



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”



**“EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA ETAPA
CLÍNICA IV MANEJADOS CON QUIMIOTERAPIA Ó CIRUGÍA
SEGUIDA DE QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CMN SIGLO XXI”**

TESIS

Para obtener la especialidad en

Oncología Médica

PRESENTA:

DRA. AMALIA PADILLA RICO

ASESORES:

DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Amalia Padilla Rico
Alumno

Dr. Samuel Rivera Rivera
Profesor Adjunto del Curso de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor de Tesis

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Metodológico

II. DEDICATORIA

A Dios, por permitirme vivir esta experiencia.

A mi esposo, por todo su amor, apoyo y comprensión.

A mis padres y hermanas por su amor y ejemplo.

A mis asesores por su dedicación, sabiduría y paciencia.

III. ÍNDICE

| | | |
|--------------------------------|-------|----|
| I. Presentación | | 1 |
| II. Dedicatoria | | 3 |
| III. Índice | | 4 |
| IV. Introducción | | 5 |
| V. Antecedentes | | 6 |
| VI. Planteamiento del problema | | 16 |
| VII. Justificación | | 17 |
| VIII. Objetivos | | 18 |
| IX. Material y métodos | | 19 |
| X. Resultados | | 25 |
| XI. Discusión | | 27 |
| XII. Conclusiones | | 30 |
| XIII. Bibliografía | | 31 |
| XIV. Anexos, tablas y figuras | | 38 |

IV. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias urológicas más frecuentes cuya incidencia continúa incrementándose. A nivel mundial se reportaron 261,000 casos nuevos en el año 2005, de los cuales 115,000 murieron a causa de la enfermedad¹. En los Estados Unidos es un problema de salud. En el 2008 el número estimado de casos nuevos corresponde a 68,810, con una mortalidad de 14,100. Representa el 6% de todos los casos nuevos de cáncer y su incidencia está en aumento². En México el cáncer de vejiga urinaria se codifica en CIE-10 (décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades) como C-67, con una morbilidad por tumores malignos en el año 2001 de 2170 casos, región/habitantes 2.1. Siendo la quinta neoplasia maligna en hombres en edad productiva alta (45-64 años) reportándose 479 casos y la tercera neoplasia maligna en hombres con edad posproductiva (65 años o más) con 857 casos³.

Es más común en hombres que en mujeres y la incidencia se incrementa conforme a la edad, con una media de edad al diagnóstico de 65 años. El carcinoma de células transicionales (CCT) o carcinoma urotelial es el tipo histológico más frecuente, siendo aproximadamente un 95% de los casos. El CCT es considerado un tumor quimiosensible⁴.

El síntoma clásico del cáncer de vejiga es la hematuria, habitualmente macroscópica e indolora, pero en ocasiones sólo microscópica. Algunos pacientes (20-30%) pueden tener síntomas de irritación vesical (polaquiuria, urgencia y disuria) sobre todo en pacientes con carcinoma in situ de la vejiga. La enfermedad local mas avanzada, produce dolor pélvico, obstrucción en la salida de la vejiga o dolor en el flanco. La enfermedad más extensa puede producir una obstrucción rectal, linfedema de las extremidades, trombosis venosa profunda

por una compresión de las venas ilíacas. No se aconseja estudio de cribado en el cáncer de vejiga^{1,5}.

Aproximadamente en un 70% a 80% de los pacientes que han sido diagnosticados con cáncer de vejiga se presentan como un tumor superficial (estadios Ta, Tis, o T1). Aquellos que presentan cáncer superficial podrán curarse y aquellos con enfermedad invasiva, a veces pueden presentar curación con cirugía, quimioterapia, o una combinación de ambas modalidades².

Las características asociadas a un pronóstico adverso, con un mayor riesgo de evolución de la enfermedad son la presencia de múltiples líneas de células aneuploides, sobre expresión del p53 nuclear y expresión del antígeno del grupo sanguíneo Lewis-x. El incremento en la expresión del ERCC1 (excision repair cross complementing 1) causa fenotipos resistentes al platino; altos niveles de ERCC1 en el tejido tumoral se han relacionado con resistencia clínica a la QT basada en platino en pacientes con cáncer de ovario, gástrico, vejiga, colón, recto y cáncer de pulmón de células no pequeñas^{6,7}.

Los principales factores de buen pronósticos para sobrevida en el carcinoma de vejiga incluyen el estado funcional (Karnofsky mayor de 70), niveles de fosfatasa alcalina (normal), número de sitios de metástasis (tres o menos) y la ausencia de metástasis viscerales^{2,6}.

La clasificación clínica del carcinoma de vejiga se establece según la profundidad de la invasión del tumor en la pared vesical. Esto se determina por medio de un examen cistoscópico (que incluye biopsia y examen bajo anestesia), para evaluar el tamaño y movilidad de masas palpables, el grado de induración de la pared vesical y la presencia de extensión extravesical o invasión de los órganos adyacentes. El Comité Estadounidense

Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha designado los estadios mediante clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis) para definir el cáncer de la vejiga^{2, 8} (ver anexo 1).

El cáncer de vejiga etapa clínica IV, según el TNM, comprende pacientes con T4bN0M0, cualquier TN1M0, cualquier TN2M0, cualquier TN3M0, cualquier T cualquier N M1.

El pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica es pobre, causando cerca de 14000 muertes por año en los Estados Unidos^{2, 8}.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

La quimioterapia sistémica es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado no operable y metastático. Aunque los rangos de respuesta a la quimioterapia son altos, la supervivencia media es solamente de 14 meses, con supervivencia global a 5 años del 13%⁹.

Las drogas activas para cáncer de vejiga metastático son: cisplatino, carboplatino, doxorubicina, metotrexate y vinblastina. Recientemente se han descubierto nuevos agentes incluyendo a la ifosfamida, paclitaxel, docetaxel y gemcitabine^{10, 11, 12, 13, 14}.

El tratamiento con quimioterapia monodroga ofrece respuestas de corta duración y ninguna mejoría en supervivencia, motivo por el cual se han realizado combinaciones basadas en cisplatino¹⁰.

Los regímenes quimioterapéuticos combinados con base en el platino constituyen el tratamiento estándar^{2, 8}.

Estudios con MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino)

Un estudio aleatorizado multicéntrico evaluó 269 pacientes con carcinoma urotelial avanzado, asignándolos al grupo de MVAC ó al grupo de cisplatino monodroga. En el grupo de MVAC se observó mejoría estadísticamente significativa en el rango de respuesta

(39% vs 12%), supervivencia libre de progresión (10 meses vs 4 meses) y supervivencia global (12.5 meses vs 8.2 meses) comparado con el grupo de cisplatino monodroga. Sin embargo los eventos adversos (leucopenia, neutropenia febril, mucositis, náusea y vómito) fueron mas frecuentes en el grupo de MVAC que en el grupo de cisplatino. Se registraron 4 muertes por toxicidad en el grupo de MVAC y ninguna muerte en el grupo de cisplatino monodroga¹⁵.

