dos pacientes presentaron toxicidad hematológica de grado 2 con recuentos leucocitarios que descendieron hasta unos 2.500 después del segundo ciclo de tratamiento con infusión de 5-FU. La mayoría de los casos de toxicidad intestinal y de vejiga de grado 2/3 ocurrieron en pacientes de 70 o más años de edad. En sólo tres pacientes se observó mucositis (dos de grado 1 y uno de grado 2). En los pacientes que experimentaron mucositis de grado 2, la dosis de 5-FU se redujo en un 25% durante la segunda infusión. La tasa de complicaciones tardías fue pequeña. Dos pacientes sufrieron síntomas recurrentes de disuria y cistitis y respondieron al tratamiento conservador. Un hombre de edad avanzada desarrolló una proctitis con hemorragia crónica de bajo grado asociada a trombocitopenia persistente. Este paciente necesitó una colostomía para el alivio de sus síntomas. Rechazó la cirugía de reversión de la colostomía una vez detenida la hemorragia y falleció dos años más tarde a la edad de 91 años por un ataque al corazón en su sexto año de seguimiento.

#### DISCUSIÓN

En Estados Unidos, la cistectomía radical sigue siendo el tratamiento habitual para el cáncer de vejiga con invasión muscular. Los tratamientos alternativos que utilizan oxígeno hiperbárico, hiperfraccionamiento, radiosensibilizantes como el misonizadol y tratamiento con neutrones de alta LET han sido decepcionantes, sin haberse podido reproducir el aumento del control local y las tasas de supervivencia. En SUNY-HSCB, Rotman y cols. han investigado el uso de QIC con 5-FU y radioterapia de haz externo para el tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular durante los últimos 10 años. La justificación de este tipo de método puede

comprenderse mejor analizando el papel que ha desempeñado el 5-FU en el tratamiento del cáncer de vejiga. En 1958, Hiedelberger demostró un mayor efecto tumoricida de la irradiación en presencia de 5-FU (4). En los tres años siguientes a la publicación de este informe, Bagshaw demostró el potencial del 5-FU como radiosensibilizante (15). En 1963, Woordruff y cols. (16) publicaron una investigación sobre el uso del 5-FU como radiosensibilizante en el tratamiento del cáncer de vejiga. En 1968, Stein y Kaufman comunicaron una mayor incidencia de regresión del tumor en pacientes con cáncer de vejiga que recibían tratamiento preoperatorio con radiación y 5-FU (17). Esta observación fue confirmada en una revisión patológica de especímenes después de una cistectomía. Este y otros estudios han demostrado que el 5-fluorouracilo mejora los resultados de la radiación, aunque sigue sin conocerse exactamente el mecanismo de interacción. Los datos de Vietti y cols. demostraron que el 5-FU potencia la muerte celular causada por la radiación al inhibir la reparación de los daños subletales (18). Las observaciones de Vietti demostraron que el momento de la exposición al 5-FU podía ser un factor importante para la eficacia del tratamiento combinado. Esta observación fue confirmada y ampliada por Byfield, quien demostró que el 5-FU tenía que estar presente durante y hasta 40 horas después de la administración de la radioterapia para conseguir unos efectos radiosensibilizantes óptimos (19,20). La necesidad de una exposición prolongada a los agentes quimioterapéuticos, según sugirieron Vietti y Byfield, sugiere la utilización de un sistema de infusión continua. La administración en bolus de quimioterapia puede que no sea tan eficaz para potenciar la muerte celular por dos razones. El 5-fluorouracilo es un análogo demostrado de la pirimidina que inhibe la síntesis de novo de ADN bloqueando la enzima timidilato sintetasa. La incorporación de 5-FU al código genético de una célula tumoral se ve limitada por la fase de síntesis activa de ADN (fase S). En la mayoría de los tumores, la fase S abarca sólo la tercera parte de todo el ciclo celular. Además, las células tienden a distribuirse aleatoriamente entre las distintas fases del ciclo celular en un momento dado. Por consiguiente, este agente tiene una semivida biológica limitada debido a la pequeña proporción de células que se encuentran en la fase S en un momento dado (es decir, asincronía del ciclo celular). Es posible que la administración en bolus no siempre consiga el tiempo de exposición suficiente para la incorporación de este compuesto a todas las células que se están dividiendo. En segundo lugar, se sabe que la reparación de los daños subletales se repite durante varias horas después de las lesiones provocadas por la radiación. Si el 5-FU se administra en forma de bolus, no estará presente durante todo el tiempo de exposición y, por consiguiente, no podrá "potenciar" las lesiones por irradiación. La ventaja de la quimioterapia administrada mediante infusión continua es que se evita el corto tiempo de exposición a los agentes quimioterapéuticos, así como los innecesarios picos más altos en la concentración plasmática, que son típicos de la administración en forma de bolus y producen una mayor toxicidad (21,22).

En los últimos 20 años la infusión continua de 5-FU se ha utilizado en numerosos estudios, con resultados alentadores en distintos sistemas, entre ellos el carcinoma de cabeza y cuello (23,24), de esófago (25,26,28), de vejiga (29-34), de ano (35-37) y de cuello del útero (27,38), así como en las metástasis hepáticas (39).

En este informe hemos descrito nuestra experiencia con QCIC y radioterapia de haz externo para el tratamiento de los tumores de vejiga con invasión muscular. Los pacientes con enfermedad en estadio T2 consiguieron una supervivencia a 5 años del 100%. Este porcentaje contrasta marcadamente con los resultados obtenidos utilizando la radiación de haz externo como tratamiento único (40% a los 5 años) (40). La supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad en estadio T3a fue del 67%, un porcentaje que también se compara favorablemente con los resultados de la radiación como tratamiento único (25%) (41,40). Un pequeño número de pacientes con enfermedad más avanzada que recibieron tratamiento registraron también una mejora en comparación con los que sólo recibieron quimioterapia. Sin embargo, estos resultados no fueron tan alentadores como los obtenidos en pacientes con la enfermedad en sus estadios iniciales.

Nuestros resultados demostraron que un importante número de pacientes sometidos a QCIC y radioterapia desarrollaban toxicidad aguda de grado I/II. La dosis de 5-FU utilizada en nuestro protocolo fue de 25 mg/kg/d. Las dosis oscilaron entre 1.200 y 1.500 mg/d en la mayoría de los pacientes. Estas concentraciones parecen producir un grado considerable de toxicidad GI. Nuestros protocolos actuales de QCIC (para la vejiga y otros lugares) utilizan dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> (es decir, 15 mg/k). La adición de mitomicina-C al régimen terapéutico puede haber aumentado la tasa de toxicidad multisistémica. Los pacientes que recibieron tanto mitomicina-C como 5-FU experimentaron efectos secundarios hematológicos, urológicos y gastrointestinales. La frecuencia de la reacción observada no aumentó en este grupo; sin embargo, el tiempo de recuperación se alargó (es decir, en los pacientes que necesitaron un descanso del tratamiento, dicho descanso tuvo que ser más largo en los que habían recibido mitomicina). A pesar de ello, un paciente mayor de 80 años (tratado sólo con 5-FU) desarrolló una proctitis hemorrágica dos años después del tratamiento y falleció con trombocitopenia y cistitis hemorrágica grave a los seis años después de la radioterapia. En un estudio realizado por el Southwest Oncology Group (SWOG 87-03) con QCIC de 5-FU y radiación se produjeron pocos casos de morbilidad severa y ninguna complicación de grado 4 (42). La dosis de radiación no superó los 6.000 cGy y se permitió un descanso de cinco días después de cada tres semanas de tratamiento. La dosis de 5-FU fue de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante cuatro días. Una observación realizada por Calabro-Jones (43) sugiere que cuando el tratamiento se acorta un día, es decir, infusión durante cuatro días en lugar de cinco, se puede producir una reducción logarítmica de la muerte celular. Por consiguiente, la toxicidad puede reducirse a expensas de una menor muerte de células tumorales.

Los resultados del tratamiento en este grupo de pacientes, a pesar de todos los factores de pronóstico desfavorable, parecen satisfactorios. Aunque la mayoría de los pacientes de nuestra serie presentaban enfermedad masiva e infiltrada, 6 de los 22 pacientes tenían más del 50% de la vejiga afectada, 8 presentaban hidronefrosis y 16, enfermedad residual evidente después de la RTUT. La tasa de respuesta completa (citologías urinarias negativas) a los seis meses fue del 62,5%. La tasa final de respuesta completa del 86% se consiguió después de que tres pacientes fueran tratados con RTU y administración intravesicular de BCG o mitomicina (Tabla V). Merece la pena destacar que en nuestra serie no fue necesaria una RTU previa para conseguir una tasa de respuesta similar a la declarada por Shipley (33). Rusell y cols. (31), utilizando una infusión de 5-FU y una dosis de radiación concomitante de 4000 cGy consiguieron una tasa de respuesta completa del 76%. Parece ser que la tasa de respuesta completa obtenida con QCIC de 5-FU es el doble que la conseguida con radiación como tratamiento único, cuando se compara con el P<sub>0</sub> de las series preoperatorias.

TABLA V  
CARCINOMA DE VEJIGA  
INFUSION CONTINUA DE 5-FU Y MITOMICINA  
RESPUESTA COMPLETA (22 PACIENTES)

<i>Respuesta patológica completa</i>	<i>Núm. pacientes</i>	<i>%</i>
<i>Inicial</i>		
T1 y T2	6/8	75
T3A, T3B y T4A	10/14	71
Respuesta completa inicial	16/22	86
<i>Con RTU y administración Intravesical de BCG/mitomicina para enfermedad residual</i>		
T3A, T3B y T4A	3/14	21
Respuesta completa global	19/22	86

La conservación de la vejiga, uno de los principales objetivos de nuestro estudio, se consiguió en la mayoría de los pacientes (17/20 pacientes). La cistectomía de rescate fue necesaria en sólo tres casos. La tasa de supervivencia a 5 años par los pacientes con el grupo de tumores más superficiales (T1 y T2) fue del 80%, mientras que para los tumores con invasión muscular profunda (estadios T3a, T4a), esa misma tasa fue del 40%, una cifra entre un 15 y un 20% superior a la declarada con radioterapia o cirugía como tratamientos únicos. La alta tasa de respuesta completa observada en los pacientes con tumores más avanzados fue decepcionante al no traducirse en una mayor tasa de supervivencia debido, en nuestra opinión, a la presencia de enfermedad metastásica oculta en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes con tumor avanzado que fallecieron por enfermedad metastásica lo hicieron en los dos años de

tratamiento. La quimioterapia múltiple adyuvante puede ser necesaria para tratar la enfermedad metastásica presente en el momento de diagnosticarse el cáncer de vejiga, ya sea con M-VAC (metotrexate, vincristina, adriamicina y cisplatino) o MCV (metotrexate, cisplatino y vinblastina). En 1993, Kaufman y cols. (44), del Hospital General de Massachussetts, publicaron una serie de 53 pacientes con enfermedad T2-T4 NxMo que fueron tratados con RTU inicial seguida por dos ciclos de MCV, seguida por la administración concurrente de bolus de 70 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino un día antes del ciclo de radiación de 4.000 cGy. El cisplatino se volvió a administrar el día 21. Los pacientes que obtuvieron una respuesta completa pero que no eran buenos candidatos para cirugía, recibieron una dosis de refuerzo de radiación de 6.480 cGy junto con cisplatino para salvar la vejiga. Diez pacientes que no consiguieron una respuesta completa y que eran buenos candidatos para cirugía fueron sometidos a cistectomía radical. Al cabo de un período medio de seguimiento de 48 meses, el 45% de los pacientes seguían vivos y libres de tumor. La conservación de la vejiga se consiguió en el 58% de los pacientes. Valentini y Cellini y cols. (comunicación verbal del Dr. Valentini 11/8/96) trataron a doce pacientes en la Universidad Católica de Roma siguiendo nuestro protocolo. El primer paciente fue tratado en 1991. Sus resultados son bastante similares a los nuestros, con una tasa de respuesta completa de aproximadamente el 80% y una tasa de supervivencia a 3 años del 65%. Eapen y cols. (45) publicaron los resultados de la infusión intraarterial de cisplatino (arterias hipogástricas bilaterales) tres semanas antes de la irradiación y durante la primera semana de radiación. La tasa completa de respuesta fue de aproximadamente el 90% con dos o tres años de seguimiento. Se observó también un ligero aumento de la supervivencia.

Arcangeli, Tirindelli-Danesi y cols. (46) presentaron recientemente los resultados de un ensayo de fase II/III en un congreso internacional celebrado en Roma en 1996 y de nuevo en el congreso de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology celebrado en Los Angeles en 1996. En dicho ensayo, una serie de pacientes con carcinomas de vejiga invasivos recibieron

tratamiento con o sin dos ciclos iniciales de MCV seguidos por QCIC de 5-FU y radiación. El tratamiento consistió en tres fracciones diarias de 100 cGy de radiación, 5 días a la semana, hasta un total de 5.000 cGy en 4,5 semanas. Exclusivamente en el volumen de la vejiga se administró una dosis de refuerzo de 2.000 cGy en una semana. Durante la radioterapia se administraron tanto cisplatino como 5-FU a través de infusores con accesos venosos separados mediante una infusión venosa prolongada de 4-6 mg/m<sup>2</sup>/d y 150-220 mg/m<sup>2</sup>/d, respectivamente. En una serie de 34 pacientes se obtuvo una tasa de respuesta completa del 90%. Pocos pacientes registraron una toxicidad de alto grado, siendo la más frecuente diarrea de bajo grado y leucopenia. Con un seguimiento medio de 26 meses, 26 de los 28 pacientes que consiguieron una respuesta completa seguían vivos. Veinticuatro de estos pacientes siguen con una vejiga libre de tumor.

#### CONCLUSION

El tratamiento con QCIC de 5-FU y radiación produce unas tasas excelentes a 5 años del 80% en pacientes con carcinomas de células transicionales T1 y T2 de la vejiga. Aunque los resultados que hemos conseguido son muy alentadores, creemos que todavía podría conseguirse un mayor control de esta enfermedad. La clave para el éxito futuro depende aparentemente de nuestra capacidad para controlar la supuesta alta tasa de depósitos micrometastásicos, puesto que la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes que presentan carcinomas con invasión muscular profunda es tan sólo del 40% debido, no tanto a enfermedad residual locorreional o enfermedad recurrente local, como al desarrollo de enfermedad metastásica. Por consiguiente, aunque la mayoría de los pacientes pueden conservar la vejiga, la presencia de micrometástasis en los casos de enfermedad avanzada en el momento del tratamiento puede exigir una quimioterapia múltiple (QTM) para atacar distintos frentes y mejorar las tasas de supervivencia, según sugiere el interesante trabajo que están realizando Arcangeli y cols. (46).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cancer statistics. 1995 Jan/Feb. Vol. 45 no. 1.
2. Pearce, H.D., Reed, R.R., Hodges, C.V.: Radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1978; 119: 216-218.
3. Poole-Wilson, D.S., Barnard, R.J.: Total cystectomy for bladder tumors. *Br J Urol* 1971; 43: 16-24.
4. Quilty, P.M., Duncan, W.: Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: An analysis of survival and control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 853-860.
5. Monte, J.E., Straffon, R.A., Stewart, B.H.: Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 1984; 131: 477-482.
6. Marshall, V.F.: The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. *J. Urol.* 1952; 68: 714.
7. Richie, J.P., Skinner, D.G., Kaufman, J.J.: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 16 years of experience. *J. Urol.* 1975; 113: 186.
8. Whitmore, W.F., Jr., Batata, M.A., Ghoneim, M.A. et al.: Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J. Urol.* 1977; 118: 184.
9. Timmer, P.R., Haratlief, H.A., Hooijkass, J.A.P.: Bladder cancer: Patterns of recurrence in 142 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 899-905.
10. Blandy, J.P., England, H.R., Evans, S.J. et al.: T3 bladder cancer, the case for salvage cystectomy. *Br. J. Urol.* 1980; 52: 506.
11. Jewett, H.J., Strong, G.H.: Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of the depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J. Urol.* 1946; 55: 366.
12. Beahrs, D.H., Henson, D.E., Hutter, D.E., Myers, M.M. (eds.): American Joint Committee on Cancer Manual on staging for cancer, 3rd ed., Philadelphia, J.B. Lippincott, 1983.

13. Steinberg, D., Colla, P.: Survival: a supplementary module for SYSTAT. Evaluation. IL. Systat Inc. 1988.
14. Heidelberger, C., Greishbach, L., Montag, B.J., Mooren, D., Cruz, D., Schnitzer, R.J., and Grunberg, E.: Studies in fluorinated pyrimidine: II Effects of transplanted tumor. *Cancer Res.* 1958; 18: 1593-1598.
15. Bagshaw, M.A.: Possible role of potentiators in radiation therapy. *Am. J. Roent.* 1961; 85: 822-833.
16. Woodruff, M.W., Murphy, W.T., Hopson, J.M.: Further observation on the use of combination 5-FU and supervoltage irradiation therapy in the treatment of advanced carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 1963; 90: 747-758.
17. Stein, J.J., Kaufman, J.J.: Treatment of carcinoma of the bladder with special reference to the use of preoperative radiation therapy combined with 5-FU. *Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med.* 1968; 102: 519-529.
18. Vietti, J., Eggerding, F., Valeriote, F.: Combined effect of radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemia cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 1971; 47: 865-870.
19. Byfield, J.E.: Useful interactions between 5-fluorouracil and radiation in man. 5-fluorouracil as a radiosensitizer. In Hill, B.T. Bellamy, A.S. *Antitumor drug ?* Boca Raton, FL. CRC 1990, 87-106.
20. Byfield, J.E., Chan, P.Y.M., Seargren, S.L.: Radiosensitization of 5-FU molecular origins and clinical scheduling implications. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1977; 18: 74.
21. Lockich, J.J.: Infusion chemotherapy for cancer. *Curr. Concepts. Oncol.* 1984; 6: 3-8.
22. Seifert, P., Baker, L.H., Reed, M.L.: Comparison of continuous infused 5-FU with bolus injection in the treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1975; 36: 123-128.
23. Byfield, J.E., Sharp, T.R., Frankel, S.S., Tang, S.G., Callipari, F.B.: Phase I and II trial of 5-day infused 5-fluorouracil and radiation in advanced cancer of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 406-413.
24. Kaplan, M.J., Hahn, S.S., John, M.E., Stewart, F.M., Constable, W.C., Cantell, R.W.: Mitomycin and fluorouracil with concomitant radiotherapy in head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol.* 1985; 111: 220-222.
25. Coia, L.R., Stafford, P., Engstrom, P., Paul, A., Hanks, G.: The use of infusional 5-fluorouracil, mitomycin-C and radiation as the primary management of esophageal cancer in Rotman, M. and Rosenthal, C.J. (eds) *Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation.* Heidelberg, German. Springer-Verlag, 1991; 143-148.
26. Herskovic, A., Martz, K., A1-Sarraf, M. et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *New Engl. J. Med.* 1992; 326: 1593-1598.
27. John, M., Flam, M., Sikic, B. et al.: Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a phase II prospective intergroup HCOG-RTOG study. *Proc. ASCO* 1989; 8: 157.
28. John, M.: *Esophageal carcinoma in concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation.* Heidelberg, Germany. Springer-Verlag, 1991; 247-253.
29. Rotman, M., Aziz, H., Porrizzo, M. et al.: Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder with irradiation and concomitant 5-FU infusion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 18: 1131-1137.
30. Rotman, M., Macchia, R., Silverstein, et al.: Treatment of advanced bladder carcinoma with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. *Cancer* 1987; 59: 710714.
31. Russell, K.J., Boileau, M.A., Trenton, R.C. et al.: Transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic clearance with combined 5-FU chemotherapy and radiation therapy. Preliminary results of bladder preservation study. *Radiology* 1988; 167: 845-848.
32. Russell, R.J., Higano, C.S. Boileau, M.A. et al.: Combined 5-fluorouracil and irradiation for the treatment of invasive bladder cancer in Rotman, M., and Rosenthal, C.J. (eds): *Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation.* Heidelberg Germany. Springer-Verlag. 1991; 175-180.
33. Shipley, W.U., Kaufman, D.S., Heney, N.M.: Radiation therapy in bladder cancer: can its integration with chemotherapy and transurethral surgery make cystectomy unnecessary? *Oncology* 1990; 4: 25-32.
34. Stein, J.J., Kaufman, J.J.: Treatment of carcinoma of the bladder with special reference to the use of preoperative radiation therapy combined with 5-FU. *Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med.* 1968; 102: 519-529.
35. Cummings, B.J., Byfield, J.E.: Treatment of cancer of the anal canal in Withers, H.R., Peters, J. (eds): *Innovation in radiation oncology research.* Heidelberg, Germany, Springer-Verlag. 1985; 91-98.
36. Nigro, N.D. Vaitkevicius, V.K., Considine, B.: Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis. Colon Rectum* 1974; 17: 354-356.
37. Sischy, B., Doggett, R.L.S., Krall, J.M. et al.: Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in the management of anal canal carcinoma: interim report on RTOG Study 83-14. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81: 850-856.
38. Thomas, G., Dembo, A., Black, B. et al.: Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. *Gynecol. Oncol.* 1987; 27: 254-260.
39. Rotman, M., Kuruvilla, A., Choi, K. et al.: Response of colorectal hepatic metastases to concomitant radiotherapy and infusion of 5-FU. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 12: 2179-2187.
40. Quilty, P.M., Duncan, W.: Primary radical radiotherapy for transitional cell cancer of the bladder: An analysis of survival and control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 853-860.
41. Miller, L.S., Johnson, D.E.: Megavoltage irradiation for bladder cancer alone, postoperative, and preoperative? in *Proceedings of National Cancer Conference*, Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1972; 771-782.
42. South Western Oncology Group: SWOG 87-33. Evaluation of operable bladder cancer patients with pre-operative irradiation and 5-FU ad inoperable patients with irradiation and 5-FU alone. San Antonio, Texas. SWOG.
43. Calabro-Jones, P.M., Byfield, J.E., Ward, J.F., Sharp, T.R.: Time dose relationship for 5-fluorouracil cytotoxicity against human epithelial cells in-vitro. *Cancer Res.* 1982; 42: 4413-4420.
44. Kaufman, D.S., Shipley, W.U., Griffin, P.P. et al.: Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1377.
45. Eapen, L., Stewart, D., Danjoix, D. et al.: Intraarterial cisplatinum and concomitant radiation for locally advanced bladder cancer. *J. of Cl. Oncol.* 1989; 7: 230-233.
46. Arcangeli, G., Tirindelli-Danesi, D., Mecozzi, A., Saracino, B., and Cruciani, E.: Combined hyperfractionated irradiation and protracted infusion chemotherapy in invasive bladder cancer with conservative intent. Phase I study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36: 314.

