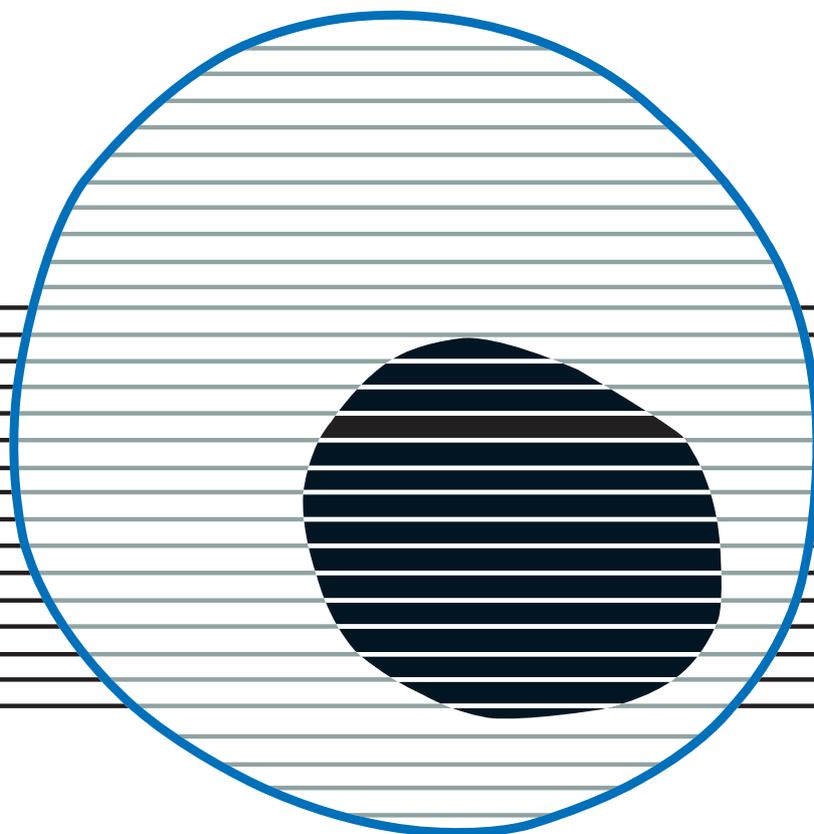


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE VEJIGA II

VOL. 33. NÚM. 5, 2019



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE. UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE. UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE. UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE. UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2019. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 33

NÚM. 5

Nuevos escenarios en el tratamiento con radioterapia del cáncer de vejiga X. Maldonado Pijoan	199
Tratamiento perioperatorio en cáncer de vejiga: revisión de la literatura D. Arias Ron, O. Fernández Calvo, M. Á. Alonso Bermejo, M. C. Areses Manrique, L. Iglesias Rey, N. García Cid, R. C. Álvarez Llosa, M. Salgado Fernández, J. García Gómez, A. Fernández Montes, J. García Mata	210
Tratamiento adyuvante del cáncer vesical: situación actual y perspectivas futuras Á. Pinto Marín	216
Tratamiento médico hasta la primera línea del cáncer de vejiga A. Ríos Hoyo, J. Bellmunt	220
Tratamiento médico de segunda línea del cáncer urotelial N. Vidal Cassinello, J. Puente Vázquez	227
Líneas de investigación en cáncer de vejiga M. Sotello, I. Durán	236
Futuro inmediato del cáncer de vejiga metastásico. Nuevas opciones de tratamiento en cáncer urotelial avanzado B. Pérez Valderrama, J. Jiménez Castro, P. Estévez García	243

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 33

No. 5

New scenario in the treatment with radiotherapy of bladder cancer X. Maldonado Pijoan	199
Perioperative management in bladder cancer: review of the literature D. Arias Ron, O. Fernández Calvo, M. Á. Alonso Bermejo, M. C. Areses Manrique, L. Iglesias Rey, N. García Cid, R. C. Álvarez Llosa, M. Salgado Fernández, J. García Gómez, A. Fernández Montes, J. García Mata	210
Adjuvant therapy for bladder cancer: state of the art and future perspectives Á. Pinto Marín	216
First line medical treatment for bladder cancer A. Ríos Hoyo, J. Bellmunt	220
Second-line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma N. Vidal Cassinello, J. Puente Vázquez	227
Bladder cancer research nowadays M. Sotello, I. Durán	236
Immediate future of metastatic bladder cancer. New options in advanced urothelial cancer B. Pérez Valderrama, J. Jiménez Castro, P. Estévez García	243

Nuevos escenarios en el tratamiento con radioterapia del cáncer de vejiga

X. MALDONADO PIJOAN

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria ha experimentado notables mejoras en los últimos años. Se han desarrollado muchos protocolos que respaldan el uso de la terapia multimodal y el concepto de preservación de órganos. Los avances en la planificación, verificación y administración de la radioterapia logran optimizar el tratamiento del cáncer vesical y superar las dificultades que anteriormente han limitado el éxito de esta modalidad terapéutica. La combinación del tratamiento de radioterapia con las nuevas terapias sistémicas, así como el desarrollo de marcadores predictivos de respuesta, pueden permitir futuras mejoras y la adopción de una estrategia personalizada para un creciente número de pacientes con cáncer de vejiga músculo infiltrante.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Tratamiento trimodal. Radioterapia adaptativa. Marcadores predictivos. Nuevos fármacos.

INTRODUCCIÓN

El papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria ha experimentado notables mejoras en los últimos años. Se han desarrollado muchos protocolos que respaldan el uso de la terapia multimodal y el concepto de preservación de órganos. Los avances en la planificación, verificación y administración de la radioterapia proporcionan un método para optimizar el tratamiento del cáncer vesical y superar las dificultades que anteriormente han limitado el éxito de esta modalidad terapéutica. Estas técnicas tienen un gran potencial para mejorar el resultado terapéutico del cáncer de vejiga.

Los avances en el tratamiento del carcinoma vesical músculo infiltrante se pueden dividir en cinco áreas:

ABSTRACT

Radiation therapy in the treatment of urinary bladder cancer has undergone notable improvements in recent years. Many protocols have been developed that support the use of multimodal therapy and the concept of organ preservation. Advances in the planning, verification and administration of radiotherapy manage to optimize the treatment of bladder cancer and overcome the difficulties that have previously limited the success of this therapeutic modality. The combination of radiotherapy treatment with the new systemic therapies, as well as the development of predictive response markers, may help for future improvements and the adoption of a personalized strategy for a greater number of patients with infiltrating muscle bladder cancer.

KEY WORDS: Radiotherapy. Trimodal treatment. Adaptive radiotherapy. Predictive markers. New drugs.

1. Individualización del tratamiento de radioterapia.
2. Mejora de la precisión del tratamiento de radioterapia.
3. Radioterapia adyuvante a la cistectomía radical.
4. Empleo de marcadores predictivos para selección personalizada del tratamiento.
5. Nuevas combinaciones de la radioterapia con inmunoterapia.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO TRIMODAL (TMT)

Los pacientes tratados con radioterapia radical por un tumor vesical incluyen generalmente dos cohortes: pa-

cientes con enfermedad severa y comorbilidades médicas (alto riesgo quirúrgico) o con enfermedad no resecable y pacientes con enfermedad limitada que desean evitar la cirugía radical (1).

No obstante existe una evidencia sólida que sugiere que una estrategia de preservación con resección transuretral del tumor de vejiga (RTU) seguido de un tratamiento con radioterapia radical con un radiosensibilizador es clínicamente equivalente a la cistectomía radical en pacientes con MIBC localizado (2).

Los pacientes con enfermedad localizada, con un pronóstico más favorable, constituyen la población ideal de pacientes para la preservación de la vejiga con un tratamiento trimodal (TMT) consistente en la combinación de RTU vesical, quimioterapia concomitante y radioterapia. Los criterios óptimos para TMT son: a) tumores T2-T3a N0; M0; b) no disfunción urinaria basal significativa; c) capacidad de someterse a una RTU vesical máxima seguida de quimio-radioterapia concomitante; d) resección completa en la re-RTU; e) lesión única (lesiones múltiples o concomitantes extensas o carcinoma *in situ* generalmente se excluyen); e) ausencia de hidronefrosis; f) paciente candidato a ser rescatado con una cistectomía en caso de recurrencia; y g) capacidad de emprender una vigilancia estricta posterior al tratamiento con cistoscopia y seguimiento radiológico.

En el marco de revisiones retrospectivas de grupos cooperativos, el tratamiento trimodal, ha demostrado resultados de supervivencia similares a los de los pacientes pareados que se sometieron a una cistectomía radical. Es por ello, que centros de excelencia consideran que se debe ofrecer a pacientes seleccionados la oportunidad de discutir varias opciones de tratamiento, incluyendo el tratamiento trimodal para la preservación vesical (3).

El uso de un radiosensibilizador en concomitancia mejora los resultados a la radioterapia sola. El ensayo BC2001 demostró una mejora loco regional y de supervivencia libre de enfermedad a favor de quimio radioterapia con 5FU concomitante y mitomicina-c (4). Otros quimioterápicos radio sensibilizantes como la gemcitabina y cisplatino se utilizan en carcinoma vesical músculo infiltrante con excelentes resultados según se ha publicado recientemente en un metaanálisis (5).

El beneficio en supervivencia de la modulación de la hipoxia con agentes modificadores de la misma, carbógeno y nicotinamida (CON) con radioterapia radical se estableció en el estudio BCON (6).

No hay datos comparativos de la superioridad de un radio sensibilizador sobre otro y su uso se basa en la preferencia del paciente y del médico.

Después de un TMT, aproximadamente el 75% de los pacientes sobrevivientes mantienen su vejiga intacta y funcional, y aproximadamente el 21% de pacientes son sometidos a cistectomía de rescate por una recidiva local infiltrante (7).

La presencia de una variante histológica (VUC) fuera del carcinoma urotelial no excluye un programa TMT.

Krasnow y cols. desde el Massachusetts General Hospital estudiaron a 303 pacientes tratados con TMT, 66 (22%) tenían un tumor vesical de variante histológica diferente al carcinoma transicional. Cincuenta de ellos (76%) tenían VUC con diferenciación escamosa y/o glandular y 16 (24%) tenían otras formas. La tasa de respuesta completa después de la inducción TMT fue del 83% en carcinomas uroteliales puros y del 82% en VUC ($p = 0,9$). La supervivencia específica de 5 y 10 años fue del 75% y 67% en carcinoma urotelial *versus* 64% y 64% en VUC. La supervivencia global (SG) a 5 y 10 años fue de 61% y 42% en carcinoma transicional *versus* 52% y 42% en VUC. En el análisis multivariable, las VUC no se asociaron con una peor supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,3, CI 95%: 0,8-2,2, $p = 0,3$) o supervivencia global (HR: 1,2, CI 95%: 0,8-1,7, $p = 0,4$). Las tasas de cistectomía de rescate fueron similares (*log-rank* $p = 0,3$). Las limitaciones fueron el diseño retrospectivo y la restricción a las variantes del cáncer urotelial (8).

Se ha estimado que solo alrededor del 10-15% de pacientes cumplen los criterios para TMT (1).