Otro estudio aleatorizado asignó a 110 pacientes con cáncer urotelial metastático a un brazo con MVAC ó con CISCA (ciclofosfamida y doxorubicina), el tratamiento con MVAC produjo un mayor rango de respuesta estadísticamente significativo (65% vs 46%) al igual que una mayor supervivencia (48 semanas vs 36 semanas)¹⁶.

Algunos otros estudios aleatorizados han comparado otras combinaciones con el esquema de MVAC, incluyendo CM (cisplatino, metotrexate), MV (metotrexate y vinblastina) y CMV (cisplatino, metotrexate y vinblastina) encontrando que ninguno fue tan efectivo como el MVAC^{17, 18, 19, 20}.

La toxicidad es una consideración muy seria en el esquema de MVAC, particularmente porque la mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga son pacientes ancianos y tienen muchas comorbilidades. Siendo la mielosupresión, neutropenia febril, sepsis, mucositis, náusea y vómito muy comunes. Así mismo se han reportado en varios estudios muertes por toxicidad^{21, 22}.

Se han estudiado otros esquemas menos tóxicos y con respuesta similares a las observadas con MVAC^{2, 8}.

Estudios con gemcitabine más cisplatino (GC)

Se realizó un estudio fase III con 405 pacientes que fueron aleatorizados al grupo de GC o al grupo de MVAC. El rango de respuesta (49% vs 46%), la mediana en el tiempo a la

progresión (7.4 meses vs 7.4 meses) y la mediana de sobrevida (13.8 meses vs 14.8 meses) fueron similares en ambos grupos, sin embargo los pacientes tratados con GC tuvieron menor toxicidad; neutropenia grado 3 o 4, neutropenia febril y mucositis grado 3 o 4^{9, 23}. En base a dichos resultados las guías de práctica clínica consideran como tratamiento estándar para cáncer de vejiga avanzado o metastático el esquema de gemcitabine-cisplatino^{2, 8}.

Estudios con paclitaxel, cisplatino y gemcitabine (PCG)

Se realizó un estudio fase III incluyendo 627 pacientes con carcinoma urotelial avanzado, los pacientes fueron aleatorizados al grupo de PCG ó al grupo de GC. El esquema de PCG se asoció con un mayor número de respuestas completas (15% vs 10%) y con un mayor rango de respuesta objetiva (57% vs 46%) al compararlo con GC. La mediana de sobrevida fue mayor en pacientes con PCG (15.7 meses vs 12.8 meses, HR de muerte de 0.86, IC 0.72-1.03) no siendo estadísticamente significativa. El esquema de PCG se asoció con mayor incidencia de leucopenia, neutropenia y neutropenia febril²⁴.

Estudios de docetaxel más cisplatino

Se realizó un estudio fase III con 220 pacientes aleatorizados al grupo de MVAC o al grupo de docetaxel-cisplatino. El esquema de MVAC resultó con mejor rango de respuesta (54% vs 37%), tiempo a la progresión (9 meses vs 6 meses) y mediana de sobrevida (14 meses vs 9 meses). Sin embargo los resultados pueden estar influenciados por una diferencia en las características basales, encontrando peor estado funcional en los pacientes del brazo de docetaxel-cisplatino²⁵.

Esquemas con carboplatino

La toxicidad limitante de dosis del carboplatino es típicamente la mielosupresión (trombocitopenia), sin embargo la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, náusea y

vómito son menos severas que con el cisplatino. Motivo por el cual se ha estudiado al carboplatino como una alternativa al cisplatino, particularmente en pacientes ancianos y en pacientes con falla renal¹. Múltiples estudios fase II han evaluado combinaciones con carboplatino y gemcitabine ó paclitaxel.

- Estudio fase II, evaluó 110 pacientes aleatorizándolos a un brazo con gemcitabine-carboplatino ó gemcitabine-cisplatino. El punto primario a evaluar fue la toxicidad. La toxicidad global fue similar en los dos grupos, incluyendo neutropenia grado 3 ó 4, náusea y vómito grado 3 ó 4 y neurotoxicidad grado 1 ó 2. Las diferencias en rango de respuesta y sobrevida global no fueron estadísticamente significativas²⁶.
- En otro estudio se evaluó a 47 pacientes, asignándolos a un grupo de MVAC o M-CAVI (metotrexate, carboplatino y vinblastina). Se observaron respuestas similares (52% para MVAC y 39% para M-CAVI), pero la mediana de sobrevida fue mayor en el grupo de MVAC (16 meses vs 9 meses). Sin embargo desconocemos si la pobre sobrevida en el grupo de M-CAVI se debe a la sustitución de cisplatino por carboplatino o por no utilizar doxorubicina²⁷.
- Otro estudio aleatorizó 85 pacientes a un grupo de paclitaxel-carboplatino ó a un grupo de MVAC. Los pacientes tratados con MVAC tuvieron mayor rango de respuesta (35.8% vs 28.2%), mayor sobrevida libre de progresión (8.7 meses vs 5.2 meses) y mayor mediana de sobrevida (15.4 meses vs 13.8 meses), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa²⁸.
- Un estudio de 55 pacientes con cáncer de vejiga metastático ó recurrente, asignó pacientes a un grupo con MVEC (metotrexate, vinblastina, epirrubicina y cisplatino) o MVECa (metotrexate, vinblastina, epirrubicina y carboplatino). El

grupo con MVEC tuvo mayor rango de respuesta (71% vs 41%) comparado con el grupo de MVECa²⁹.

Esquemas sin platino

Regímenes que combinan gemcitabine con un taxano (paclitaxel ó docetaxel) en pacientes con cáncer de vejiga avanzado han mostrado actividad significativa en estudios fase II. La combinación de paclitaxel mas gemcitabine ha mostrado rangos de respuesta de un 54 a 70%, incluyendo respuestas completas. La principal toxicidad es la hematológica, así como toxicidad pulmonar^{30, 31, 32}.

La combinación de docetaxel mas gemcitabine parece ser menos activa. En dos estudios fase II, los rangos de respuesta objetiva con esta combinación fueron de 33% y 52 %, con respuestas completas únicamente en 7% y 13 % de los casos^{33, 34}.

Segunda línea de quimioterapia

Aunque un número significativo de pacientes tienen una respuesta objetiva a la quimioterapia de primera línea, la mayoría de los pacientes progresan. Las drogas que han mostrado actividad en segunda línea incluyen al paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, ifosfamida y oxaliplatino. Los rangos de respuesta con monodrogas en varias series de pacientes generalmente son del 20% ó menos. Aunque estas drogas se han evaluado en combinación, ninguna es considerada tratamiento estándar en 2da línea^{35, 36, 37}.

El único estudio fase III que evalúa sobrevida con una segunda línea de quimioterapia, utilizó vinflunine. Dicho estudio aleatorizó a 320 pacientes previamente tratados a un grupo de vinflunine ó a un grupo de mejor cuidados de soporte. El grupo de vinflunine tuvo un 9% de respuesta objetiva y no se observó diferencia estadísticamente significativa en sobrevida (6.9 meses vs 4.6 meses, HR 0.88, IC 0.69-1.12)³⁸.