# Cáncer de vejiga con invasión muscular: conservación del órgano con radiación como tratamiento único y con tratamiento combinado

A. L. ZIETMAN, W. U. SHIPLEY

*Unidad de Oncología Genitourinaria. Departamento de Radiación Oncológica. Hospital General de Massachusetts. Harvard Medical School. Boston MA 02114. Estados Unidos*

## RESUMEN

En Estados Unidos y en algunos países europeos, el tratamiento convencional para el cáncer de vejiga con invasión muscular es la cistectomía radical. Se han realizado intentos de conservar la vejiga utilizando distintas monoterapias, como radiación, cirugía conservadora o quimioterapia. Aunque la vejiga puede quedar libre de tumor con cualquiera de estas técnicas, sobre todo con la radioterapia, ninguna de ellas consigue curar más que a una minoría de pacientes. No obstante, muchos de los informes publicados recientemente demuestran la eficacia de las combinaciones de radiación, quimioterapia y cirugía limitada. En el 70-80% de los pacientes se consigue una respuesta completa y menos de la cuarta parte de ellos sufren una recaída posterior en la vejiga. Siempre que se utilice la cistectomía de rescate, se obtienen unas tasas de curación a 5 años cercanas al 50%. Estos porcentajes de supervivencia son idénticos a los obtenidos con cualquiera de las mejores series de cistectomía inmediata. La vejiga conservada funciona satisfactoriamente y rara vez es necesaria una cistectomía por contractura o hematuria (<3%). Si en el futuro aparecen tumores superficiales en la vejiga conservada, el tratamiento convencional con resección transuretral y quimioterapia intravesical o BCG sigue siendo eficaz y bien tolerado.

## INTRODUCCION

Como cualquier otro tratamiento, el principal objetivo de los tratamientos que conservan la vejiga en pacientes que presentan cáncer de vejiga con invasión muscular es la supervivencia del paciente. La conservación de la vejiga es muy importante para la calidad de vida del paciente, pero constituye un objetivo secunda-

rio. Las técnicas utilizadas para conservar la vejiga están sólo justificadas cuando existe una gran probabilidad de conseguir la erradicación total del tumor con un bajo riesgo de compromiso de la función de este órgano. Muchas publicaciones indican que los pacientes que presentan ciertos factores de pronóstico favorable consiguen unas tasas de curación relativamente más elevadas con los métodos específicos para conservar la vejiga. Debido a la incertidumbre que existe sobre los factores de pronóstico favorable para el cáncer de vejiga con invasión muscular, las estrategias terapéuticas para conservar la vejiga exigirán inevitablemente un juicio médico (selección) y conllevarán un cierto riesgo para el paciente. Los criterios de selección de los pacientes para estos tratamientos pueden ser la presencia de una serie de factores tumorales favorables iniciales (como el tamaño del tumor) y/o una respuesta completa al tratamiento inicial demostrada mediante reevaluación cistoscópica después del tratamiento inicial de inducción con cirugía transuretral, quimioterapia sistémica, radioterapia o distintas combinaciones. La selección basada en la respuesta inicial completa del tumor primario permite recurrir rápidamente a la cistectomía en caso de persistencia del tumor. De esta forma se consigue la máxima tolerancia a la cirugía radical, en caso de que ésta sea necesaria, y se reduce el riesgo de propagación metastásica por el fracaso del tratamiento inicial local.

## RESULTADOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA COMO TRATAMIENTO UNICO

En los años ochenta se publicaron múltiples series de radioterapia externa como tratamiento único, sin utilización de los factores tumorales para la selección de los pacientes (Tabla I) (1-5). En estas series, la radioterapia se administró en 5 fracciones diarias a la semana de

entre 2,0 y 2,5 Gy para conseguir una dosis total de tratamiento de 5.500-6.500 cGy, normalmente sin interrupciones. La tasa inicial de respuesta clínica completa (RCc) después de la radiación convencional osciló entre el 40 y el 52% (6). Los pacientes que no consiguieron una respuesta completa, que se les consideró médicamente en buen estado y en los que todavía no se detectaba enfermedad metastásica, fueron sometidos a cirugía de rescate. Los pacientes que no se encontraban en buenas condiciones recibieron cuidados paliativos. En estas series, la tasa actuarial a 5 años de ausencia de afectación tumoral de la vejiga en los pacientes con tumores clínicos en estadio T2-T4 que recibieron esta monoterapia varió entre el 35% y el 45%, con una media del 41% (Tabla I). La supervivencia total a 5 años en estos estudios osciló entre el 23% y el 40%. Estas grandes series de radiación externa como tratamiento único constituyen un punto de referencia para juzgar las nuevas estrategias terapéuticas. Los factores de pronóstico favorables citados con más frecuencia para el éxito de la radioterapia son el estadio clínico (T2 y T3a), el tamaño del tumor (menos de 5 cm de diámetro máximo) y la ausencia de obstrucción uretral (3,4,7). Recientemente se han comunicado tasas de respuesta clínica completa más altas utilizando programas acelerados de fraccionamiento de la radioterapia externa como tratamiento único. El Royal Marsden Hospital ha tratado a los pacientes con dos fracciones diarias de entre 1,8 y 2,0 Gy cinco días a la semana para conseguir dosis de entre 57,6 y 64 Gy en 32 fracciones durante 26 días. Ochenta y cinco pacientes participaron en este estudio. De los 70 que fueron sometidos a reevaluación cistoscópica 3-6 meses después de la radioterapia, el 80% había conseguido una respuesta completa; es decir, no se encontraron indicios cistoscópicos ni biopsicos de tumor (8,9). En un ensayo aleatorio realizado en los años setenta en el que participaron 168 pacientes con tumores T2-T4 que no eran candidatos adecuados para cistectomía, se comparó la radiación externa hiperfraccionada (acelerada) como tratamiento único (1,0 Gy tres veces al día hasta una

dosis total de 84 Gy) con el tratamiento convencional de 2,0 Gy diarios hasta un total de 64 Gy. Con la radiación hiperfraccionada se observó un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia a 5 años (27% frente a 18%), la tasa de respuesta completa (41% frente a 25%) y las complicaciones intestinales (10). En conjunto, estos resultados sugieren que la modificación del fraccionamiento, ya sea por hiperfraccionamiento o aceleración (duración total más corta del tratamiento), debería mejorar los resultados de la radiación con haz externo como tratamiento único, una posibilidad que está siendo explorada en un ensayo de fase III del Royal Marsden Hospital (9).

Cuando se delimitan los campos de radiación para el tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga, el objetivo se define mejor utilizando información obtenida del cistograma de planificación, el TAC, el examen cistoscópico y el examen bimanual. Además conviene que el paciente tenga la vejiga vacía para facilitar la reproducibilidad de la configuración y conseguir una cobertura adecuada del tumor en cada tratamiento. Incluso realizando todo lo anterior, un estudio prospectivo realizado en Manchester demostró que se producía un movimiento significativo del volumen de la vejiga que debía irradiarse, con una posible subdosificación del tumor en la tercera parte de los pacientes evaluados (11). Por esta razón, debe siempre comprobarse que se posee un conocimiento adecuado del volumen que debe irradiarse y que se dejan unos márgenes suficientes, sobre todo en la parte posterior (12, 13).

#### BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL

La braquiterapia intersticial, combinada con radiación externa y cirugía conservadora, ha sido utilizada con gran éxito por algunos centros europeos en pacientes seleccionados con cáncer de vejiga invasivo (14-17). Esta estrategia exige una estrecha cooperación entre los urólogos y los oncólogos radioterápicos, además de la selección de los pacientes con tumores solitarios, no recurrentes o en estadios clínicos T2 y T3a, con un diámetro inferior a 5 cm, que pueden someterse a cirugía y que conservan una capacidad adecuada de la vejiga. Un centro comunicó que sólo el 10% de los pacientes con cáncer de vejiga invasivo cumplían estos criterios (17). En el caso de los pacientes con tumores en estadios T2 y T3a, las tasas de control local del tumor son del 75% y el 80%, respectivamente, con unas tasas de supervivencia a 5 años de entre el 50% y el 76% (14-17). Por consiguiente, en centros con experiencia, esta estrategia consigue unas altas tasas de curación local, pero sin una comparación aleatoria, no puede concluirse que estos resultados sean superiores a los conseguidos con cirugía transuretral o radiación externa.

#### COMPARACION ENTRE RADIOTERAPIA EXTERNA Y CISTECTOMIA RADICAL

Entre 1965 y 1985, cuatro estudios aleatorios han comparado la cistectomía (con radioterapia preoperato-

TABLA I  
RESULTADOS DE LA RADIACION EXTERNA COMO TRATAMIENTO UNICO

Series	N.º de pacientes	Estadio clínico	Supervivencia 5 años	Control local de la vejiga a los 5 años
Hospital de Londres (1)	182	T2-T3	40%	41%
Grupo Coop. Reino Unido (2)	157	T3	23%	45%
Hospital Princesa Margarita (3)	121	T2-T4a	40%	35%
Sidney, Príncipe de Gales (4)	342	T1-T4b	—	45%
Grupo Bélgica/ Países Bajos (5)	147	T2-T3	31%	35%

ria) y la radioterapia con haz externo (reservando la cistectomía como tratamiento de rescate). Miller publicó los resultados de un pequeño ensayo monocéntrico aleatorio en pacientes con grandes tumores T3 en el que se comparó radioterapia preoperatoria y cistectomía con radiación en dosis completas y cistectomía de rescate (18). De los 35 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento combinado, que incluía cistectomía planificada de antemano, el 46% sobrevivía a los 5 años, comparado con la supervivencia a 5 años del 22% en los 32 pacientes asignados a radioterapia con haz externo (Tabla II), lo que supone una ventaja estadísticamente significativa del tratamiento combinado. Sin embargo, este estudio ha sido criticado por el pequeño tamaño de la muestra, la lenta selección de los pacientes (durante 8 años) y la participación exclusiva de pacientes con grandes tumores T3, que probablemente no habrían podido curarse con sólo radioterapia. Bloom y sus colegas compararon radioterapia pélvica preoperatoria de 40 Gy y cistectomía radical con radioterapia externa de 60 Gy y cistectomía de rescate en caso de recidiva en pacientes que presentaban cáncer de vejiga con invasión muscular operable (19). En un análisis actualizado (9), las tasas de supervivencia a 5 y 10 años de los 98 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento combinado fueron del 29% y el 19%, mientras que para los 91 pacientes asignados aleatoriamente a radioterapia con cirugía de rescate, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron del 28% y el 15%, respectivamente. Estas diferencias a los 5 y 10 años no fueron estadísticamente significativas. El análisis por subgrupos de este ensayo aleatorio (que no se considera metodológica

ni estadísticamente apropiado) demostró que las mujeres presentaban una tendencia estadísticamente no significativa a una mayor supervivencia cuando recibían radioterapia y que los hombres menores de 60 años tenían una mayor supervivencia estadísticamente significativa cuando recibían tratamiento combinado. Recientemente, Sell y sus colaboradores han publicado los resultados del ensayo aleatorio del Grupo Nacional Danés de Cáncer de Vejiga, que también comparó radioterapia preoperatoria de 40 Gy y cistectomía con radioterapia de 60 Gy y cistectomía de rescate en pacientes con tumor recurrente (20). Estos autores refieren también una diferencia no significativa en la supervivencia total entre los dos grupos de tratamiento, con un seguimiento medio de 50 meses para los 183 pacientes reclutados. La tasa de recidiva pélvica fue del 6,8% en el grupo asignado aleatoriamente a tratamiento combinado, observándose una diferencia estadísticamente significativa con la tasa de recidiva pélvica del 36% en los 95 pacientes asignados aleatoriamente a recibir 60 Gy de radiación, 27 de los cuales tuvieron que someterse a cistectomía de rescate por persistencia o recidiva del tumor. La incidencia de enfermedad metastásica fue similar en ambos grupos: 32% en los que recibieron 60 Gy y 34% en los que recibieron tratamiento combinado. En un ensayo aleatorio realizado por el Grupo Nacional de Cáncer de Vejiga en el que participaron 76 pacientes con tumores que invadían el músculo (S.D. Cutler, comunicación personal, 1983), no se observaron diferencias en la tasa de supervivencia a 5 años ni en la tasa de metástasis distante en los 37 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir 50 Gy y cistectomía radical (27% y 38%, respectivamente) comparado con los 35 pacientes asignados aleatoriamente a recibir entre 60 y 68 Gy de radiación y cistectomía en caso de recidiva (40% y 31%, respectivamente). El período medio de observación en el estudio del Grupo Nacional de Cáncer de Vejiga fue de 66 meses. Por consiguiente, en los dos ensayos aleatorios que declaran unas pautas de fracaso, el retraso de la cistectomía radical inicial hasta que fue necesaria para el rescate del paciente no aumentó la tasa de metástasis distante ni la tasa de mortalidad. El Memorial Sloan Kettering Cancer Center comunicó recientemente que el retraso de la cistectomía en pacientes tratados con monoterapia neoadyuvante M-VAC por la presencia de un cáncer con invasión muscular, no influía en la supervivencia total a 5 años (21). La tasa de supervivencia a 5 años para los 111 pacientes estudiados fue del 48%. El análisis multivariante indicó que el retraso en la cirugía definitiva (90 días o menos frente a más de 90 días después de la quimioterapia) no influía significativamente en la evolución del paciente.

TABLA II

ENSAYOS ALEATORIOS DE RADIOTERAPIA CON O SIN RETRASO DE LA CISTECTOMIA RADICAL DE RESCATE EN CASO DE RECIDIVA

Tratamiento	Núm. de pacientes	Estadio clínico	Supervivencia a 5 años	% metástasis distante
50 Gy + Cistectomía <sup>A</sup>	35	T3	46%	—
60 Gy + Quimioterapia de rescate <sup>A</sup>	32	T3	22%	—
40 Gy + Cistectomía radical <sup>B</sup>	98	T3	39%	—
60 Gy + Cistectomía de rescate <sup>B</sup>	91	T3	28%	—
40 Gy + Cistectomía radical <sup>C</sup>	88	T3	29%	34
60 Gy + Cistectomía de rescate <sup>C</sup>	95	T3	23%	32
50 Gy + Cistectomía radical <sup>D</sup>	37	T2-T4a	27%	38
60-68 Gy + Cistectomía de rescate <sup>D</sup>	35	T2-T4a	40%	31

<sup>A</sup>. Estudio del M.D. Anderson Hospital (18)

<sup>B</sup>. Estudio del Grupo Coop. del Reino Unido (19)

<sup>C</sup>. Estudio Nacional Danés (20)

<sup>D</sup>. Estudio del Grupo Nacional de Cáncer de Vejiga (S.D. Cutler, comunicación personal 1983)

#### JUSTIFICACION DEL TRATAMIENTO COMBINADO

En algunos pacientes, la erradicación del tumor invasivo de vejiga puede realizarse con monoterapias como cirugía conservadora, radioterapia o quimioterapia sistémica, según se indica en la Tabla III. Sin embargo, cuando estos tratamientos individuales se utilizan de

TABLA III

CANCER DE VEJIGA CON INVASION MUSCULAR: TASAS DE EXITO DE LA CONSERVACION DE LA VEJIGA CON MONOTERAPIA

Tratamiento	Núm. de series evaluadas	Núm. total de pacientes	% pacientes con vejiga sin recidiva invasiva
Sólo resección transuretral (21-22)	2	331	20*
Sólo radioterapia (1-5)	5	949	41
Sólo quimioterapia (cisplatino + metotrexato) (23)	1	27	19

\* El tratamiento farmacológico intravesical se utilizó con frecuencia en los pacientes con tumores recurrentes no invasivos.

forma indiscriminada para controlar el tumor pélvico, consiguen una tasa de éxito de entre el 20 y el 40%, un porcentaje poco satisfactorio si se compara con la cistectomía radical moderna, que consigue unas tasas de control local pélvico próximas al 90%. Los primeros estudios publicados, algunos de ellos retrospectivos, sugerían que la resección transuretral del tumor combinada con radiación o quimioterapia sistémica con múltiples fármacos, conseguía una mejor tasa de fracaso en la vejiga y/o una tasa de respuesta clínica completa más alta en la segunda biopsia y la citología de la vejiga (7,24-27). En torno a la misma época en que se publicaron estas tasas más altas de respuesta clínica completa al combinar dos o tres tratamientos, varios laboratorios demostraron que algunos agentes citotóxicos, en particular el cisplatino y el 5-fluorouracilo, eran capaces de sensibilizar al tejido tumoral frente a la radiación y aumentar la destrucción celular por mecanismos sinérgicos (28-30). En conjunto, estos estudios han justificado la utilización de un tratamiento combinado consistente en cirugía conservadora con resección transuretral seguida por quimioterapia y radiación. Cuando la masa del tumor se reduce mediante cirugía conservadora, probablemente se necesita una dosis menor de quimioterapia o radioterapia para conseguir la completa erradicación del tumor en la vejiga. Combinando de esta forma complementaria y clínicamente viable estas tres modalidades, se consiguen unas tasas mayores de respuesta completa que cualquiera de ellas por separado (Tabla IV). Además, se puede seleccionar a los pacientes candidatos para la conservación de la vejiga según la respuesta del tumor primario al tratamiento de inducción.

#### RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS

En los últimos dos años, la justificación del tratamiento combinado para el cáncer de vejiga se ha visto confirmada por los estudios publicados por la Universidad de Ehrlangen en Alemania (45), la Universidad de París (46), el

TABLA IV

CANCER DE VEJIGA CON INVASIÓN MUSCULAR: TASAS DE RESPUESTA COMPLETA DESPUES DE MONOTERAPIA Y TRATAMIENTOS COMBINADOS

Tratamiento	Núm. de series evaluadas	Núm. total de pacientes	% de respuestas completas
Sólo radioterapia (1,3,31,32)	4	721	45
Sólo quimioterapia (33-38)	6	301	27
RTUT más quimioterapia (26,39-41)	4	225	51
RTUT más radioquimioterapia (41-44)	4	218	71

Modificado con autorización de Kioso y cols. (6), Int. J. Urol. 2 (supl.): 49-57.

RTUT: Resección transuretral del tumor.

Hospital General de Massachussetts (47,50) y el Grupo de Radioterapia Oncológica (48-49). Tres de estos estudios han utilizado la resección transuretral agresiva con radiación y quimioterapia basada en el cisplatino (45-57) y tres han incorporado criterios de selección para la conservación de la vejiga, entre ellos una respuesta inicial completa a la radioquimioterapia de inducción (46-49). La supervivencia total a 5 años varía entre el 45 y el 52% (Tabla V). Aunque todavía no se ha realizado un estudio aleatorio para comparar la supervivencia total conseguida con esta combinación, las cifras son tan buenas como las obtenidas en cualquier de las series modernas de cistectomía radical, pese a la introducción de un sesgo en favor de la cistectomía como consecuencia de la interrupción de la cirugía prevista en aproximadamente el 15% de los pacientes por la detección intraoperatoria de enfermedad metastásica, la menor edad y el mejor estado general de estos pacientes. Esta comparación favorable se ha visto confirmada por los resultados recientemente publicados de un estudio aleatorio en el que participaron 122 pacientes sometidos a cistectomía radical entre 1984 y 1989 (54). Los resultados de esta serie de cistectomía se desglosaron según el estadio clínico del tumor y, por consiguiente, permiten establecer comparaciones con los tratamientos que conservan la vejiga. La tasa de supervivencia a 5 años del 41% (48% para los tumores en estadio clínico T2) es bastante similar a la obtenida con los procedimientos que conservan la vejiga, respecto a los cuales se indican los resultados de todos los pacientes que iniciaron el tratamiento y no sólo de aquellos cuya respuesta tumoral fue lo suficientemente satisfactoria como para iniciar el programa de conservación del órgano. Quizá una de las razones por la que se obtienen mejores tasas de supervivencia con RTU del tumor y radioquimioterapia que en otros estudios publicados, sea la posibilidad de identificar antes a los pacientes que presentan un alto riesgo de fracaso local y recurrir rápidamente a una cistectomía. Las cistoscopias se realizaron entre 4 y 8 semanas después de terminar la quimioterapia y todos los pacientes con tumor persistente e invasivo fueron sometidos a cistectomía de rescate antes de que se reprodujera el tumor local (creando una segunda oportunidad para la propagación metastási-

TABLA V  
 RESULTADOS RECIENTES DE DISTINTOS TRATAMIENTOS COMBINADOS EN TERMINOS DE SUPERVIVENCIA Y SUPERVIVENCIA CON CONSERVACION DE LA VEJIGA

<i>Serie</i>	<i>Tratamiento de inducción</i>	<i>N.º de pacientes</i>	<i>Supervivencia a 5 años</i>	<i>Supervivencia a 5 años con conservación de la vejiga</i>
Dunst (27,45)	RTUT, cisplatino, RHE	79	52%	41%
Tester (43,49)	Cisplatino y RHE	42	52%	42%
Kachnic (50)	RTUT, MCV, cisplatino y RHE	106	52%	43%
Tester (49)	MCV, cisplatin y RHE	91	62%**	44%**
Srougi (51)	Cistectomía parcial y M-VAC	30	53%	20%
Given (52)	RTUT, MCV más, en 49 pacientes (53%), cisplatino y RHE	93	51%	18%
Sternberg (53)	RTUT + M-VAC pero sin cistectomía en 31 pacientes	64	—*	33%*
Scher (20a,57)	M-VAC + cirugía conservadora	111	48%	30%

RHE: radiación con haz externo

MCV: Metotrexato, Cisplatino, Vinblastina

M-VAC: Metotrexato, Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino

RTUT: Resección transuretral del tumor

\* Seguimiento medio de 30 meses en el momento de preparar el informe

\*\* Datos correspondientes a 4 años

ca). En el Hospital General de Massachussets, los pacientes que participan en los estudios de RTOG y París son nuevamente evaluados tras la administración de dosis preoperatorias o inductivas de irradiación de entre 24 y 40 Gy combinadas con quimioterapia (40,46,49,48). Si en la reevaluación urológica no se observa una respuesta completa, se recomienda una cistectomía radical antes de que la vejiga reciba dosis radicales de irradiación. El tratamiento combinado del estudio de París, que consiste en la administración simultánea de cisplatino y 5-fluorouracilo y una dosis alta administrada dos veces al día por fracción de irradiación pélvica (46), se utilizó inicialmente como tratamiento previo a la cistectomía. Los primeros 18 pacientes que obtuvieron respuestas completas en la reevaluación cistoscópica fueron sometidos a cistectomía según lo previsto. No se observaron indicios de tumor residual en ninguno de los especímenes de sus vejigas. Ante esta impresionante evidencia de erradicación tumoral con el programa de inducción, los responsables del estudio decidieron intentar la conservación selectiva de la vejiga. Esta elevada tasa (100%) de confirmación patológica de una respuesta completa supone una importante mejora frente a todas las experiencias anteriores con quimioterapia neoadyuvante sin radiación, pero con cirugía transuretral, en donde la cistectomía sólo confirmó en la mitad de los casos la respuesta clínica completa observada en algunos pacientes (26). En el estudio de París, el 74% de los pacientes exhibió una respuesta completa y sólo el 10% de ellos sufrieron una recaída en la vejiga conservada. En el Hospital General de Massachussets, las segundas biopsias cistoscópicas realizadas a los pacientes que participaban en los estudios de RTOG y de Ehrlangen demostraron unas tasas de respuesta completa después del tratamiento de inducción de entre el 70% y el 80%. Entre el 83% y el

89% de los pacientes que exhibieron una respuesta completa no han sufrido una recidiva invasiva.

Algunos de los informes publicados aportan evidencias de que el efecto de la radiación se suma al de la resección transuretral y la quimioterapia sistémica para mantener la vejiga libre de tumor. Estas evidencias son: 1) una mayor tasa de confirmación patológica de respuesta completa con la cirugía transuretral y la radioquimioterapia (100%, ref. 46) comparado con un 50% de respuesta completa con cirugía transuretral y quimioterapia (50%, ref. 26); 2) una mayor tasa de supervivencia a 5 años en los pacientes que conservan la vejiga y que son sometidos a cirugía transuretral, quimioterapia y radiación (entre el 36% y el 44%) (45,49,50; Tabla 5) comparado con una tasa de supervivencia a 5 años del 20% en los que son sometidos sólo a cirugía conservadora y quimioterapia (20% a 5 años) (51), una tasa del 33% con un seguimiento medio de 30 meses (53) y la tasa de supervivencia a 5 años del 18% obtenida en una serie de la Universidad de Florida, Gainesville, en donde los 93 pacientes fueron sometidos a cirugía transuretral y quimioterapia, pero sólo la mitad de ellos recibieron radioterapia (52).

La preocupación de los urólogos por un posible mal funcionamiento de la vejiga conservada e irradiada ha sido disipada por algunos recientes informes que han utilizado técnicas modernas de radiación. En el estudio de Ehrlangen, sólo 3 de los 192 pacientes que conservaron la vejiga tuvieron que someterse a una cistectomía para reducir su tamaño, lo que supone una incidencia del 1,6% (45). En un análisis de la función de la vejiga en 72 pacientes tratados con éxito mediante radioterapia dividida en 30 fracciones hasta una dosis total de 60 Gy, no se observaron diferencias en la función urinaria o rectal de estos pacientes en comparación con un grupo de con-

troles emparejados por edad y sexo (55). Igualmente, el Hospital General de Massachusetts refirió una tolerancia excelente en 21 mujeres que conservaron la vejiga y fueron tratadas con éxito mediante radioquimioterapia (56). Con un seguimiento medio de 56 meses, ninguna de las pacientes presentó problemas de incontinencia, disuria o hematuria. En el 91% de las pacientes, la función de la vejiga mejoró o permaneció igual después del tratamiento. Ninguna de ellas declaró un deterioro de la función intestinal o sexual. En una serie actualizada de 106 pacientes que participaron consecutivamente en protocolos prospectivos del Hospital General de Massachusetts que consistían en tratamiento inductivo con resección transuretral, 2 ciclos de quimioterapia con metotrexato, cisplatino y vinblastina, seguidos por 39,6 Gy de irradiación con administración simultánea de cisplatino, ninguno de los 71 pacientes cuyas vejigas pudieron ser conservadas tuvo que someterse a cistectomía para reducir el tumor o por problemas hemorrágicos. El período medio de seguimiento de los 71 pacientes que no necesitaron cistectomía fue de 59 meses.

Después de recibir tratamiento combinado, entre el 20% y el 30% de los pacientes que conservan la vejiga pueden desarrollar tumores en su superficie. Estos pacientes pueden recibir tratamiento convencional con resección transuretral y administración intravesical de agentes. En el Hospital General de Massachusetts, 14 de los 18 pacientes (24%) que desarrollaron Ta o carcinoma in situ entre los 75 pacientes que pudieron conservar inicialmente la vejiga, fueron tratados con éxito mediante resección transuretral y tratamiento farmacológico intravesical, habiéndose realizado su seguimiento durante un período de entre 15 y 40 meses desde la aparición del un nuevo tumor superficial (50). Evidentemente, todos los pacientes que conservan la vejiga y reciben tratamientos combinados tienen que estar dispuestos a volver al urólogo para someterse a un segui-

miento cistoscópico periódico, de manera que pueda recurrirse a la cirugía transuretral, a la quimioterapia intravesical o a la cistectomía al primer indicio de recaída.

En resumen, existen actualmente numerosos datos que avalan el uso de la cirugía transuretral, la radioterapia y la quimioterapia simultánea como una alternativa terapéutica que debe ofrecerse a los pacientes con tumores que invaden el músculo. La información obtenida de estos tratamientos combinados y selectivos (en función de la respuesta inicial al tumor) indica no sólo una supervivencia total a 5 años tan buena como la conseguida con la cistectomía, sino que el porcentaje de todos los pacientes que sobreviven a los 5 años con la vejiga intacta es del 36% al 44%. Este tratamiento es particularmente atractivo para los pacientes con enfermedad en estadio clínico T2 y T3a, especialmente si no presentan obstrucción del uréter, aunque no consigue tan buenos resultados en los pacientes con tumores localmente más avanzados, teniendo en algunos casos que recurrirse a la cistectomía. Los pacientes con hidronefrosis asociada al tumor obtienen también unos resultados poco satisfactorios en lo que se refiere a la conservación de la vejiga y probablemente tenga que descartarse esta posibilidad si son candidatos adecuados para una cistectomía. Sin embargo, ningún dato sugiere que los pacientes se vean perjudicados por los intentos de conservar la vejiga cuando ese es su deseo. La controversia sobre la utilidad y la seguridad de los tratamientos selectivos con conservación de la vejiga, especialmente en pacientes con tumores T2 y T3a, podría desaparecer si se realizaran otros ensayos prospectivos aleatorios que compararan estos nuevos tratamientos combinados con la cistectomía radical moderna. Sin embargo, el reclutamiento de pacientes para este tipo de ensayos sería probablemente imposible, puesto que tanto ellos como sus médicos optarían siempre por la conservación de la vejiga.

#### BIBLIOGRAFIA

- Jenkins BJ, Blandly JP, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1988; 62: 343-346.
- Shearer RJ, Chilvers CE, Bloom HJG, et al. Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1988; 62: 558-564.
- Gospodarowicz MK, Hawkins MV, Rawling GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989; 142: 148-1454.
- Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 247-254.
- DeNeve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: The influence of overall treatment time. *Rad Onco* 1995; 1 36: 183-188.
- Koiso K, Shipley W, Keuppens F, et al. The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 1995; 2(suppl 2): 49-57.
- Shipley WU, Rose MA. Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer* 1985; 55: 2278-2284.
- Cole D, Durrant K, Robert J, et al. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *Br J Radiol* 1992; 65: 792-798.
- Horwich A, Pendlebury S, Dearnaley DP. Organ conservation in bladder cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31 (suppl 5); 208.
- Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyper-fractionated radiotherapy of bladder cancer: a 10 year follow up of a randomized clinical trial. *Acta Onc* 1994; 33: 397-402.
- Turner S, Swindell R, Bowl N et al. Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implication for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 199-200.
- Marks LB, Shipley WU. Techniques for external beam irradiation of patients with invasive carcinoma of the urinary bladder. In (Levitt SH, ed): *Technologic: Basis of Radiotherapy: Practical Clinical Applications*, second edition. Philadelphia: Lee & Febiger, Chapter 1992; 22, 335-341.
- Sur RK, Clinkard J, Jones WG et al. Changes in target volume during radiotherapy treatment of invasive bladder cancer. *Clin Oncol* 1993; 5: 30-33.
- Van der Werf-Messing B, Menon RS, Hop WCJ. Cancer of the urinary bladder category T2, T3 treated by interstitial radium implant: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 9: 481-485.

15. Wijnmalen A, Van der Werf-Messing BHP. Factors influencing the prognosis in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 559-565.
16. Rozan R, Albuissin E, Donnariex D, et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey of 205 patients). *Int J Radiat Oncol* 1992; 24: 469-477.
17. Monnen LM, Horenblas S, Van der Voet JC et al. Bladder conservation in selected T1G3 and muscle-invasive T2-T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation. *Brit J Urol* 1994; 74: 322-327.
18. Miller LS. Bladder cancer: Superiority of preoperative radiation in cystectomy in clinical stage T3. *Cancer* 1977; 39: 973-980.
19. Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982; 54: 136-151.
20. Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B. Treatment of advanced bladder cancer category T2, T3, T4a. *Scan J Urol Nephrol* 1991; 138(Suppl): 193-201.
- 20a. Schultz TK, Herr HW, Zhang ZF, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival in patients treated with MVAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1394-1401.
21. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987; 138: 1162-1163.
22. Henry K, Miller J, Mort M, Loening S, Fallon B. Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. *J Urol* 1988; 140: 964-967.
23. Hall RR. Transurethral resection for transitional cell carcinoma. *Problems Urol* 1992; 6: 460-470.
24. Hall RR. Bladder preserving treatment: The role of transurethral surgery alone and with combined modality therapy for muscle-invasive bladder cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 509-513, 1995.
25. Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987; 258: 931-935.
26. Scher HI, Herr HW, Sternberg C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the MVAC regimen. *Br J Urol* 1989; 64: 250-256.
27. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 687-691.
28. Durand R, Vanderbyl S. Response of cell populations in spheroids to radiation-drug combinations. *NCI Mongor* 6: 95-100, 1988.
29. Begg A. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and other therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1183-1189, 1990.
30. Flentje M, Eble M, Haner U. Additive effects of cisplatin and radiation in human tumor cells under toxic conditions. *Radiation Oncol* 1991; 24: 60-63.
31. Quilty P, Duncan W. Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: An analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 853-860, 1986.
32. Smaaland R, Akslen LA, Tonder B, et al. Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61-69.
33. Keating J, Zincke H, Morgan WR, et al. Extended experience with neoadjuvant M- VAC chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Urol* 1989; 141: 244a.
34. Kurth KJ, Splinter TA, Jacqmin D, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder: a phase II study of chemotherapy in T3-4 N0 M0 of the EORTC GU group. In: Alderson AR, Oliver RT, Hanham IW, Bloom HJ (eds) *Urological Oncology Dilemmas and Developments*. New York: Wiley Liss, 1991; 115-128.
35. Hall RR, Roberts JT. Neoadjuvant chemotherapy, a method to conserve the bladder? *ECCO* 1991; 6 (Abstract 144).
36. Maffezzini M, Torelli T, Villa E, et al. Systemic preoperative chemotherapy with cisplatin, methotrexate, and vinblastine for locally advanced bladder cancer: local tumor response and early follow-up results. *J Urol* 1991; 145: 741-743.
37. Roberts JT, Fossa SP, Richards SB, et al. Results of Medical Research Council Phase II Study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 68: 162-168.
38. Farah R, Chodak GW, Vogelzang NI, et al. Curative radiotherapy following chemotherapy for invasive bladder carcinoma (a preliminary report). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 413-417.
39. Hall RR, Newling DWW, Ramsden PD, et al. Treatment of invasive bladder cancer by local resection and high dose methotrexate. *Br J Urol* 1984; 56: 668-672.
40. Prout GR, Shipley WU, Kaufman D, et al. Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *J Urol* 1990; 144: 1128-1134.
41. Parsons JT, Million RR. Bladder cancer. In: Perez CA, Brady IW (eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1991; 1036-1058.
42. Fung CY, Shipley WU, Young RH, et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1533-1542.
43. Tester W, Porter A, Heney J, et al. 44. Neoadjuvant combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 165.
44. Cervak J, Cufer T, Marolt F, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma. Complete remission results. *ECCO* 1991; 6(abstr 561).
45. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al. A Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 261-266.
46. Housset M, Maulard C, Chretien YC, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-2157.
47. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efrid JT. Selective preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1377-1382.
48. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-790.
49. Tester W, Porter A, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality therapy with possible organ preservation for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-126.
50. Kachnic LA, Kaufman DS, Zietman AL, et al. Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. (Abstract) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(Suppl 1): 271.
51. Srougi M, Simon SD. Primary methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy in bladder preservation in locally invasive bladder cancer: A 5-year follow up. *J Urol* 1994; 151: 593-597.
52. Given RW, Parsons JT, McCarley D, et al. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: A 5-year follow up. *Urol* 1995; 46: 499-505.
53. Sternberg CN, Raghaven D, Ohi Y, et al. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced disease: what are the effects on survival and prognosis. *Int J Urol* 1995; 2(Suppl): 75-87.
54. Martinez-Pineiro JA, Martin MG, Arocena NF, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995; 153: 964-973.
55. Lynch WJ, Jenkins BJ, Fowler CG. The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol* 1992; 70: 519-521.
56. Kachnic LA, Shipley WU, Griffin PP, et al. Combined modality treatment with selective bladder conservation for invasive bladder cancer: Long-term tolerance in the female patient. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 79-84.
57. Scher HI, Shipley WU, Herr HW. Cancer of the bladder. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th edition. (Eds. DeVita, VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA). JB Lippincott, Philadelphia (in press), 1996.