EDAD DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA VESICAL MÚSCULO INFILTRANTE Y TRATAMIENTO

El cáncer de vejiga se considera una enfermedad de los ancianos. Este escenario puede condicionar su tratamiento. Los datos actuales muestran que del 23 al 35% de los pacientes con edades entre 70 y 80 años no reciben ninguna terapia curativa y esta tasa aumenta a 35-55% para los ancianos más de 80 años (9). Weizer y cols. revisaron los resultados de las series de cistectomía radical en pacientes de edad avanzada y estimaron un rango de mortalidad peri operatoria a 30 y 90 días de 0-9,5% y 0-11%, respectivamente (10). Una revisión de 12 estudios retrospectivos que incluyeron a 496 pacientes de edad avanzada tratados con TMT con intención curativa mostró su viabilidad y perfil de toxicidad satisfactoria con resultados de control tumoral equivalentes a la cistectomía radical. La mediana de la supervivencia cáncer específica a los 5 años (CSS) fue del 52%, comparable a la CSS a 5 años de 28 a 68% reportada en la serie quirúrgica por Weizer y cols. (11). El grupo de la Universidad de Manchester ha comunicado sus resultados en pacientes mayores de 75 años, obteniendo una supervivencia general y una supervivencia libre de fallo local en ancianos comparables entre radio sensibilización con oxígeno y nicotinamida (CON) y gemcitabina (HR 1,13, IC 95% 0,69-1,85; $p = 0,616$ y HR 0,85, IC 95% 0,41-1,74; $p = 0,659$ respectivamente) (12).

DOSIS Y ESQUEMAS DE RADIOTERAPIA

El fraccionamiento estándar en el tratamiento de los tumores vesicales músculo infiltrantes es generalmente

de 1,8-2 Gy/fracción con una dosis total a toda la vejiga y lecho tumoral de aproximadamente 55-66 Gy, y 45-50 Gy sobre los ganglios linfáticos pélvicos. Varios estudios han demostrado que una dosis total > 55-60 Gy se asocia a un aumento del control local, lo que sugiere la importancia de la escalada de dosis en estos pacientes (13).

A pesar de que diferentes esquemas de tratamiento en combinación con quimioterapia han adoptado regímenes de hiperfraccionamiento acelerado (14) (la radioterapia acelerada implica en la administración de la misma cantidad de fracciones en un período de tiempo más corto, en otras palabras, una dosis total equivalente más alta) con la finalidad de disminuir el potencial de toxicidad, el interés actual se centra en la situación inversa, el hipofraccionamiento. Este consiste en la administración de fracciones más grandes (2,5 Gy a 6 Gy, en general) diariamente o bien semanalmente.

En ASTRO 2019, se ha presentado un meta análisis con los datos de los estudios fase III BC2001 y BCON (4,6). Hay dos grandes esquemas de fraccionamiento de radioterapia para el tratamiento del cáncer vesical músculo infiltrante, especialmente en el Reino Unido: 64 Gy en 32 fracciones administradas durante 6,5 semanas y un esquema de hipofraccionado de 55 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas. Radiobiológicamente dichos esquemas no son completamente equivalentes en términos de dosis biológica equivalente (BED) y de dosis equivalente a 2 Gy (EQD2). No obstante, los resultados a largo plazo sugieren que la respuesta, la supervivencia y la toxi-

cidad de los dos esquemas son comparables. Se incluyeron 782 pacientes (456 BC2001, 326 BCON; 376 64 Gy, 406 55 Gy) (edad media 72 años, 80% estadio T1/2); la mediana de seguimiento fue de 120 meses. Ambos ensayos mostraron un beneficio en el control loco regional mediante la adición de un radio sensibilizador (HR 0,65, IC del 95%, 0,49- 0,87). Los pacientes que recibieron 55 Gy tenían un riesgo 29% menor de recidiva loco regional que aquellos que recibieron el esquema de 64 Gy (HR 0,71, IC 0,52-0,96). Este beneficio se observó cuando el análisis se restringió a los pacientes que recibieron radioterapia sola (HR 0,72, IC 0,49-1,05). No se encontraron diferencias en la supervivencia global (HR 0,87, IC 0,72-1,06) (Fig. 1). Los dos esquemas de fraccionamiento tuvieron un perfil de toxicidad similar, con una diferencia en riesgo absoluto de experimentar un síntoma tardío de grado 3 o 4 de vejiga o recto de 3,82%, IC -11,88%-4,24% (15). Los autores concluyen que el esquema de 55 Gy en 20 fracciones es no inferior al esquema convencional en términos de supervivencia global, siendo superior en el control loco regional, por lo que lo consideran una alternativa válida de tratamiento.

Los esquemas semanales de 3D-CRT hipofraccionados se han estudiado como tratamiento radical o paliativo en pacientes de edad avanzada con cáncer de vejiga no metastásico (16) (Tabla I). Kouloulias y cols. estudiaron a 58 pacientes que fueron tratados con 3D-CRT. Todos eran médicamente inoperables, con edades comprendidas entre

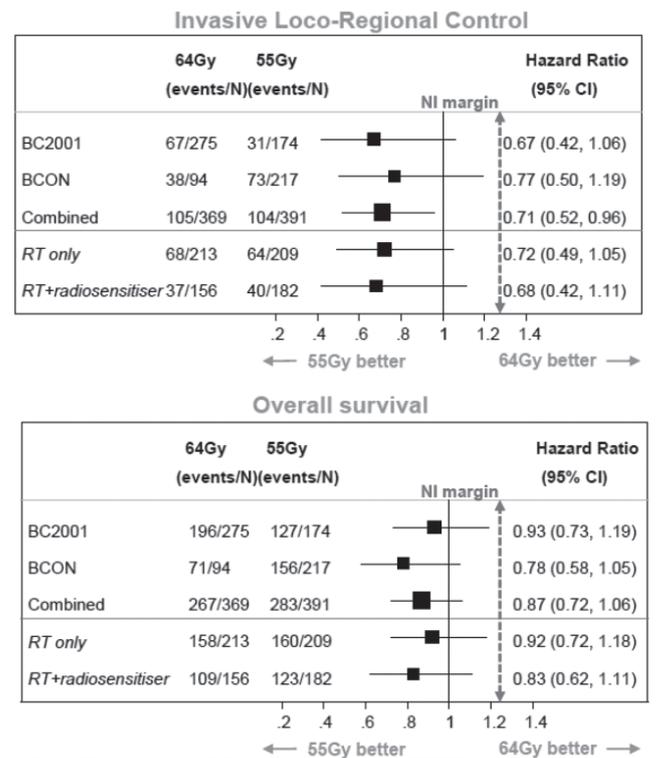


Fig. 1. Resultados del metaanálisis de los esquemas de dosis y fraccionamiento de los estudios BC2001 y BCON.

TABLA I
RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultados</i>
Mc Laren et al., 1997	65	T2-T4	30 Gy/5 fc (n 39) 36 Gy/6 fc (n 12)	SG 9 meses
Turgeon et al., 2008	24	T2-T3	50 Gy/20 fc	SG ≈ 3a, 61% SLE ≈ 3a, 71%
Kouloulis et al., 2013	58	T1-T2	36 Gy/6 fc	SLP 14 meses
Fossa et al., 1992	39	T4	30 Gy/10 fc	SG 7,5 meses
Salminen et al., 1991	94	T1-T4	30 Gy/6 fc	SG ≈ 5a, 13% SEE 13,3 meses
Huddart et al., 2018	65	T2-T4N0	36 Gy/6 fc	SG ≈ 2a, 36% Tox, aguda G3 15%

Fc: fracciones; *SG*: supervivencia global; *SLE*: supervivencia libre de enfermedad; *SLP*: supervivencia libre de progresión; *SEE*: supervivencia enfermedad específica.

75 y 88 años. Se prescribió una dosis de 36 Gy en 6 fracciones semanales. La toxicidad aguda gastrointestinal fue del 22,4% y 5,6%, para los grados 1 y 2, respectivamente, y la toxicidad aguda genitourinaria fue del 32,7% y 17,2%, para los grados 1 y 2. En cuanto a los resultados clínicos, 55/58 pacientes (94,8%) paliaron la hematuria, mientras que 19 de 58 no experimentaron cambios en la frecuencia y disuria. Todos los pacientes refirieron una mejoría significativa ($p < 0,01$) del dolor, en relación con la puntuación analógica visual antes y después de la radioterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14 meses. Huddart y cols. han presentado los resultados preliminares del estudio HYBRID-CRUK/12/055. Se trata de un estudio aleatorizado fase II de radioterapia hipofraccionada con o sin imagen guiada (IGRT). Estudian un esquema de 6 Gy/semana con el objetivo de demostrar una buena tolerancia y tasa de respuestas en pacientes no tributarios a manejo local radical. Analizan 65 pacientes con un tiempo de seguimiento de 25 meses, obteniendo en una población de una edad media de 84 años y solo con un 30% de resecciones completas. El control local resultante es del 58% y las respuestas completas en la cistoscopia de los tres meses del 81% (90% CI: 69%-90%). El 39% de las sesiones requirieron adaptación, siendo la toxicidad menor con significancia estadística en el grupo de la IGRT adaptativa. La supervivencia media de la población fue 18 meses (95% CI 10-26). La toxicidad aguda GU \geq G3 fue del 15% y de cualquier causa del 32% (17).

La braquiterapia, como alternativa a la escalada de dosis de radioterapia, permite administrar una dosis alta de radiación focalmente a un área pequeña de la vejiga con una limitación de dosis en estructuras cercanas como el intestino delgado. Varias experiencias han comunicado buenos resultados con la combinación de cirugía limitada después de radioterapia de haz externo (EBRT) seguida de braquiterapia en tumores músculo infiltrantes. Koning

y cols. recopilaron datos en una base de datos multicéntrica, lo que resultó en unos 1040 pacientes: 811 hombres y 229 mujeres con una mediana de edad de 66 años (rango 28-92 años). Los resultados se analizaron según el estadio y el diámetro del tumor, el grado histológico, la edad y la técnica de braquiterapia. A 1, 3 y 5 años, la supervivencia sin recidiva local fue del 91%, 80% y 75%, la supervivencia sin metástasis fue del 91%, 80% y 74%, la supervivencia sin enfermedad fue del 85%, 68% y 61% y supervivencia global fue del 91%, 74% y 62%, respectivamente (18). Recientemente GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curietherapie-Sociedad Europea para Radioterapia y Oncología) ha publicado las directrices sobre braquiterapia asociada con radioterapia para la preservación vesical en tumores músculo infiltrantes (19).

VOLÚMENES DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER VESICAL MÚSCULO INFILTRANTE

El volumen del tratamiento de radiación debe incluir toda la vejiga y los ganglios linfáticos pélvicos. Este diseño de volúmenes de irradiación pélvicos proviene de estudios quirúrgicos que demuestran que el alcance de la disección de los ganglios linfáticos mejora las tasas de supervivencia, incluso en pacientes con ganglios negativos (20), relacionados probablemente a la alta tasa de micrometástasis pélvicas ocultas (21). Sin embargo, Tunio y cols. no encontraron diferencias en la preservación de la vejiga, ni en la supervivencia libre de enfermedad o en las tasas de supervivencia global entre pacientes aleatorizados a recibir radioterapia en los ganglios linfáticos pélvicos o solo en la vejiga (22).