En la actualidad se están realizando estudios clínicos con diferentes drogas en segundas líneas de tratamiento, entre ellos se incluyen tratamientos a base de pemetrexed, ixabepilona, vinflunine, eribulin y taxanos².

Terapia blanco

Bloqueadores de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)

- Bevacizumab: Se ha observado que bloquear la señal del VEGF por medio de un anticuerpo monoclonal humanizado aumenta la actividad del tratamiento citotóxico en pacientes con cáncer de colón y pulmón metastático. Se están realizando estudios en combinación con gemcitabine y cisplatino o carboplatino en paciente con cáncer de vejiga metastático².
- Aflibercept: es un receptor recombinante para VEGF. Se están realizando estudios fase II en pacientes con cáncer de vejiga metastático o recurrente².
- Sunitinib: molécula inhibidora de tirosin cinasa. Se realizó un estudio fase II usando sunitinib en 45 pacientes con carcinoma urotelial refractario ó en recaída, se observó respuesta parcial en 3 pacientes y enfermedad estable en 12 pacientes³⁹.
Actualmente se continúan realizando estudios con esta molécula.

Bloqueadores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)

- Gefitinib: un estudio fase II se evaluó la administración de gefitinib a 29 pacientes con cáncer de vejiga metastático con progresión a quimioterapia. Los resultados obtenidos fueron un paciente con respuesta parcial y un paciente con enfermedad libre de progresión a los 6 meses⁴⁰. Se están realizando estudios con gefitinib y quimioterapia.

- Cetuximab: Se está realizando un estudio fase II que evalúa el rol del cetuximab en pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastático, los pacientes son aleatorizados a un brazo con gemcitabine-cisplatino-cetuximab o gemcitabine-cisplatino².
- Trastuzumab: En un estudio fase II se administró paclitaxel-carboplatino-gemcitabine y trastuzumab a pacientes con cáncer de vejiga con FISH (hibridación fluorescente in situ) positivo para sobreexpresión de HER2/neu, metastático. Los rangos de respuesta fueron del 70%, tiempo medio a la progresión fue de 9 meses y la sobrevida media de 14 meses. Los resultados son semejantes a lo descrito con este mismo esquema pero sin trastuzumab⁴¹.

Otros tratamientos con terapia blanco

Otros estudios que se están realizando con terapia blanco incluyen al erlotinib, lapatinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib^{42, 43}.

Cirugía en enfermedad metastática

Los pacientes con cáncer de vejiga invasivo localmente avanzado, son inoperables, en base a que involucra pelvis, vísceras o metástasis ganglionares voluminosas (N2-N3)².

El tratamiento estándar para estos pacientes es la quimioterapia con esquemas combinados basada en cisplatino. Las respuestas a la quimioterapia con estos esquemas varían desde un 40-65%, convirtiéndolos en candidatos potenciales para cistectomía. La cistectomía radical implica la remoción de la vejiga, órganos vecinos y linfáticos regionales. En los hombres generalmente incluye la eliminación de la próstata, vesículas seminales y vejiga. En las mujeres incluye la extracción del útero, cuello del útero, ovarios, vagina anterior y vejiga.

La remoción de la vejiga requiere que el flujo urinario sea redirigido, lo cual se puede llevar a cabo de varias formas como por ejemplo a través de un conducto ileal^{2,44}.

Otra indicación de la cistectomía radical es para pacientes con cáncer de vejiga sintomáticos (hematuria) que no pueden ser manejados con medicamentos ó vía endoscópica².

En pacientes con enfermedad que invade el músculo ó tejido perivesical (T2-T4a), los resultados después de cistectomía radical se correlacionan con el grado de invasión local y con la presencia o ausencia de afección ganglionar^{45, 46, 47}:

- Aproximadamente 50 a 60% de los pacientes con cáncer etapificados clínicamente como T2-T4a sometidos a cistectomía, tienen enfermedad confinada sin involucro a ganglios linfáticos (pTIS-T2, pN0), reportándose una sobrevida del 75% a 5 años.
- En un 20 a 30% de los casos se documenta posterior a cistectomía, extensión local perivesical (pT3a-b) y/o involucro a víscera pélvica adyacente (pT4a) sin afectar ganglios linfáticos, reportándose una sobrevida del 45% a 5 años.
- Por último en un 20-30% de los pacientes sometidos a cistectomía, se documenta metástasis a ganglios linfáticos (pTc, pN1-3), asociado con pobre pronóstico, con sobrevida del 20% a 5 años.

La cirugía posterior a la quimioterapia para enfermedad metastática a distancia puede resultar en algunos casos en mayor tiempo de respuesta, sin embargo las características de los pacientes que se pudieran beneficiar no están bien establecidas⁴⁸.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias urológicas más frecuentes y la incidencia continúa incrementándose.

La quimioterapia sistémica representa la opción más útil para pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada. Se cuenta con diversos esquemas de quimioterapia desde monodroga hasta combinaciones (dobletes o tripletes), la mayoría de las combinaciones estudiadas son en base a cisplatino. En ciertos casos debido al perfil de seguridad del cisplatino y a las comorbilidades del paciente se puede utilizar esquemas basados en carboplatino, aunque los estudios disponibles muestran menores tasas de respuesta y sobrevida. En general dichos pacientes tienen una alta tasa de respuesta, con mediana de sobrevida pobre (14 meses) y con una sobrevida global a 5 años del 13%^{2, 8, 9, 23}.

En cuanto a la cirugía se consideran irreseccables debido a que involucran pelvis, vísceras o ganglios linfáticos voluminosos. En el 20-30% de los pacientes con enfermedad T2-T4aN0M0 en los que se realizó cistectomía, se documentó metástasis a ganglios linfáticos (pTc, pN1-3), lo cual se asoció con pobre pronóstico, con sobrevida del 20% a 5 años^{2, 45, 46, 47}.

¿Qué tasa de respuesta objetiva, tiempo a la progresión ó recurrencia, sobrevida global y toxicidades se obtienen con quimioterapia ó cirugía seguida de quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga EC IV en nuestro hospital?

VI. JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la tasa de respuesta objetiva, tiempo a la progresión ó recurrencia, sobrevida global, y toxicidades obtenidas con quimioterapia ó cirugía seguida de quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga EC IV en nuestro hospital.

VII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida global en pacientes con cáncer de vejiga EC IV que recibieron quimioterapia ó cirugía seguida de quimioterapia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la tasa de respuesta objetiva, tiempo a la progresión ó recurrencia, perfil de seguridad y factores pronósticos en pacientes con cáncer de vejiga EC IV que recibieron quimioterapia ó cirugía seguida de quimioterapia, de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

Determinar el beneficio del tratamiento quirúrgico previo a la quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga EC IV.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) DISEÑO DEL ESTUDIO.

Cohorte histórica

b) UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con cáncer de vejiga EC IV atendidos en la consulta externa de oncología médica del hospital de oncología CMN SXXI, en el período comprendido entre enero 2002 a diciembre 2008, que hayan recibido quimioterapia.

c) TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Casos consecutivos atendidos en la consulta externa de oncología médica durante el período de enero 2002 a diciembre 2008.

d) CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con carcinoma de células transicionales de vejiga confirmado por patología.