# Radioterapia radical para el cáncer de próstata localizado: mejora de los resultados con aumento de la dosis y supresión andrógena neoadyuvante

A. L. ZIETMAN, W. U. SHIPLEY

*Unidad de Oncología Genitourinaria. Departamento de Radiación Oncológica. Hospital General de Massachussets. Harvard Medical School. Boston MA 02114. Estados Unidos*

## INTRODUCCION

Las dos modalidades terapéuticas utilizadas con más frecuencia en pacientes con carcinoma de próstata T1-2NxM0 clínicamente localizado son la prostatectomía radical y la radioterapia radical. Cada una de estas modalidades tiene sus partidarios y en la actualidad existe un intenso debate sobre sus respectivas eficacias relativas. Recientemente, la cuidadosa estratificación de los pacientes en función del Grado Gleason y el PSA antes del tratamiento y el uso de indicadores sensibles del control de la enfermedad, como el PSA después del tratamiento y una segunda biopsia, han demostrado con claridad absoluta que ninguno de los dos tratamientos es tan eficaz como se pensaba en un principio (1), asociándose a unas tasas relativamente altas de fracaso y siendo, para algunos tipos de pacientes, claramente insuficientes. Este artículo tiene como finalidad la identificación de los pacientes del heterogéneo grupo T1-T2 que más probabilidades tienen de curarse con radiación radical como tratamiento único. Aquellos que no consigan curarse con este método pueden obtener mejores resultados con cirugía, técnicas de radiación más avanzadas (como radioterapia ortomórfica de altas dosis o braquiterapia), algún tipo de tratamiento combinado que utilice radiación y cirugía o supresión andrógena neoadyuvante. Hoy en día, estas técnicas modernas se utilizan habitualmente para el manejo de los pacientes con tumor T3-4Nx localmente más avanzado, que no son buenos candidatos para cirugía ni radioterapia convencional.

## DEFINICION DEL FRACASO DESPUES DE LA RADIOTERAPIA RADICAL

### A. Criterios de valoración

Los únicos criterios de valoración verdaderamente

válidos e inequívocos en los pacientes con cáncer de próstata son la supervivencia total, la supervivencia específica al cáncer y la ausencia de fracaso sintomático. Estos parámetros reflejan la influencia del cáncer de próstata tanto en la duración como en la calidad de vida (2).

Resulta difícil demostrar un aumento de la supervivencia total en los pacientes que reciben radioterapia radical frente a los que únicamente se mantienen en observación. El motivo es que, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se establece a los sesenta o setenta años de edad, con una enfermedad que puede haberse mantenido asintomática durante décadas. En este grupo de edad compiten muchas causas de mortalidad y los hombres van sucumbiendo a enfermedades cardíacas y de otro tipo a una tasa del 3% anual. Por consiguiente, la supervivencia total en los pacientes con cáncer de próstata podría aumentar sólo de forma marginal incluso aunque el tratamiento tuviera una eficacia del 100% (3).

La supervivencia específica al cáncer evalúa la probabilidad de fallecer como consecuencia del cáncer si el paciente no lo hace por otra causa. Esta es una medida más precisa de la eficacia de un tratamiento que la supervivencia total, ya que no se ve confundida por otras causas de mortalidad. Por ese motivo se utiliza en la mayoría de los estudios prospectivos aunque, lamentablemente, se necesitan 10 o más años de seguimiento para obtener resultados evaluables.

A pesar de la competencia entre distintas causas de mortalidad, la ausencia de fracaso clínico es un importante criterio de valoración que puede evaluarse de forma correcta con períodos de seguimiento inferiores a 10 años. El fracaso no siempre supone una amenaza para la vida, pero aún así puede ser sintomático y deteriorar considerablemente la calidad de vida del paciente. Además, en la mayoría de los casos exige la supresión de andrógenos, con los consiguientes trastornos psicológicos y físicos.

## B. Criterios iniciales (sustitutos) para la evaluación del fracaso:

En la actualidad se están buscando criterios iniciales de valoración del fracaso que permitan evaluar con más rapidez la eficacia de los numerosos tratamientos disponibles. Dos técnicas que suelen utilizarse hoy en día para esta evaluación inicial son la repetición de la biopsia de próstata después de la radiación y el nivel sérico de PSA. Estos indicadores miden satisfactoriamente la capacidad de la radioterapia para erradicar el tumor, tenga o no implicaciones en el futuro bienestar del paciente.

1. *Repetición de la biopsia prostática:* Numerosos estudios han demostrado que, en ausencia de un fracaso local palpable, la glándula prostática pueden ocultar la enfermedad cuando se repite la biopsia varios años después de la radioterapia. Una biopsia positiva al cabo de dos o más años se asocia a tasas posteriores más altas de fracaso local y metástasis distante (4,5,6,7). En un estudio publicado por Kuban y cols., el 70% de los pacientes con resultados positivos al repetir la biopsia experimentaron fracaso clínico con el tiempo, frente a tan solo el 20% de los pacientes con biopsias negativas (7). La importancia de una biopsia positiva depende del tiempo transcurrido desde la radioterapia. Las células cancerígenas de la próstata tardan varios meses, y hasta años, en morir después de la radiación y, por consiguiente, los pacientes con biopsia positiva al cabo de un año no tienen por qué obtener también una biopsia positiva a los dos o tres años (8). La incidencia de resultados positivos al repetir la biopsia en los estudios publicados oscila entre el 10% y el 91% (9). Esta disparidad puede explicarse en su totalidad cuando se realiza un detenido análisis de las razones por las cuales los pacientes fueron seleccionados para la repetición de la biopsia. Las biopsias positivas son mucho más probables en pacientes con enfermedad en estadio T3 que en los estadios T1 o en T2 y más probables cuando se observa una tendencia al alza del PSA sanguíneo sin evidencias de enfermedad metastásica distante. El único estudio prospectivo cuidadosamente realizado que se ha publicado es el de Crook y cols. (10). Los pacientes fueron sometidos todos los años a una biopsia después de la radiación. A los 3 años, aproximadamente el 20% de los pacientes T1 dieron resultados positivos, así como el 30% de los T2. Estas cifras coinciden con las tasas previstas a 10 años de fracaso clínico local.

El hecho de que una biopsia positiva y una glándula palpable normal se asocien a una elevada tasa metastásica sugiere la posibilidad de que las metástasis se produzcan como consecuencia de una enfermedad localmente persistente e indica la necesidad de mejorar las técnicas de radiación para aumentar el control local patológico y clínico.

2. *Elevación del PSA:* Una vez realizada la prostatectomía radical y extirpados la totalidad del tumor y tejidos prostáticos sanos, la concentración sérica de PSA debe reducirse a cero en el plazo de un mes. Cualquiera

nivel detectable de PSA refleja sin lugar a dudas la persistencia del cáncer. Tras la radioterapia, la situación es mucho menos clara. En primer lugar, el PSA tarda un tiempo muy variable en normalizarse (11). Los tumores prostáticos remiten lentamente y puede seguir produciendo PSA hasta que la remisión no es completa. En nuestro centro, el tiempo medio que transcurre hasta alcanzarse el nivel mínimo del PSA (nadir) después de la radioterapia es de 17 meses, aunque en algunos pacientes sigue descendiendo durante hasta 3 años. En segundo lugar, no se sabe hasta qué nivel tiene que descender el PSA para poder declarar a un paciente bioquímicamente curado de la enfermedad. Existen pocas dudas sobre el efecto que tiene la radioterapia en la función de la glándula prostática, algo que también ocurre en otras glándulas que secretan proteínas y péptidos, como la pituitaria o el tiroides. En una serie de pacientes con cáncer de vejiga y recto sin invasión de la próstata que recibieron irradiación prostática incidental como parte de su tratamiento, el valor medio del PSA fue de 0,6 ng/ml y, en el 78% de los pacientes, el PSA fue inferior a 1,0 ng/ml (12). Estas cifras se comparan favorablemente con el valor medio significativamente mayor de 1,1 ng/ml medido en los controles emparejados por edades (Figura 1). Por consiguiente, sería pedir demasiado que el PSA se redujera a niveles indetectables después de la radiación de los pacientes con cáncer de próstata, puesto que el tejido prostático normal es todavía capaz de producir cierta cantidad de PSA, aunque a un nivel reducido. Hanks ha propuesto establecer el límite superior de normalidad para el PSA en 1,5 ng/ml al cabo de dos o más años de la radiación (13). Nosotros hemos pecado de prudentes declarando sólo a nuestros pacientes libres de enfermedad cuando el PSA es inferior a 1,0 ng/ml (14). De hecho, ninguna de estas dos definiciones del fracaso bioquímico es del todo cierta, puesto que indudablemente existen pacientes con valores PSA mayores que esos, pero que nunca vuelven a aumentar, y que están verdaderamente libres de la enfermedad (12). Por otra parte, existen pacientes con valores PSA inferiores a estos niveles arbitrarios cuyo perfil tiende a elevarse y que están destinados al fracaso.

Algunos grupos han utilizado criterios de valoración incluso más precoces, como el PSA sérico a los 6-12 meses o la velocidad de descenso del PSA. No obstante, estos criterios se miden demasiado pronto como para que puedan servir como factores de pronóstico fiables y lo único que consiguen es que se publiquen unas series poco maduras.

La única variable bioquímica respecto a cuya fiabilidad y relevancia existe hoy en día consenso es un valor PSA ascendente. ¿Pero cuántas medidas son necesarias para demostrar ese ascenso? Nuestro grupo ha observado que, una vez que se alcanza el nadir, dos ascensos van seguidos de un tercero sólo en el 79% de los casos. Sin embargo, cuanto se han producido tres ascensos, el cuarto ocurre en el 89% de los casos. Así pues, tres ascensos consecutivos parece ser un criterio bastante fiable del fracaso y, de hecho, éste será el criterio de valoración estándar que adoptará en el futuro la American Society of Therapeutic and Radiation Oncology

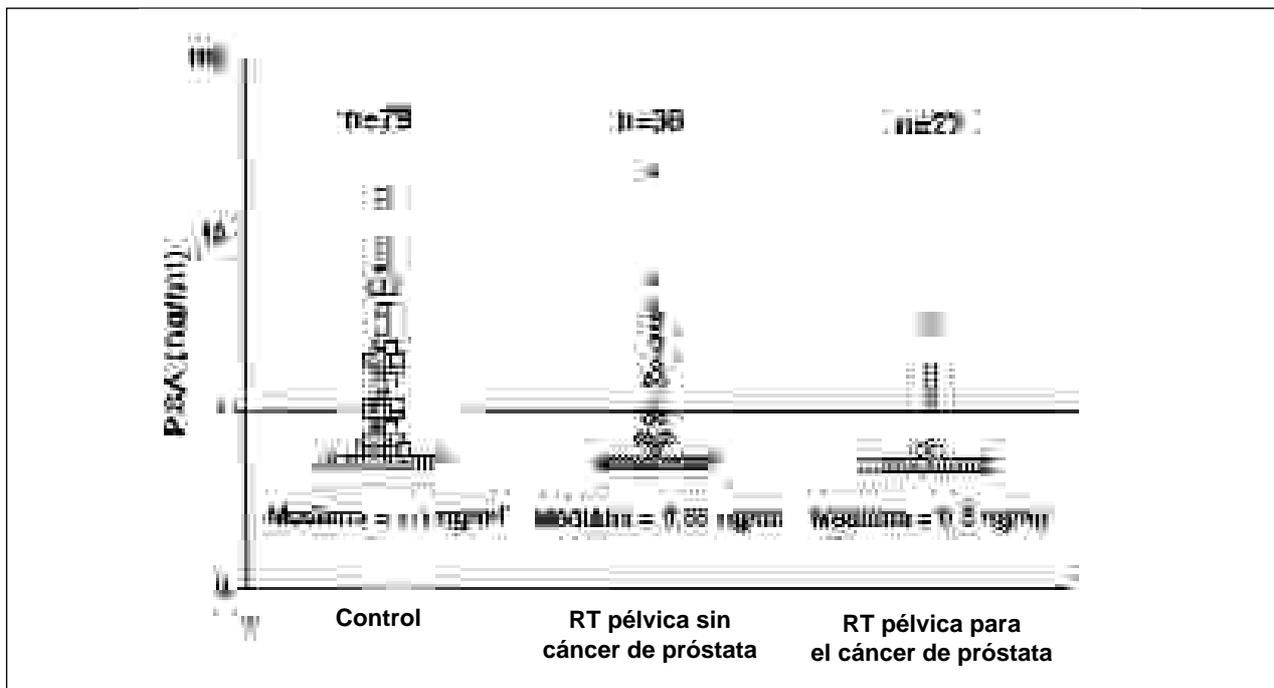


Figura 1. Valores séricos de PSA en tres grupos de sujetos: a) controles emparejados por edades que no presentan cáncer de próstata ni han recibido radiación prostática. b) pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de vejiga o de recto y cuyo tratamiento incluye a la próstata. c) pacientes que han recibido en el pasado radioterapia por cáncer de próstata durante 10 o más años y que están clínicamente libres de enfermedad.

(Dr. J. Cox: comunicación personal). En algunas ocasiones se puede hablar de fracaso con menos de tres ascensos si alguno de ellos supera el 50% de los PSA medidos anteriormente o 1 ng/ml. El único problema que plantea este criterio de los aumentos sucesivos es que, para analizar los resultados de una serie tratada con radiación, se necesita un período de seguimiento de al menos 3 años. El PSA tarda entre 1 y 2 años en normalizarse y, a partir de entonces, si el paciente se somete a revisiones semestrales, se necesitarán otros cuantos años para documentar el fracaso. En nuestra unidad hemos analizado la capacidad del nadir del PSA para predecir una tendencia ascendente del PSA en el futuro. Los pacientes que alcanzan un nadir inferior a 0,5 ng/ml tienen una probabilidad del 94% de no experimentar un ascenso del PSA a los 4 años, frente al 30% de los pacientes que alcanzan un nadir superior a 1,0 ng/ml.

Se ha dicho que un PSA ascendente, aunque represente un fracaso del tratamiento inicial, no es importante para el paciente a no ser que pronostique inevitablemente una recaída clínica en el futuro. Este sería un argumento válido si no fuera porque, en Estados Unidos, cuando el PSA empieza a aumentar, se suele recurrir a la supresión andrógena aún en ausencia de síntomas. No se sabe hasta qué punto la iniciativa parte del paciente, que es incapaz de ver como su PSA aumenta sin recibir tratamiento alguno, o del urólogo que propone la intervención inicial. Por ese motivo, el fracaso del PSA tiene una verdadera importancia clínica para los pacientes, puesto que probablemente es un preludio de la castración médica o quirúrgica (Figura 2).

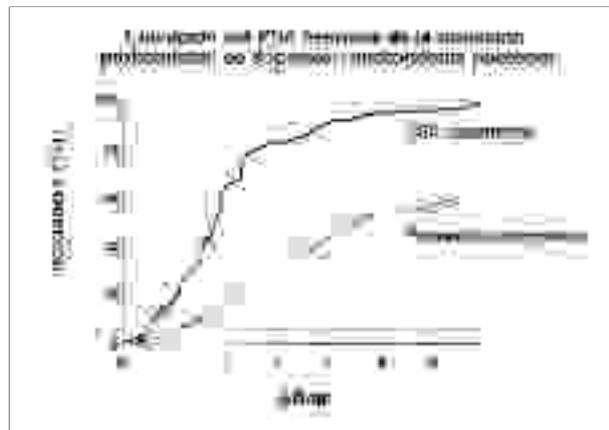


Figura 2. Análisis de los pacientes con indicios de fracaso bioquímico de la radioterapia. El gráfico acumulativo demuestra la probabilidad de supresión androgénica después del fracaso bioquímico.

#### RESULTADOS DE LA RADIOTERAPIA CONVENCIONAL CON HAZ EXTERNO

La mayoría de los pacientes seleccionados en función del estadio y el grado de su enfermedad para adoptar una política de espera vigilante sufrirán, más tarde o más temprano, un progreso local de la enfermedad. Whitmore demostró que se producía progresión local en el 90% de los pacientes sometidos a espera vigilante

durante 15 años (15). La probabilidad de fracaso local clínico (palpable) en pacientes T1 y T2 tratados con radiación ha sido repetidamente evaluada y, en la mayoría de las series a 10 y 15 años, es igual o inferior al 25% (Figura 3) (16). Aunque estos pacientes no consiguieran ninguna ventaja en términos de supervivencia, es evidente que la mayoría de ellos se beneficiarían al evitarse la progresión local del tumor.

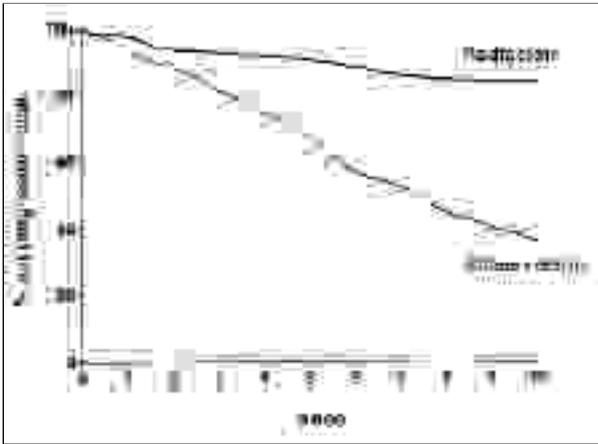


Figura 3. Probabilidad de que pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sigan sin experimentar progresión local en el momento de recibir la primera modalidad terapéutica. Los datos sobre la radioterapia proceden de los Estudios de los Patrones de Asistencia Norteamericanos(16), los datos sobre la observación proceden de Whitmore W. 1991 (15).

Como mejor se sabe si se ha conseguido o no un verdadero control del cáncer es determinando las tasas de fracaso bioquímico después de la radioterapia radical. En el Hospital General de Massachusetts hemos evaluado recientemente el resultado en 346 pacientes tratados entre 1986 y 1993 con un período medio de seguimiento de 4 años. Los resultados demuestran claramente la heterogeneidad del grupo T1-T2Nx (Figura 4). Los pacientes con enfermedad claramente diferenciada tienen un pronóstico mucho mejor que los pacientes con enfermedad poco diferenciada en términos de supervivencia libre de enfermedad a los 6 años (58% y 27%, respectivamente). Un indicador igualmente importante del pronóstico antes del tratamiento es el valor sérico inicial del PSA. Los pacientes que presentan valores séricos del PSA iguales o inferiores a 4 ng/ml tienen un 89% de posibilidades de seguir bioquímicamente libres de la enfermedad a los 6 años. Este porcentaje se reduce al 59% en los pacientes con un PSA de entre 4 y 10 ng/ml, al 38% en los pacientes con un PSA de entre 10 y 20 ng/ml y al 18% en los que presentan unos valores séricos de PSA superiores a 20 ng/ml.

En la Figura 5 se observa que los pacientes con enfermedad en estadio T1T2a y un PSA sérico inferior a 10 ng/ml tienen una mayor probabilidad de curación con la radioterapia convencional. Estos son los pacien-

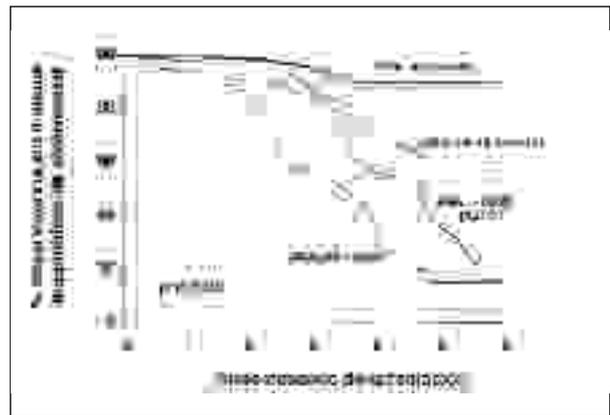
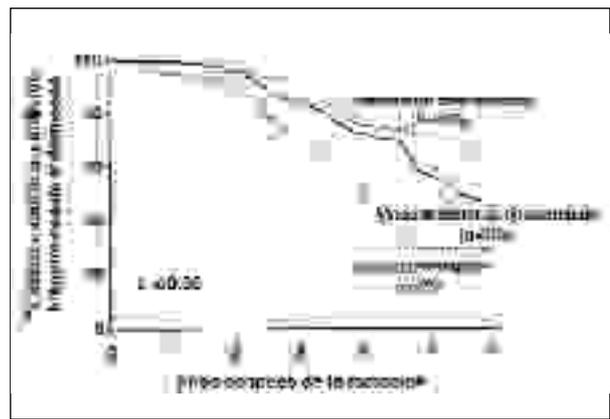


Figura 4. Probabilidad de ausencia bioquímica de la enfermedad después de la radioterapia convencional. Pacientes tratados en el Hospital General de Massachusetts en 1986-1993. Los pacientes con enfermedad T1-2a y valores séricos de PSA inferiores a 10 ng/ml constituyen un subgrupo de pronóstico favorable.