Un volumen aún más restrictivo fue el diseñado en el estudio BC 2001. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para someterse a radioterapia

en todo el volumen vesical con o sin quimioterapia sincrónica con fluorouracilo y mitomicina C o irradiación con un volumen modificado (en que no toda la vejiga recibió una dosis completa de radiación). Cabe destacar que la recaída ganglionar pélvica se documentó solo en 9 pacientes (4,9%) en el grupo de quimio-radioterapia y 12 (6,7%) en el grupo de radioterapia exclusiva (4).

MEJORA DE LA PRECISIÓN DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

En comparación con la radioterapia estándar, las técnicas de IMRT dan una mejor conformación de la distribución de dosis alrededor del tumor, con reducción en los efectos tardíos del tejido normal y/o mayor aumento en el control del tumor (23), sin tener un efecto perjudicial sobre el control tumoral (24).

Turgeon y cols. (25) informaron su experiencia con el tratamiento de preservación de la vejiga usando IMRT para pacientes de edad avanzada con carcinoma vesical músculo infiltrante. Fueron elegibles 24 pacientes con una mediana de edad de 79 años. Se confirmó una remisión completa en el 83% de ellos. Las tasas de supervivencia general y específica del cáncer a los 3 años fueron del 61% y el 71%, respectivamente. De los pacientes sobrevivientes, el 75% tenían una vejiga libre de enfermedad y funcional. Solo el 4% presentaron toxicidad gastrointestinal o genitourinaria aguda grado 3, y el 17% de la cohorte experimentó toxicidad aguda hematológica grado 3 o 4, toxicidad hepática, o ambas. Ningún paciente tuvo toxicidad gastrointestinal o genitourinaria grado 4.

Diferentes autores coinciden en la buena tolerancia de la IMRT para el tratamiento del cáncer vesical con buenos resultados oncológicos (26,27).

La IMRT comporta una mayor dosis corporal integral, con un riesgo potencial incrementado de segundas

neoplasias. Sin embargo, Ruben y cols. (28) concluyeron que el efecto sobre la inducción de cáncer secundario al extender la dosis baja a intermedia con IMRT es pequeño.

RADIOTERAPIA VOLUMÉTRICA EN ARCO (VMAT)

La radioterapia volumétrica en arco (VMAT) es una nueva modalidad de IMRT, que permite el cambio en la tasa de dosis, de la velocidad de rotación del gantry y de las fluencias de dosis de la radiación durante un tratamiento en arcos completos de 360 grados. La ventaja de VMAT es una gran reducción en el número de unidades de monitor requeridas, con una reducción asociada en el tiempo de tratamiento (Fig. 2).

Foroudi y cols. (29) compararon el control del tumor y las probabilidades de complicaciones de tejido normal de la radioterapia 3D con los planes IMRT y VMAT en 15 pacientes con cáncer de vejiga T2-4N0M0. El tiempo medio de planificación para 3D-CRT, IMRT y VMAT fue de 30,0, 49,3 y 141,0 minutos respectivamente. El índice medio de conformidad de PTV (CI) para 3D-CRT, IMRT y VMAT fue 1,32, 1,05 y 1,05. La probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de toxicidad en tejido normal (NTCP) fueron similares. El tiempo promedio de administración del tratamiento fue de 2:25 min (rango 2:01-3:09) para 3D-CRT; 4:39 min (rango 3:41-6:40) para IMRT; y 1:14 min (rango 1:13-1:14) para VMAT. Cozzi y cols. (30) encontraron que VMAT mejoraba la homogeneidad de la dosis y la preservación del recto, la vejiga y el intestino delgado en la región de dosis medias a altas.

Se espera que la distribución de dosis optimizada en la vejiga, en el recto y en la médula ósea de la pelvis a dosis medias a altas usando VMAT reduzca aún más las toxicidades agudas y tardías, especialmente para pacientes que requieren un tratamiento con quimioterapia simultánea o bien secuencial.

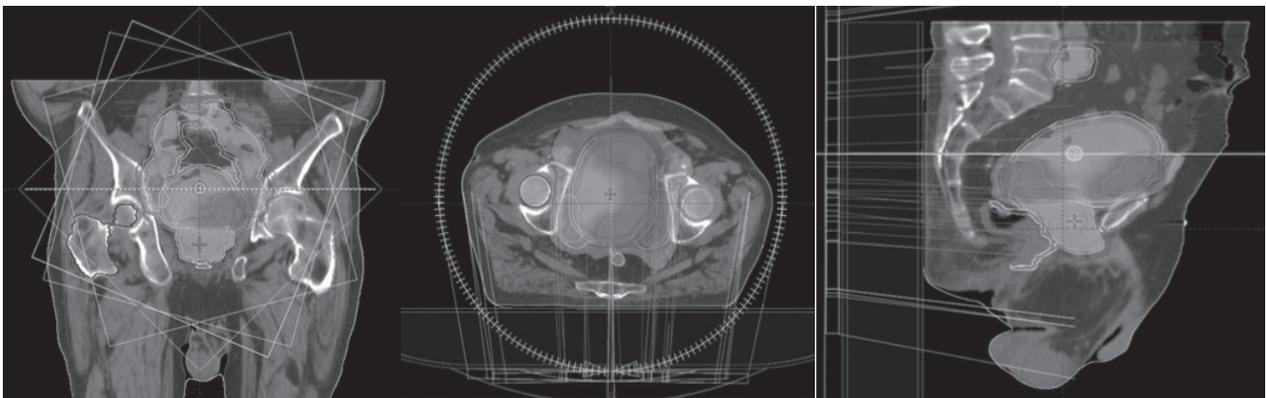


Fig. 2. Distribución de dosis de un paciente con tumor vesical infiltrante tratado con radioterapia radical y técnica de VMAT (radioterapia volumétrica en arco).

RADIOTERAPIA GUIADA POR LA IMAGEN (IGRT)
Y RADIOTERAPIA ADAPTATIVA (ART)

La implementación de radioterapia guiada por imagen (IGRT) mejora aún más las dosis recibidas por los tejidos normales, a expensas de una reducción en los llamados “márgenes de seguridad” requeridos para solventar la incertidumbre asociada a la administración del tratamiento.

Convencionalmente, la radioterapia radical se administra con la vejiga vacía o parcialmente llena y el volumen incluye toda la vejiga con un margen de alrededor de 1,5-2 cm para el movimiento del órgano e incertidumbres del tratamiento. Dado que la vejiga es móvil y deformable, su volumen puede variar notablemente durante una fracción de radioterapia. Se ha demostrado que se puede administrar más de la mitad de todas las fracciones con alguna “pérdida geográfica” a pesar de emplear márgenes de seguridad de 1,5 cm alrededor de la vejiga vacía. La pérdida geométrica reduce la probabilidad de control tumoral (TCP) y obliga a expandir márgenes a expensas de aumentar el volumen de tejido normal expuesto a dosis altas de radiación (NTCP), lo que conducen a una mayor toxicidad.

La incorporación de la tomografía (CBCT) incorporada al tratamiento diario de radioterapia ha permitido la visualización directa de la posición de la vejiga y volúmenes de planificación en el tratamiento, lo que ha dado pie a la era de la imagen guiada radioterapia (IGRT) y radioterapia adaptativa (ART) (31).

Se estudia el uso de la resonancia magnética de difusión para una precisa delimitación de los volúmenes de interés o el Lipiodol como marcador fiducial del lecho tumoral vesical y así efectuar una escalada de dosis (32). El estudio fase II aleatorizado RAIDER, utiliza estas técnicas para evaluar el beneficio terapéutico dirigido a la reducción de la dosis de los tejidos que no requieren ser irradiados (33).

La radioterapia adaptativa es uno de los nuevos enfoques con un potencial de mejora relevante. En general,

se define como el uso de imágenes de alta calidad adquiridas del paciente durante o justo antes de la administración del tratamiento para modificar los planes de tratamiento y, por lo tanto, abordar las variaciones del mismo causadas por el movimiento de los órganos. Hay dos metodologías básicas para realizarla: la *off-line* y la *on-line*. Ambas se basan en que el plan de tratamiento diario se elige de una biblioteca de planes de tratamiento planificados previamente basados en imágenes CBCT (34,35) (Fig. 3).

Esta estrategia proporciona una cobertura adecuada de los volúmenes de interés con una reducción asociada en la irradiación tisular normal. Se estima que la probabilidad de toxicidad gastrointestinal aguda (diarrea) grado ≥ 2 que se reduce del 35% al 7% en promedio. No obstante, a pesar de lo atractivo de esta metodología es compleja (36). Para mostrar la importancia clínica de ART en el tratamiento del cáncer de vejiga requiriere un seguimiento cercano a largo plazo y un mayor número de pacientes.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE A LA CISTECTOMÍA

La recidiva local/regional para el cáncer de vejiga localmente avanzado después de la cistectomía radical es común, y se asocia con alta morbilidad y no despreciable mortalidad. La quimioterapia adyuvante no ha demostrado en ensayos aleatorizados reducir el riesgo de fallo loco regional (37). La preocupación por una toxicidad significativa por la radioterapia postoperatoria ha sido una de las principales razones por las cuales la adopción de este tratamiento ha sido escasa.

Datos que apoyen conceptualmente esta indicación los podemos encontrar en un ensayo aleatorizado fase II de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado tratados con cistectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos con márgenes negativos con un control local significativamente mejorado con la adición de

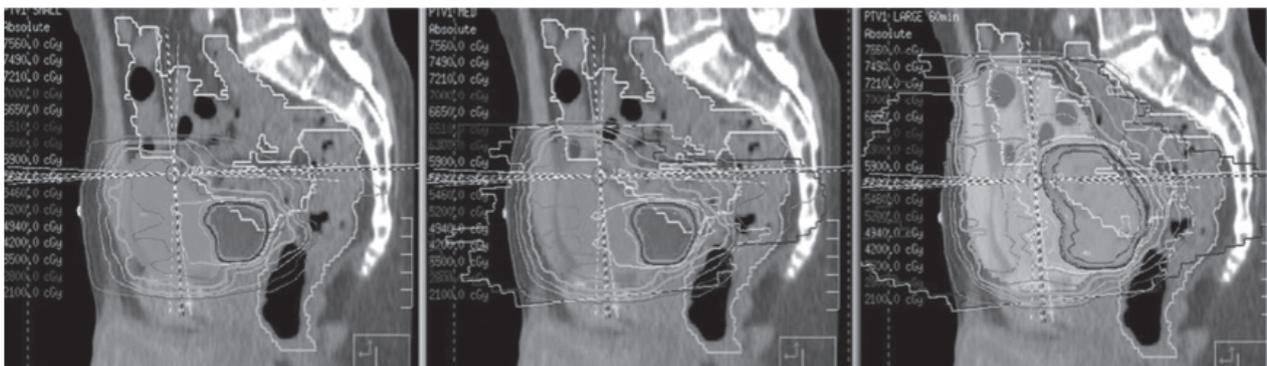


Fig. 3. Radioterapia adaptativa. Plan del día (PoD-Plan of the day). Se muestra una secuencia de 3 días en un mismo paciente con tres posiciones diferentes de la vejiga con el correspondiente desplazamiento del área tumoral a tratar y cómo la distribución de las dosis con radioterapia adaptativa (ART) logra ajustarse para un preciso tratamiento.

radioterapia post operatoria *versus* quimioterapia adyuvante sola. A los 2 años, el control local era del 96% para quimioterapia secuencial más radioterapia adyuvante *vs.* 69% para quimioterapia sola ($p < 0,01$). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global mejoraron con la adición de la radioterapia postoperatoria, pero el estudio no estaba diseñado para ello. Solo el 53% de los pacientes tenían carcinoma urotelial, no obstante los resultados no difirieron según la histología (38).