EC IV

Pacientes tratados con cualquier tipo de quimioterapia.

Pacientes que hayan o no recibido tratamiento quirúrgico.

Cualquier edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que recibieron cuidados de mejor soporte.

e) VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Esquemas de quimioterapia utilizado

Estado funcional (ECOG)

Número de metástasis

Sitio de metástasis

Comorbilidades

VARIABLES DEPENDIENTES

Sobrevida global

Tiempo a la progresión ó recurrencia

Tasa de respuesta objetiva

Toxicidad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- Esquema de quimioterapia utilizado: se refiere a las drogas utilizadas en el manejo del paciente, puede ser monodroga o esquemas de combinación basados en cisplatino o carboplatino (1: cisplatino monodroga; 2: carboplatino monodroga; 3: MVAC; 4: CISCA; 5: Gemzar-cisplatino; 6: gemzar-carboplatino; 7: otros esquemas). Nominal.

- ECOG: estado funcional del paciente 0: ECOG 0, 1: ECOG 1, 2: ECOG 2. Nominal (ver anexo 2).

- Número de metástasis: Escala cuantitativa del número de órganos afectados 1: un órgano, 2: 2 órganos; 3: 3 órganos; 4: 4 o mas órganos.

- Sitio de metástasis: se conoce como metástasis a la propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inicio. 1: ganglios linfáticos (1a: N1; 1b:N2, 1c:N3) 2: pulmón; 3: hígado; 4: hueso; 5: otros órganos.
- Comorbilidades: otras enfermedades que padezca el paciente. 1: tabaquismo; 2: alcoholismo; 3: diabetes mellitas tipo 2; 4: hipertensión arterial sistémica.
- Sobrevida global: lapso de tiempo comprendido entre el inicio del tratamiento (quimioterapia) y la muerte o última cita, se expresa en meses. 1: 1-3 meses; 2: 3.1-6 meses; 3: 6.1 a 9 meses; 4: 9.1 a 12 meses; 5: 12.1 a 15 meses; 6: 15.1 a 18 meses; 7: 18.1 meses ó más
- Tiempo a la progresión ó recurrencia: lapso de tiempo comprendido entre el inicio del tratamiento (quimioterapia) y la progresión ó recurrencia de la enfermedad. El término de progresión se aplica para el grupo que recibió únicamente QT como tratamiento y el término de recurrencia se aplica para el grupo que recibió tratamiento con cirugía y QT. 1:1-3 meses; 2: 3.1-6 meses; 3: 6.1 a 9 meses; 4: 9.1 a 12 meses; 5: 12.1 a 15 meses; 6: 15.1 a 18 meses; 7: 18.1 meses o más.
- Tasa de respuesta objetiva: respuesta completa y parcial obtenida posterior a un tratamiento de acuerdo a los criterios de RECIST (ver anexo 3).
- Toxicidad: cualquier evento adverso presentado tras la utilización de quimioterapia. Se evaluó de acuerdo con los criterios establecidos por el NCI (ver anexo 4).

f) PROCEDIMIENTOS

CAPTURA E INCLUSIÓN DE PACIENTES

En el servicio de oncología médica se cuenta con un registro, llamado “ Prometeo”, el cual fue revisado, captando a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Posteriormente se analizó el expediente clínico (físico y/o electrónico) de los pacientes y se recopiló la información en una base de datos, dividiendo a los pacientes de acuerdo al tratamiento recibido; cirugía seguido de quimioterapia o únicamente quimioterapia. Así mismo se dividió a los pacientes de acuerdo al esquema de quimioterapia administrado.

Se realizó el análisis estadístico de la información obtenida, reportándose los resultados, discusión y conclusión.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

Cisplatino monodroga a cualquier dosis utilizada

Carboplatino monodroga a cualquier dosis utilizada

MVAC a cualquier dosis utilizada

CISCA a cualquier dosis utilizada

Gemcitabine-cisplatino a cualquier dosis utilizada

Gemcitabine-carboplatino a cualquier dosis utilizada

Otros esquemas a cualquier dosis utilizada

g) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la sobrevida global, sobrevida libre de progresión ó recurrencia, el tiempo a la progresión ó recurrencia con el método de Kaplan y Meier.

Para la comparación de medianas intragrupo se utilizó la prueba de U de Mann Whitney y la prueba exacta de Fisher para la diferencia de proporciones.

Se midió la frecuencia de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

Se evaluó la frecuencia de toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3 y 4, de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

Se realizó un análisis de las variables (ECOG, comorbilidades, tipo de tratamiento administrado, esquema, dosis y número de ciclos de quimioterapia, número de ganglios afectados, número y sitios de metástasis) para establecer la capacidad predictiva que tienen estas características sobre la supervivencia global y supervivencia libre de progresión ó recurrencia. Este análisis multivariado se llevó a cabo mediante la prueba de regresión logística a pasos ascendentes.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente trabajo sigue los lineamientos de la Declaración de Helsinki en su versión modificada, y la Ley General de Salud de México.

Se hará uso del expediente clínico, sin mencionarse los nombres ni afiliación de los pacientes con lo que se conserva su carácter de confidencialidad.

La realización del estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico). Dada la característica retrospectiva del mismo, no requiere contacto con el paciente ni su familiar por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado.

El proyecto se sometió a la aprobación del comité de investigación de la institución en la que se realizó (ver anexo 6).

ORGANIZACIÓN

a) Humanos

Investigador: Dra. Amalia Padilla Rico

Asesor clínico: Dr Samuel Rivera Rivera.

Asesor metodológico: Dr. Gabriel González Ávila.

b) Financieros

Los medicamentos utilizados forman parte del cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social, por lo que no se necesita apoyo externo para la realización de nuestro estudio.

c) Físico

Se utilizó el área de archivo y base de datos del Hospital de Oncología, CMN siglo XXI, IMSS.

IX. RESULTADOS

Se revisaron 135 expedientes de los cuales 22 cumplieron los criterios de inclusión. Se identificaron dos grupos de tratamiento: cirugía seguida de quimioterapia en 13 pacientes y quimioterapia sola en 9 pacientes.

Predominó el género masculino en 19 (86%) de 22 pacientes. Los ganglios linfáticos locorreccionales fueron el sitio más común de metástasis (ver tabla 1).

El manejo quirúrgico en los pacientes incluyó cistectomía radical, disección de ganglios linfáticos pélvicos y conducto ileal, todas las cirugías se reportaron como resecciones completas (R0), sin mortalidad asociada a la cirugía.

Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron gemcitabine-cisplatino en un 40% y gemcitabine-carboplatino en un 50%, la mediana de ciclos administrados fue de 4, con un rango de 1 a 7 ciclos.

La respuesta en el grupo tratado sólo con quimioterapia fue: respuesta parcial en 3 pacientes (33%), estatismo de la enfermedad en 2 pacientes (22%) y progresión en 4 pacientes (45%), de los cuales dos fueron tratados con gemcitabine-cisplatino y los otros dos con gemcitabine-carboplatino (ver tabla 2 y 3). La mediana de sobrevida libre de progresión para los pacientes tratados con quimioterapia fue de 17.4 meses y el tiempo a la progresión fue de 2.9 meses (ver tabla 4, 5, grafico 1 y 2).