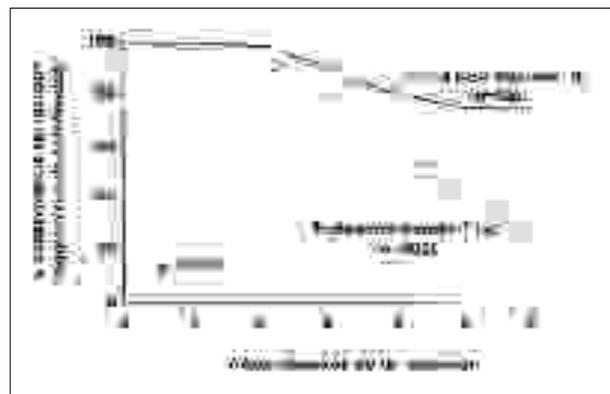


Fig. 5.

tes que ahora se están identificando masivamente con los programas de detección precoz que se han emprendido en Estados Unidos. Sin embargo, otros pacientes en estadio T1.2 presentan un pronóstico bastante peor.

Aunque en ellos la probabilidad de control clínico local y de ausencia clínica de metástasis es alta durante el mismo período de tiempo, tienen una probabilidad mucho mayor de exhibir un aumento del PSA, con todo lo que eso conlleva de cara al futuro. Los pacientes con enfermedad T3 rara vez consiguen curarse con radioterapia convencional y más del 80% presentarán evidencias bioquímicas de recaída a los 10 años.

Cuando se comparan las series de radioterapia convencional con haz externo y las series de prostatectomía, tienen que tenerse en cuenta los sesgos de selección inherentes en estos grupos. Los pacientes con tumores de mayor tamaño (T2b-c) o valores PSA más altos tienen más probabilidades de recibir radiación (1). Las series quirúrgicas también seleccionan a los pacientes con ganglios positivos, aunque gracias a los programas de detección precoz, estos pacientes constituyen una proporción cada vez menor. La Tabla I muestra los resultados de la radioterapia convencional que se administró en el MD Anderson Hospital y en el Hospital General de Massachusetts cuando se estratifican los pacientes en función del PSA inicial (17). Existe acuerdo con respecto al valor 10, y estas cifras se comparan favorablemente con las series quirúrgicas del John Hopkins y de la UCLA (18, 19). No obstante, ambas modalidades son relativamente poco eficaces como tratamientos únicos en pacientes con valores PSA por encima de ese nivel. Existe un desacuerdo considerable entre los radiólogos oncológicos sobre el nivel inicial de PSA por encima del cual la curación es poco probable y se necesita una estrategia alternativa.

El Dr. Stamey ha respondido a una serie de críticas contra el uso de la radioterapia para el cáncer de próstata, alegando que sólo el 20% de los pacientes se curan y el restante 80% muestran unos niveles rápidamente crecientes de PSA que indican el progreso de la enfermedad y, por consiguiente, el fracaso del tratamiento (2). La implicación es que esos pacientes podrían haber obtenido un mayor beneficio si se hubiera optado por una espera vigilante. Es cierto que el 80% de los tratamientos fracasaron en la pequeña serie analizada por el Dr. Stamey. Esto no es de extrañar, puesto que casi la mitad de los pacientes presentaban enfermedad T3-4 o afectación ganglionar y sólo estaban recibiendo cuidados paliativos sin intención curativa. Un nuevo análisis

realizado por los radiólogos oncológicos de Stanford de todos los pacientes tratados en la misma época a la que se refiere el informe de Stameys indica un fracaso del 62% (21). Sin embargo, cuando se analizan los resultados de los pacientes con enfermedad realmente en sus primeros estadios, no se observan estas elevadas tasas de fracaso (Figura 5). La segunda crítica, quizá más seria, merece un detenido examen. Los pacientes cuya enfermedad no remite después de la radiación son habitualmente los que presentan enfermedad T1-2Nx y pronóstico desfavorable y su enfermedad está muchos años más avanzada cuando se produce el fracaso. Así pues, la comparación de sus tiempos de duplicación del PSA con los de los pacientes seleccionados para una espera vigilante (generalmente por un bajo tiempo de duplicación del PSA) no es adecuada. Además, cuando se analizan los tiempos de duplicación después del fracaso de una prostatectomía radical, su valor medio y su rango son muy similares a los que se observan después de radiación (Tabla II).

Del argumento del Dr. Stamey puede deducirse que la radiación acelera el cáncer y, por consiguiente, que aumentará la incidencia de enfermedad metastásica y la mortalidad específica del cáncer cuando se realice el seguimiento de estos pacientes durante el tiempo suficiente. La comparación entre la frecuencia de estos episodios en nuestra serie de pacientes tratados con radiación y en las series de observación incluidas en un metaanálisis realizado por Chodak y cols. no indica ningún aumento de la mortalidad por cáncer ni de metástasis a los 12 años (22,23). Tampoco se produjo la ola de fracasos esperada al final de la primera década (Figura 6).

Bagshaw ha publicado los resultados de una serie muy madura de pacientes tratados con radioterapia radical (24). Cuando se comparan las tasas de supervivencia con las esperadas en una población emparejada por edades, no se observan diferencias en los pacientes con enfermedad T1 o T2a, aunque sí una ligera disminución de la supervivencia de los pacientes con enfermedad T2b y T2c en la segunda década. Estas cifras difieren ligeramente de las largas series de prostatectomía radical que se han publicado.

En un pequeño estudio de casos y controles realizado por Freiha en la Universidad de Stanford, se comparó a pacientes tratados con radiación y cirugía sin encontrar

TABLA I

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA SIN INDICIOS BIOQUIMICOS DE ENFERMEDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIACION EXTERNA O PROSTATECTOMIA RADICAL

PSA antes del tratamiento (ng/ml)	Radiación MGH		Radiación M.D. Anderson		Prostatectomía Johns Hopkins	
	Núm. de pacientes	ARB a los 5 años (IC)	Núm. de pacientes	ARB a los 5 años (IC)	Núm. de pacientes	ARB a los 5 años (IC)
4	62	89 (80-98)	117	91 (78-97)	284	92 (86-95)
4,1-10,0	101	59 (42-76)	169	69 (55-80)	237	83 (76-89)
10,1 -20,0	77	38 (20-56)	118	62 (47-75)	105	56 (42-69)
>20	59	15 ( 0-32)	57	38 (25-53)	40	45 (26-63)

ARB:ausencia de recidiva bioquímica; IC: intervalos de confianza del 95%.

TABLA II

TIEMPOS DE DUPLICACION DEL PSA DESPUES DEL FRACASO DE LOS TRATAMIENTOS RADICALES

	Mediana	(rango)
Prostatectomía (UCLA 1994)	10,2	(1-99)
Radiación (MGH 1995)	11,1	(1-100)

diferencias significativas en la supervivencia total ni en la supervivencia específica al cáncer a los 10 años (25). Aunque no se ha demostrado ninguna ventaja en términos de supervivencia de los pacientes tratados con prostatectomía radical frente a la radioterapia, la primera se ofrece con más frecuencia a los pacientes jóvenes por suponerse que dicha ventaja se manifestará con el tiempo. Es también posible que los varones que desarrollan un cáncer de próstata a una edad relativamente joven experimenten un cambio en el tejido epitelial que les predisponga a desarrollar otro cáncer de próstata en el

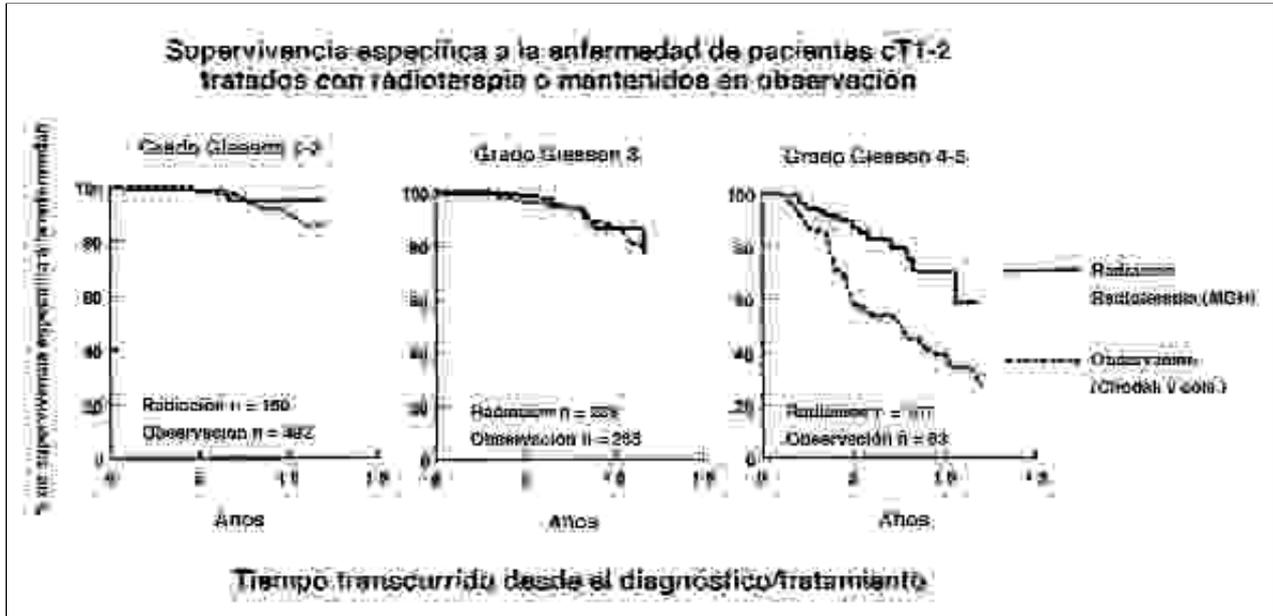


Figura 6. Comparación de la supervivencia sin enfermedad de pacientes que recibieron radioterapia en el Hospital General de Massachusetts (22) o se sometieron a espera vigilante, según un metaanálisis realizado por Chodak y cols. (23).

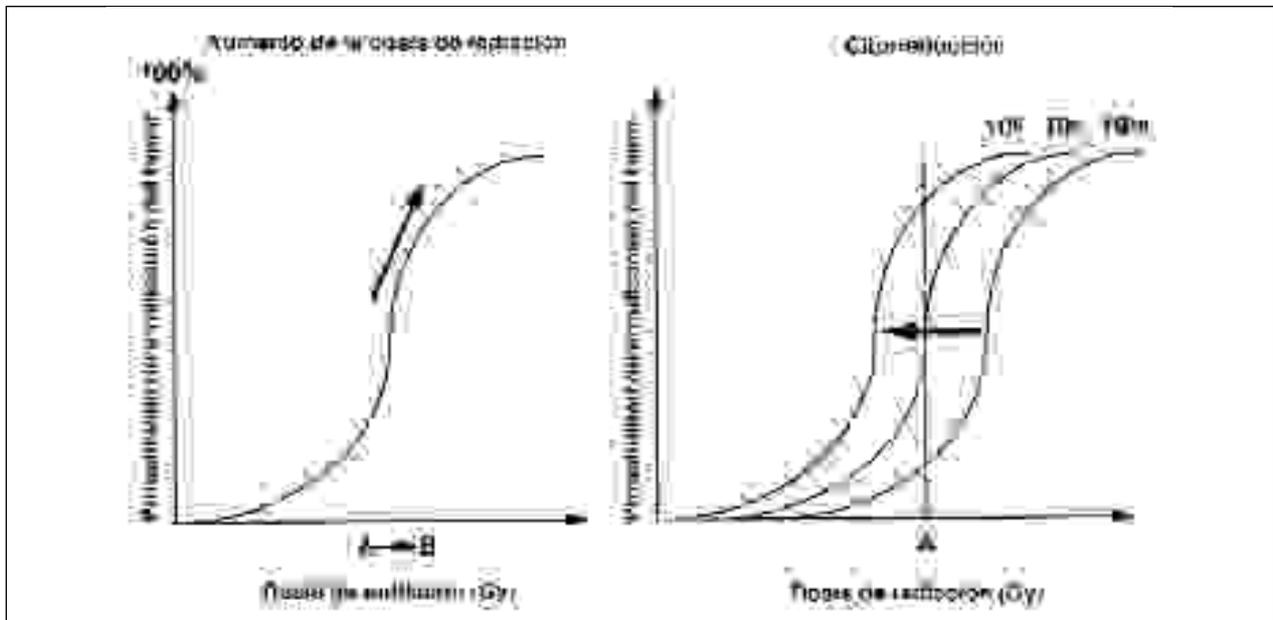


Figura 7. Curvas sigmoidales de dosis-respuesta correspondientes a tumores teóricos tratados con radiación. Con el aumento de la dosis de radiación administrada se intenta conseguir un mayor control del tumor. Con la citorreducción se intenta reducir el volumen del tumor (número de clonógenos tumorales) antes de la radiación. Su efecto es desplazar la curva hacia la izquierda y aumentar la probabilidad de controlar el tumor con la misma dosis de radiación.

futuro, incluso aunque el primero haya sido erradicado con radiación.

#### TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD T3-4 Y T1-2 AGRESIVA

Como puede deducirse de la sección anterior, es evidente que existen muchos pacientes que, a pesar de haberse erradicado el cáncer en el lugar original mediante radioterapia convencional, no consiguen curarse. Se trata de pacientes con Grados Gleason elevados, tumores T2 voluminosos y valores séricos de PSA superiores a 10-20 ng/ml. Aunque en muchos de ellos el fracaso se debe a una enfermedad metastásica oculta, también una proporción considerable sufre un fracaso local. Dugan y cols. demostraron que el 68% de los pacientes con niveles séricos crecientes de PSA después de la radiación y sin evidencias de enfermedad metastásica en la exploración ósea obtenían resultados positivos al repetir la biopsia (26).

Los esfuerzos por mejorar el control local se han encaminado en dos direcciones (Figura 7). La primera de ellas es aumentar la dosis de radiación administrada. Esta estrategia conlleva necesariamente riesgos para los tejidos circundantes normales y sólo puede practicarse utilizando técnicas tridimensionales modernas o braquiterapia. La alternativa consiste en reducir citológicamente el tumor antes de la radiación por medio de supresión andrógena neoadyuvante, que elimina muchos de los riesgos del aumento de la dosis y tiene una aplicación mucho más amplia en la comunidad radioterápica general.

#### A. Aumento de la dosis

La relación entre la dosis de radiación administrada y la probabilidad de controlar el tumor constituye el fundamento de la radioterapia moderna. Los Estudios sobre las Pautas de Asistencia han demostrado una respuesta aparente de los tumores de próstata con dosis en el rango de 60-70 Gy, utilizando el control local clínico como criterio de valoración (16). Es probable que dosis superiores a 70 Gy consigan una respuesta mayor, pero sólo pueden administrarse sin riesgos utilizando técnicas ortomórficas, sean o no tridimensionales.

Leibel y cols. publicaron unos interesantes resultados preliminares de su estudio de fase I con aumento de la dosis (27). Trescientos veinticuatro pacientes recibieron dosis de entre 65 y 81 Gy, siendo 237 de ellos tratados con al menos 70 Gy. La probabilidad actuarial de supervivencia a 3 años con un valor PSA normal fue del 97% en los estadios T1c-2a, 86% en el estadio T2b, 60% en T2c y 43% en T3. Estos resultados son tan prometedores para los pacientes con enfermedad en sus estadios iniciales como decepcionantes lo son para los pacientes T2b-3, y probablemente incluso peores en estadios más avanzados.

El único estudio aleatorio de la administración de

dosis más altas fue el publicado por Shipley y cols (28). Doscientos dos pacientes T3-4 Nx M0 recibieron 50,4 Gy con radiación fotónica convencional de haz externo de 4 campos y a continuación fueron asignados aleatoriamente a recibir una sobreimpresión de 67,2 Gy utilizando un campo de protones perineal de 75,6 Equivalente Gras Cobalto (EGC). En la Tabla III se muestran los resultados obtenidos tras un seguimiento medio de 5 años. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en términos de control local, supervivencia sin enfermedad o supervivencia total. No obstante, se observó una tendencia hacia un mejor control local en los pacientes que recibían la dosis alta. El análisis por subgrupos demostró que esta tendencia se producía como resultado de una mejora significativa del control local en los pacientes con tumores poco diferenciados. La tasa de biopsia positiva en pacientes cuya exploración digital rectal se había normalizado después del tratamiento y que fueron sometidos a una nueva biopsia de próstata, fue inferior en el grupo que recibió la dosis alta que en el que recibió la dosis baja (28% frente a 45%), pero la diferencia no alcanzó el nivel de significancia estadística.

El hecho de que este ensayo fuera en gran parte negativo no debe disuadirnos de realizar un nuevo análisis del aumento de la dosis. Es posible que las dosis utilizadas no fueran suficientemente altas. Es también probable que en este ensayo participara un gran número de pacientes con enfermedad metastásica oculta que no tenían nada que ganar con el aumento de la dosis. En los futuros estudios se excluirán a los pacientes con afectación ganglionar o valores séricos de PSA altos. Estos valores no se conocían al inicio del estudio para discriminar a los subgrupos con mayor riesgo.

Leibel, Soffen y Lichter han demostrado aparentemente que el aumento de la dosis puede conseguirse con una toxicidad rectal mínima cuando se emplean técnicas ortomórficas (27,29,30). No obstante, el ensayo aleatorio del Hospital General de Massachusetts incluye una nota de advertencia. Este estudio, con un período de seguimiento considerablemente mayor que todos los demás estudios publicados, demostró la presencia de hemorragia rectal tardía de grado 1-2 en el 27% de los pacientes que recibieron 75,6 Gy de radiación en un ensayo aleatorio, comparado con sólo un 9% cuando la dosis fue de 67,2 Gy (31). La mayor parte de las hemorragias fueron sólo de grado 1 ó 2 y de carácter temporal. Este puede ser un precio demasiado alto para conseguir una mayor probabilidad de curación si se demuestra que realmente es así.

Un reciente trabajo de Corn y cols. con sólo un corto período de seguimiento parece indicar un beneficio, en términos de control bioquímico, de la radiación ortomórfica frente a la técnica convencional sin un aumento de la dosis total administrada (32). Esta observación plantea la posibilidad de conseguir una mayor tasa de curación simplemente mejorando la forma de alcanzar el objetivo.

### B. Citorreducción neoadyuvante

Cuando se intenta mejorar el control local, la alternativa a la administración de una dosis mayor de radiación en el mismo tumor consiste en administrar la misma dosis de radiación a un tumor reducido con un tratamiento previo a la radiación. La relación entre volumen tumoral reducido y mayor control tumoral se ha demostrado claramente tanto en la práctica clínica como en el laboratorio (33). La supresión de andrógenos reduce de manera fiable el volumen de más del 90% de los carcinomas de próstata y posee, por ello, un cierto atractivo teórico. Un reciente estudio de series de ultrasonidos transrectales demostró una reducción media del volumen del tumor del 37% en tres meses (34). Algunos estudios han demostrado también una reducción considerable de la incidencia de márgenes positivos cuando se administra un tratamiento de supresión androgénica 3-4 meses antes de la cirugía radical en pacientes con enfermedad T2b-3 (35,36). El hecho de que esto represente una verdadera remisión parcial o simplemente una reducción difusa en el número de células tumorales ("retracción") tiene importancia para el cirujano, pero no para el radiólogo oncológico. En ambos casos podría conseguirse un mejor control local con la radiación. Muchos radiólogos oncológicos prefieren la citorreducción al aumento de la dosis, ya que ofrece la posibilidad de mejorar el control local sin riesgo de causar más daño a los tejidos normales.

