

# Quimiohipertermia endovesical recirculante en el tratamiento del cáncer vesical no músculo invasivo

*Recirculating endovesical chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer*

Alejandro Sousa Escandón<sup>1</sup>, Juan León Mata<sup>1</sup>, Daniel Sousa-González<sup>2</sup>,  
Silvia Rodríguez Gómez<sup>1</sup>, Idelfonso Piñeiro Díaz<sup>1</sup>

1. Hospital Comarcal de Monforte 2. Hospital Universitario Lucus Augusti

## Correspondencia

Alejandro Sousa Escandón  
Hospital Comarcal de Monforte  
C/ Corredoira s/n 27400 Monforte - Lugo  
E-mail: sousa-alejandro@hotmail.com

Recibido: 18 - II - 2019

Aceptado: 23 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.32

## Resumen

**Introducción:** Distintos artículos han demostrado que la proporción de neutrófilos a linfocitos (Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio: NLR, por sus siglas en inglés) y la proporción de plaquetas a linfocitos (Platelet-to-Lymphocyte Ratio: PLR, por sus siglas en inglés) pueden predecir la supervivencia en distintos cánceres incluyendo el cáncer vesical invasivo (CVMI).

**Objetivo:** Determinar si la NLR y la PLR pueden predecir la respuesta patológica y la supervivencia libre de recidiva en el cáncer vesical no invasivo muscular (CVNMI) tratado con quimioterapia intravesical hipertermica neoadyuvante (Hyperthermic Intravesical chemotherapy: HIVEC, por sus siglas en inglés).

**Pacientes y métodos:** Hemos realizado un estudio de cohortes observacional, analítico y retrospectivo de 43 pacientes con CVNMI de riesgo intermedio-alto tratados con HIVEC neoadyuvante entre enero de 2009 y junio de 2017 en una sola institución. El tratamiento neoadyuvante comprende 8 instilaciones semanales de HIVEC utilizando el dispositivo Combat BRS (Londres, Reino Unido) con 80 mg de mitomicina-C (MMC) en 50 ml de agua durante 1 hora. Todos los pacientes tuvieron resección transuretral de vejiga (RTUV) 2 semanas después del tratamiento con HIVEC. El objetivo primario fue determinar la tasa de respuesta completa (RC) obtenida en la RTUV post tratamiento y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 12 meses. NLR y PLR se midieron antes y después del tratamiento con HIVEC neoadyuvante.

**Resultados:** Después del tratamiento neoadyuvante con HIVEC, 27 (63%) pacientes tuvieron RC y 13 (30%) pacientes tuvieron una respuesta parcial (RP) en la RTUV. La mediana de seguimiento posterior a la RTUV fue de 51 meses (Rango Intercuartil (RIC): 12.9-108.0 meses) con una SLE del 81,4% sin que los pacientes desarrollaran progresión. La reducción post-HIVEC en PLR y NLR (antes y después del tratamiento) fue predictiva de RC. Un menor NLR post-HIVEC y una caída en el PLR y el NLR después del tratamiento con HIVEC se asociaron con una SLE más alta.

**Conclusiones:** El tratamiento con HIVEC Neoadyuvante resultó en una tasa de RC del 62.8%. Una reducción en la NLR y la PLR se asoció con una mejoría en la respuesta al tratamiento tanto en el índice de RC como de SLE. Además, la RC se asoció con una SLE duradera en el 89% de los pacientes.

**Palabras clave:** quimiohipertermia, cáncer vesical, no músculo invasivo.

## Summary

**Introduction:** Different articles have shown that the proportion of neutrophils to lymphocytes (Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio: NLR) and the proportion of platelets to lymphocytes (Platelet-to-Lymphocyte Ratio: PLR) can predict survival in different cancers including invasive bladder cancer (CVMI).

**Objective:** To determine whether NLR and PLR can predict pathological response and recurrence-free survival in non-invasive bladder cancer (NMIBC) treated with intravesical neoadjuvant hyperthermic chemotherapy (Hyperthermic Intravesical chemotherapy: HIVEC).

**Patients and methods:** We conducted an observational, analytical and retrospective cohort study of 43 patients with upper-intermediate risk NMIBC treated with neoadjuvant HIVEC between January 2009 and June 2017 in a single institution. The neoadjuvant treatment comprises eight weekly instillations of HIVEC using the Combat BRS device (London, United Kingdom) with 80 mg of mitomycin-C (MMC) in 50 ml of water for 1 hour. All patients had transurethral bladder resection (TURB) 2 weeks after treatment with HIVEC. The primary objective was to determine the complete response rate (CR) obtained in post-treatment TURV and disease-free survival (SLE) at 12 months. NLR and PLR were measured before and after treatment with neoadjuvant HIVEC.