Recientemente, un estudio multicéntrico ha analizado la base del National Cancer Database (NCDB), para con una muestra poblacional numerosa, intentar contestar de forma retrospectiva si la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia. Quince mil ciento veinticuatro pacientes cistectomizados fueron identificados con 512 (3,3%) recibiendo radioterapia post operatoria. Solo se incluyeron pacientes con enfermedad pT3-4, N0-3, M0, excluyéndose linfomas y carcinomas microcíticos. Los pacientes con características de enfermedad más favorable (pT3a, N0 y ≥ 10 ganglios negativos y márgenes quirúrgicos negativos) fueron excluidos, ya que estos pacientes tienen un menor riesgo de recaída loco regional. La mediana de supervivencia fue de 20,0 meses (IC 95%, 18,2-21,8) para la radioterapia post operatoria *versus* 20,8 meses (IC 95%, 20,3-21,3) para los no irradiados ($p = 0,178$). En el análisis multivariable, la radioterapia post operatoria se asoció de manera independiente a una mejora de la supervivencia global, HR 0,87 (IC 95%, 0,78 - 0,97); $p = 0,008$. La mediana de supervivencia global fue de 19,8 meses (95% IC, 18,0-21,6) para la radioterapia posoperatoria *versus* 16,9 meses (IC 95%, 15,6-18,1) para no radioterapia ($p = 0,030$). En la cohorte de pacientes con carcinoma urotelial avanzado (N = 1,460), pT4, pN + y márgenes positivos (Fig. 4) la mejora de supervivencia se objetivó en todos los grupos ($p < 0,01$) (39).

Se han validado escalas de riesgo estratificadas por factores para seleccionar pacientes susceptibles al fallo local y que tengan un mayor beneficio de la radioterapia postoperatoria (40). No obstante, el volumen a tratar con radioterapia y órganos de riesgo no se han definido en detalle en este escenario. Es por ello que se han desarrollado unas guías de delimitación de radioterapia postoperatoria en cáncer vesical. El consenso de expertos alcanzado es que para pacientes con márgenes negativos debe tratarse los ganglios pélvicos solos, y para pacientes con márgenes positivos debe tratarse los ganglios pélvicos y el lecho de la cistectomía (41).

Se han abierto múltiples ensayos clínicos de radioterapia postoperatoria o están en desarrollo en todo el mundo, incluidos tres grupos cooperativos. El ensayo NRG (NRG-GU001), el de GETUG-AFU en Francia, y el del NCRI en el Reino Unido, así como institucionales en el Tata Memorial Hospital en India, la Universidad de Gante en Bélgica y el NCI en el Cairo (Tabla II).

EMPLEO DE MARCADORES PREDICTIVOS PARA SELECCIÓN PERSONALIZADA DEL TRATAMIENTO

MRE11

La radioterapia ejerce un efecto citotóxico predominantemente causando daños irreparables en la doble cadena de ADN. Paradójicamente, una mayor expresión de las proteínas de reparación del ADN conduce a una mayor radio sensibilidad, probablemente causada por una sobre regulación de inhibidores del punto de control del ciclo celular y una activación de vías apoptóticas. El MRE11 es una enzima que juega un papel importante en la reparación de roturas no homólogas de doble cadena de ADN (42). Choudhury y cols. encontraron

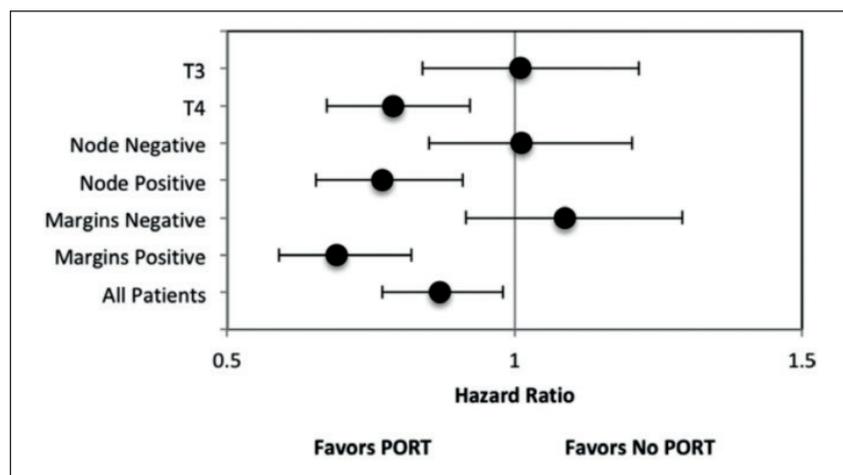


Fig. 4. Forrest plot de supervivencia global en función de las características de la enfermedad y tratamiento con radioterapia postcistectomía en pacientes con elevado riesgo de recidiva locorregional.

TABLA II
ENSAYOS ACTIVOS DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER VESICAL

	<i>NRG</i>	<i>GETUG_</i> <i>AFU</i>	<i>Tata</i> <i>Memorial</i>	<i>NCRI</i>	<i>U. Gante</i>	<i>NCI Cairo</i>
Eligibilidad	pT3b/pT4a/pT4b pN0-2 con márgenes negativos y ≥ 10 ganglios reseca- dos o alto riesgo: pT3b/pT4a/pT4b pN0-2 y < 10 ganglios reseca- dos y/o márgenes positivos	\geq pT3 o pN1-N2	\geq pT3, pN+, < 10 ganglios reseca- dos o márgenes+ o cT3-T4 o cN1-3 tras quimioterapia neoadyuvante	\geq pT3, pN+, < 10 ganglios reseca- dos o márgenes+	\geq pT3 e invasión linfovascular, pT4, $< v10$ ganglios reseca- dos, márgenes+	\geq pT3, grado 3, o ganglios pélvicos positivos
Muestra	185	115	153	390	76	182
Objetivo principal	Supervivencia libre de recidiva pélvica (PRFS)	PRFS	PRFS	PFRS y toxicidad	Toxicidad aguda	SLE
Hipótesis	PRFS de 70% a 85% ≈ 2 años	PRFS de 72% a 87% ≈ 3 años	PRFS de 70% a 85% ≈ 2 años	PRFS de 75% a 85% ≈ 3 años	Toxicidad aguda G3 de la RTOG $< 25\%$	SLE de 50% a 70% ≈ 2 años

que altos niveles de la expresión de MRE11 predecía favorablemente la supervivencia específica en pacientes con carcinoma vesical músculo infiltrante tratados con radioterapia radical, pero no en pacientes tratados con cistectomía radical (43). Estos hallazgos fueron reproducidos independientemente por Lauberg y cols. (44). La expresión MRE11 podría satisfacer la necesidad de un biomarcador predictivo para seleccionar a los pacientes adecuados para una de preservación de la vejiga.

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS/FIRMAS DE EXPRESIÓN GÉNICA RELACIONADAS CON HIPOXIA

La hipoxia tumoral es una causa reconocida desde hace mucho tiempo de radio resistencia. La heterogeneidad del microambiente tumoral y dificultades en medir los niveles de hipoxia ha motivado que grupos investiguen el desarrollo de la expresión de proteínas relacionadas con la hipoxia, junto firmas de expresión génica. Por ejemplo, la expresión de proteínas asociadas a hipoxia como el factor inducible de hipoxia (HIF)-1 α , CAIX y Glut-1 se asocian con un mal pronóstico (45).

Se sugieren firmas de expresión génica de hipoxia que podrían funcionar como un biomarcador predictivo para la modificación de la hipoxia (46). Los resultados de estos análisis retrospectivos son alentadores pero los biomarcadores potenciales necesitan validación en ensayos clínicos prospectivos previos a la aplicación clínica.

SUBTIPOS MOLECULARES EN CÁNCER VESICAL Y TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

Los subtipos moleculares del cáncer de vejiga despertan un nuevo interés. Estos subtipos caracterizan intrínsecamente distintos comportamientos clínicos, incluyendo sensibilidades a varios tipos de tratamiento (47). Por lo tanto, el diagnóstico del subtipo molecular de cada paciente potencialmente puede mejorar las decisiones de tratamiento y puede ayudar a determinar la indicación o no de quimiorradioterapia para pacientes con tumor vesical músculo infiltrante.

Tanaka y cols. han publicado su experiencia (48). El protocolo de tratamiento consistió en un tratamiento de quimiorradioterapia de inducción seguido de una cistectomía parcial o radical. Se analizaron de forma retrospectiva 92 pacientes con tumor vesical infiltrante no metastásico. Aplicaron el modelo de subtipos moleculares desarrollado por la Universidad de Lund con técnicas de inmunohistoquímica que clasifica a los pacientes en urobasales (Uro), genéticamente inestables (GU) y subtipos de cáncer de células escamosas (SCCL) (49). *A priori*, los cánceres GU y SCCL son altamente agresivos y tienen peores pronósticos que los Uro. Las correlaciones de los subtipos con la respuesta a la quimiorradioterapia se analizaron clínicamente en especial en referencia a la mortalidad cáncer específica. De todos los pacientes, 26 (22%), 61 (52%) y 31 (26%) fueron clasificados en subtipos Uro, GU y SCCL respectivamente. En el análisis multivariante, el subtipo GU/SCCL fue un significativo

predictor de respuesta completa clínica, así como la ausencia de hidronefrosis o carcinoma *in situ*. La mortalidad cáncer específica a cinco años de pacientes con Uro, GU y SCCL fue del 16%, 23%, y 28% respectivamente, y 19%, 22% y 23% en pacientes cistectomizados respectivamente, sin diferencias significativas entre los subtipos. Los autores concluyen que los subtipos GU y SCCL tienen una mayor tasa de respuestas completas que el subtipo Uro, con lo que aplicar clasificaciones de subtipos moleculares puede ayudar a tomar decisiones que apoyen el empleo de tratamientos de combinación con radioterapia.

El grupo del Massachusetts General Hospital también ha publicado su experiencia. Se determinó el subtipo molecular y la expresión de genes de cáncer de vejiga en 103 muestras de cáncer vesical músculo infiltrante provenientes de RTU vesical. Se evaluaron para su asociación con la supervivencia general y específica. El análisis de expresión diferencial del transcriptoma se utilizó para explorar el comportamiento del conjunto de genes en grupos de respuesta a la terapia trimodal. La cohorte de quimiorradioterapia (n = 103) tuvo una mediana de seguimiento de 6,9 años para pacientes vivos, y se clasificó en cuatro subtipos: basal (n = 44), basal claudina baja (n = 12), infiltrativo luminal (n = 17) y tumores lumbinales (n = 30). No hubo diferencias significativas en la supervivencia general o específica de la enfermedad por subtipo. Sin embargo, una mayor expresión de la PPARG se correlacionó con una mayor supervivencia (HR 0,52, p = 0,002). En contraste, una firma de p53 predijo peor supervivencia (HR 1,92, p = 0,022). La expresión elevada del gen de reparación de daño del ADN, MRE11 se asoció con una mejor supervivencia en la cohorte de tratamiento trimodal (HR 0,69, p = 0,031), lo que concuerda con su papel potencial como biomarcador predictivo para la respuesta a la radiación. El enriquecimiento del conjunto de genes reveló la regulación diferencial de las vías inmunes en los respondedores de la terapia trimodal en relación con los no respondedores, incluido el aumento de la señalización de interferón gamma (p = 0,01) y CXCL9 (p = 0,031), lo que sugiere una interacción entre el microambiente inmunológico del tumor y la respuesta a la quimiorradiación (50).

