

TERAPIA TRIMODAL CON RTU + RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL HIPOFRACCIONADA + CISPLATINO SEMANAL EN CÁNCER DE VEJIGA ESTADIO II EN LA PAMPA Y OESTE DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES. UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO

Marcelo Lione^{1,2,3}, Matías I. Tosso⁴, Mariano Mandachain⁵, Mario Di Nucci², Juan Serbielle³, Esteban Boggio¹, Leandra Z. Hernández⁶

¹Centro de Oncología y Terapia Radiante, Santa Rosa/General Pico, La Pampa, ²Centro de Radioterapia del Oeste, Trenque Lauquen, Buenos Aires, ³Terapia Radiante, Junín, Buenos Aires, ⁴Hospital Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa, ⁵Medicentro, General Pico, La Pampa, ⁶Data Manager, Gobierno de La Pampa, Argentina

Dirección postal: Marcelo Lione, Centro de Oncología y Terapia Radiante. Av. Pte. Juan Domingo Perón 1297, Santa Rosa, 6300 La Pampa, Argentina
e-mail: drmlhione@hotmail.com

Resumen

Objetivo: Describir nuestra experiencia con terapia trimodal en pacientes con cáncer de vejiga estadio II, analizando particularmente el control local y la supervivencia global.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes asistidos en las instituciones participantes con diagnóstico de cáncer de vejiga estadio II que efectuaron terapia trimodal durante la pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2).

Resultados: Se evaluaron 32 historias clínicas de pacientes con cáncer de vejiga estadio clínico II. Los pacientes fueron asistidos en cuatro centros de radioterapia de las provincias de La Pampa y oeste de Buenos Aires. Las características fueron las siguientes: edad media: 71 años (rango 59-92), sexo masculino 75%, sexo femenino 25%, estadio II (clínico): 100%. A todos los pacientes se le efectuó resección transuretral (RTU) sin evidencia de lesión remanente y luego efectuaron quimioterapia y radioterapia concurrente. La quimioterapia fue con cisplatino semanal a dosis 40 mg/m² semanal en todos los casos y radioterapia en esquema hipofraccionado 55 Gy / 22 fracciones a vejiga sin tratamiento electivo de ganglios pelvianos. El seguimiento se realizó hasta la fecha de muerte o hasta cumplir 15 meses desde la finalización del tratamiento radiante.

Conclusiones: Si bien la muestra de nuestro trabajo es muy escasa y con tiempo de seguimiento corto, se observaron tasas de control local y supervivencia global que podrían ser comparables a las publicadas en la bibliografía.

Palabras clave: cáncer de vejiga estadio II, terapia trimodal

Abstract

Objective: To describe our experience with trimodal therapy in patients with stage II bladder cancer, particularly analyzing local control and overall survival.

Methods: A retrospective review of medical records was conducted for patients treated at participating institutions with a diagnosis of stage II bladder cancer who underwent trimodal therapy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Results: We evaluated 32 medical records of patients with clinical stage II bladder cancer. Patients were treated at four radiotherapy centers in the provinces of La Pampa and western Buenos Aires. The characteristics were as follows: mean age 71 years (range 59-92), male 75%, female 25%, clinical stage II: 100%. All patients underwent transurethral resection (TUR)

without evidence of residual lesion, followed by concurrent chemotherapy and radiation therapy. Chemotherapy consisted of weekly cisplatin at a dose of 40 mg/m² in all cases, and radiation therapy was delivered in a hypofractionated regimen of 55 Gy / 22 fractions to the bladder without elective pelvic lymph node treatment. Follow-up was conducted until the date of death or up to 15 months from the completion of radiation treatment.

Conclusions: Although the sample size in our study is very limited and with a short follow-up period, rates of local control and overall survival were observed that could be comparable to those reported in the literature.

Key words: stage II bladder cancer, trimodal therapy

Introducción

El cáncer de vejiga es el sexto tipo de cáncer más común en los Estados Unidos, después del cáncer de pulmón, el de próstata, el de mama, el de colon y el melanoma^{1,2}. Aproximadamente un 25% de los pacientes recién diagnosticados tienen enfermedad músculo invasiva.

La cistectomía radical es una opción de tratamiento estándar para el cáncer de vejiga en estadio II y estadio III; su eficacia para prolongar la supervivencia aumenta si va precedida de quimioterapia a base de cisplatino³⁻⁶. A pesar del manejo quirúrgico radical existe alrededor del 30% al 40% de riesgo de recidiva para los pacientes con enfermedad invasiva del músculo, con tasas de supervivencia general (SG) a 5 años que están entre el 50% y el 60%.