Los datos más favorables que existen en la actualidad sobre el uso de la radiación combinada con supresión androgénica neoadyuvante (SAN) proceden del protocolo 8610 del RTOG (37). Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de acetato de goserelina (3,6 mg por vía subcutánea 4 veces por semana) y flutamida (250 mg tres veces al día por vía oral) administrados antes y durante la radiación a pacientes con cáncer de próstata voluminoso y localmente avanzado (T2c, T3, T4). La supresión androgénica se inició 8 semanas antes de la radiación y continuó durante un total de 16 semanas.

Se reclutó a un total de 471 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a los distintos tratamientos. El período medio de seguimiento fue de 4,5 años. Los resultados indican algunas diferencias notables entre los dos grupos de tratamiento. La incidencia acumulativa estimada de fracaso local a los 5 años fue del 71% en los controles, pero sólo del 54% en los sujetos experimentales ( $p < 0,001$ ). Es interesante observar que las dos curvas de la incidencia acumulada divergen, lo que sugiere que el beneficio del grupo experimental podría aumentar con el paso del tiempo. Este estudio es la primera demostración convincente de que la erradicación del tumor prostático mejora con citorreducción previa. Responde también a las críticas de que la supresión androgénica podría situar a las células tumorales en una fase más resistente del ciclo celular y, por tanto, aumentar su resistencia a la radiación.

Debe mencionarse que las tasas de fracaso local son mayores en el grupo de control que en muchas

otras series que han publicado los resultados de la radiación como tratamiento único para tumores en estadios similares. Esto se debe probablemente a la aplicación de unos criterios más estrictos del fracaso, en particular la biopsia repetida de muchos, aunque no todos, los pacientes con glándulas clínicamente negativas. Se basa también en el supuesto de que los pacientes con fracaso bioquímico y sin evidencias clínicas de metástasis distante representan un fracaso local que puede fácilmente sobrestimar la incidencia de ésta última.

Se observó también una clara tendencia hacia una menor incidencia acumulada de metástasis distante a los 5 años entre el grupo de tratamiento y el de control (34% y 41%,  $p = 0,09$ ), aunque no está claro si esta tendencia se debe a un mejor control local o la acción sistémica de la SAN en las micrometástasis ocultas.

Los datos sobre la supervivencia de los pacientes sin enfermedad bioquímica son los más útiles. La incidencia estimada de supervivencia sin enfermedad a los 5 años fue sólo del 15% en el grupo de control, frente al 36% en el grupo experimental ( $p < 0,001$ ). Es probable que las cifras sobre la supervivencia sin enfermedad con un período de seguimiento de 6-10 años reflejen estos números. El 21% de aumento de la tasa de supervivencia sin enfermedad bioquímica refleja la mejora del control local (25%), lo que sugiere que es ahí donde se deja sentir la mayor parte del beneficio derivado de la supresión androgénica. Todavía no se dispone del análisis por subgrupos para saber si un estadio TN en particular o un grado de tumor se beneficia más que otro.

Recientemente se ha publicado el análisis preliminar de un ensayo aleatorio realizado en Quebec (38). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a radiación como tratamiento único, 3 meses de SAN y de nuevo radiación, o tres meses de SAN seguida de radiación y otros seis meses de supresión androgénica. Ciento veinte pacientes han alcanzado ya los dos años de participación en el estudio y se han sometido a biopsias repetidas de próstata. Las tasas de biopsia positiva fueron del 64%, 28% y 8%, respectivamente, volviendo de nuevo a demostrarse los beneficios a largo plazo de la adición de aunque sólo sean 3 meses de supresión androgénica.

En un reciente estudio de pacientes con cáncer de próstata y "riesgo inmediato" publicado por Duchesne se observó que los pacientes sometidos a supresión androgénica neoadyuvante (acetato de ciproterona desde el momento del diagnóstico y durante un tiempo variable hasta el final de la radiación) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de no presentar un PSA elevado ( $> 10$  ng/ml) a los 4 años que los pacientes que no recibieron dicho tratamiento (83% frente al 25%) (39). Aunque este estudio no fue aleatorio, el grupo que recibió el tratamiento neoadyuvante presentó un valor inicial medio de PSA más alto (22 frente a 10 ng/ml), lo que sugiere que de haberse introducido algún sesgo, en ningún caso habría sido favorable.

La duración del tratamiento neoadyuvante todavía no se ha establecido. Gleave y cols. han utilizado una valo-

ración ultrasensible del PSA para demostrar que aunque la mayor parte del descenso del PSA se produce durante los tres primeros meses, en los siguientes seis o más meses puede producirse un descenso más lento (40). Han demostrado también que este descenso está clínicamente correlacionado con la reducción de la tasa de márgenes positivos después de la cirugía radical en pacientes con enfermedad T1-3 (del 10-32% al 4%) cuando el tratamiento neoadyuvante se prolonga de 3 a 8 meses. Un nuevo estudio aleatorio canadiense está investigando el tratamiento neoadyuvante durante 3-8 meses antes de la radiación en pacientes con enfermedad T2b-4.

#### BIBLIOGRAFIA

- Zietman A.L., Shipley W.U., Coen J.J. Radical prostatectomy and radical radiation therapy for clinical T1-2 adenocarcinoma of the prostate: new insights into outcome from rebiopsy and PSA follow-up. *J. Urol.* 1994; 152: 1806-1812.
- Zietman A.L., Shipley W.U. Randomized trials in loco-regionally confined prostate cancer: past, present, and future. *Semin. Radiat. Oncol.* 1993; 3: 210-220.
- Barry M.J., Fleming C., Coyle C.M., Wasson J.H., Fahs M.C., Oesterling J.E. Should Medicare provide reimbursement for prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part I: framing the debate. *Urology* 1995; 46: 2-13.
- Scardino, P.T.; Wheeler, T.M. Local control of prostate cancer with radiotherapy: Frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI Monogr.* 1988; 7: 95-103.
- Schellhammer, P.F.; El-Mahdi, A.M.; Higgins, E.M.; Schultheiss, T.E.; Ladage, L.E.; Babb, T.J. Prostate biopsy after definitive treatment by interstitial 125 Iodine implant or external beam radiation therapy. *J. Urol.* 1987; 137: 897-901.
- Kabalin, J.N.; Hodge, K.K.; McNeal, et al. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: Role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *U. Urol.* 1989; 142: 326-331.
- Kuban DA, El-Madhi AM, Schellhammer P. The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21, suppl. 1 (abstract): 191.
- Cox, J.D., Kline, R.W. The lack of prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Seminars in Urology* 1983; 1: 237-242.
- Zietman A.L., Shipley W.U., Willett C.G. Residual disease following radical surgery or radiation therapy for prostate cancer: clinical significance and therapeutic implications. *Cancer* 1993; 71: 959-969.
- Crook J., Robertson S., Collin G., Zaleski V., Esche B. Clinical relevance of transrectal ultrasound, biopsy, and serum PSA following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27: 31-37.
- Zagars, G.K. Serum PSA as a tumor marker for patients undergoing definitive radiation therapy. *Urologic Clinics of North America* 1993; 20: 737-747.
- Willett, C.G.; Zietman, A.L.; Shipley, W.U.; Coen, J.J. The effect of pelvic radiation therapy on serum levels of prostatic specific antigen. *J. Urol.* 1993; 151: 1579-1581.
- Hanks G.E., Lee W.R., Schultheiss T.E. Clinical and biochemical evidence of control of prostate cancer at five years after external beam radiation. *J. Urol.* 1995; 154: 456-459.
- Zietman A.L., Coen J.J., Shipley W.U., et al. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J. Urol.* 1994; 151: 640-645.
- Whitmore W.F., Warner J.A., Thompson I.M. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991; 67: 1091-1096.
- Hanks G.E., Diamond J.J., Krall J.M. A ten year followup of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 499-505, 1987.
- Zagars G.K., Pollack A. Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate specific antigen and disease outcome. *Urology* 1995; 45: 476-483.
- Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q., Epstein J.L., Walsh P.C. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol. Clin. North Am.* 1993; 20: 713-725.
- Trapasso J.G., DeKernion J.B., Smith R.B., Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.* 1994; 152: 1821-1825.
- Stamey, T.A.; Ferrari, M.K.; Schnid, H-P. The value of serial prostate specific
- Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: Re-evaluation of long-term biochemical control and kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *Hancock S.L., Cox R.S., Bagshaw M.A. J. Urol.* 1995; 154: 1412-1417.
- Zietman A.L., Coen J.J., Dallow K.A., Shipley W.U. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long term outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 287-292.
- Chodak, G.W.; Thirsted, R.A.; Gerber, G.S.; Johansson, J-E.; Adolfsson, J.; Jones, G.W.; Chisholm, G.D.; Moskovitz, B.; Livne, P.M.; Warner, J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 242-248.
- Bagshaw, M. J.; Cox, R.S.; Hancock, S.L. Control of prostate cancer with radiotherapy: long-term results. *J. Urol.* 1994; 152: 1781-1785.
- Freiha F.S. A comparative study of external beam radiation therapy and radical retropubic prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer and pathologically negative lymph nodes. Ten year follow-up. In (Murphy G., Khoury S., Chaterlain C., Denis L. Eds): *Proceedings of the Fourth International Symposium on Recent Advances in Urologic Cancer, Diagnosis and Treatment.* Scientific Communication International, Jersey, UK. 1995; 4: 1-8.
- Dugan T.C., Verhey L.J., Shipley W.U. Post-irradiation biopsy of the prostate in stage T3 prostatic cancer: correlation with original histologic grade and with current PSA values. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(1): 198-199.
- Leibel S.A., Zelefsky M.J., Kutcher G.J., Burman C.M., Kelson S., Fuks Z. Threedimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase I dose-escalation study. *J. Urol.* 1994; 152: 1792-1798.
- Shipley W.U., Verhey L.J., Munzenrider J.E., Suit H.D., Urie M.M., McManus P.L., Young R.H., Shipley J.W., Zietman A.L., Biggs P.J., Heney N.M., Goitein M. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irra-

#### CONCLUSIONES

Los pacientes con cáncer de próstata T1-2aNx y valores séricos de PSA inferiores a 10 ng/ml tienen una mayor probabilidad de curación con radioterapia convencional. Los pacientes con enfermedad T2b o más avanzada y los pacientes con valores de PSA superiores a 10 ng/ml pueden beneficiarse de la radioterapia convencional en términos del control local, pero la probabilidad de curación es pequeña. En estos pacientes debe recurrirse a todas las modalidades terapéuticas modernas, como el tratamiento ortomórfico con aumento de la dosis o protocolos que incluyen la supresión andrógena coadyuvante.

- diation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 3-12.
29. Soffen E.M., Hanks G.E., Hunt M.A., Epstein B.E. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 24: 485-491.
  30. Lichter A.S., Sandler H.M., Robertson J.M., Lawrence T.S., Ten Haken R.K., McShan D.L., Frass B.A. Clinical experience with three-dimensional planning. *Sem. Rad. Oncol.* 1992; 2: 257-263.
  31. Benk V.A., Adams J.A., Shipley W.U., Urie M.M., McManus P.L., Efrid J.T., Willett C.G. Late rectal bleeding following combined x-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-4 prostatic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26: 551-557.
  32. Corn B.W., Hanks G.E., Schultheiss T.E., Hunt M.A., Lee T.R., Coia L.R. Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 325-330.
  33. Suit H.D., Shalek R.J., Wette R. Radiation response of C3H mouse mammary carcinoma evaluated in terms of cellular radiosensitivity, in Shalek R.J. et al (eds.): *Cellular Radiation Biology*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1965; 5114-530.
  34. Sneller Z., Hop., Carpentier P., et al. Prognosis and prostate volume changes during endocrine management of prostate carcinoma: a longitudinal study. *J. Urol.* 1992; 147: 962.
  35. Labrie F., Dupont A., Cusan L., Gomez J.L., Diamond P., Koutsilieris M., Suburu R., Fradet Y., Lemay M., Tetu B. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. *Clin. Investig. Med.* 1993; 16: 499.
  36. Fair W.R., Aprikian A., Sogani P., Reuter V., Whitmore W.F. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1031.
  37. Pilepich M.V., Krall J.M., Al-Sarraf M., Scotte-Doggett R.L., Sause W.T., Lawton C. Abrams R.A., Rotman M., Rubin P., Shipley W.U., Grignon D., Caplan R., Cox J. Androgen deprivation with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group Urology 1995; 45: 616-623.
  38. Laverdiere J., Gomez J.L., Cusan L., Suburu E.R., Diamond P., Lemay M., Candas B., Labrie F. Beneficial effect of combination therapy administered prior and following external beam radiation in localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32 (suppl. 1): 189 (abstract).
  39. Duchesne G.M., Bloomfield D., Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radical radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. *Radiother. Oncol.* 1996; 38: 7-12.
  40. Gleave M.E., Goldenberg S.L., Jones E.C., Bruchovsky N., Sullivan L. Biochemical and pathological effects of 8 months of neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J. Urol.* 1996; 155: 213-219.

# Papel de la radioquimioterapia en el manejo del cáncer de páncreas

L. L. GUNDERSON, M. FOO, M. HADDOCK

*Mayo Medical School and Mayo Clinic; Rochester, Minnesota. Mayo Medical School; Jacksonville, Florida.*

## INTRODUCCION

El propósito de este escrito es discutir las indicaciones y los resultados de la quimiorradiación como parte del tratamiento tanto del cáncer de páncreas resecable como del localmente irresecable. La base racional de la irradiación adyuvante de los ganglios y el lecho tumoral se encuentra en los patrones de fallo tras la resección quirúrgica determinados por análisis de autopsias, reintervenciones y pruebas clínicas. Los ensayos adyuvantes randomizados, tanto para el cáncer pancreático resecable como para el no resecable, han demostrado mejoras en la supervivencia en la rama de tratamiento que comprendía irradiación externa más 5-FU.

Cuando los cánceres de páncreas son irresecables o existe enfermedad residual tras una resección amplia, las dosis de irradiación externa necesarias para lograr el control local van de 60 a 70 Gy o incluso más, las cuales exceden la radiación tolerable por ciertos órganos y estructuras en la mitad superior del abdomen (estómago, intestino delgado y médula espinal pueden tolerar 45 a 50 Gy en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy, en un período de 5 a 5 semanas y media). Si una de las fracciones de irradiación se da al tiempo que el acto quirúrgico, la totalidad o parte de las estructuras limitantes de dosis pueden ser excluidas mediante movilización quirúrgica, protección o bien empleando haces de electrones de energía variable, así, el volumen de sobreimpresión del campo de irradiación se disminuye tratando el tumor mediante visión directa y empleando una irradiación directa.

Estudios pilotos aislados realizados por algunas Instituciones están evaluando, en los cánceres pancreáticos inicialmente irresecables, la resección más radio-terapia intraoperatoria con electrones (RIO) tras irradiación externa preoperatoria y quimioterapia. Cuando se pueda se realiza la resección de la enferme-

dad lo más radical posible después de la irradiación externa. La efectividad biológica de una dosis simple de RIO se considera equivalente a dos o tres veces la misma dosis total del tratamiento fraccionado externo. La dosis efectiva en la sobreimpresión RIO del campo, cuando se suman a los 45 a 50 Gy administrados en fracciones de 1,8 Gy con técnicas de irradiación externa, es de 65 a 80 Gy para una dosis RIO de 10 Gy, de 75 a 95 Gy con una sobreimpresión de 15 Gy, y de 85 a 110 Gy con una dosis RTIO de 20 Gy.

## ANATOMIA -EXTENSION DIRECTA O DISEMINACION LINFATICA

El páncreas se localiza retroperitonealmente en la parte superior del abdomen, a nivel de las dos primeras vértebras lumbares. Está rodeado por varios órganos que pueden verse involucrados en la extensión directa del tumor. Los tumores de la cabeza del páncreas comprimen o invaden frecuentemente el conducto biliar común, causando dilatación de los ductos biliares, de la vesícula y consecuentemente ictericia. Los linfáticos pancreáticos son abundantes y presentan un drenaje primario a los ganglios pancreaticoduodenales superior e inferior, porta hepático y suprapancreático (1). Con la extensión tumoral posterior tienen riesgo de invasión los ganglios para-aórticos. Cuando las lesiones se originan o se incluyen en el cuerpo o la cola del páncreas también tienen riesgo de invasiones los ganglios hiliares esplénicos.

## INCIDENCIA DE RECIDIVAS LOCALREGIONALES CON LA CIRUGIA SOLA

Los patrones de recidiva en el cáncer pancreático resecable no han sido frecuentemente analizados, debi-

do a que la mayoría de las lesiones son inicialmente irresecables desde el punto de vista curativo. Se ha estudiado la recidiva tras la resección curativa en una serie de 31 pacientes del Hospital General de Massachusetts, siendo la supervivencia equivalente a la de otras series quirúrgicas (2). En los pacientes que sobrevivieron a la resección, 22 de 26 fallecieron por recidiva de la enfermedad y se tuvo confirmación de su presencia tras la segunda cirugía o la autopsia en 13 pacientes. La incidencia de recaída locorregional (LF-RF) en el lecho pancreático o en los ganglios linfáticos fue del 50% (13 de 26), siendo también frecuentes las metástasis hepáticas. Un informe de la Universidad de Kansas (3) reveló similares tasas de recaída local (50%) tras la resección, así como un elevado índice de metástasis hepáticas (44%) y de diseminación peritoneal (31%). No se ha podido diferenciar entre las recidivas en el lecho tumoral y en las regiones ganglionares.

En algunas instituciones se realizan disecciones ganglionares radicales con la finalidad de disminuir la incidencia de recidiva locorregional y mejorar la supervivencia. Sin embargo, los márgenes de resección del lecho tumoral son estrechos dada la proximidad de la vena porta y los vasos mesentéricos superiores, posterior y medialmente. Como en los cánceres gástricos, es de gran dificultad realizar una completa disección ganglionar. Se han realizado en Gran Bretaña y en los Países Bajos ensayos randomizados que analizan el valor de la disección ganglionar extensa en los cánceres gástricos resecables, no habiéndose demostrado en ninguno de los estudios beneficio en la supervivencia (4,5). Así mismo, se ha diseñado en la Clínica Mayo un ensayo randomizado para el cáncer pancreático resecable, que analizará las ventajas de la disección ganglionar extensa frente a la resección quirúrgica estándar. Los pacientes en ambas ramas de tratamiento recibirán quimioirradiación adyuvante.

#### IMPACTO DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA SUPERVIVENCIA Y LA RECIDIVA LOCAL

En pacientes con lesiones extirpables está indicada la quimioirradiación, basándose en los patrones de recidiva tras la resección y los resultados de un ensayo prospectivo randomizado procedente del Gastrointestinal Tumor Study Group (GTSG) (6). En el estudio GTSG, los pacientes fueron randomizados a no recibir tratamiento adicional (rama de control con cirugía sola, 22 pacientes) o bien 5-FU más irradiación externa adyuvante (23 pacientes). Los pacientes de esta segunda rama recibieron 40 Gy en 6 semanas con una técnica de ciclos fraccionados más 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU los días 1 a 3 de cada ciclo seguido por 5-FU semanal durante 2 años. Los campos de irradiación fueron diseñados con el fin de incluir el lecho tumoral y las principales áreas ganglionares de riesgo. Con la quimioirradiación adyuvante se observó un beneficio en la supervivencia, duplicándose casi la supervivencia mediana (20 frente 11 meses). La tasa de supervivencia a los dos años fue de 42% frente a 15% y la supervivencia a los cinco

años de 19% frente a 5% ( $p = 0,05$ ). Tras ello, el GTSG registró 30 pacientes adicionales con quimioirradiación adyuvante, confirmándose la mejora en la supervivencia observada en el ensayo randomizado (7).