**Results:** After neoadjuvant treatment with HIVEC, 27 (63%) patients had CR and 13 (30%) patients had a partial response (PR) in TURP. The median follow-up after TURP was 51 months (Interquartile Range (RIC): 12.9-108.0 months) with an SLE of 81.4% without the patients developing progression. Post-HIVEC reduction in PLR and NLR (before and after treatment) was predictive of CR. A lower post-HIVEC NLR and a fall in PLR and NLR after treatment with HIVEC were associated with a higher SLE.

**Conclusions:** The treatment with HIVEC Neoadjuvant resulted in a CR rate of 62.8%. A reduction in NLR and PLR was associated with an improvement in response to treatment in both the CR and SLE index. In addition, CR was associated with a durable SLE in 89% of patients.

**Keywords:** chemohyperthermia, bladder cancer, non-muscle invasive.

## Introducción

El cáncer de vesical es el cuarto cáncer más prevalente. En Europa, Se diagnosticaron en 2012 unos 430,000 nuevos casos de tumores malignos de vejiga y se produjeron 165,000 muertes relacionadas con el tumor<sup>1</sup>. Aproximadamente el 80% de los pacientes se presentan inicialmente con CVNMI cuyo tratamiento habitual es endoscópico mediante resección transuretral de vejiga (RTUV) e instilaciones endovesicales de quimioterápicos o inmunoterápicos (BCG). En términos globales, el CVNMI tiene un riesgo del 50% de recurrencia de la enfermedad (21-67%) y un riesgo del 20% de progresión (3-33%) a la enfermedad infiltrativa a los 5 años a pesar del tratamiento adyuvante adecuado<sup>2</sup>. Por este motivo, se están probando nuevas terapias como la quimioterapia intravesical hipertermica (HIVEC) para intentar mejorar los resultados de los tratamientos oncológicos usados en la actualidad<sup>3-5</sup>.

Cuando el tumor pasa de ser un CVNMI a un tumor infiltrante, el tratamiento debe ser mucho más agresivo incluyendo la cirugía radical, radioterapia o quimioterapia sistémica. Contar con biomarcadores que puedan predecir el riesgo de recidiva y/o progresión a un tumor infiltrante. Hasta el momento actual, no contamos con marcadores biomarcadores predictivos clínicamente utilizados para determinar la respuesta al tratamiento en el entorno CVNMI.

Se ha demostrado que los marcadores inflamatorios séricos son factores pronósticos importantes en el desarrollo y la progresión de distintos tipos de cáncer<sup>6-7</sup>. Igualmente, se ha demostrado que el NLR y el PLR son predictivas para los resultados de supervivencia en los cánceres urológicos<sup>8-9</sup>, particularmente en el CVMI<sup>10</sup>. El NLR y el PLR reflejan la homeostasis inmune del huésped, se trata de pruebas muy económicas y que se determinan fácilmente a partir de los recuentos sanguíneos completos realizados rutinariamente.

En pacientes con CVMI, un NLR elevado preoperatorio se asocia con peor supervivencia en pacientes tratados con cistectomía radical<sup>11-13</sup>. Sin embargo, no está claro cómo la quimioterapia neoadyuvante afecta el NLR y el PLR en pacientes con CVMI<sup>14-15</sup>. Además, no se han publicado estudios sobre el papel del NLR o PLR en la predicción de la respuesta al tratamiento de los pacientes con CVNMI tratados con HIVEC neoadyuvante. Nuestra hipótesis es que el HIVEC neoadyuvante puede producir un cambio en el NLR y el PLR que se podría asociar con las tasas de RC y la SLE en pacientes con CVNMI de riesgo intermedio y alto.

## Materiales y métodos

### 2.1. Cohorte de pacientes:

Llevamos a cabo un ensayo clínico en fase 2 con un solo brazo de HIVEC neoadyuvante en pacientes con CVNMI

que posteriormente se sometieron a la RTUV programada en un hospital de España entre enero de 2009 y junio de 2017. Los criterios de inclusión fueron pacientes con CVNMI conocido o sospechado mediante diagnóstico visual por cistoscopia y edad  $\geq 18$  años. Se excluyó a los pacientes que tenían menos de un año de seguimiento post tratamiento, enfermedad inflamatoria sistémica o autoinmune, o con trastornos hematológicos clínicamente significativos. El estudio fue aprobado por el comité ético correspondiente y se adhirió a la declaración de Helsinki. El consentimiento informado por escrito se obtuvo de todos los pacientes antes del tratamiento.