En el grupo de pacientes que recibieron cirugía y quimioterapia, cuatro (30.7%) pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, de los cuales uno (7.6%) había sido tratado con gemcitabine-cisplatino y tres (23.1%) con gemcitabine-carboplatino. La mediana de sobrevida libre de recurrencia en este mismo grupo fue de 11.4 meses y el tiempo a la recurrencia fue de 10.8 meses (ver tabla 3, 4, 5, grafico 1 y 2).

Los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia tuvieron una mediana de sobrevida de 11.4 meses, mientras que los pacientes tratados únicamente con quimioterapia tuvieron una mediana de sobrevida de 17.4 meses, sin diferencia estadística (p 0.84). La mediana de sobrevida en general fue de 13.8 meses (ver tabla 4, 5, grafico 1 y 2).

Cuatro (44.4%) pacientes del grupo que recibió tratamiento sólo con quimioterapia presentaron toxicidad hematológica grado 3 ó 4, sin ninguna otra toxicidad grado 3 ó 4 reportada (gastrointestinal, neurológica o renal), requiriendo ajuste de dosis en un 33.3%. Del grupo que recibió tratamiento con cirugía y quimioterapia 15.3% presentaron toxicidad hematológica grado 3 ó 4, 46.1% presentaron toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4, sin ninguna otra toxicidad grado 3 ó 4 (neurológica o renal), requiriendo ajuste de dosis en un 30.7% (ver tabla 6).

Se realizó un análisis multivariado para sobrevida libre de progresión ó recurrencia, sobrevida global y respuesta no identificándose asociaciones pronósticas o predictivas, incluyendo como potenciales variables confusoras al ECOG, comorbilidades, tipo de tratamiento administrado, esquema, dosis y número de ciclos de quimioterapia, número de ganglios linfáticos afectados, número y sitios de metástasis.

X. DISCUSIÓN

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias urológicas más frecuentes. La quimioterapia sistémica es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado inoperable y metastático^{2, 8}. Los tumores en estas etapas se consideran irresecables porque involucran pelvis, vísceras o ganglios linfáticos voluminosos. En un 20-30% de los pacientes con enfermedad etapificados clínicamente como T2-T4aN0M0 en los que se realiza cistectomía, se documenta metástasis a ganglios linfáticos (pTc, pN1-3)^{45, 46, 47}. Las drogas activas para cáncer de vejiga metastático son: gemcitabine, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, metotrexate, vinblastina, ifosfamida, paclitaxel y docetaxel^{10, 11, 12, 13, 14}.

En los estudios realizados comparando cisplatino con carboplatino, se ha observado mayor tasa de respuesta y sobrevida con cisplatino^{26, 27, 28, 29}.

Las guías de práctica clínica consideran como tratamiento estándar de primera línea para cáncer de vejiga avanzado o metastásico el esquema de gemcitabine-cisplatino^{2, 8}.

Los rangos de respuesta a la quimioterapia reportados en diversos estudios son del 35-50%, en nuestra revisión encontramos una respuesta del 33.3% (3 pacientes), llamando la atención que dichas respuestas se obtuvieron con el esquema de gemcitabine-carboplatino, sin embargo no podemos concluir que dicho esquema haya sido mejor al esquema de gemcitabine-cisplatino debido al tamaño de la muestra.

La mediana de sobrevida en los pacientes que fueron tratados con cirugía y quimioterapia fue de 11.4 meses comparada con 17.4 meses en los pacientes que únicamente recibieron tratamiento con quimioterapia, sin diferencia estadística (p 0.84), con lo que se corrobora lo

hasta ahora reportado en la literatura: la cirugía en cáncer de vejiga EC IV no proporciona ningún beneficio en sobrevida.

En cuanto a la quimioterapia utilizada se aprecia beneficio en la mediana de sobrevida a favor del esquema de gemcitabine-cisplatino (12.4 meses versus 11.1 meses, p 0.79) en los pacientes que recibieron tratamiento con cirugía y quimioterapia. En los pacientes que únicamente recibieron tratamiento con quimioterapia la mediana de sobrevida estuvo a favor del esquema de gemcitabine-carboplatino (23.4 meses versus 9.4 meses, p 0.19). Sin embargo estos resultados deben ser tomados con cautela debido al tamaño de la muestra.

En el estudio de von der Maase^{9, 23} se comparó el esquema de gemcitabine-cisplatino con el esquema de MVAC en pacientes con cáncer de vejiga EC IV. La mediana de sobrevida reportada en pacientes con el esquema de gemcitabine-cisplatino fue de 14 meses, con una sobrevida a 5 años del 13%, en nuestro estudio obtuvimos una mediana de sobrevida de 8.4 meses con dicho esquema.

En ese mismo estudio la toxicidad grado 3 ó 4 reportada fue la siguiente: anemia en un 27%, trombocitopenia en un 57%, neutropenia en un 71.1%, náusea ó vómito en un 22%. En nuestro estudio se observó una menor frecuencia de toxicidad hematológica grado 3 ó 4: anemia en un 11%, trombocitopenia en un 22.2% y neutropenia en un 11.1%. En cuanto a toxicidad gastrointestinal (náusea, vómito) grado 3 ó 4 la frecuencia en nuestro estudio fue del 22.2%. Tratando de explicar estas diferencias en toxicidades se revisaron las dosis empleadas, encontrando que el promedio de dosis empleado para gemcitabine fue de 900 mg/m²/dosis y cisplatino 70mg/m², así mismo el 55.5% (5 pacientes) de los pacientes se programaron y recibieron al menos un ciclo con gemcitabine los días 1, 8 y 15, el resto de los pacientes únicamente se programó y recibió gemcitabine los días 1 y 8. La mediana de ciclos administrados fue de 4. Las dosis en el esquema utilizado por von der Maase fueron

mas altas, con aplicación de gemcitabine los días 1, 8 y 15, y con una mediana de 6 ciclos, en base a lo anterior se puede explicar la diferencia encontrada en toxicidades.

Un paciente del grupo tratado únicamente con quimioterapia presentó progresión de la enfermedad, recibiendo un 2do esquema de quimioterapia (pacitaxel-carboplatino), documentándose nuevamente progresión por lo que de manera individualizada se administró radioterapia. Otro paciente del mismo grupo que presentó respuesta parcial, recibió radioterapia de consolidación. El papel de la radioterapia en el manejo de pacientes con cáncer de vejiga EC IV no está bien definido, dependiendo de la situación se pudiera indicar tratamiento con radioterapia, por ejemplo como tratamiento de consolidación en pacientes que por comorbilidades no pudieran ser operados. Por otra parte se ha observado utilidad de la radioterapia combinada con quimioterapia (cisplatino) en el manejo de pacientes con cáncer de vejiga musculoinvasor (EC II-III).