Una alternativa a considerar en estos pacientes con estadio II en regiones de nuestro país en donde no se realizan cistectomía parciales y radicales oncológicamente satisfactorias, es efectuar una conducta terapéutica trimodal con resección transuretral completa (R0) más quimioterapia y radioterapia concurrente, dejando a la cistectomía como rescate en caso de recidiva local.

En diciembre de 2019 se declaró una emergencia de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde China el coronavirus (SARS-CoV-2 / COVID-19) se esparció a muchos países, si

bien los radiooncólogos no nos encontrábamos en la lucha directa contra el virus, los departamentos de radioterapia se vieron gravemente afectados por congestión de pacientes y grandes posibilidades de contagio. Con el objetivo de disminuir la exposición de pacientes en servicios de radioterapia se implementaron los esquemas hipofractionados de tratamientos radiantes, estos permitían acortar el tiempo total de tratamiento (mayor dosis por fracción – menos tiempo total de tratamientos).

El objetivo de este estudio fue describir nuestra experiencia con terapia trimodal en pacientes con cáncer de vejiga estadio II, analizando particularmente control local y supervivencia global.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga estadio II que efectuaron terapia trimodal durante la pandemia por SARS-CoV-2, desde marzo 2020 hasta agosto 2021, que fueron asistidos en Centro de Oncología y Terapia Radiante, Santa Rosa / General Pico, La Pampa, Centro de Radioterapia del Oeste, Trenque Lauquen (provincia de Buenos Aires) y Terapia Radiante Junín (provincia de Buenos Aires). Los criterios de inclusión fueron: resección transuretral (R0) más quimioterapia con cisplatino semanal y radioterapia conformada tridimensional hipofractionada en forma concurrente.

Nuestra revisión abarca un seguimiento de 15 meses. Como parte del seguimiento, todos los pacientes incluidos realizaron cistoscopia y tac de tórax, abdomen y pelvis a los 60 días aproximadamente y luego, continuaron con monitoreo cada 4 meses.

Análisis estadístico

Se incluyeron pacientes mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y patológicas. Se describieron las variables categóricas como número y porcentaje. Las variables continuas se describieron como promedio con su respectivo rango. Se realizó análisis de supervivencia global mediante gráfico de Kaplan-Meier para estimación de resultados a 15 meses. El gráfico se realizó con *software* R-studio.

Resultados

Se identificaron 128 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga: 46.8% (60 pacientes) tenían enfermedad con extensión loco-regional y el 28.2% (36 pacientes) tenían enfermedad avanzada; por lo que se incluyeron el 25% (32 pacientes) que presentaban únicamente enfermedad músculo-invasiva, estadio clínico II. Las principales características fueron las siguientes: edad media: 71 años (rango 59-92), sexo masculino 75%, sexo femenino 25%. Se resumen las características clínicas de acuerdo a sexo en la Tabla 1. En la Figura 1 se presentan las características relacionadas con el sexo y el hábito tabáquico. Los pacientes presentaban en un alto

porcentaje comorbilidades asociadas al carcinoma urotelial siendo la más frecuente la hipertensión arterial en 56.25% y diabetes en el 25%. Se presentan los datos completos de comorbilidades en la Figura 2.

En la biopsia previa al tratamiento se identificó carcinoma urotelial con invasión de capa muscular en el 100% de los casos, siendo definido como de alto grado en 75%, de bajo grado en 18.75% y de grado indeterminado en 6.25% (Figura 3).

Para definir el estadio y que la enfermedad se encontraba limitada a nivel vesical al 100% de los pacientes se les realizó TAC de tórax, abdomen y pelvis y a un 25% centellograma óseo.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes y tratamiento recibido de acuerdo al sexo

	Sexo masculino	Sexo femenino
Edad promedio (rango)	73.25 años (67-82)	70 años (59-92)
Tabaquismo previo	25%	58.33%
Grado histológico	50% alto grado	83.33% alto grado
	50% bajo grado	8.33% bajo grado
		8.33% indeterminado
Invasión capa muscular	100%	100%
Estudios de extensión (TAC pelvis- abdomen- tórax)	100%	100%
RTU máxima	100%	100%
Quimioterapia cisplatino semanal concurrente	100%	100%
Radioterapia conformada 3 D hipofraccionamiento	100%	100%
Doble tumor primario	0%	16.6%