El impacto de la quimioirradiación en la incidencia de recidiva local en las serie GTSG fue difícil de definir. En el grupo de resección aislada, muchos pacientes no presentaban un riesgo suficientemente elevado de desarrollar síntomas de recidiva local (supervivencia mediana de 10,9 meses) y la incidencia de reintervenciones y autopsias fue baja. La incidencia de recidiva local fue elevada en ambos grupos, tanto en el de cirugía aislada como en el de quimioirradiación (33% y 45% de pacientes evaluables). Con las bajas dosis de irradiación empleadas en este ensayo (40 Gy en un máximo de 6 semanas en forma de ciclos fraccionados), el tratamiento adyuvante no parece tener un impacto significativo en el control local.

En la Clínica Mayo, dosis más elevadas de irradiación continua en ciclos no fraccionados y combinadas con 5-FU resultaron en una manifiesta mejoría del control local al compararse con los datos GTSG (8). Se empleó una técnica con cuatro campos para aplicar 45 Gy en fracciones de 1,8 Gy, en un máximo de 5 semanas, en el lecho tumoral y en el campo ganglionar y se aplicó una sobreimpresión del lecho tumoral de 5,4 a 9,0 Gy en la mayoría de los 29 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante tras una amplia resección (dosis total de 50,4 a 54 Gy). Se observó con la quimioirradiación una duplicación tanto en la supervivencia mediana como a largo plazo, cuando se comparó con los resultados obtenidos con la cirugía aislada en la Clínica Mayo, sin evidenciarse diferencias significativas en las técnicas quirúrgicas (Tablas I, II). Se notificó la presencia de recidiva local o regional en solo 2 de 28 pacientes (7%), los cuales se sometieron a resección radical curativa seguida por quimioirradiación adyuvante. En el ensayo de la Universidad de Kansas también se obtuvieron mejoras en el control local y en la supervivencia cuando se compararon dosis de 55 a 60 Gy más 5-FU con 45 a 54 Gy más 5-FU (3).

#### PANCREAS LOCALMENTE IRRESECABLE (Tabla III)

##### *Irradiación con haces externos ± quimioterapia*

Para los cánceres de páncreas no resecables, la quimioirradiación con protocolos basados en 5-FU más irradiación mediante haces externos (RTE) dan lugar a una duplicación de la supervivencia mediana cuando se comparan con el bypass solo (3 a 6 meses de supervivencia mediana con cirugía aislada o stent de bypass frente a 9-13 meses con quimioirradiación) y a un incremento en la supervivencia a los dos años desde un 0-5% a un 10-20% (9). Sin embargo, son infrecuentes los supervivientes a los cinco años y el control local es raro. Incluso con dosis externas de 60-70 Gy, se han documentado recidivas locales en al menos dos tercios de los pacientes en las series de la Universidad Thomas Jefferson (10).

TABLA I

SUPERVIVENCIA EN LOS ENSAYOS GTSG Y CLINICA MAYO  
TRAS LA RESECCION TOTAL ± RADIOTERAPIA  
POSTOPERATORIA + 5-FU EN EL CANCER DE PANCREAS

Series (Ref)	N <sup>o</sup> pt.	Supervivencia			
		Mediana (meses)	2a(%)	3a(%)	5a(%)
GTSG (randomizado) (6, 7)					
Solo cirugía	22	11	15	—	5
RTE postoperatoria + 5-FU	21	20	42	—	19
(p < 0,05)					
Clínica Mayo (8)					
Cirugía aislada					
Whipple	101	16,5	—	9	4
Pancreatectomía total	89	12	25	11	7
RTE postoperatoria ± 5-FU <sup>(a)</sup>	29 <sup>(b)</sup>	22,7	48	24	12
Whipple	22	22,7	45	34	17 <sup>(c)</sup>
Ganglios negativos	12	26,3	50	40	30 <sup>(c)</sup>

(a) Las características tumorales fueron más favorables en la rama de tratamiento de RTE postoperatoria y 5-FU en las series GTSG y Clínica Mayo con invasión por continuidad de 38% frente a 52%, afectación ganglionar de 29% frente a 51% y lesiones escasamente diferenciadas de 0% frente a 41%.

(b) El único paciente con resección total pero enfermedad microscópica residual fue incluido, como estaba permitido en el ensayo GTSG.

(c) En la Clínica Mayo la supervivencia a los 5 años con cirugía aislada fue de 4% (Whipple) y 5% (ganglios negativos).

TABLA II

SUPERVIVENCIA TRAS RESECCION TOTAL ± IRRADIACION  
POSTOPERATORIA ± 5-FU EN EL CANCER DE PANCREAS.  
CLINICA MAYO

	N <sup>o</sup> pt.	Supervivencia			
		Mediana (meses)	2a(%)	3a(%)	5a(%)
Cirugía aislada <sup>(a)</sup>					
Whipple	101	16,5	—	9	4
Pancreatectomía total					
(grupo total)	89	12	25	11	7
Ganglios negativos	47	15	22		
Ganglios positivos	42	8	21		
Grado 3 ó 4	34	8	20		
Pancreatectomía total	80	14	—	12	8
(en supervivientes a la cirugía)					
Radioterapia postoperatoria					
± 5-FU <sup>(b)</sup>	29	22,7	48	24	12
Pancreatectomía total	6	28,3	67	0	0
Whipple	22	22,7	45	34	17
Ganglios negativos	12	26,3	50	40	30
Ganglios positivos	17	22,7	47	14	0
Grado 3	12	33,8	67	23	11

<sup>(a)</sup> Modificada de van Heerden y cols., World J Surg 12: 658-662, 1988

<sup>(b)</sup> Modificada de Foo y cols. (8)

TABLA III

IRRADIACION EXTERNA ± RIO O BRAQUITERAPIA EN EL  
CANCER DE PANCREAS IRRESECCABLE

Series (Ref)	N <sup>o</sup> Pt	Supervivencia mediana (meses)	Recidiva local (a los 2 años)	Supervivencia (a los 2 años)	Recidiva hepática o peritoneal
Hospital General de Massachusetts (11, 14)					
I <sup>125</sup> + RTE (40-45 Gy/5 sem) +1-Qt	12	12	33%	20%	—
RTE (40-50 Gy/6 sem)/ RIO (15-20 Gy) ± Qt	22	16,5	69%	33%	—
RTE (45-50 Gy/6 sem)/ RIO (20 Gy)/ Misonidazol ± Qt	41	12,0	55%	20%	—
Clínica Mayo (13,15)					
RTE (40-60 Gy/6 sem) ± Qt	122	12,6	80%	16%	56%
RTE (45-54 Gy/6 sem)/ RIO (20 Gy) ± Qt	37	13,4	34%	12%	54%
RTEpreoper. (45-54 Gy)+ 5-FU / RIO (20 Gy)	27	14,9	32%	27%	52%
Thomas Jefferson (10)					
RTE (63-67 Gy/7-9 sem) ± Qt	46	7,3	78%	—	—
RTE (5 Gy-preimplante)/ I <sup>125</sup> / Qt / RTE (50 Gy postimplante)	54	12,5	12%	18%	—

RTE: radioterapia externa; RIO: radioterapia intraoperatoria con electrones; Qt: quimioterapia.

### Irradiación intraoperatoria ± irradiación con haces externos

La combinación de irradiación mediante haces externos (RTE) más irradiación con electrones intraoperatoria (RIO) o braquiterapia, resultó en una mejora en el control local en las series RIO procedentes del Hospital General de Massachusetts (11) y Mayo (12,13) y en las series de braquiterapia del Hospital General de Massachusetts (14) y la Universidad Thomas Jefferson (10). Los beneficios en el control local no implican una mejoría ni en la supervivencia mediana ni en la supervivencia a los cinco años. En el análisis RIO de la Clínica Mayo (13), la tasa de control local en el primer año fue del 82% para RTE más RIO ± 5-FU frente a 48% para RTE ± 5-FU, siendo a los dos años del 66% frente al 20%, respectivamente (p = 0,0005). Esto no se traduce en una diferencia ni en la supervivencia mediana ni a los dos años (13,4 meses de supervivencia mediana con RIO frente a 12,6 meses sin ella; 12% frente al 16,5% de supervivencia a los dos años), en función de la elevada incidencia de recidiva abdominal en ambos grupos (20 de 37 pacientes RIO -54% desarrollaron metástasis

hepáticas o peritoneales frente a 68 de 122 o bien 56% de los pacientes sin RIO). Un porcentaje más elevado de pacientes en el grupo sin RIO recibieron 5-FU durante la irradiación externa. El análisis RIO del Hospital General de Massachusetts (14) así como el de otras Instituciones también han descrito las recidivas a distancia como un problema significativo (hígado, peritoneo o ambos).

Los resultados con RTE más braquiterapia del Hospital Thomas Jefferson (10) fueron similares a los datos RIO. Aún cuando se mejoró el control local combinando implantes de yodol25 con RTE  $\pm$  quimioterapia (78% frente a 19%), la supervivencia mediana fue similar (11,3 frente a 12,4 meses).

En un intento de mejorar la selección de pacientes y la supervivencia, los investigadores de la Clínica Mayo administraron RTE más quimioterapia antes del reestadio en ulteriores series piloto RIO (15). En 27 pacientes que recibieron RIO después del tratamiento con RTE más quimioterapia, se obtuvo control local en 21 pacientes (78%), con tasas actuariales del 86% y 68% al año y a los dos años, respectivamente. La supervivencia mediana fue de 14,9 meses con esta secuencia de tratamiento y la supervivencia a los dos y a los cinco años fue del 27% y del 7%, respectivamente. Estos hallazgos fueron comparados con los resultados en 56 pacientes que recibieron RTE en la Clínica Mayo antes de recibir quimioirradiación postoperatoria en la Clínica Mayo o en otras Instituciones (supervivencia mediana de 10,5 meses, supervivencia a los dos años del 6%,  $p = 0,001$ ), con ventajas en comparación con la quimioirradiación preoperatoria. En los primeros ensayos en la Clínica Mayo sobre 37 pacientes, tratados exclusivamente en esta clínica con RIO y quimioirradiación postoperatoria, la supervivencia mediana y a los dos años fue respectivamente de 13,4 meses y 12%. Aun cuando la supervivencia a los dos años parecía haber mejorado con la secuencia modificada de tratamiento preoperatorio seguido por RIO, esto parece debido presumiblemente a un cambio en la selección de los pacientes, dado que la incidencia relativa de recidivas hepáticas y peritoneales no se ha modificado (14 de 27 pacientes con riesgo, un 52%).

#### DISEÑO DE LOS CAMPOS DE IRRADIACION

La irradiación con haces externos fraccionada en múltiples campos (RTE), con protones de alta energía, se emplea para aplicar 45 a 50 Gy en fracciones de 1,8 Gy en el tumor residual, el tumor irreseccable o el lecho tumoral, tal como queda definido por el TAC y los clips quirúrgicos, así como a las áreas ganglionares de riesgo (8,9). En los cánceres de cabeza de páncreas, los principales grupos ganglionares de riesgo incluyen el pancreatoduodenal, porta hepático, celiaco y suprapancreático. En las lesiones irreseccables, el último grupo ganglionar está incluido a lo largo del cuerpo del páncreas a unos 3 a 5 cm del margen de la lesión. Sin embargo, al menos dos tercios del riñón izquierdo deben ser excluidos del campo AP:PA, ya que como

mínimo un 50% del riñón derecho queda frecuentemente incluido en el campo de la RTE, como consecuencia de que la práctica totalidad del duodeno suele estar dentro del campo de irradiación. En pacientes con lesiones de la cabeza pancreática, deben incluirse la totalidad del asa duodenal y un cierto margen de seguridad en los campos de la RTE, ya que estos tumores pueden invadir la pared medial del duodeno, con riesgo de invasión de la totalidad de la circunferencia duodenal.

En las lesiones irreseccables localizadas en el cuerpo y cola, al menos el 50% del riñón izquierdo suele estar dentro de los campos AP:PA de la RTE con la finalidad de conseguir unos márgenes pancreáticos libres e incluir los grupos ganglionares de riesgo (suprapancreático lateral e hileo esplénico). Ya que no está indicada la inclusión de la totalidad del asa duodenal en las lesiones de cuerpo o cola, al menos dos tercios del riñón derecho pueden ser a menudo preservados. Los ganglios pancreatoduodenales y porta hepáticos pueden ser incluidos con bloques de protección adecuados.

Para las lesiones de la cabeza de páncreas, el campo superior se extiende a menudo a la mitad o por encima del cuerpo vertebral de D11, tal como lo determina la localización del origen de los vasos celíacos, el cual puede ser definido en el estudio mediante TAC abdominal postoperatorio (15). La extensión craneal del campo puede necesitar ser más amplia en las lesiones de cuerpo del páncreas, con la finalidad de obtener unos márgenes adecuados de la lesión primaria. Para el diseño del campo lateral, el margen anterior del campo debería estar de 1,5 a 2 cm más allá de la lesión. El margen posterior debería estar a 1,5 cm o más de la porción anterior del cuerpo vertebral para permitir unos márgenes adecuados en los ganglios paraaórticos, los cuales constituyen el principal grupo ganglionar de riesgo en la diseminación tumoral posterior, tanto para las lesiones de cabeza como de cuerpo. La contribución de los campos laterales está generalmente limitada a unos 18 a 20 Gy, ya que volúmenes moderados de riñón e hígado pueden quedar incluidos en el campo.

Tras la resección, se diseñan los campos laterales AP:PA de la misma forma que en las lesiones no resecables, en base a los volúmenes de tumor del TAC preoperatorio, la colocación quirúrgica de clips y los volúmenes ganglionares del TAC postoperatorio (8,16). El único margen de campo que puede ser más restrictivo en los pacientes resecados es el borde anterior de los campos laterales, puesto que el tumor primario ha sido extirpado. Este borde está determinado por los límites vasculares y ganglionares, tal y como se demuestra en el TAC postoperatorio (porta hepático, mesentérico superior y celiaco).

#### POSIBILIDADES FUTURAS

En la Clínica Mayo se han llevado a cabo estudios piloto con la finalidad de disminuir la incidencia de recidivas hepáticas y peritoneales mediante la utilización de protocolos de quimioterapia más agresivos. En

un estudio piloto NCCTG/Clínica Mayo se ensayó en los pacientes con enfermedad avanzada una combinación de cuatro drogas (5-FU en infusión continua, leucovorin oral diario, mitomicina C y persantin). Esta combinación obtuvo una tasa de respuestas del 40% en una de las Instituciones. La combinación de dos drogas (5-FU en infusión continua y leucovorin oral), se asoció con irradiación externa en un estudio piloto aislado de escalada de dosis NCCTG/Clínica Mayo, en pacientes con lesiones localmente irreseccables. Los resultados con el protocolo de cuatro drogas en la enfermedad metastásica no fueron tan optimistas como los señalados en el estudio piloto previo. Como las tasas de respuesta fueron solo de aproximadamente un 25%, el

protocolo no fue aplicado con posterioridad. Los nuevos estudios piloto Clínica Mayo/NCCTG se han diseñado para combinar RTE con gemcitabina más cisplatino. Estudios fase I con escalada de dosis para los pacientes con cánceres irreseccables, serán seguidos de un extenso estudio fase II y un probable estudio fase III, dependiendo de los resultados de las fases I y II.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de Pam Speltz y del Mayo Clinic Typing Pool en la realización de este escrito.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cubilla A, Fortner J, Fitzgerald P. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1978; 41: 880-7.
2. Tepper J, Nardi G, Suit H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. *Cancer* 1976; 37: 1519-24.
3. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Pattern of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 56-61.
4. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-2.
5. Van de Veide CJH. Surgery of gastric carcinoma: R1 vs R2 dissection. Syllabus 2nd Int Conf GI malignancies. Koln Jan 1995.
6. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
7. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer (GITSG). *Cancer* 1987; 59: 2006-10.
8. Foo M, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. Patterns of failure in grossly resected ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation  $\pm$  5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 483-9.
9. Gunderson LL, Willett C. Pancreas and hepatobiliary tract. In: Pérez CA and Brady LW ed. *Principles and Practice of Radiation Oncology* (ed 3). Philadelphia: JB Lippincott, 1998;1467-1488.
10. Whittington R, Solin L, Mohiuddin M. Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1991-8.
11. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al. Intraoperative irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200: 289-96.
12. Gunderson LL, Martin JK, Kvols LK, et al. Intraoperative and external beam irradiation + 5FU for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 13: 319-29.
13. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam vs intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 16: 1110-6.
14. Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM. Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma: a comparative study to surgical resection. *Cancer* 1980; 45: 709-14.
15. Garton GR, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1153-7.
16. Kresl JJ, Bonner JA, Bender C, Gunderson LL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (In press).

## Cáncer de ano: resultados de la radioquimioterapia

L. L. GUNDERSON, M. HADDOCK, J. A. MARTENSON

*Mayo Clinic y Mayo Medical School; Rochester, Minnesota, EEUU*

La radioquimioterapia con preservación del órgano se ha convertido en el tratamiento estándar de la mayoría de los pacientes con cáncer de ano, pero todavía existen interrogantes en cuanto a la optimización del tratamiento. La irradiación tanto con extirpación local como sin ella (1,2) y la irradiación más quimioterapia (3-5) han permitido un control local de la enfermedad y una supervivencia excelentes. No obstante, se necesitan progresos nuevos en el tratamiento estándar actual de la gran mayoría de las presentaciones de la enfermedad, para lograr el máximo control local y la mayor supervivencia libre de colostomía, con la esperanza de mejorar la supervivencia global.

Si bien la cirugía se realiza en la actualidad de forma infrecuente como modalidad de tratamiento primario del cáncer de ano, el conocimiento de la anatomía, de las vías de diseminación tumoral y de los patrones de recaída después de la cirugía aislada son de utilidad en el diseño y optimización de la radioquimioterapia.

### ANATOMIA Y VIAS DE DISEMINACION

Para la evaluación tanto de la diseminación tumoral como del pronóstico, los cánceres de ano se dividen comúnmente en cánceres del canal anal y cánceres del margen anal. Las lesiones del canal anal presentan con más frecuencia invasión local de los tejidos perineales adyacentes, pudiendo afectar también los músculos esfinterianos y los órganos vecinos.

Los linfáticos del canal anal drenan tanto en los ganglios linfáticos inguinales superficiales como en los ganglios rectales inferiores (ilíaco interno y mesentérico inferior). Las lesiones del margen anal drenan principalmente en los ganglios inguinales superficiales. La infiltración del ganglio mesentérico inferior o perirrectal en el momento de la resección inicial oscila entre un 28% y

un 64% y la infiltración del ganglio inguinal entre un 13% y un 25%. En un análisis de Boman y cols. (6), de la Clínica Mayo, la incidencia de infiltración ganglionar en el momento del diagnóstico fue de más del 30% en las lesiones menores de 2 cm, independientemente de la histología, y en los basaliomas no queratinizantes grados 3 ó 4 de cualquier tamaño.