NUEVAS COMBINACIONES: RADIOTERAPIA CON INMUNOTERAPIA

La irradiación aumenta la expresión de PD-L1 en células de cáncer de vejiga y esa mayor expresión de PD-L1 causa radiorresistencia por inhibición de células T citotóxicas CD8 (51).

Las terapias que bloquean la vía PD-1 / PD-L1 (p. ej. pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab) tienen respuestas alentadoras en pacientes con metástasis por carcinoma urotelial, con una tasa de respuesta global

de 15 a 26% (52). Los pacientes que responden a anti PD-1/PD-L1 a menudo tienen tumores con una expresión elevada de PD-1 y PD-L1 y están infiltrados por linfocitos citotóxicos tumorales CD8+ (TIL). Estos tumores se denominan PD-L1+ TIL+. Desafortunadamente, un número sustancial de pacientes no responde a la terapia anti-PD-1/PD-L1, a menudo son pacientes con bajos niveles de células T CD8+ y sin signos de activación de células T (53). Se presume que en estos pacientes que no responden, el microambiente tumoral podría dificultar la infiltración de células T y la inducción de respuestas inmunes endógenas locales.

La radioterapia puede aumentar las tasas de respuesta al crear un microambiente tumoral más permisivo a través de aumentar la expresión de PD-L1 en células tumorales estimulando la acumulación y activación de las células T CD8+ (54). Las evidencias preclínicas claramente indican que la combinación de radioterapia con anti-PD-1 aumenta la actividad antitumoral de ambos tratamientos e incluso incrementa la supervivencia a largo plazo (55).

Los esquemas ideales para potenciar esta sinergia son los de altas dosis (> 5 Gy) por fracción administrados con técnicas estereotácticas (SBRT) (56). Tanto el tratamiento anti-PD-1 como la SBRT (3 x 8 Gy) son seguras cuando se administran por separado con eventos adversos grado 3-5 relacionados con el tratamiento en 15% y 11,7% de pacientes respectivamente (57).

Al igual que se están probando en la clínica estrategias de combinación/secuenciación entre inmunoterápicos o quimioterapia, como por ejemplo el estudio Checkmate 901 en que evalúa nivolumab + ipilimumab *versus* quimioterapia en pacientes con carcinoma músculo infiltrante en primera línea o el estudio Danubio que prueba durvalumab más tremelimumab *versus* durvalumab *versus* quimioterapia, o los estudios IMvigor130 (atezolizumab) y KEYNOTE 361 (pembrolizumab) que testan quimio *versus* quimioinmuno *versus* inmuno, existen estudios de combinaciones de inmunoterápicos con radioterapia tanto secuencial como concurrentemente.

Basados en datos como que el pembrolizumab en estudios fase III ha demostrado una tasa de respuesta global del 21,1% en pacientes con progresión o recurrencia después de la quimioterapia basada en platino, Sundhal y cols. (58), están efectuando un estudio fase I/II de combinación con pembrolizumab con SBRT (8 Gy x 3 fracciones) de forma previa a la inmunoterapia o bien en concomitancia en pacientes con carcinoma vesical metastásico. El grupo cooperativo SWOG ha abierto un estudio fase III (SWOG/NRG 1806, NCT03775265) aleatorizado de quimiorradioterapia con o sin atezolizumab en carcinoma vesical infiltrante (cT2-4 N0M0). Es activo desde abril del 2019 y pretende reclutar 475 pacientes. El objetivo principal es la supervivencia con vejiga intacta libre de eventos (recidivas músculo infiltrantes, recidivas locoregionales, metástasis a distancia,

cistectomía o muerte por cualquier causa) y los objetivos secundarios son: supervivencia global, tasa de remisiones completas, intervalo libre de metástasis y calidad de vida entre otros. Este estudio se asocia a investigación traslacional con el fin de probar la hipótesis de que un panel de biomarcadores validados con quimiorradioterapia concomitante que involucra MRE11, la función de respuesta al daño del ácido desoxirribonucleico (DDR) y el subtipo de tumor será pronóstico para entre los pacientes que reciben quimiorradioterapia concurrente o quimioinmunoterapia del tumor primario, así como para probar la hipótesis de que la carga de mutación total del tumor, la carga de neoantígeno, la respuesta inmune infiltrante, la expresión de PD-L1 y la respuesta de células T se asocian con una respuesta aumentada después de quimioinmunoterapia concomitante (59).

CONCLUSIONES

Los avances recientes en las técnicas de planificación, verificación y administración del tratamiento con radioterapia ofrecen la posibilidad de superar los obstáculos que anteriormente habían restringido el logro de la RT de vejiga. Las técnicas actuales que utilizan IGRT, VMAT y ART permiten una mayor escalada de la dosis en los volúmenes de interés del tratamiento, con dosis más bajas en los tejidos circundantes normales y, en consecuencia, menos toxicidad. La ventaja de reducir el volumen de tejido normal irradiado permitirá mejorar la efectividad de la radioterapia, explorando regímenes intensivos de fraccionamiento y combinación con terapias sistémicas.

La optimización de la administración de radioterapia en combinación con las terapias sistémicas así como el desarrollo de marcadores predictivos de respuesta, puede permitir futuras mejoras y la adopción de una estrategia de preservación de órganos para un mayor número de pacientes con cáncer de vejiga. Estas estrategias necesitan la plena cooperación entre toda la comunidad implicada en el tratamiento y cuidado de estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Xavier Maldonado Pijoan
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 129
08035 Barcelona
e-mail: xmaldonado@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

- Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int* 2013;112(1):13-25.
- Mirza A, Choudhury A. Bladder preservation for muscle invasive bladder cancer. *BI Cancer* 2016;2:151-63.
- Kulkarni GS., Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35:2299-305.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *NEJM* 2012;366:1477-88.
- Caffo O, Thompson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 2016;121:193-8.
- Hoskin P, Rojas A, Bentzen S, et al. Radiotherapy With Concurrent Carbogen and Nicotinamide in Bladder Carcinoma. *J Clin Onc* 2010;28:4912-8.
- Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM, et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Cancer* 2017;123(22):4337-45.
- Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54-60.
- Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, et al. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer* 2013;108(7):1534-40.
- Weizer AZ, Palella GV, Montgomery JS. Managing muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(6):903-15.
- Turgeon GA, Souhami L. Trimodality therapy for bladder preservation in the elderly population with invasive bladder cancer. *Front Oncol* 2014;4:206.
- Christodoulou M, Reeves C, Hodgson C, et al. Outcomes of radio-sensitisation in elderly patients with advanced bladder cancer. *Radiother Oncol* 2018;129:499-5.
- Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1168-73.
- Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:863-72.
- Porta N, Song Y, Hall E, et al. Hypo-fractionation in muscle-invasive bladder cancer: an individual patient data (IPD) meta-analysis of the BC2001 and BCON Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:S 138.
- Kouloulis V, Tolia M, Kolliarakis N, et al. Evaluation of Acute Toxicity and Symptoms Palliation in a Hypofractionated Weekly Schedule of External Radiotherapy for Elderly Patients with Muscular Invasive Bladder Cancer. *International Braz J Urol* 2013;39:77-82.
- Huddart R, Henry A, Staffurth J, et al. Clinical outcomes of the first rect of adaptive radiotherapy in bladder cancer (HYBRID CRUK/12/055). *Radiother Oncol* 2018;127:S25-S26.
- Koning CC, Blank LE, Koedooder C, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol* 2012;23:2948-53.
- Pieters BR, van der Steen-Banasik E, Smits GA, et al. GEC-ES-TRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;122(3):340-6.
- Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2004;171(1):139-44.
- Goldsmith B, Baumann BC, He J, et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:603-10.

22. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, et al. Whole pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e457-62.
23. Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, Hulshof MC. Clinical results of conformal versus intensitymodulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol* 2016;11:45.
24. Hsieh C-H, Chung S-D, Chan P-H, et al. Intensity modulated radiotherapy for elderly bladder cancer patients. *Radiat Oncol* 2011;6:75.
25. Turgeon GA, Souhami L, Cury FL, et al. Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy in Combined Modality Treatment for Bladder Preservation in Elderly Patients With Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol* 2014;88:326-31.
26. Meijer GJ, van der Toorn PP, Bal M, et al. High precision bladder cancer irradiation by integrating a library planning procedure of 6 prospectively generated SIB IMRT plans with image guidance using lipiodol markers. *Radiat Oncol* 2012;105:174-9.
27. van Rooijen DC, van de Kamer JB, Hulshof MC, et al. Improving bladder cancer treatment with radiotherapy using separate intensity modulated radiotherapy plans for boost and elective fields. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:256-63.
28. Ruben JD, Davis S, Evans C, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol* 2008;70:1530-6.
29. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:111.
30. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiat Oncol* 2008;89:180-91.
31. Lalondrelle S, Huddart R, Warren-Oseni K, et al. Adaptive-predictive organ localization using conebeam computed tomography for improved accuracy in external beam radiotherapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:705-12.
32. Søndergaard J, Olsen KØ, Muren LP, Elstrøm UV, Grau C, Høyer M. A study of image-guided radiotherapy of bladder cancer based on lipiodol injection in the bladder wall. *Acta Oncol* 2010;49(7):1109-15.
33. Hafeez S, Kho M, McQuaid D, et al. Characterisation of tumour boost with diffusion weighted MRI (DW-MRI) to inform biological target volume for radical radiotherapy in muscle invasive bladder cancer (MIBC) NCRI 2015.
34. Pos F and Remeijer P. Adaptive management of bladder cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:116-20.
35. McDonald F, Ladondrelle S, Taylor H, et al. *Clin Oncol* 2013;25(9):549-56.
36. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiat Oncol* 2003;69:201-7.
37. Baumann BC, Sargos P, Eapen LJ, et al. The rationale for postoperative radiation in localized bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017;3(1):19-30.
38. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018;153(1):e174591.
39. Fisher-Valuck BW, Michalsky, JM, Mitra N, et al. Effectiveness of postoperative radiotherapy after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *Cancer Med* 2019;8(8):3698-709. DOI: 10.1002/cam4.2102
40. Baumann BC, He J, Hwang W-T, et al. Validating a local failure risk stratification for use in prospective studies of adjuvant radiation therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(2):703-6.
41. Baumann BC, Ross WR, Bahl A, et al. Development and validation consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016;96(1):78-86.
42. Lavin MF. ATM and the Mre11 complex combine to recognize and signal DNA double-strand breaks. *Oncogene* 2007;26:7749-58.
43. Choudhury A, Nelson LD, Teo MTW, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cancer Res* 2010;70(18):7017-26.
44. Laurberg JR, Brems-Eskildsen AS, Nordentoft I, et al. Expression of TIP60 (tat-interactive protein) and MRE11 (meiotic recombination 11 homolog) predict treatment-specific outcome of localised invasive bladder cancer. *BJU Int* 2012;110:E1228-36.
45. Hunter BA, Eustace A, Irlam JJ, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha predicts benefit from hypoxia modification in invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2014;111:437-43.
46. Yang L, Williamson A, Irlam J, et al. A hypoxia transcriptomic signature predicting benefit from hypoxia-modifying treatment for high risk bladder cancer patients. In: NCRi cancer conference. Liverpool; 2016.
47. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72:544-54.
48. Tanaka H, Yoshida S, Koga F, et al. Impact of immunohistochemistry-based subtypes in muscle-invasive bladder cancer on response to chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1408-16.
49. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013;183:681-91.
50. Miyamoto DT, Gibb E, Mouw KW, et al. Genomic profiling of muscle invasive bladder cancer to predict response to bladder-sparing trimodality therapy. *J Clin Oncol* 2018;36:513.
51. Wu CT, Chen WC, Chang YH, et al. The role of PD-L1 in the radiation response and clinical outcome for bladder cancer. *Sci Rep* 2016;6:19740.
52. Kim JW, Tomita Y, Trepel J, et al. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27:191-200.
53. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
54. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Investig* 2014;124:687-95.
55. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520:373-7.
56. Deloch L, Derer A, Hartmann J, et al. Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on immune activation. *Front Oncol* 2016;6:141.
57. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012;118:2962-70.
58. Sundahl N, De Wolf K, Rotey S, et al. A phase I/II trial of fixed-dose stereotactic body radiotherapy with sequential or concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: evaluation of safety and clinical and immunologic response. *J Transl Med* 2017;15(1):150.
59. Chemoradiotherapy with or without atezolizumab in treating patients with localized muscle invasive bladder cancer. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03775265?show_desc=Y#desc