Figura 1. Sexo y tabaquismo

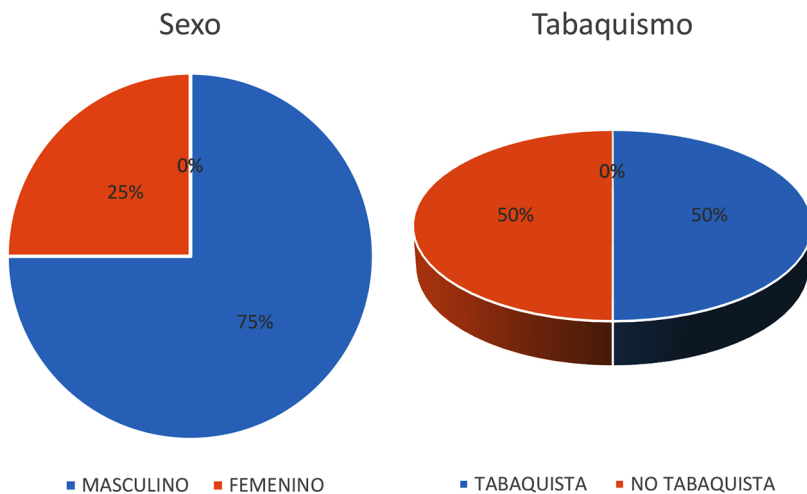


Figura 2. Comorbilidades

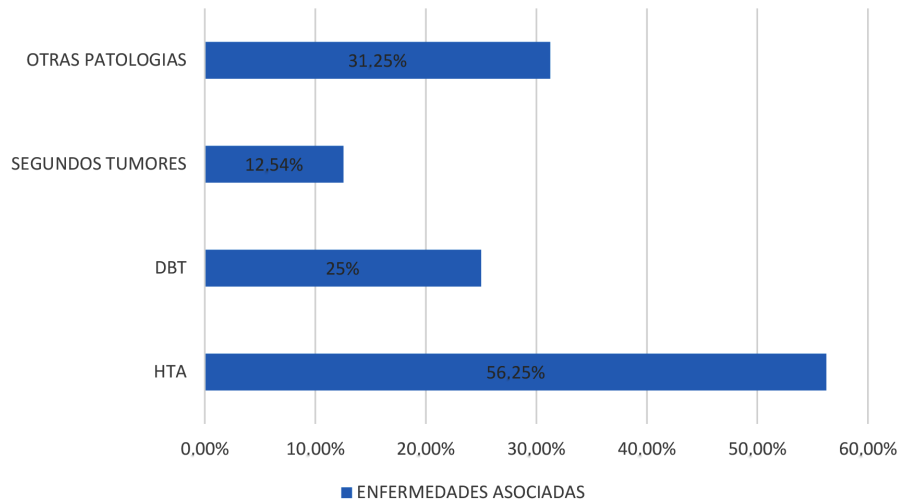
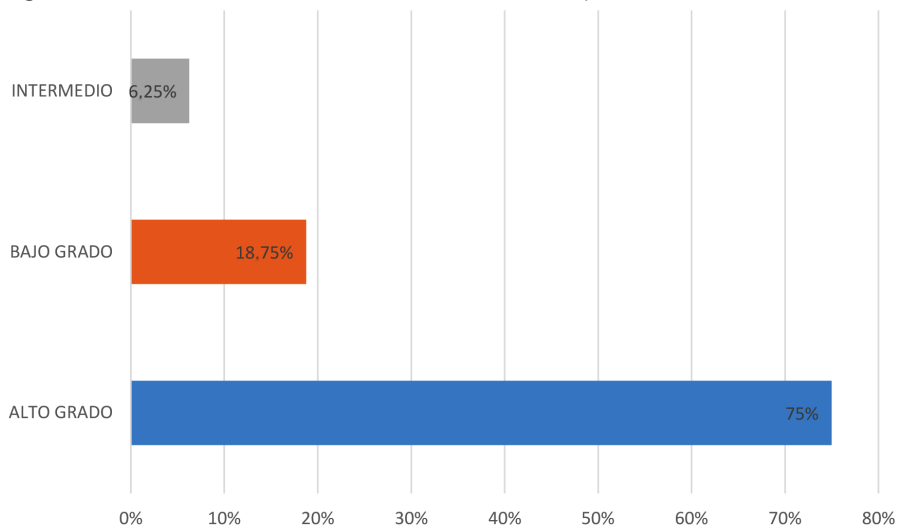


Figura 3. Grado de diferenciación del carcinoma urotelial en biopsia



Tratamiento trimodal

La cirugía realizada fue resección transuretral (RTU) con citorreducción máxima, amplia, completa y satisfactoria (R0) asociado a mapeo vesical en todos los pacientes (100%). Se utilizó cisplatino concurrente 40 mg/m², una vez por semana, con dosis total semanal de hasta 70 mg, durante la duración completa de la radioterapia.