### PATRONES DE RECAÍDA - CIRUGÍA AISLADA

Si bien la resección abdominoperineal ha sido sustituida por irradiación más quimioterapia como tratamiento estándar de la mayoría de los cánceres anales, existen datos muy indicativos sobre los patrones de recaída después de la cirugía aislada. En un estudio de la Clínica Mayo (6), se demostró que la recaída local o regional era el patrón de recidiva predominante en 106 pacientes evaluables con resección abdominoperineal. De 38 pacientes evaluables que recayeron, 84% tenían un componente locoregional de recidiva y 29% tenían un componente de recidiva a distancia. El riesgo de recidiva local estaba relacionado en cierto modo con la invasión local y la infiltración ganglionar. Quince de 38 pacientes (39%) tenían un componente de recidiva ganglionar inguinal. En siete pacientes que tenían disección ganglionar inguinal por infiltración clínicamente aparente en el momento de la resección abdominoperineal, la supervivencia libre de recaída a los cinco años fue del 71% (5 de 7).

### RADIOTERAPIA CON O SIN QUIMIOTERAPIA

#### RADIOTERAPIA MODALIDAD ÚNICA

El tratamiento con irradiación como modalidad única a dosis entre 45 y 76 Gy (generalmente >60 Gy) en 4,5

a 8 semanas, proporcionó unas cifras excelentes en cuanto al control local y a la supervivencia en algunas experiencias en San Francisco comunicadas por Doggett y cols. (1). En un estudio sobre 35 pacientes con lesiones de tamaño comprendido entre los 1,3 y los 4,5 cm., se obtuvo una supervivencia a los cinco años del 92% y un control local del 77%.

De igual forma, se obtuvieron resultados similares en una serie seleccionada de 18 pacientes, comunicada por Martenson y Gunderson de la Clínica Mayo (2). Cinco de los pacientes fueron tratados mediante radioterapia externa (RE) aislada, y 13 fueron tratados con excisión local más RE. Los campos extensos recibieron dosis de 45 a 50 Gy en 25 a 28 fracciones y en 16 pacientes se realizó sobreimpresión, administrando una dosis total de 55 a 67 Gy en 30 a 38 fracciones. Con un seguimiento mínimo de dos años y medio, el control local y la supervivencia actuarial fueron del 100% y del 94%, respectivamente.

El control local y la supervivencia con irradiación aislada fueron inferiores en las series de Cummings y cols. (7) del Hospital Princess Margaret, en los cuales fueron tratadas tanto las lesiones extensas como las más pequeñas (Tabla I). En los 57 pacientes tratados solamente con irradiación, apareció recidiva en el lugar primario de la lesión en un total de 25 pacientes (44%), con recaída ganglionar en 11 (19%). La supervivencia específica de causa a los cinco años fue del 68%.

#### RADIOTERAPIA MAS QUIMIOTERAPIA

La mayoría de los esquemas de tratamiento de modalidad combinada empleados en la práctica diaria derivan del régimen de Wayne State que combina RE con 5-FU más mitomicina C. Los pacientes reciben inicialmente 30 Gy en 15 fracciones durante un total de tres semanas, como tratamiento preoperatorio previo a la resección abdominoperineal. En vista de las inesperadas respuestas patológicas completas evidenciadas en un grupo inicial de 12 pacientes, a los siguientes 16 pacientes se les

practicó exclusivamente excisión local o biopsia tras dosis similares de RT más 5-FU y mitomicina C.

El RTOG realizó un estudio piloto empleando una dosis de RT de 40,8 Gy en 24 fracciones (RTOG 83 - 14). En el informe preliminar de Sischy y cols. sobre 79 pacientes (5), el control local parece ser mejor en las lesiones menores a los 3 cm. frente a aquellas mayores o iguales a 3 cm. (recaída local en 4 de 26 pacientes, lo que equivale al 15%, con lesiones menores de 3 cm. frente a 18 de 50 pacientes o 36%, en lesiones mayores o iguales a los 3 cm.). La supervivencia actuarial a los tres años tiende a ser algo mejor en las lesiones menores, con un 85% frente a un 68%.

En un estudio de 1984 realizado en el Hospital Princess Margaret por Cummings y cols. (6), las tasas de supervivencia libre de colostomía con RE más 5-FU y mitomicina C parecieron ser superiores a las obtenidas con RE aislada. Sin embargo, las tasas de supervivencia global a los tres y a los cinco años fueron similares. En una actualización realizada en 1991, Cummings y cols. del Hospital Princess Margaret (7), comprobaron que la combinación de RE más 5-FU y mitomicina C lograba mejorar aparentemente el control local cuando se comparaba con los resultados obtenidos con RE aislada o RE más 5-FU (Tabla I). La supervivencia específica de causa a los cinco años también era mejorada mediante RE más la combinación de 5-FU y mitomicina. Dada la naturaleza no randomizada de la comparación de las series del Hospital Princess Margaret, las diferencias en el control local y en la supervivencia podrían atribuirse también a la selección de los pacientes y a los factores dependientes de la enfermedad que a diferencias debidas a los regímenes de tratamiento.

La comparación entre RE aislada y RE más 5-FU y mitomicina C se ha realizado en dos ensayos separados randomizados realizados por la EORTC y por investigadores británicos. Los resultados de la EORTC fueron comunicados en ASCO en 1995 y revelaron ventajas en el control local ( $p=0,0008$ ) y en

TABLA I

CANCER DE ANO: SUPERVIVENCIA Y PATRONES DE RECAIDA CON IRRADIACION MAS QUIMIOTERAPIA (HOSPITAL PRINCESA MARGARITA)\*

Tratamiento	Componente de recaída (en cualquier momento del seguimiento)						Supervivencia a los 5 años		(causa-específica)	
	Primaria		Ganglionar		Distancia		Total	(%)		
	n	%	n	%	n	%	n	%		
RE continua										
RE	25	44	11	19	10	18	28/57	49	68	
RE, 5-FU, Mito	2	13	0	—	1	6	3/16	19	76	p 0,14
RE intermitente										
RE, 5-FU, Mito	81	15	5**	9	11	21	17/53	32	64	p 0,02
RE, 5-FU	26	40	5	8	9	12	31/65	48	64	

\*Modificada de Cummings y cols. (7): RE:Radioterapia externa; 5-FU: 5-fluoruracilo; Mito: mitomicina

\*\* 11/53 o 21% tuvieron recaída pélvica (primaria o ganglionar).

la supervivencia libre de colostomía ( $p=0,02$ ) para la rama de la radioquimioterapia (8). Solamente fueron incluidos en el ensayo de la EORTC los pacientes con lesiones de tamaño mayor o igual a los 4 cm. La supervivencia global fue similar en los dos programas de tratamiento. En el ensayo británico (9), la radioquimioterapia también fue superior a la de la irradiación aislada respecto al control local a los tres años (61% frente a un 39%,  $p>0,0001$ ) y supervivencia específica de causa (72% frente a un 61%,  $p=0,02$ ). Las tasas absolutas de recaída local fueron del 36% frente a un 59%. La supervivencia global no fue estadísticamente mejor en los pacientes con radioquimioterapia aunque existe una ligera tendencia a su favor (supervivencia a los tres años del 65% frente a un 58%).

Un estudio randomizado llevado a cabo por la RTOG (RTOG 87-04) analizó el interés del tratamiento con RE y 5-FU respecto a RE, 5-FU y mitomicina C (Tabla II). Los resultados provisionales fueron comunicados en ASCO en 1993 (10) y actualizados en ASCO en 1995 (11), como parte de una sesión plenaria en la cual se incluían la serie de la EORTC. La radioquimioterapia con 5-FU más mitomicina C presentó ventajas estadísticamente significativas sobre RE más 5-FU en cuanto al control local, la supervivencia libre de colostomía y la supervivencia libre de enfermedad (Tabla II). La supervivencia global también presentaba una tendencia a favor de la RE más 5-FU y mitomicina C, con unas tasas de supervivencia actuarial a los cuatro años del 76% frente al 67% ( $p$  en análisis univariado superior o igual a 0.18). Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si las tasas de supervivencia global alcanzan una significación estadística. Las diferencias en la supervivencia libre de colostomía y la supervivencia libre de enfermedad no se traducen necesariamente en una mejora de la supervivencia global, ya que la recidiva local puede ser potencialmente solventada con

resección quirúrgica si se diagnostica precozmente como resultado de un seguimiento estrecho.

#### CONTROL LOCAL EN RELACIÓN A LA DOSIS, DISEÑO DEL CAMPO Y FRACCIONAMIENTO

Análisis separados procedentes del Hospital Princess Margaret (7), de la Universidad de Kansas (12), del MD Anderson (13) y de los investigadores de la RTOG (5), apoyan la necesidad de evaluar tanto los niveles de dosis de radiación como el tipo y la duración de la quimioterapia, en función de mejorar el control local y sistémico de la enfermedad. La tasa de recaída pélvica (anal primaria y/o en ganglios pélvicos e inguinales) en dichas series se situaba entre un 20 y un 30% para un nivel de dosis de aproximadamente 40 a 50 Gy más quimioterapia (en fracciones de 1,8 a 2 Gy en los estudios estadounidenses y de 2,0 a 2,5 Gy en el ensayo del Hospital Princess Margaret). En el estudio del Hospital Princess Margaret, la combinación más óptima de irradiación más 5-FU-mitomicina C todavía permitió una tasa de recaída pélvica del 19% (13 de 69) y una tasa de recaída sistémica del 17% (12 de 69) (Tabla I). Se encontró un componente de recidiva ganglionar en 5 pacientes (el 7%), el cual puede ser infravalorado puesto que la recaída ganglionar intrapélvica es difícil de diagnosticar sin una reintervención o una autopsia. En el ensayo RTOG 83-14, donde se combinó la radiación mediante 40,8 Gy con 5-FU-mitomicina C, la supervivencia libre de colostomía a los tres años fue del 63% (5). Apareció recidiva pélvica en 24 de 77 (31%) (tasa actuarial a los cinco años del 32%) y recidiva sistémica en 12 de los 77, 16% (tasa actuarial a los cinco años del 19%).

El control del tumor primario puede incrementarse en función de la intensidad de dosis de radiación. En un conjunto de datos de 57 pacientes procedentes de cinco Instituciones de la ciudad de Kansas City, 77% de los pacientes recibieron irradiación más quimioterapia (5-FU con mitomicina C o CDDP) (12). Se obtuvo un control local en el 81% de los casos; todas las recidivas locales ocurrieron en el primer año y medio postratamiento y se logró el rescate en 8 de los 11 pacientes que recurrieron, con un control local final del 95%. El control local en función de los niveles de dosis de radiación fue el siguiente: menor o igual a 45 Gy, el 64%; entre 45 y 55Gy, el 72% y más de 55 Gy, el 92% ( $p=0,05$ ). En base a un análisis multivariable de Cox, una dosis de RE mayor a 55 Gy fue la única variable asociada con una mejora del control local. En un estudio aislado procedente del MD Anderson y realizado por Hughes y cols. (13), 36 pacientes con lesiones T2-T4 fueron tratados mediante RT más infusión de 5-FU. El control local parecía mejorar al incrementar la dosis de radioterapia (45 a 49 Gy, 4 de 13 pacientes o el 31%; 50 a 55 Gy, 5 de 7 o el 71%, 55 a incluso más de 60 Gy, 14 de 16 o el 87%).

A medida que se utilizan dosis más altas de radio-

TABLA II

CANCER ANAL: CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA CON MAS 5-FU FRENTE A MAS 5-FU Y MITOMICINA C - ENSAYO FASE III DE LA RTOG 87-04

Criterio de eficacia	Tasas estimadas a los 4 años (%)		(Valor p)	
	5-FU	5-FU + MMC	Uni-variable	Multi-variable
Biopsia				
postinducción positiva	15	8	0,062	0,13
Recaída loco-regional	36	18	0,001	0,0014
Colostomía	23	10	0,0025	0,006
Supervivencia libre de enfermedad	51	73	0,0002	0,0003
Supervivencia global	67	76	0,18	0,41

De Flam y cols. (18)

MMC:mitomicina C; 5-FU: 5-fluoruracilo

terapia en los protocolos de radioquimioterapia agresivos, se comenzó a plantear la conveniencia del uso de interrupciones planeadas del tratamiento en relación con las interrupciones guiadas únicamente por la toxicidad clínica. En los regímenes secuenciales empleados por el Hospital Princess Margaret, los investigadores inicialmente combinaban la RT con 5-FU y mitomicina C sin un plan concreto de interrupción, pero encontraron una incidencia excesiva de reacciones perineales agudas y crónicas. En regímenes posteriores con RT más 5-FU y mitomicina C se planeó una interrupción de 4 a 6 semanas. Aun cuando el control del tumor primario fue equivalente, 87% frente a un 85%, la recidiva ganglionar fue del 0% frente al 9% y las tasas totales de recaída pélvica fueron del 13% (irradiación sin curso fraccionado) frente a un 21% (irradiación con curso fraccionado).

#### DISEÑO DEL CAMPO DE RADIACION

Se ha demostrado que el diseño del campo de irradiación tiene un impacto probable sobre el control ganglionar. En los ensayos más preliminares realizados por Papillon y cols. (14), no se intentó incluir los ganglios pélvicos y la incidencia de recidiva ganglionar documentada fue del 24%. Esta se redujo al 3,6% cuando se modificaron adecuadamente los campos de cara a incluir los ganglios pélvicos. La radiación inguinal electiva parece disminuir el riesgo de ulteriores recidivas inguinales (riesgo del 11 al 24% sin irradiación frente a un 0 al 5% con irradiación). En un estudio realizado por Cummings y cols. (12), del Hospital Princess Margaret, el riesgo fue del 18% frente a un 3%, sin y con RE inguinal electiva respectivamente, y en la serie de Papillon (14), del 13% frente al 0%.

Por lo general la mayoría de los estudios de instituciones individuales, así como los de grupos cooperativos, diseñan los campos para incluir tanto la lesión primaria como los principales grupos ganglionares (inguinales y pélvicos), empleando 30 a 36 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy cuando la radiación se combina con quimioterapia concomitante, o 45 Gy en 25 fracciones para los esquemas con irradiación aislada. La mayoría de los investigadores emplean campos paralelos opuestos para dichos niveles de dosis, con variación, según las series, en la extensión superior del campo desde el nivel del promontorio del sacro hasta la parte más baja de la articulación sacroilíaca. Si la extensión superior del campo está a nivel del promontorio del sacro y se planifica una dosis ganglionar de 45 Gy, se deberían considerar los campos laterales como un componente del tratamiento de cara a reducir la dosis administrada al intestino delgado. Cuando la extensión superior del campo se encuentra en la zona más baja de la articulación sacroilíaca, los campos laterales serían de escasa importancia excepto para las sobredosificaciones de la lesión primaria.

Las linfografías pueden ser de utilidad para diseñar la forma de los campos en el área ganglionar, tanto en los campos AP:PA como laterales. De cara a disminuir la dosis sobre la cabeza y el cuello del fémur, pueden ser excluidos los ganglios inguinales del campo PA y puede emplearse una sobreimpresión anterior con electrones para suplementar la dosis dada a aquellos ganglios con el campo anterior de fotones. En los pacientes sin infiltración ganglionar que son tratados con radiación más 5-FU-mitomicina C, los grupos ganglionares son excluidos tras una dosis de 30 a 36 Gy. La lesión primaria más un margen de unos 2 a 2,5 cm. es entonces sometida a dosis más elevadas con técnicas de múltiples incidencias de campos incluyendo los campos laterales.

#### DIRECCIONES FUTURAS

Se ha diseñado un estudio de intergrupo norteamericano de diseño factorial 2x2 para analizar por separado la importancia de la dosis de irradiación (45 frente a 59,4 Gy) y el tipo de quimioterapia (5-FU más mitomicina C frente a 5-FU más cisplatino). La razón del análisis del 5-FU más cisplatino está basada en las excelentes tasas de respuesta obtenidas en pacientes con cáncer anal localmente recurrente o metastásico con esta combinación (15,16). La tolerancia a altas dosis de RE (59,4 Gy), asociadas a quimioterapia con dos drogas se ha analizado en dos estudios separados en fase II, realizados de forma coordinada por la RTOG (RE más 5-FU y mitomicina C, RTOG 9208) y la ECOG (RE más 5-FU y cisplatino), (17,18). Se realizaron interrupciones de dos semanas después de 36 Gy y un ciclo de quimioterapia en la fase inicial de ambos estudios pilotos, de cara a mejorar la tolerancia a las altas dosis (la realización de interrupciones estaba basada en experiencias previas del Hospital Princess Margaret y en la necesidad de interrupciones en el tratamiento en un cierto número de los pacientes en el estudio previo RTOG 87-04). Aunque se obtuvo una tolerancia satisfactoria en ambos estudios piloto, la incidencia de colostomía en el estudio RTOG 92-08 excedió a la observada en el estudio inicial fase III RTOG 87-04 empleando dosis de 45 a 50,4 Gy más 5-FU y mitomicina C. Si bien esta diferencia puede haber sido debida a factores en la selección de los pacientes (por ejemplo, los médicos pueden incluir solamente pacientes de alto riesgo en los estudios piloto de altas dosis), ambos estudio piloto de la RTOG y la ECOG fueron reabiertos para un incremento adicional de pacientes. La interrupción automática de dos semanas fue desechada y se insertó una interrupción opcional. El reclutamiento ha sido recientemente finalizado en ambos estudios piloto, demostrándose que la radioquimioterapia a altas dosis puede completarse con una interrupción opcional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Doggett SW, Green JP, Cantril ST: Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1069-1072.
2. Martenson JA, Gunderson LL: Radiation therapy without chemotherapy in the management of cancer of the anal canal. *Cancer* 1993;71:1736-1740.
3. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr.: Combined therapy for cancer of the anal canal a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-356.
4. Sischy B, Doggett RLS, Krall JM, Taylor DG, Sause WT, Lipsitt JA: Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: Interim report on RTOG 83-14. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 850-856.
5. Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W: Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984; 54: 2062-2068.
6. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ: Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-125.
7. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan MB, Wong CS, Catton CN: Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-1125.
8. Roelefsen F, Bosset JF, Eschwege F, et al.: Concomitant radiotherapy and chemotherapy superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer. Results of a phase III randomized trial of the EORTC radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1995;14:194.
9. UK CCCR Anal Cancer Trial Working Party: Epidermoid anal cancer: results from the UK CCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049-1054.
10. Flam MS, John MJ, Peters T, Hoffman J, Savage D, Petrelli N, Myerson R, Rotman R, Mesic J, Swift P, Loia L, Cooper J, Gunderson L: Radiation and 5-fluorouracil (5-FU) vs. radiation, 5-FU, mitomycin C in the treatment of anal canal carcinoma: Preliminary results of a phase III randomized RTOG/ECOG intergroup trial. *Proc ASCO* 1993;12:192.
11. Flam MS, John M, Pajak T, et al.: Radiation (RT) and 5 fluorouracil (SFU) vs radiation, SFU, mitomycin-C (MMC) in the treatment of anal carcinoma: results of a phase III randomized RTOG/ECOG intergroup trial. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1995;14:191.
12. Nigh SS, Smalley SR, Elman AT, Paradelo JC, Kooser JA, Reddi R: Conservative therapy for anal carcinoma: An analysis of prognostic factors. *ASTRO Proceedings. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:224.
13. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG: Radiotherapy for anal cancer: Experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1153-1160.
14. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Bailly C: A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1830-1837.
15. Mahjoubi M, Sadek H, Francois E, et al.: Epidermoid and carcinoma (EACC): activity of cisplatin (P) and continuous 5-fluorouracil (5-fluorouracil) in metastatic (M) and/or local recurrent (LR) disease (abstract). *Proc ASCO* 1990; 9: 114.
16. Brunet R, Sadek H, Vignoud J, et al.: Cisplatin (P) and 5-fluorouracil (5-fluorouracil) for the neoadjuvant treatment of epidermoid anal canal carcinoma (EACC) (abstract). *Proc ASCO* 1990; 9: 104.
17. Martenson JA, Lipsitz S, Wagner H, Kaplan EH, Otteman LA, Schuchter LM, Mansour EG, Talamonti M, Benson AB: Phase II trial of radiation therapy, 5 fluorouracil and cisplatin in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 158.