Tratamiento perioperatorio en cáncer de vejiga: revisión de la literatura

D. ARIAS RON, O. FERNÁNDEZ CALVO, M. Á. ALONSO BERMEJO, M. C. ARESES MANRIQUE, L. IGLESIAS REY, N. GARCÍA CID, R. C. ÁLVAREZ LLOSA, M. SALGADO FERNÁNDEZ, J. GARCÍA GÓMEZ, A. FERNÁNDEZ MONTES, J. GARCÍA MATA

Departamento de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

RESUMEN

El cáncer de vejiga músculo-invasivo no metastásico representa un desafío terapéutico. La cistectomía radical con linfoadenectomía es el pilar del tratamiento, pero en torno al 50% de estos pacientes experimentan recurrencia de la enfermedad a 5 años. Varios regímenes de quimioterapia basados en platino, incluyendo vinblastina, metotrexato, doxorubicina o gemcitabina, han sido testados en neoadyuvancia, alcanzando beneficios significativos en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Además, los datos relativos a quimioterapia adyuvante con esquemas basados en platino sugieren un beneficio en determinados pacientes, aunque es destacable la ausencia de grandes estudios fase III. El objetivo de este artículo es revisar la situación actual de la quimioterapia perioperatoria en cáncer de vejiga y la evidencia más reciente en ensayos clínicos en marcha.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Neoadyuvancia. Adyuvancia. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células transicionales de vejiga es la neoplasia más frecuente del aparato urinario representa el décimo tumor más frecuente a nivel mundial. Es cuatro veces más frecuente en varones, con una incidencia de 9,6 casos por 100.000 habitantes, aproximadamente 550.000 nuevos casos y casi 200.000 muertes al año (3,2 por 100.000 habitantes) (1). En la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo se realiza mediante la realiza-

ABSTRACT

Nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer represents a therapeutic challenge in Oncology practise. Radical cystectomy and lymph node dissection is considered the cornerstone of treatment, but about 50% of these patients do experience disease recurrence at 5 years. Several platinum-based chemotherapy regimens including vinblastine, methotrexate, doxorubicin or gemcitabine has been tested in the neoadjuvant setting, achieving significant benefits in terms of disease free survival and overall survival. Data related to adjuvant chemotherapy with platinum regimens suggest that it play a role in selected patients, but it is remarkable the absence of large phase III trials. The aim of this paper is to review the current status of perioperative chemotherapy in bladder cancer and the latest evidence in ongoing clinical trials.

KEY WORDS: Bladder cancer. Neoadjuvant. Adjuvant. Immunotherapy.

ción de una cistoscopia y resección transuretral (RTU), con resección completa de todo tejido tumoral siempre que sea posible y documentando la presencia/ausencia de carcinoma *in situ* (CIS), el grado tumoral y el número y tamaño de las lesiones (2).

En los tumores con enfermedad limitada a la vejiga, el grado de invasión del tumor primario es el factor pronóstico más importante. Aproximadamente el 70% de estos tumores no presentan invasión muscular, siendo diagnosticados en estadios tempranos (Ta, Tis y T1), cuyo manejo

inmediato incluye la RTU, acompañada en ocasiones de la instilación de quimioterapia postoperatoria intravesical con bacilo de Calmette-Guerin o con determinados quimioterápicos como mitomicina o epirubicina (3).

Los tumores músculo-invasivos, representan el 30% restante, e incluyen aquellos con invasión de la muscular propia (T2), tejidos blandos perivesicales (T3) e invasión de órganos adyacentes (T4). El tratamiento indicado en este tipo de pacientes es la cistectomía radical con linfadenectomía extendida y derivación urinaria (4). Sin embargo, varios estudios han demostrado que la administración de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante reduce el riesgo de recurrencia e incrementa la supervivencia global. Con un tratamiento quirúrgico radical de forma exclusiva, en torno al 25% de los pacientes presentan afectación ganglionar y hasta el 30% presentarán extensión local a tejidos u órganos adyacentes, que son factores asociados con un incremento en el riesgo de recaída comparado con tumores T2 y sin afectación ganglionar (5). Stein y cols. evaluaron 1054 pacientes sometidos a cistectomía y linfadenectomía, objetivando tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 y 10 años del 89% y 87% en tumores T2, 62% y 61% para tumores T3 y 50% y 45% para tumores T4 respectivamente, frente a un 35% y 34% para aquellos tumores que presentaran afectación ganglionar (6), apoyando la hipótesis de que una reducción del estadiaje previo a la cirugía podría incrementar la supervivencia. Igualmente, en aquellos pacientes que no han realizado tratamiento neoadyuvante, la quimioterapia adyuvante tiene un papel relevante aunque la evidencia es más limitada. En este artículo realizaremos una revisión de la evidencia disponible sobre el tratamiento perioperatorio en carcinoma urotelial, sus indicaciones y combinaciones de tratamiento disponibles.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El objetivo de la quimioterapia preoperatoria es eliminar la enfermedad micrometastásica y facilitar la labor quirúrgica. Permite un inicio precoz del tratamiento sistémico permitiendo testar la quimiosensibilidad tumoral, en unas condiciones más óptimas que una vez realizada la cirugía. La quimioterapia basada en cisplatino ha demostrado un beneficio en supervivencia global. Se han testado distintos regímenes de quimioterapia.

El estudio fase III INT-0080 (7) incluyó 307 pacientes, reclutados durante un periodo de 13 años, con tumores uroteliales, estadios T2-4aN0M0, aleatorizados a recibir 3 ciclos de tratamiento según el esquema metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino cada 28 días (MVAC) previo a cirugía, frente a cirugía exclusivamente. El objetivo principal del estudio era la supervivencia global siendo uno de los objetivos secundarios la cuantificación del efecto del tratamiento en la infraestadifica-

ción tumoral (“tumor down-staging”). La supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT) fue de 77 meses y 46 meses en la población con y sin tratamiento neoadyuvante respectivamente, mientras que la supervivencia a 5 años fue del 57% vs. 43% a los 5 años, $p = 0,06$. Se objetivó además un incremento en la tasa de Respuestas Completas (RC) (38% vs. 15; $p < 0,001$). No obstante las toxicidades hematológica e intestinal fueron relevantes. La tasa de toxicidad gastrointestinal grado 3 con náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea o estreñimiento fue del 27%. La alternativa de MVAC a dosis densas (MVACdd) cada dos semanas asociado de factor estimulante de colonias ha demostrado en enfermedad metastásica, una menor toxicidad. Ha sido estudiada en el entorno neoadyuvante: un fase II de 39 pacientes donde se obtuvo una tasa de respuesta (TR) del 49%, un 24% de RC, con una mayor supervivencia libre de recaída en estos últimos (89% vs. 67% tras un año, Hazard Ratio HR 2,6) (8). Otra combinación estudiada en un ensayo fase III, incluye tres ciclos de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) frente a cirugía en 976 pacientes con tumores cT2-4 Nx, objetivándose una reducción del riesgo de muerte en el grupo de neoadyuvancia (HR 0,84, IC 95% 0,72-0,99) y una mayor supervivencia global a 10 años (36% vs. 30%) (9).

La combinación de cisplatino con gemcitabina ha sido estudiada como esquema de tratamiento preoperatorio. En 2015, Galsky y cols. (10) comparan la utilización 3 ciclos de MVAC frente a la combinación de cisplatino y gemcitabina (CG) en 212 pacientes previo a cistectomía. Los resultados muestran una tasa de RC del 29% en el grupo de MVAC frente al 31% en el grupo de CG, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (HR 0,78, IC 0,40-1,54, $p = 0,48$). Una revisión retrospectiva de 150 pacientes tratados con CG neoadyuvante frente a 121 con cirugía directa (11) mostró una supervivencia (SLR) del 58% a 5 años frente al 61% en el grupo control. Tully y cols. (12) publicaron un estudio retrospectivo de 154 pacientes que utilizan CG como tratamiento neoadyuvante, obteniendo una tasa de RC del 21% y una SG a 2 años del 75%, así como una SLE del 68% (Tabla I).

Los esquemas de tratamiento recomendados en situación neoadyuvante son cisplatino-gemcitabina y MVACdd. Un estudio retrospectivo publicado en 2018 por Zargar y cols. (13) compara el tratamiento neoadyuvante con CG frente a MVACdd en 319 pacientes con tumores cT3-4 N0. La tasa de respuestas completas patológicas con la combinación del esquema MVACdd (28% vs. 14,6%, $p = 0,005$) y la supervivencia global SG (HR 2,18, IC 1,43-3,30, $p < 0,001$), fueron mayores con el esquema, MVACdd, presentando una menor toxicidad. Dada la ausencia de comparaciones directas prospectivas ambos regímenes son los recomendados por las principales guías de práctica clínica.

Existen varios metaanálisis que analizan la evidencia disponible en el ámbito de la terapia neoadyuvante.