Se efectuó radioterapia conformada tridimensional (esquema hipofraccionado) en

22 fracciones con una dosis diaria de 2.5 Gy / dosis total de 55 Gy. Se utilizaron 5 puertas de entradas con vejiga vacía y se planificó con una expansión del CTV de 1.5 cm. No se incluyeron en forma electiva los ganglios pelvianos. El posicionamiento de los pacientes fue en decúbito dorsal con un soporte triangular debajo de ambas rodillas y las manos en la cabeza. La reconstrucción 3D y los cortes axiales-sagitales-coronales del plan de tratamiento se presentan en la Figura 4.

La continuidad de la radioterapia mostró una adherencia completa al tratamiento en el 93.75% de los casos, solamente un paciente (3.12%) no cumplió con la dosis prescripta.

Análisis de supervivencia global

Con una mediana de seguimiento de 15 meses, se evidenciaron 4 eventos de muerte cardiovascular, sin ningún evento de recaída de enfermedad. La

supervivencia global a 15 meses fue de 87.5% (IC95% 76.8-99.7%) y se presenta en la Figura 5.

Discusión

En el presente estudio se presentan los resultados de vida real de una población con cáncer de vejiga estadio II tratada con terapia trimodal en La Pampa y oeste de la provincia de Buenos Aires, demostrando sus buenos resultados y factibilidad.

Figura 4. Reconstrucción 3D, VDH y cortes axiales-sagitales-coronales de plan de tratamiento

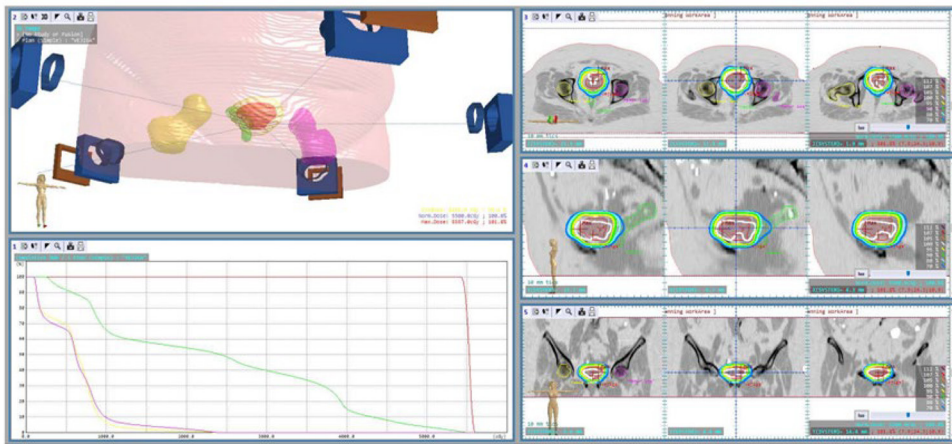
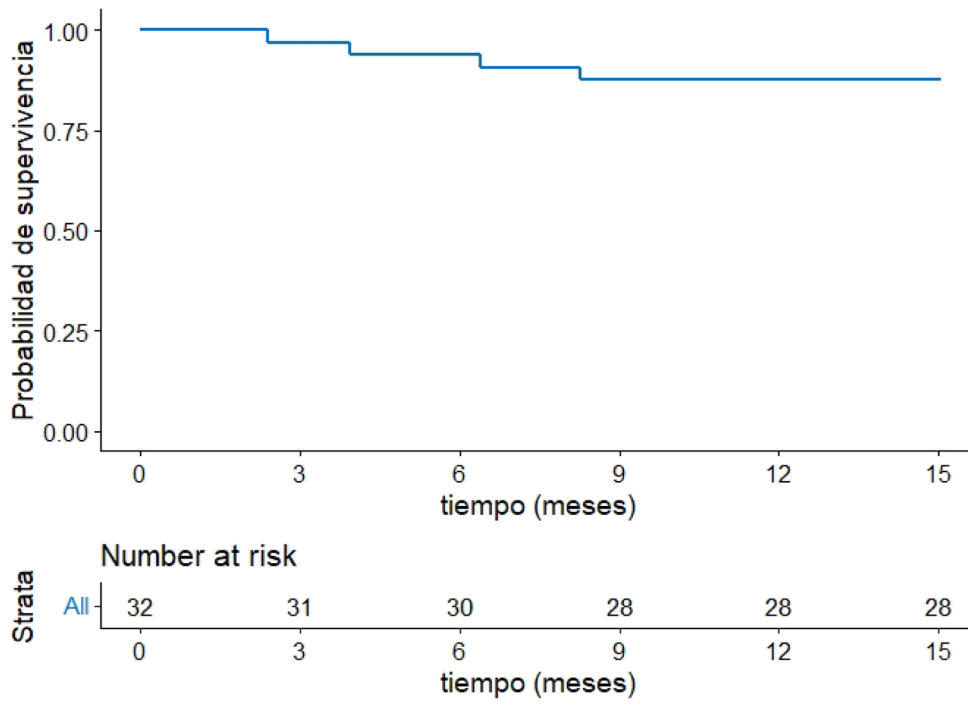