### 2.2. Tratamiento:

La administración del tratamiento con HIVEC se realizó utilizando el dispositivo Combat Bladder Recirculant System (BRS) (Londres, Reino Unido) configurado para administrar una temperatura intravesical de 43°C. Se utilizó una dosis de 80 mg de MMC diluida en 50 ml de agua (incluido el líquido de cebado necesario para el dispositivo Combat BRS) como agente de quimioterápico intravesical. El tiempo de permanencia de recirculación se estableció en 60 min. En total, se administraron 8 tratamientos semanales neoadyuvantes con HIVEC antes de la RTUV.

### 2.3. Evaluación de resultados y seguimiento:

Los pacientes se sometieron a una RTUV programada aproximadamente 2 semanas después del último tratamiento con HIVEC. La RTU se realizó con un reseccoscopio bipolar Olympus con cistoscopia de luz blanca estándar. En la RTUV, todos los tumores visibles se reseccionaron y se enviaron para un examen patológico. En los casos en que no hubo un tumor visible, se tomaron biopsias de vejiga del sitio del tumor conocido o cualquier cicatriz visible además de la biopsia de vejiga aleatoria. Se consideró RC como la ausencia de cáncer de vejiga tanto visualmente como en las biopsias de vejiga dirigidas y aleatorias. La RP se definió como una reducción en el volumen total del tumor (tamaño de tumor individual acumulativo)  $\geq 50\%$ . Finalmente, se definió como no respuesta (NR) al tratamiento si hubo una reducción  $< 50\%$  en el volumen del tumor.

Después de la RTUV, los pacientes fueron reevaluados para descartar la recurrencia de la enfermedad mediante una cistoscopia y citología de orina cada 3 meses durante 2 años, y cada 6 meses a partir de entonces siempre que no se determinase recurrencia de la enfermedad. La ecografía abdominal o la tomografía computarizada (TAC) se realizaron cada 6 meses durante los dos primeros años y luego anualmente. La recurrencia de la enfermedad se definió como un carcinoma recurrente de vejiga confirmado mediante biopsia vesical o evidencia de enfermedad a distancia en las imágenes obtenidas de vías superiores o metástasis. La progresión se definió como el desarrollo de CVMI ( $\geq pT2$ ) o metástasis a distancia. Los recuentos de cé-

lulas sanguíneas se obtuvieron dentro de los 7 días de comenzar el primer tratamiento de HIVEC y dentro de los 7 días de haber completado el último tratamiento de HIVEC. EL NLR y el PLR se calcularon como el recuento total de neutrófilos o plaquetas dividido por el recuento total de linfocitos, respectivamente. Según la bibliografía existente<sup>6-15</sup>, el NLR y el PLR se consideraron elevados si eran mayores de 2.5 y 70, respectivamente (valor de corte). Ningún paciente tenía signos o síntomas de infección activa del tracto urinario u otras infecciones sistémicas en el momento de la evaluación del recuento de células sanguíneas.

#### 2.4. Análisis estadístico:

Los datos demográficos de los pacientes se describieron utilizando la mediana y el rango intercuartil para las variables continuas y la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas. Para probar una asociación entre el NLR y el PLR con los resultados anatómo-patológicos y de evolución, utilizamos la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas. Para evaluar los cambios en las recurrencias de tiempo, utilizamos gráficos de incidencia acumulativa y comparamos entre grupos utilizando la prueba de Gray. Un valor de  $p \leq 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