TABLA 1

ESTUDIOS EN NEOADYUVANCIA

Estudio	Fase	N.º pacientes	Estrategia	Quimioterapia	Objetivo	Supervivencia global
Grossman (2003)	III	307	Neoadyuvancia vs. cirugía	MVAC	RC 38% vs. 15%	57% vs. 43% a 5 años
BA06 30894 (1999)	III	976	Neoadyuvancia vs. cirugía	MVC	SLE (HR 0,84, IC 95% 0,72-0,99)	36% vs. 30% a 10 años
Choueiri (2014)	II	39	Neoadyuvancia	MVACdd	TR 49%, RC 24%	
Galsky (2015)	III	212	Neoadyuvancia	CG vs. MVAC	RC 31% vs. 29%	26,8 meses
Tully (2014)	II	154	Neoadyuvancia	CG	RC 21%	75% a 2 años
Zargar (2018)	II	319	Neoadyuvancia vs. cirugía	CG vs. MVAC	RC 14,6% vs. 28%	HR 2,18, p < 0,001
ABC (2003)	M	2688	Neoadyuvancia vs. cirugía	Basada en cisplatino		50% vs. 45% (HR 0.87)
Zargar (2015)	M	935	Neoadyuvancia vs. cirugía	CG vs. MVAC vs. otros	23,9% vs. 24,5%	OR 0,89, IC 0,61-1,34

CG: cisplatino, gemcitabina; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; M: metaanálisis; MVAC: metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino; MVACdd: dosis densa; MVC: metotrexato, vinblastina, cisplatino; OR: odds ratio; RC: respuesta completa; SLE: supervivencia libre de recidiva; TR: tasa de respuesta.

Uno de los primeros (14) mostró datos de más 3005 pacientes de 14 estudios en los que se utilizaban distintas combinaciones de quimioterapia basadas en platino, incluyendo monoterapia; se obtuvo un beneficio en SG (HR 0,87, IC 0,78-0,98). Zargar y cols. (15) analizan los resultados de 935 pacientes N0 en los que un 64% de los mismos utiliza el esquema CG y un 20% el esquema MVAC, sin diferencias en términos de RC (23,9% vs. 24,5%) y tampoco en el análisis multivariable (Odds Ratio 0,89, IC 0,61-1,34). No existe por tanto una clara superioridad de un esquema frente a otro, recomendándose un régimen de quimioterapia basada en cisplatino en el entorno neoadyuvante.

A pesar de jugar un papel importante en aquellos pacientes no candidatos a cirugía radical, el tratamiento neoadyuvante con radioterapia no se recomienda. Un metaanálisis de 6 estudios randomizados no mostró beneficios en términos de supervivencia a 3 o 5 años, con una *odds ratio* de 0,94 (IC 0,57-1,55) (16), por lo que dicha alternativa no se recomienda en la práctica clínica diaria.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Debido a la elevada tasa de recaídas tras cistectomía radical en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo (35-40% a 5 años), especialmente en aquellos

que no realizan tratamiento neoadyuvante, la quimioterapia posquirúrgica es una alternativa a tener en cuenta, aunque su utilización está menos testada. Además, hasta un tercio de los pacientes suelen presentar complicaciones postoperatorias que los inhabilitan para recibir tratamiento (17). Los pacientes que más se benefician del tratamiento adyuvante son aquellos con factores de riesgo (fundamentalmente estadios T3-T4 y/o con afectación ganglionar) y que sean considerados "fit" para cisplatino, dado que no existe evidencia de beneficio con la administración de carboplatino u otra monoterapia.

El primer estudio que analizó de forma prospectiva la quimioterapia adyuvante fue publicado por Skinner y cols. en 1991 (18). La combinación de cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina adyuvante frente a cirugía obtuvo una SG de 4,3 años frente a 2.4 en el grupo control (p = 0,0062) y una mayor SLE (70% vs. 46%). Un segundo estudio llevado a cabo por Stockle y cols. analizó los beneficios del MVAC adyuvante en 49 pacientes, con una mayor SLE (43% vs. 13%) y SG a 10 años (37% vs. 17%) (19). Sin embargo, una publicación de 91 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con cisplatino no obtuvo resultados significativos en SG a 5 años (57% vs. 54%, p = 0,6), lo cual parece descartar el tratamiento en monoterapia (20).

Se han publicado varios estudios fase III en la última década, pero sin resultados concluyentes. Un estudio italiano, planificado para incluir 610 pacientes, incluyó tan solo 190.

Presentó altas tasas de discontinuación y reducciones de dosis, sin obtener resultados significativos para la combinación de CG adyuvante (42,3% vs. 37,2% en SLE a 5 años, HR 1,08) (21). En 2010, Paz-Ares (22) presenta los resultados de un estudio en el que se evalúa la administración de 4 ciclos de quimioterapia -combinación de paclitaxel, gemcitabina y cisplatino (PGC). Los criterios de elección incluían: pacientes con enfermedad reseca pT3-4 y/o pN+, ECOG PS 0-1, función renal adecuada (CrCl > 50 ml/min) y < 8 semana desde la realización de la cistectomía. Este estudio solo incluyó 142 pacientes de los 340 previstos. El objetivo principal del estudio es la supervivencia global, objetivándose un beneficio en la misma en la población ITT, con el tratamiento adyuvante con una SG a 5 años del 60% frente al 34% (HR 0,44; $p < 0,0009$).

El estudio fase III EORTC 30994, compara la administración de tratamiento quimioterápico basado en cisplatino de forma inmediata o diferida, tras cistectomía radical en pacientes pT3-pT4 o con afectación nodal. Los tratamientos recibidos incluyen cisplatino y gemcitabina ($n = 108$), DD-MVAC ($n = 19$) y M-VAC clásico (1 paciente). Los pacientes reciben la administración inmediata de 4 ciclos de quimioterapia mientras que en la diferida 6 ciclos. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (23). Este estudio incluye un total de 294 pacientes (141 reciben tratamiento inmediato y 143 tratamiento diferido) de los 660 previstos, reclutados en un periodo de aproximadamente 6 años. Con un seguimiento de 7 años, 66/141 (47%) en el brazo de tratamiento inmediato y 82/143 (57%) en el brazo de tratamiento diferido habían fallecido. No se demostraron diferencias significativas en supervivencia global (53,6 vs. 47,7 meses; HR 0,78, 95% IC 0,56-1,08, $p = 0,13$). En un análisis exploratorio *post-hoc*, se objetivó una mejoría en supervivencia global en los pacientes sin afectación nodal (79,5% vs. 59%). Se objetivó un beneficio en SLE a 5 años (47,6% vs. 31,8% HR 0,54, 95% CI 0,4-0,73; $p > 0,0001$) (Tabla II).

Existen varios metaanálisis que valoran el impacto de la quimioterapia adyuvante. Una revisión sistemática y metaanálisis de 491 pacientes incluidos en seis estudios randomizados (24) demostró datos favorables para la quimioterapia adyuvante basada en platino, con una mejoría en SG (HR 0,75, IC 0,6-0,96, $p = 0,019$) y un incremento de la misma de un 9% a 3 años. El análisis de regresión sugiere que los imbalances en las características de los pacientes no limitan los resultados a favor de la quimioterapia. Sin embargo el impacto de los estudios que finalizaron de forma temprana, pacientes que no recibieron el tratamiento asignado o que no recibieron tratamiento de rescate está menos claro. En cuanto al riesgo de recaída se objetiva una disminución del riesgo a 3 años en los pacientes tratados con quimioterapia comparado con el grupo control (HR 0,68, $p = 0,004$).

Uno de los metaanálisis más relevantes es el publicado por Leow y cols. (25). Incluye un total de 945 pacientes incluidos en 9 ensayos clínicos (5 analizados previamente, una actualización de otro estudio, y 3 estudios nuevos). El análisis de supervivencia global se realizó en 9 ensayos clínicos y demuestra una mejoría en términos de SG (HR 0,77, IC 0,59-0,99, $p = 0,049$). El análisis de SLE incluyó un total de 7 estudios con los resultados de HR 0,66, IC 0,45-0,91, $p = 0,014$, y un especial impacto en aquellos pacientes con afectación ganglionar positiva ($p = 0,010$). Este metaanálisis no incluye el estudio EORTC 30994 y presenta además una serie de limitaciones, como la falta de datos individuales de pacientes y la inclusión de estudios con un número bajo de pacientes y cierre prematuro de los mismos. La publicación del estudio EORTC 30994 incluye una actualización del metaanálisis, que encuentra un beneficio en supervivencia global comparado con el tratamiento quimioterápico diferido (23).

Una revisión retrospectiva de 5653 pacientes llevada a cabo por Galsky y cols. (26) presentó igualmente datos positivos para el tratamiento adyuvante, con mejoría de la SG (HR 0,70, IC 0,64-0,76) y una SG a 5 años del 37% frente al 29% del grupo control en aquellos pacientes que recibían quimioterapia tras cirugía, aproximadamente el 23% del total. Estos datos sugieren que en pacientes con estadificación T3-T4 o afectación ganglionar tras la cirugía, el tratamiento adyuvante con esquemas basados en cisplatino disminuye la tasa de recaídas y mejora la supervivencia global.

No existe evidencia de que la quimioterapia adyuvante aporte beneficios a aquellos pacientes con factores de riesgo tras tratamiento neoadyuvante y cistectomía. Un estudio observacional llevado a cabo por Seisen y cols. (27) observó una mejoría en SG (29,9 vs. 24,2 meses, $p = 0,046$) en aquellos pacientes que realizaban adyuvancia con quimioterapia basada en cisplatino, con una SG a 5 años del 36,8% vs. 24,7%, siendo necesaria la confirmación de estos datos en estudios randomizados. De la misma manera, el papel de la radioterapia adyuvante es altamente controvertido. Una reciente revisión de la literatura por Iwata y cols. (28) no mostró evidencia de beneficio con radioterapia adyuvante, sin observar una disminución del ratio de metástasis a distancia, aunque sí parece existir una tendencia al mejor control local de la enfermedad.

INMUNOTERAPIA

Tras los resultados de los fármacos inmunoterápicos en primera y segunda línea del cáncer de vejiga metastásico, se ha iniciado el estudio del papel de los mismos en el entorno perioperatorio de la enfermedad músculo-invasiva. Recientemente, varios fase II han sido publicados en entorno neoadyuvante. El estudio PURE 01, evalúan el tratamiento con tres ciclos de Pembrolizumab previo a la cirugía. El objetivo principal del estudio en la población

TABLA II
ESTUDIOS EN ADYUVANCIA

Estudio	Fase	N.º pacientes	Estrategia	Quimioterapia	Objetivo	Supervivencia global
Skinner (1991)	II	102	Adyuvancia vs. observación	CAC	SLE 70% vs. 46%	4.3 vs. 2.4 años
Stockle (1995)	II	49	Adyuvancia	MVAC	SLE 43% vs. 13%	37% vs. 17% a 10 años
Cognetti (2012)	III	190	Adyuvancia vs. observación	CG	SLE 42% vs. 37%	48% vs. 48% a 5 años
Paz-Ares (2010)	III	142	Adyuvancia vs. observación	PGC	SLE 73% vs. 44%	60% vs. 34% a 5 años
Stenberg (2015)	III	284	Adyuvancia vs. observación	CG o MVACdd	SLE 5 años 47% vs. 31%	53% vs. 47% a 5 años (HR 0,78, 95% IC 0,56-1,08)
ABC (2005)	M	491	Adyuvancia vs. observación	Basada en cisplatino		HR 0,75, IC 0,6-0,96, p = 0,019
Leow (2014)	M	945	Adyuvancia vs. observación	Basada en cisplatino	SLE (HR 0,66, IC 0,45-0,91, p = 0,014)	HR 0,77, IC 0,59-0,99, p = 0,049
Galsky (2016)	III	5653	Adyuvancia vs. observación	Basada en cisplatino		HR 0,70, IC 0,64-0,76

CAC: cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida; CG: cisplatino, gemcitabina; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; M: metaanálisis; MVAC: metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino; MVACdd: dosis densa; PGC: paclitaxel, gemcitabina, cisplatino; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

por ITT era la tasa de respuestas completas patológicas (pT0). Se objetivó un 42% de respuestas completas. El análisis de las pCR en función de la expresión de PD-L1, fue del 54,3% en aquellos pacientes con PD-L1 \geq 10%, mientras que en aquellos con PD-L1 < 10% fue del 13,3%. Se objetivó una asociación no lineal significativa entre la carga mutacional (TMB) y la tasa de respuestas completas patológicas (29). Un segundo estudio fase II en 69 pacientes evaluó la administración de 2 ciclos de atezolizumab previo a la cistectomía, obteniendo un 29% de respuestas completas previas a cirugía y una disminución del estadiaje del 39% con un perfil de seguridad favorable (30). A pesar de que se trata de resultados prometedores, es preciso su estudio en cohortes de mayor volumen de pacientes dentro de estudios aleatorizados para saber cuál es realmente el papel de la inmunoterapia neoadyuvante.