Los principales factores de buen pronóstico descritos para sobrevida en el carcinoma de vejiga incluyen el estado funcional (Karnofsky mayor de 70), número de sitios de metástasis (tres o menos) y la ausencia de metástasis viscerales^{2, 6}. En nuestro estudio no se observó ninguna asociación pronóstica ó predictiva para sobrevida al analizar dichos factores. Igualmente se analizaron otras variables (comorbilidades, número de ganglios linfáticos afectados, tipo de tratamiento administrado, esquema, dosis y número de ciclos de quimioterapia) sin encontrarse ninguna asociación pronóstica o predictiva con sobrevida y/o respuesta.

XI. CONCLUSIÓN

En nuestra población los pacientes con cáncer de vejiga EC IV tratados con quimioterapia tienen una tasa de respuesta objetiva del 33.3 % y una mediana de supervivencia de 13.8 meses. No se observaron diferencias en supervivencia en cuanto al tratamiento administrado (cirugía más quimioterapia o únicamente quimioterapia).

En base a nuestros resultados y dado al tamaño de la muestra no podemos concluir si alguno de los esquemas de quimioterapia utilizado proporciona mejores tasas de respuestas y/o supervivencia.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. De Vita V, Hellman JR, Rosenberg S, et al. Cancer: Principles and practice of oncology 2005, 7a Ed.
2. National cancer institute, Bladder cancer, 2009.
3. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>
4. Sawhney R, Bourgeois D, Chaudhary B. Neo-adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a look ahead. *Ann Oncol* 2006;17:1360.
5. Abeloff, *Clinical Oncology*, 3rd Ed., 2004, Churchill Livingstone.
6. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998;160:645.
7. Bellmunt J, Paz AL, Cuello M. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522.
8. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, VI 2008.
9. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068
10. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB et al. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1129
11. Witte RS, Elson P, Bono B et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:589.

12. Dreicer R, Gustin DM, See Wa, et al. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol* 1996;156:1606.
13. de Wit R, Kruit WH, Stoter G et al. Docetaxel (taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998;78:1342.
14. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1208.
15. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066.
16. 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
17. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1463.
18. Hillcoat BL, Raghavan D, Matthews J, et al. A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 1989;7:706

19. Mead GM, Russell M, Clark P, et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV), with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998;78:1067.
20. Stoter G, Splinter TA, Child JA, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of the bladder. *J Urol* 1987;137:663.
21. Tannock I, Gospodarowicz M, Connolly J, et al. M-VAC chemotherapy for transitional cell carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. *J Urol* 1989;142:289
22. Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM, et al. Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha 2-b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1361.
23. von der Maase H, Sengelov L, Robewrts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin oncol* 2005;23:4602.
24. Bellmunt JG, Paz-Ares L, et al. Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3247.
25. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in

- advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:220.
26. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134.
 27. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80:1966.
 28. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100:1639.
 29. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996;77:344.
 30. Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001;92:2993.
 31. Meluch, AA, Greco, FA, Burris, HA, 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018.
 32. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:1185.

33. Gitlitz BJ, Baker C, Chapman Y, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003;98:1863.
34. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A, et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2005;92:645.
35. Small EJ, Lew D, Redman BG, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol* 2000;18:2537.
36. Pronzato P, Vigani A, Pensa F, et al. Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:519.
37. Winquist E, Vokes E, Moore MJ, et al. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. *Urol Oncol* 2005;23:150.
38. Bellmunt J, von der Maase H, Theodore C, et al. Randomised phase III trial of vinflunine (V) plus best supportive care (B) vs Balone as 2nd line therapy after a platinum-containing regimen in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU) (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:257s. (Abstract available online at www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD, accessed on June 4, 2008).
39. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. Final results of a phase II study of sunitinib in patients (pts) with relapsed or refractory urothelial carcinoma (UC) (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:270s.

40. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007;25:265.
41. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218.
42. Dreicer R, Li H, Stein MN, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced carcinoma of the urothelium (E1804): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:270s
43. Sridhar, SS. A phase II study of first-line sorafenib (Bay 43-9006) in advanced or metastatic urothelial cancer. A trial of the PMH Phase II Consortium (abstract). 2008 Genitourinary Cancers Symposium.
44. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2546.
45. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22:2781.
46. Stein JP, Lieskovski G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666.
47. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414.

48. Siefker-Radtke, AO, Walsh, GL, Pisters, LL, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol* 2004;171:145.

XIII. ANEXOS, TABLAS Y FIGURAS

ANEXO 1

Clasificación TNM para definir el cáncer de vejiga

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede evaluarse

T0: No hay constancia de tumor primario

Ta: Carcinoma papilar no invasivo

Tis: Carcinoma in situ

T1: El tumor invade tejido conectivo subepitelial

T2: El tumor invade el músculo

pT2a: El tumor invade el músculo superficial

pT2b: El tumor invade el músculo profundo

T3: El tumor invade tejido perivesical.

pT3a: Microscópicamente

pT3b: Macroscópicamente

T4: El tumor invade cualquiera de los siguientes sitios: próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal

T4a: El tumor invade la próstata, útero, vagina

T4b: El tumor invade la pared pélvica, pared abdominal

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en un solo ganglio linfático de 2 cm o menos en su mayor dimensión

N2: Metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 2 cm pero menor de 5 cm en su mayor dimensión; o ganglios linfáticos múltiples de 5 cm o menos en su mayor dimensión

N3: Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm en su mayor dimensión

Metástasis a distancia (M)

MX: No se puede evaluar metástasis a distancia

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

| | | | |
|---------|-----------------------------------|----------------------------|----------------|
| EC 0a | Ta | N0 | M0 |
| EC 0 is | Tis | N0 | M0 |
| EC 1 | T1 | N0 | M0 |
| EC II | T2a-T2b | N0 | M0 |
| EC III | T3a-T3b T4a | N0 | M0 |
| EC IV | T4b Cualquier T Cualquier T | N0 N1-N3 Cualquier N | M0 M0 M1 |

ANEXO 2

ECOG

| GRADO | ESTADO DE SALUD |
|-------|---|
| 0 | Capaz de llevar a cabo su actividad normal sin restricciones |
| 1 | Restringido para las actividades físicas extenuantes, pero capaz de realizar trabajos ligeros |
| 2 | Capaz de llevar a cabo su autocuidado pero incapaz de realizar cualquier trabajo, se encuentra más del 50% fuera de cama. |
| 3 | Capaz solamente limitado a su autocuidado confinado a la cama o silla más del 50% del tiempo |
| 4 | Completamente incapacitado, no puede realizar las actividades de su autocuidado, totalmente confinado a cama. |

ANEXO 3

Criterios de RECIST

Respuesta completa: ausencia de toda enfermedad al menos por 4 semanas.

Respuesta parcial: disminución de al menos un 30% de la enfermedad sin aparición de nuevas lesiones, por al menos 4 semanas.

Enfermedad estable: No cumple con criterios para respuesta parcial ni para progresión de la enfermedad.

Progresión de la enfermedad: Aumento de al menos un 20% de la enfermedad o aparición de nuevas lesiones.