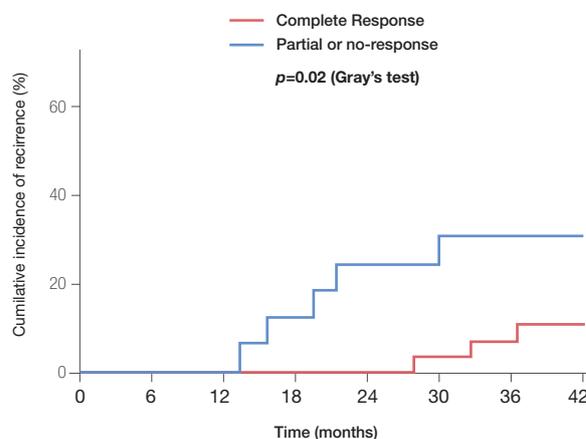
Un total de 43 pacientes recibieron HIVEC neoadyuvante antes de la RTUV y sus características clínicas y patológicas se muestran en la **tabla I**. La edad media de diagnóstico fue de 73 años (RIC 51-83 años) y la proporción de hombres respecto a mujeres fue de 3,3: 1. En la RTUV posterior al VIH, 27 (62.8%) pacientes tenían una RC, mientras que 13 (30.2%) tenían una RP. Los 3 restantes (7.0%) mostraron NR. Ningún paciente experimenta progresión de la enfermedad o empeoramiento de la carga tumoral (aumento de tamaño, aumento de la multifocalidad) en la RTUV. La mediana de seguimiento posterior a la RTUV fue de 51 meses (RIC 95%: 12.9-108.0 meses) y hubo un total de 8 recurrencias durante este intervalo, sin que se demostrase ningún caso de progresión a tumor infiltrante. Durante el seguimiento, hubo 7 muertes no relacionadas con el cáncer de vejiga; cinco de ellos debido a su estado anterior de mala salud (enfermedad cardiovascular (3), vejez (1) y obstrucción pulmonar crónica (1)). En los pacientes que obtuvieron RC después de HIVEC neoadyuvante, la incidencia acumulativa de recurrencia a los 3 años fue del 11%, mientras que en los que experimentaron una RP o NR, la recurrencia de la enfermedad fue mucho mayor del 29% (**Figura 1**). La mediana de tiempo hasta la recidiva fue significativamente mayor a los 34 meses para aquellos con RC inicial en comparación con el tiempo de recurrencia de 18,5 meses alcanzado por los pacientes que no tenían RC ( $p \leq 0,001$ ).

Resumimos la asociación de la PLR y la NLR y la respuesta patológica al HIVEC neoadyuvante (**Tabla II**). El PLR y el NLR anteriores al HIVEC no se asociaron con la respuesta al tratamiento, pero el PLR y el NLR posteriores al HIVEC se asociaron estadísticamente con la respuesta al tratamiento. Es importante destacar que el cambio en el PLR y el NLR que se produjo durante el tratamiento también estuvo altamente asociado con la respuesta patológica al HIVEC neoadyuvante. Estos resultados indican que la RC después del tratamiento con HIVEC resultó en una reducción significativa de el PLR y el NLR.

**Tabla I:** Características clínicas y patológicas de la cohorte a estudio.

|  |                 |
|--|-----------------|
| <b>Sexo</b>                                      |                 |
| Masculino  | 33 (77%)        |
| Femenino   | 10 (23%)        |
| <b>Edad</b> (años, median, RIC)                  | 73 (65 - 94)    |
| <b>RTUV previa</b> (median)                      | 2,3             |
| <b>Estadio y grado previos del cáncer</b>        |                 |
| Ta, bajo grado                                   | 3 (6.9%)        |
| Ta, alto grado                                   | 12 (27.9%)      |
| T1, bajo grado                                   | 8 (18.6%)       |
| T1, alto grado                                   | 14 (32,6%)      |
| CIS (Carcinoma in situ)                          | 6 (13.9%)       |
| <b>Tratamiento intravesical previo</b>           |                 |
| BCG  | 21 (48.8%)      |
| Mitomicina C                                     | 12 (27.9%)      |
| Ninguno  | 10 (23.2%)      |
| <b>Tamaño tumoral previo a HIVEC (cm, media)</b> | 6.2             |
| <b>Focalidad tumoral previo a HIVEC (media)</b>  | 4.2             |
| <b>Respuesta Patologica</b>                      |                 |
| Respuesta complete                               | 27 (63%)        |
| Respuesta parcial                                | 13 (30%)        |
| No respuesta                                     | 3 (7%)          |
| <b>Eventos clínicos durante el seguimiento</b>   |                 |
| Recurrencia                                      | 8 (19%)         |
| Progresión                                       | 0 (0%)          |
| <b>Ratio Plaquetas-a-Linfocitos</b>              |                 |
| Pre HIVEC  | 75.6 (62 - 83)  |
| Post HIVEC                                       | 76.4 (58 - 90)  |
| <b>Ratio Neutrofilos-a-Linfocitos</b>            |                 |
| Pre HIVEC  | 2.9 (2.3 - 3.7) |
| Post HIVEC                                       | 1.9 (1.0 - 3.1) |

**Figura 1:** Incidencia acumulada de recidivas a 3 años según la respuesta patológica.



También evaluamos la asociación entre el PLR y el NLR con el riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga (**Tabla III**). El PLR y el NLR anteriores al HIVEC y el PLR posterior al HIVEC no se asociaron con el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, un NLR post-HIVEC más baja, y una reducción en el PLR y el NLR, entre los valores pre y post-HIVEC, se asociaron estadísticamente con un menor riesgo de recurrencia del tumor. De manera similar, cuando se comparó la incidencia acumulada de recurrencia del cáncer de vejiga entre pacientes con el PLR alto y bajo, encontramos que las recurrencias fueron significativamente más bajas en pacientes con un PLR reducido (**Figura 2**). Los pacientes con un NLR bajo presentaron también un menor riesgo de recurrencia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**Figura 3**).