Figura 5. Curva de supervivencia global



La terapia trimodal es la opción más recomendable para los pacientes con cáncer de vejiga localizados en los que se opta por la preservación vesical. Esta consiste en llevar a cabo una RTU amplia que permita eliminar cualquier resto tumoral, y a continuación, realizar tratamiento con quimio-radioterapia concomitante.

En la elección de nuestros pacientes descriptos para optar por dicha terapia trimodal tomamos en cuenta lo siguiente: que haya hecho una RTU completa y satisfactoria, que no tengan compromiso de ganglios pelvianos y que la quimioterapia concurrente con cisplatino se haya hecho con criterio radionsensibilizador.

Existen estudios no aleatorizados que demuestran que el 50% o más de los pacientes sometidos a tratamiento para preservar la vejiga, es decir, RTU inicial de la mayor parte posible del tumor seguida de quimiorradioterapia simultánea, permanecían vivos a los 5 años y el 75% de los sobrevivientes tenían la vejiga intacta⁷⁻⁹. Un análisis consolidado de múltiples protocolos prospectivos del Grupo de Terapia con Radiación en Oncología (RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*) que evaluaron a la terapia en una modalidad combinada con preservación de la vejiga, con una mediana de seguimiento de 4.3 años, encontró que las tasas de supervivencia global a 5 y a 10 años fueron 57% y 36%, respectivamente; y las tasas de supervivencia específicas para la enfermedad a 5 y a 10 años fueron 71% y 65%, respectivamente¹⁰.

La elección de nuestro esquema de hipofraccionamiento se basa en un meta-análisis publicado en *Lancet Oncology* en año 2021 que interpretó que en pacientes con cáncer de vejiga con tratamiento trimodal conservador se obtuvieron los mismos resultados efectuando radioterapia fraccionamiento estándar vs. hipofraccionamiento, tanto en toxicidad y control local de la enfermedad¹¹.

A diferencia del trabajo citado anteriormente, donde el fraccionamiento diario fue de 2.75 Gy por día durante 20 días, en nuestra investigación se utilizó un esquema equivalente de 2.5 Gy por día durante 22 días, respetando la dosis total. Esta equivalencia parte del cálculo de la dosis equivalente biológica BED con un alfa-beta para cáncer de vejiga de 10 Gy obteniendo una diferencia menor al 2%.

Para los pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo recientemente diagnosticado, se deberá conversar acerca de las opciones para un tratamiento curativo antes de determinar un plan de terapia que se base tanto en las comorbilidades del paciente como en las características del tumor y recursos médicos disponibles en cada región del país. La evaluación del paciente deberá completarse utilizando un enfoque multidisciplinario.

En conclusión, si bien la muestra de nuestro trabajo es muy escasa con tiempo de seguimiento corto, se observaron tasa de control local y supervivencia global similares a la publicada en la bibliografía. Probablemente con técnicas de radioterapia más modernas y nuevos tratamientos sistémicos se podrán mejorar los resultados terapéuticos.

Bibliografía

1. Al-Ahmadie H, Lin O, Reuter VE. Pathology and cytology of tumors of the urinary tract. In: Scardino PT, Linehan WM, Zelefsky MJ, et al., eds.: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 295-316.
2. Koay EJ, The BS, Paulino AC, Butler EB. A surveillance, epidemiology, and end results analysis of small cell carcinoma of the bladder: epidemiology, prognostic variables, and treatment trends. *Cancer* 2011 Dec 1;117(23):5325-33. doi: 10.1002/cncr.26197. Epub 2011 May 12
3. Richie JP. Surgery for invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992 Feb;6(1):129-45.
4. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1927-34. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13580-5.
5. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004 Mar;45(3):297-303. doi: 10.1016/j.eururo.2003.09.019.
6. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9. doi: 10.1097/01.ju.0000090967.08622.33.
7. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1022-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.1022.
8. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11(11):2150-7. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2150.

9. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 15;20(14):3061-7. doi: 10.1200/JCO.2002.11.027
10. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3801-9. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5548. Epub 2014 Nov 3.
11. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):246-255. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0.