ANEXO 4

TOXICIDADES SECUNDARIAS A QUIMIOTERAPIA SEGÚN NCI

| | Grado 0 | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|---|---------|--|---|---|----------------|
| Hematológica | | | | | |
| Neutrófilos (x1000/mm ²) | +2 | 1.5-1.9 | 1.0-1.4 | 0.5-0.9 | -0.5 |
| Plaquetas (x1000/mm ²) | NI | 75-nl | 50-74.9 | 25-49.9 | -25 |
| Leucocitos (x1000/mm ²) | +4 | 3-3.9 | 2-2.9 | 1-1.9 | -1 |
| Hb (g/dl) | NI | 10-NI | 8-10 | 6.5-7.9 | -6.5 |
| Gastrointestinal | | | | | |
| Nausea | No | Capaz de comer | Come moderado | Incapaz de comer | ND |
| Diarrea | No | 2-3 veces | 4-6 veces | 7-9 veces | + 10 |
| Vomito | No | 1/día | 2-5 día | 6-10 día | + 10 |
| Neurológica | | | | | |
| Sensorial | No | asintomático disminución de REMs | parestesias no interfiere actividad/día | parestesias si interfiere actividad/día | invalidez |
| Nefrotoxicidad | | | | | |
| Creatinina | No | -1.5 valor/nl | 1.5 a 3 valor /nl | 3 a 6 valor/nl | +6 valor/nl |

ANEXO 5

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad

Sexo

1 = Femenino
2 = Masculino

Comorbilidades

1 = Tabaquismo
2 = Alcoholismo
3 = DM2
4 = HAS

Estado funcional según ECOG inicial:

ECOG 0 = 0
ECOG 1 = 1
ECOG 2 = 2
ECOG 3 = 3

Sitio de metástasis:

1 = ganglios linfáticos
2 = pulmón
3 = hígado
4 = hueso
5 = otros órganos

Ganglios linfáticos

0 = N0
1 = N1
2 = N2
3 = N3

Tratamiento recibido

Cirugía y quimioterapia = 1
Quimioterapia = 2

Fecha de diagnóstico:

Fecha de cirugía:

Fecha de inicio de quimioterapia

Esquema de quimioterapia administrado:

- | | | |
|---|---|--------------------------|
| 1 | = | cisplatino monodroga |
| 2 | = | carboplatino monodroga |
| 3 | = | MVAC |
| 4 | = | CISCA |
| 5 | = | Gemcitabine-cisplatino |
| 6 | = | gemcitabine-carboplatino |
| 7 | = | otros esquemas _____ |

Número de ciclos:

Toxicidad Gastrointestinal

- | | | |
|---------|---|---|
| G1 y G2 | = | 1 |
| G3 y G4 | = | 2 |

Toxicidad hematológica

- | | | |
|-------------|---|---|
| Plaquetas | | |
| G1 y G2 | = | 1 |
| G3 y G4 | = | 2 |
| Neutrófilos | | |
| G1 y G2 | = | 1 |
| G3 y G4 | = | 2 |

Anemia

- | | | |
|-----------|---|---|
| G 1 y G 2 | = | 1 |
| G 3 y G 4 | = | 2 |

Respuesta

- | | | |
|-----------------------------|---|---|
| Respuesta completa | = | 1 |
| Respuesta parcial | = | 2 |
| Estatismo de la enfermedad | = | 3 |
| Progresión de la enfermedad | = | 4 |

Fecha de progresión/recaída

Lugar de progresión/recaída

- | | | |
|-----------------|---|---|
| Locoregional | = | 1 |
| Retroperitoneal | = | 2 |
| Óseo | = | 3 |
| Pulmón | = | 4 |

Fecha de última cita

Vivo

- | | | |
|---|---|----|
| 0 | = | no |
| 1 | = | si |

Fecha de defunción:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Promoción de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 29/04/2009

Estimado Samuel Rivera Rivera

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:


Evaluación de los pacientes con cáncer de vejiga etapa clínica IV manejados con quimioterapia sistémica en el hospital de oncología CMN siglo XXI.

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional:

| |
|------------------------|
| Nº. de Registro |
| R-2009-2602-4 |

Atentamente


Dr(a) Pedro Escudero De los Ríos
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

AL SERVIDOR PÚBLICO DEL SEGURO SOCIAL

TABLA 1

Características basales de 22 sujetos con cáncer de vejiga EC IV tratados con QT

| Característica | Quimioterapia n (%) | Cirugía y quimioterapia n (%) |
|--|------------------------|----------------------------------|
| Genero: M/F | 7/2 | 12/1 |
| Edad (años) $\bar{x} \pm DE^*$ | 55.3 \pm 10.3 | 60.1 \pm 10.1 |
| Antecedentes | | |
| Tabaquismo | 4 | 8 |
| Alcoholismo | 2 | 4 |
| Presencia de comorbilidades | 1 (11.1) | 2 (22.2) |
| Tipo de comorbilidad | | |
| Diabetes mellitus 2 | 0 | 2 |
| hipertensión arterial sistémica | 1 | 1 |
| ECOG | | |
| 0 | 3 (33.3) | 1 (7.7) |
| 1 | 2 (22.2) | 8 (61.5) |
| 2 | 4 (44.4) | 4 (30.8) |
| Sitio de metástasis | | |
| Ganglios | 8 | 13 |
| Pulmón | 1 | 1 |
| Hígado | 2 | 1 |
| Hueso | 0 | 0 |
| Afección ganglionar | | |
| N0 | 1 (11.1) | 0 (0) |
| N1 | 2 (22.2) | 7 (53.8) |
| N2 | 2 (22.2) | 6 (46.1) |
| N3 | 4 (44.4) | 0 (0) |
| Esquema de quimioterapia | | |
| MVAC | 0 (0) | 1 (7.7) |
| Gemcitabine-cisplatino | 4 (44.4) | 5 (38.4) |
| Gemcitabine-carboplatino | 5 (55.5) | 6 (46.1) |
| Paclitaxel-carboplatino | 0 (0) | 1 (7.7) |
| No. de ciclos administrados (mediana) | 4 | 4 |

* $\bar{x} \pm DE$ = promedio \pm desviación estándar

TABLA 2

Resultados de respuesta en los 9 sujetos con cáncer de vejiga EC IV tratados únicamente con quimioterapia de acuerdo al esquema de QT empleado

| Esquema de quimioterapia | RESPUESTA | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| | Respuesta completa n (%) | Respuesta parcial n (%) | Enfermedad estable n (%) | Progresión de la enfermedad n (%) |
| Gemcitabine Cisplatino | 0 | 0 | 2 (50%) | 2 (50%) |
| Gemcitabine Carboplatino | 0 | 3 (60%) | 0 | 2 (40%) |

Tendencia lineal = p 0.12

TABLA 3

Resultados de progresión, recurrencia y muerte en los 22 sujetos con cáncer de vejiga EC IV tratados con QT

| | Esquema de quimioterapia | Progresión n (%) | Recurrencia n (%) | Muerte * n (%) |
|--------------------------------------|---|---------------------|----------------------|-------------------|
| Cirugía Quimioterapia (n = 13) | MVAC (n = 1) | | 0 | 0 |
| | Gemcitabine- cisplatino (n = 5) | | 1 (20) | 2 (40) |
| | Gemcitabine- carboplatino (n = 6) | | 3 (50) | 4 (66.6) |
| | Paclitaxel- carboplatino (n = 1) | | 0 | 1 (100) |
| Quimioterapia (n = 9) | Gemcitabine- cisplatino (n = 4) | 2 (50) | | 3 (75) |
| | Gemcitabine- carboplatino (n = 5) | 2 (40) | | 0 |

* p = 0.35 comparando de acuerdo a cirugía y quimioterapia versus quimioterapia.