## Discusión

El HIVEC neoadyuvante intravesical con MMC, es un tratamiento prometedor para CVNMI. Este estudio determino

que el HIVEC reduce el NLR y además disminuye el PLR y el NLR respecto a las determinaciones realizadas antes del tratamiento. Estos cambios se asociaron estadísticamente con la respuesta patológica en la TURV y la SLE después de un seguimiento medio de 51 meses. Algunos estudios han explorado la interferencia entre la inflamación y la quimio-sensibilidad en pacientes con cáncer y encontraron que una NLR baja puede estar asociada con una mayor tasa de respuesta a la quimioterapia sistémica<sup>15</sup>.

Los efectos secundarios de la quimioterapia sistémica, incluida la leucopenia, tradicionalmente se han considerado perjudiciales para el sistema inmunológico. Sin embargo, Sherif et al<sup>16</sup> describen cómo la quimioterapia sistémica neoadyuvante antes de la cistectomía radical en CVMI mejora la respuesta inmunitaria de cuatro maneras diferentes: aumenta la expresión de clase I del MHC, ayuda a reclutar y proliferar células efectoras, mejora la actividad tumoral-lítica de los efectores citotóxicos y finalmente, regula a la baja los actores inmunosupresores en el microambiente tumoral.

**Tabla II:** Ratio Plaquetas-a-Linfocitos y Ratio Neutrofilos-a-Linfocitos y respuesta patológica al tratamiento con HIVEC neoadyuvante.

|                                       | NR              | RP               | RC               | Valor p |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------|
| <b>Ratio Plaquetas-a-Linfocitos</b>   |                 |                  |                  |         |
| Pre-HIVEC                             | 85.6 (78, 102)* | 72 (56, 81)      | 75 (51, 83)      | 0.175   |
| Post-HIVEC                            | 105.8 (99, 114) | 80.6 (63, 91)    | 74.2 (52, 82)    | 0.001   |
| Cambio Pre-Post HIVEC                 | 20.2 (15, 30)   | 8.6 (-5.5, 14.7) | -0.8 (-6.6, 3.8) | <0.001  |
| <b>Ratio Neutrofilos-a-Linfocitos</b> |                 |                  |                  |         |
| Pre-HIVEC                             | 2.5 (1.7, 3.1)  | 3.6 (2.4, 3.9)   | 2.7 (1.3, 3.1)   | 0.231   |
| Post-HIVEC                            | 3.9 (3.8, 4.3)  | 3.1 (2.5, 3.6)   | 1.3 (0.8, 1.9)   | <0.001  |
| Cambio Pre-a-Post HIVEC               | 1.4 (1.2, 1.4)  | -0.5 (-1.3, 0.0) | -1.4 (-2, -0.8)  | 0.007   |

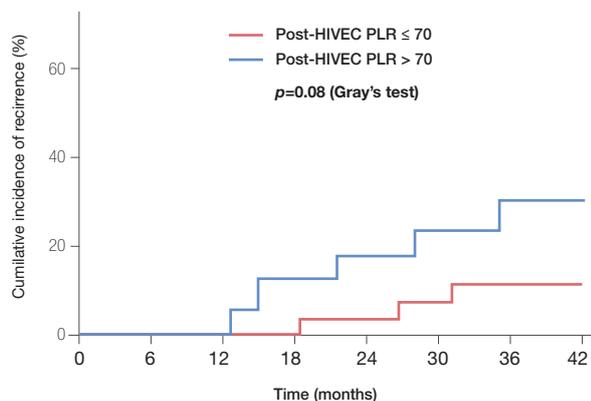
\*Los valores representan medias y rango

**Tabla III:** Ratio Plaquetas-a-Linfocitos y Ratio Neutrofilos-a-Linfocitos y recurrencia tumoral tras el tratamiento con HIVEC neoadyuvante.

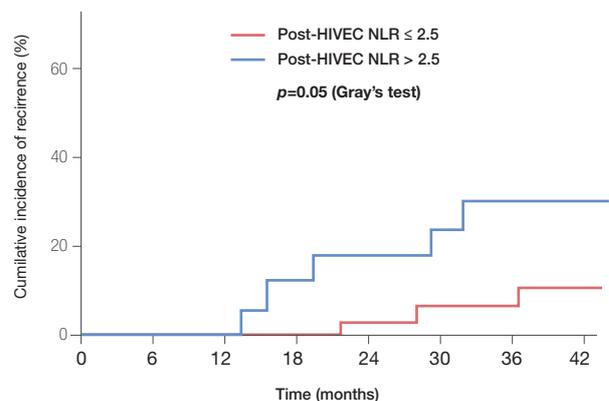
|                                       | No recurrence     | Recurrence     | Valor p |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|---------|
| <b>Ratio Plaquetas-a-Linfocitos</b>   |                   |                |         |
| Pre-HIVEC                             | 76.7 (52, 81)     | 78 (69, 89)    | 0.412   |
| Post-HIVEC                            | 75.9 (53, 83)*    | 87.0 (64, 95)  | 0.196   |
| Cambio Pre-Post HIVEC                 | -0.8 (-7.2, 4.2)  | 9.0 (6.5, 9.7) | <0.010  |
| <b>Ratio Neutrofilos-a-Linfocitos</b> |                   |                |         |
| Pre-HIVEC                             | 2.7 (1.2, 3.3)    | 3.4 (3.1, 4.3) | 0.093   |
| Post-HIVEC                            | 1.4 (0.8, 2.5)    | 3.9 (3.3, 4.4) | <0.001  |
| Cambio Pre-a-Post HIVEC               | -1.3 (-1.9, -0.8) | 0.5 (0.2, 1.2) | <0.001  |

\*Los valores representan medias y rango

**Figura 2:** Incidencia acumulada de recidivas a 3 años según PLR.



**Figura 3:** Incidencia acumulada de recidivas a 3 años según NLR.



Del mismo modo, se ha demostrado que la quimiohipertermia es un potente sensibilizador para la quimioterapia y radioterapia convencionales y mejora la supervivencia de los pacientes en varios ensayos clínicos<sup>17-20</sup>. La hipertermia aumenta la permeabilidad de la célula tumoral aumentando la concentración del agente quimioterapéutico en su interior. Además, se sabe que la quimiohipertermia afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, estimulando la presentación de antígenos, la maduración y la migración de las CD, así como la localización de las células T en los ganglios linfáticos. Otros numerosos mecanismos parecen regular los cambios inmunes inducidos por el calor, entre los que se incluyen las proteínas de choque térmico, el gen supresor de tumores p53, el deterioro de las células T reguladoras y otros factores solubles<sup>21-25</sup>. De hecho, se sabe que HIVEC con MMC es capaz de aumentar las citoquinas y quimiocinas urinarias de manera significativa, incluidas MCP-1, IL-6 y MDC<sup>26</sup>.

El estudio "Caliber" realizado en Reino Unido mostró que la quimioablación neoadyuvante intravesical con MMC a temperatura ambiente, es segura y da como resultado una RC visual e histológicamente confirmada del 37% en pacientes con CVNMI27 de bajo riesgo. Si bien la cirugía en general es más efectiva en este contexto, casi el 20% de los pacientes en el brazo quirúrgico tenían evidencia histológica de enfermedad a los 3 meses, lo que sugiere que el manejo quirúrgico aislado puede ser subóptimo<sup>27</sup>.

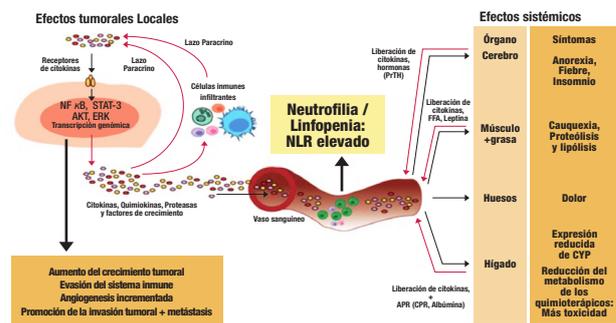
El HIVEC neoadyuvante es un tratamiento novedoso y convincente para CVNMI y ha mostrado tasas de RC patológicas de hasta el 65% en pacientes con riesgo intermedio-alto<sup>3-5</sup>. El calor asociado a MMC neoadyuvante parece duplicar el número de RC en un grupo de pacientes con tumores de riesgo intermedio alto frente a los logrados con MMC neoadyuvante frío en pacientes de bajo riesgo<sup>3,27</sup>. Sin embargo, en nuestra opinión, es aún más importante que con HIVEC neoadyuvante, la RC se asoció con una SLE duradera globalmente en más del 85% de los pacientes<sup>3</sup>.