TABLA 4

Sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global en los 22 sujetos con cáncer de vejiga EC IV tratados con QT

| | Quimioterapia | | Cirugía y quimioterapia | | Sobrevida global (meses) |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------|
| | Sobrevida libre de progresión (meses) | Tiempo a la progresión (meses) | Sobrevida libre de recurrencia (meses) | Tiempo a la recurrencia (meses) | |
| Cirugía | | | 11.4 | 10.8 | 11.4 |
| Quimioterapia | 17.4 | 2.9 | | | 17.6 |
| p | | | | | 0.84 |

TABLA 5

Sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global en los sujetos con cáncer de vejiga EC IV de acuerdo al esquema de QT empleado

| | Esquema de quimioterapia | Quimioterapia | | Cirugía y Quimioterapia | | Sobrevida global (meses) |
|---------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------|
| | | Sobrevida libre de progresión (meses) | Tiempo a la progresión (meses) | Sobrevida libre de recurrencia (meses) | Tiempo a la recurrencia (meses) | |
| Cirugía | Gemcitabine Cisplatino (n = 5) | | | 8.4 | 35.7 | 12.4 |
| | Gemcitabine Carboplatino (n = 6) | | | 9.9 | 8.4 | 11.1 |
| | p | | | 0.93 | 0.50 | 0.79 |
| Quimioterapia | Gemcitabine Cisplatino (n = 4) | 5.7 | 2.8 | | | 9.4 |
| | Gemcitabine Carboplatino (n = 5) | 21.5 | 11.6 | | | 23.4 |
| | p | 0.19 | 0.66 | | | 0.19 |

TABLA 6

Toxicidades presentadas en los 22 sujetos con cáncer de vejiga EC IV tratados con QT

| | Esquema de quimioterapia | Toxicidad hematológica Grado 3 o 4 | | | Toxicidad gastrointestinal Grado 3 o 4 | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|---|------------------|
| | | Anemia n (%) | Neutropenia n (%) | Trombocitopenia n (%) | Náusea/vómito n (%) | Diarrea n (%) |
| Cirugía quimioterapia (n = 13) | MVAC n = 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 0 |
| | Gemcitabine- cisplatino n = 5 | 1 (20) | 0 | 0 | 2 (40) | 0 |
| | Gemcitabine- carboplatino n = 6 | 0 | 1 (16.6) | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| | Paclitaxel- carboplatino n = 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 0 |
| Quimioterapia (n = 9) | Gemcitabine- cisplatino n = 4 | 0 | 1 (25) | 2 (50) | 0 | 0 |
| | Gemcitabine- carboplatino n = 5 | 0 | 0 | 1 (20) | 0 | 0 |

GRAFICO 1

Sobrevida global de acuerdo al tipo de tratamiento administrado

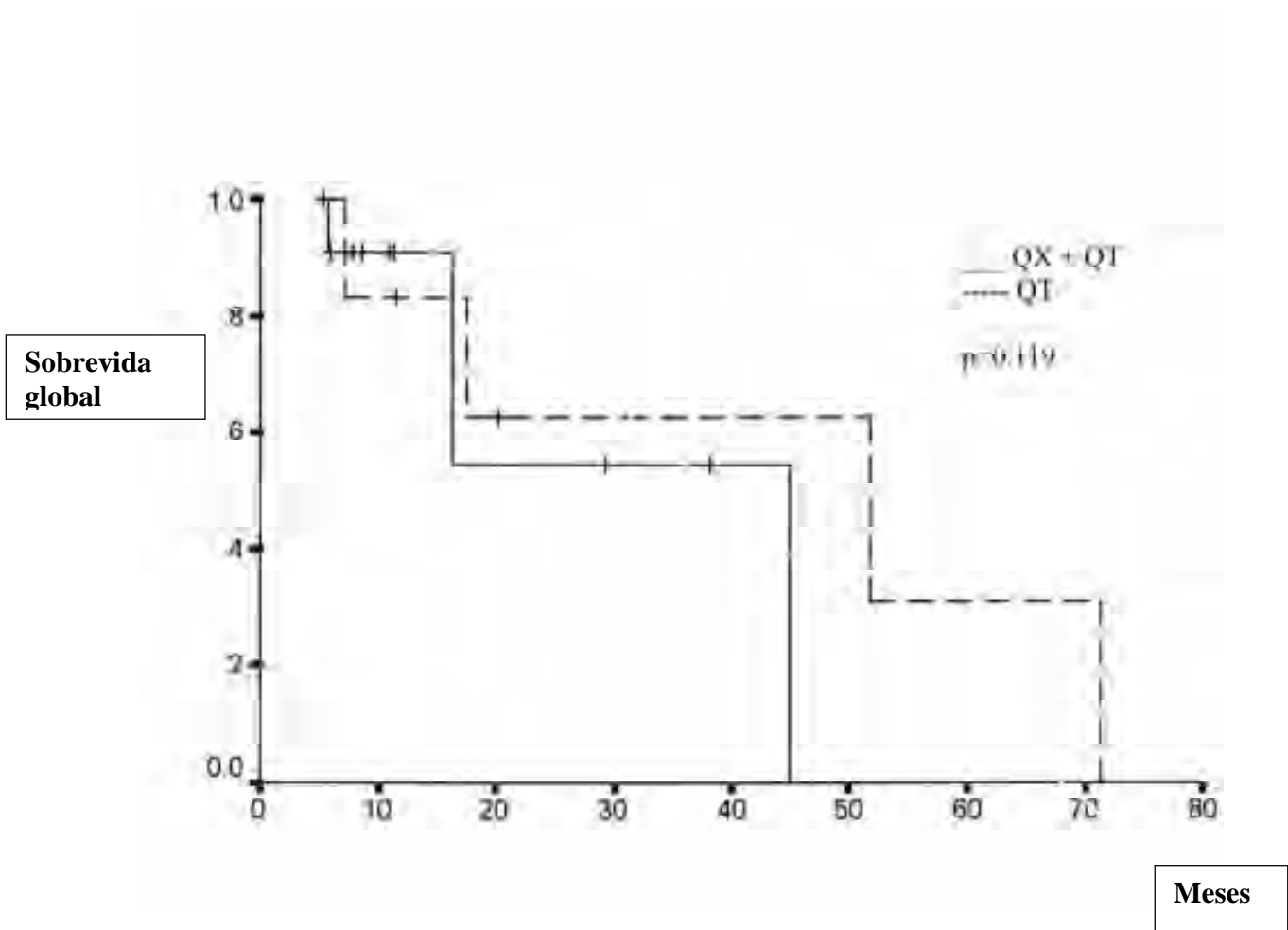


GRAFICO 2

Sobrevida libre de progresión o recurrencia de acuerdo al tipo de tratamiento administrado