Casares et al<sup>28</sup> demostraron que la muerte de las células cancerosas inducida por algunos tipos de quimioterapia puede mejorar las respuestas de las células T. De hecho, algunos fármacos quimioterapéuticos (incluidas las antraciclinas y el oxiplatino) inducen la muerte celular inmunogénica (MCI), que produce inmunidad aumentada, pero muchos productos quimioterapéuticos, como el MMC, el etopóxido y el cisplatino, no provocan el MCI, lo que sugiere que la optimización de los protocolos de quimioterapia clínica podría incrementar las tasas de consecución de MCI y, por consiguiente, mejor activación inmune y respuesta clínica al tratamiento<sup>29</sup>. Parece que la MMC intravesical a temperatura ambiente alcanza la apoptosis en las células tumorales, pero solo cuando se asocia el calor, se obtiene un MCI que podría obtener respuestas antitumorales de mayor duración. Ya que el tratamiento de HIVEC neoadyuvante se realiza mientras

los tumores malignos aún están en su lugar en la vejiga (antes de la RTUV), se podría generar una MCI en el tumor que, teóricamente, podría ayudar a auto-vacunar al paciente contra futuras recidivas tumorales.

La inflamación crónica es un modulador crítico de la carcinogénesis a través de la secreción de citoquinas inflamatorias y otros factores, lo que conduce a la formación de un microambiente pro-tumor (**Figura 4**). La evidencia creciente muestra que la inflamación asociada con el tumor está altamente correlacionada con la inflamación sistémica y ambas desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer, la supervivencia y la sensibilidad a la quimioterapia<sup>8-15,29</sup>. La inflamación afecta los parámetros sanguíneos y se han encontrado anomalías en los leucocitos circulantes, como la neutrofilia y la linfopenia, en pacientes con cánceres agresivos. El NLR y el PLR son biomarcadores económicos de inflamación que son fáciles de calcular a partir de la información clínica disponible de forma rutinaria presente en el recuento de células sanguíneas. La elevación de el NLR y el PLR se han utilizado como marcador de mal pronóstico en muchos tumores, incluido el cáncer de vejiga<sup>6-15</sup>.

**Figura 4:** Interacciones entre el tumor, los tejidos estromales del huésped y células inmune/inflamatorias del huésped (modificado de Chua et al<sup>31</sup>. Uso libre citando la fuente).



Se han estudiado múltiples biomarcadores moleculares para predecir la respuesta a la quimioterapia, como las mutaciones en las vías de reparación del daño del ADN, las tirosin-quinazas receptoras, los marcadores de expresión génica, los reguladores de la apoptosis, los mecanismos celulares de captación y transporte de fármacos. Sin embargo, a pesar de los tremendos esfuerzos para identificar las características genéticas y moleculares predictivas de la respuesta a la quimioterapia en CVMI, estos biomarcadores potenciales todavía no se han traducido en estudios clínicamente útiles<sup>30</sup>.

Descubrimos que las instilaciones neoadyuvantes de HIVEC disminuyen el NLR posterior al tratamiento y reducen el PLR y el NLR, de las determinaciones posteriores al tratamiento comparativamente con las obtenidas antes del tratamiento. Dichas mejoras se correlacionan con mejores resultados, incluida la respuesta patológica al

tratamiento y también aumentan la SLE. Los mecanismos por los cuales el HIVEC afecta la función inmune local y sistémica no se conocen con certeza. Una limitación de este estudio es que tiene un solo brazo lo que representa una limitación significativa para interpretar nuestros resultados. Se podría argumentar sobre la forma de medición mediante cistoscopia para diferenciar entre RP y NR, sin embargo, dado que unimos los casos de RP y NR en un solo grupo, la medición de los tumores residuales post HIVEC no representó ningún problema. Se requiere una investigación adicional sobre los efectos de HIVEC neoadyuvante en la respuesta inmune contra el cáncer.

## Conclusiones

Demostramos que el HIVEC neoadyuvante resultó en la ablación completa de CVNMI en la mayoría de los pacientes y que la reducción en la NLR y la PLR se asoció con RC. La consecución de una RC se asoció con una supervivencia duradera sin enfermedad en el 89% de los pacientes. Los resultados sugieren que el HIVEC neoadyuvante puede alterar el estado inmunológico del paciente y proteger contra las recurrencias de CVNMI.

## Referencias

1. Wong M, Fung F, Leung C, Cheung W, Goggins W, Ng C. The global epidemiology of bladder cancer: a join-point regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep.* 2018; 8:1129-34
2. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unha M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: The CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182: 2195-203
3. Sousa A, Leon J, Sousa D, Alvarez M, Rodriguez S. Neoadjuvant chemohyperthermia: Our experience after 10 years. *Arch. Esp. Urol.* 2018; 71 (4): 438-44
4. Sousa A, Piñero I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic Intravesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016, 32(4): 374-80
5. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1996, 155(4):1227-32.
6. Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, Yanishi M, Inui H, Komai Y, et al. A novel risk stratification model, involving preoperative lymphocyte-monocyte ratio and standard pathological factors, for overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45:1162-7
7. Buisan O, Orsola A, Areal J, Font A, Oliveira M, Martinez R, Ibarz L. Low pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts for good outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *Clin Genitourinary cancer* 2017, 15:145-51e2
8. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, Mc Millan DC, Clarke St. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Clin Rev Oncol Hematol.* 2013, 88: 218-30
9. Dong Li, Xuan Hao, Tian Ma, Hui Dai, Tong Song. The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in urological cancers: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017, 7(15387): 1-9
10. Lee Su, Russell A, Hellawell G. Predictive value of pretreatment inflammation based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *KJU* 2015, 56:749-55
11. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology* 2012; 79: 1085-91
12. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarell RF, Thapa P, Karnes RJ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol* 2014; 66 :1157-64
13. Taguchi S, Nakagawa T, Matsumoto A, Nagase Y, Kawai T, Tanaka Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of survival in patients with metastatic urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *Int J Urol* 2015; 22: 638-43
14. Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, Mishima T, Yanishi M, Komai Y, et al. Perioperative change in neutrophil-lymphocyte ratio predicts the overall survival of patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Jap. J Clin Oncol.* 2016, 46(12): 1162-7
15. Xuan L, Darian D, Bo C, Hailin T, Xiaoming X, Weidong W. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2018, 9: 861-71
16. Sheriff A, Winerdal M, Winqvist O. Immune responses to neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018, 4:1-7
17. Kaur P, Hurwitz M, Krishnan S, Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer. *Cancers (Basel)* 2011, 3(4): 3799-3823.

18. Peecken J, Vaupel P, Combs E. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What evidence is necessary ?. *Front Oncol.* 2017; 7: 132.
19. Adkins I, Fucikova J, garg AD, Agostinis P, Spisek R. Physical modalities inducing immunogenic tumor cell death for cancer immunotherapy. *Oncolmmunol.* 2014, 3(12): e968434(1-12)
20. Adkins I, Sadilkova L, Hradilova N, Tomala J, Kovar M, Spisek R. Severe, but not mild heat-shock treatment induces immunogenic cell death in cancer cells. *Oncolmmunology* 2017, 6(5), e1311433
21. Frey B, Weiss EM, Rubner Y, Wunderlich R, Ott OJ, Sauer R, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012, 28(6): 528-42
22. Torigoe T, Tamura Y, Sato N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int J Hyperthermia* 2009, 25/8(6): 610-6
23. Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ* 2014, 21(1): 39-49
24. Zhang L, Dermawan KT, Jin ML, Xion SD, Chu YW. Does chemotherapy augment anti-tumor immunotherapy by preferential impairment of regulatory T cells?. *Med Hypothesis* 2008, 71(5): 802-4
25. Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery.* 2002, 131(1 Suppl): S78-84.
26. Arends T, Falke J, Lammers R, Somford DM, Hendriks JC, de Weijert MC, et al. Urinary cytokines in patients treated with intravesical mitomycin-C with and without hyperthermia. *Worl J Urol.* 2015, 33:1411-7
27. Mostafid H, Creswell J, Griffiths L. Results of Caliber: A Phase II randomised feasibility trial of chemoablation versus surgical management in low risk nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC). *J. Urol.* 2018, 199 4S (suppl): e1231
28. Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, Ghiringhelli F, Roux S, Chaput N, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med.* 2005, 202(12):1691-701
29. Grivennikov St, Green FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and cancer. *Cell* 2010, 140:883-99
30. Wezel F, Vallo S, Roghmann F, Young Academic Urologist Urothelial Carcinoma Group of the European Association of Urology. Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer? *Transl Androl Urol* 2017, 6(6): 1067-80
31. Chua W, Charles KA; Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2011, 104: 1288-95