En una cohorte de 40 pacientes "fit" para cisplatino, la combinación de CG y Pembrolizumab obtuvo unas tasas de RC del 40% y de disminución de su estadiaje a enfermedad no músculo-invasiva del 61%, independientemente de los niveles de PD-L1 (31).

En el contexto de adyuvancia, existen tres fases III en marcha en este contexto: el IMvigor010 testa atezolizumab frente a observación, mismo planteamiento que el

AMBASSADOR con pembrolizumab trisemanal, y similar al CheckMate 274 que aleatoriza pacientes a recibir nivolumab frente a placebo. El tratamiento se llevará a cabo durante un año y presenta como objetivo primario la SLE. El estudio DUART es un estudio fase IB/II en marcha que testa la combinación de durvalumab y radioterapia seguida de durvalumab adyuvante durante un año.

CONCLUSIONES

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con combinaciones basadas en cisplatino se mantiene como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo (nivel de evidencia 1). No existe evidencia suficiente para recomendar con un alto nivel de evidencia el tratamiento adyuvante, pero las guías clínicas la consideran como opción en pacientes con factores de riesgo tales como T3-T4 o afectación ganglionar y que no hayan recibido neoadyuvancia previa. En aquellos pacientes no candidatos a recibir cisplatino, la mejor alternativa es la cirugía inmediata. El auge de la inmunoterapia en enfermedad metastásica conlleva su introducción paulatina en estadios más precoces, y

ya existen datos preliminares que sugieren que tendrá un papel relevante, existiendo varios ensayos clínicos fase III en marcha que nos permitirán definir mejor su rol en el futuro.

CORRESPONDENCIA:

Ovidio Fernández Calvo
Departamento de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
C/ Ramon Puga Nogueira, 54
32005 Ourense
e-mail: ovidiofernandezcalvo@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34:1935-44.
3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016;69(2):231-44.
4. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.
5. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690.
6. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666.
7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859.
8. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014;32:1889.
9. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354:533-40.
10. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015;121:2586.
11. Gandhi NM, Baras A, Munari E, et al. Gemcitabine and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: Predicting response and assessing outcomes. *Urol Oncol* 2015;33(5):204.e1-7.
12. Tully CM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Gemcitabine-cisplatin (GC) plus radical cystectomy-pelvic lymph node dissection (RC-PLND) for patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): assessing impacts of neoadjuvant chemotherapy (NAC) and the PLND. (ASCO abstract 355). *J Clin Oncol* 2014;32(18)(suppl).
13. Zargar H, Shah JB, van Rhijn BW, et al. Neoadjuvant dose dense MVAC versus gemcitabine and cisplatin in patients with cT3-4aNOM0 bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2018;199(6):1452-8.
14. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
15. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;67:241.
16. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18(3b):1931-4.
17. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177-85.
18. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64. discussion 64-7.
19. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52.
20. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81-4.
21. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(3):695-700.
22. Paz-Ares L, Solsona E, Saez E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28(18S):abstr LBA4518.
23. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76-86.
24. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48(2):189-99. discussion 99-201.
25. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54.
26. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(8):825-32.
27. Seisen T, Jamzadeh A, Leow JJ, et al. Adjuvant chemotherapy vs observation for patients with adverse pathologic features at radical cystectomy previously treated with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4(2):225-9.
28. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol* 2019;37(10):659-71.
29. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study (published online October 20, 2018). *J Clin Oncol* 2018;20:JCO1801148.
30. Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS) (ASCO abstract 4506). *J Clin Oncol* 2018;36(15)(suppl).
31. Hoimes CJ, Albany C, Hoffman-Cencits JF, et al. A phase 1b/2 multicenter study of neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy for locally advanced urothelial cancer (ESMO abstract LBA33). *Ann Oncol* 2018;29(8)(suppl).

Tratamiento adyuvante del cáncer vesical: situación actual y perspectivas futuras

Á. PINTO MARÍN

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

RESUMEN

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

PALABRAS CLAVE: Adyuvancia. Cisplatino. Quimioterapia. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

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

ABSTRACT

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

KEY WORDS: Adjuvant. Cisplatin. Chemotherapy. Immunotherapy.

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

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

EVIDENCIA DISPONIBLE EN ADYUVANCIA DE CÁNCER VESICAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TRATAMIENTO ADYUVANTE: PERSPECTIVAS FUTURAS

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
2. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):159-64.
3. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
4. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4.
5. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11:5-8.

6. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:189-201.
7. Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E, Saez A, González-Larriba J, Anton M, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28:18s (suppl; abstr LBA4518).
8. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695-700.
9. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76-86.
10. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42-54.
11. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:825-32.
12. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii40-iii48.
13. González del Alba A, de Velasco G, Lainez N, Maroto P, Morales-Barrera R, Muñoz-Langa J, et al. SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21:64-74.
14. Font A, Luque R, Villa JC, Domenech M, Vazquez S, Gallardo E, et al. The challenge of managing bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a review with treatment recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG). *Target Oncol* 2019;14:15-32.
15. Witjes AJ, Lebrecht T, Comperat EM, Cowan NC, de Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017;71:462-75.

Tratamiento médico hasta la primera línea del cáncer de vejiga

A. RÍOS HOYO, J. BELLMUNT

Servicio de Oncología Médica. IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investiugacions Mèdiques. Barcelona

RESUMEN

La incidencia global del cáncer de vejiga en 2018 fue de 549.393 casos, ocupando el décimo lugar dentro de todos los tipos de cáncer, además de ocupar el decimotercero lugar en mortalidad dentro de este grupo. El tratamiento del cáncer de vejiga está determinado principalmente por el estadio al diagnóstico; en estadios iniciales de enfermedad no músculo-invasiva se obtiene el mayor beneficio del tratamiento endoscópico mediante la resección transuretral de vejiga con o sin BCG o quimioterapia intravesical; en estadios intermedios (enfermedad músculo-invasiva) el tratamiento abarca el manejo quirúrgico radical asociado a terapia sistémica neoadyuvante o adyuvante, y en casos determinados radioterapia; en estadios avanzados el tratamiento de elección suele ser la terapia sistémica, clásicamente la quimioterapia. En los últimos años, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer de vejiga principalmente en estadios avanzados. El objetivo de este artículo es efectuar una revisión del tratamiento médico del carcinoma urotelial de vejiga, de acuerdo con los estándares más actualizados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Carcinoma urotelial. Quimioterapia. Inmunoterapia.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NO MÚSCULO- INVASIVA

TRATAMIENTO DE CIS (CARCINOMA IN SITU [CIS])

La presencia de un CIS siempre es considerada de alto grado de acuerdo a la clasificación histológica la Organización Mundial de la Salud (OMS), y es considerado también de alto riesgo. Frecuentemente es multifocal y se puede presentar en la vejiga, pero también en el tracto

ABSTRACT

The overall incidence of bladder cancer in 2018 was of 549,393 cases, representing the tenth place of all types of cancer, whereas it ranked thirteenth in global cancer associated mortality. The treatment of bladder cancer is determined by the stage at diagnosis; the greatest benefit of endoscopic treatment is achieved during initial stages of non-muscle invasive disease, usually through transurethral bladder resection followed by BCG or intravesical chemotherapy; in intermediate stages (muscle-invasive disease) the treatment may include radical surgical management, associated with systemic therapy (neoadjuvant or adjuvant chemotherapy), and in selected cases, radiotherapy; in advanced stages, the treatment of choice is usually systemic therapy, classically with chemotherapy. In recent years immunotherapy has revolutionized the treatment of bladder cancer mainly in advanced stages. The objective of this article was to review the medical treatment of urothelial carcinoma of the bladder, in accordance with the most updated and approved standards.

KEY WORDS: Bladder cancer. Urothelial carcinoma. Chemotherapy.

urinario superior, conductos prostáticos, y uretra prostática (1). Sin tratamiento, el CIS tiende a progresar a una enfermedad músculo-invasiva en un 50% de pacientes (2). El tratamiento endoscópico no es suficiente para la curación del CIS, ya que la enfermedad suele ser difusa y difícil de visualizar. En este contexto, el tratamiento intravesical con el bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) está indicado; este fue introducido inicialmente en el año 1976, como terapia intravesical (3); su mecanismo de acción se relaciona con una estimulación de la respuesta inmune.

Comparado con quimioterapia intravesical, el BCG ha demostrado superioridad en cuanto a la tasa de respuestas completas, así como duración de la respuesta (4). En el CIS, al ser considerada una lesión de alto riesgo, se debe de administrar un tratamiento con BCG intravesical de inducción de forma semanal durante 6 semanas seguido de mantenimiento durante uno a tres años (1). En caso de fallo al tratamiento con BCG está indicado ofrecer una cistectomía radical; en caso de no ser factible se pueden plantear estrategias de preservación de vejiga (1).

Tratamiento de cTa (carcinoma papilar no invasivo)

El tratamiento de elección consiste en la RTU para tumores cTa de bajo grado, cuyo objetivo principal consiste en realizar un diagnóstico correcto y reseca todas las lesiones visibles; es de vital importancia que la pieza reseca contenga parte del músculo detrusor para una estadificación adecuada (1,5).

Tratamiento de enfermedad no músculo-invasiva mínimamente invasiva (cT1: invasión subepitelial al tejido conectivo)

La profundidad y extensión de invasión sin sobrepasar la lámina propia conlleva un valor pronóstico, el subestadio para neoplasias T1 es un parámetro emergente implementado en algunos estudios y de valor pronóstico (6,7).

Tanto en el caso de tumores cTa y T1, la RTU por sí misma puede ser curativa, sin embargo, existe un riesgo alto de recurrencia y/o progresión, por lo que se recomienda la administración de una dosis única intravesical de mitomicina C en las primeras 24 horas tras la resección. Posteriormente se puede plantear observación, o realizar una inducción de seis semanas de quimioterapia intravesical (1). En el caso de tumores de alto grado histológico, el riesgo de recurrencia y/o progresión es más elevado, por lo que se administra el tratamiento con BCG.

Actualmente existen ensayos clínicos evaluando el uso de inmunoterapia para estadios no músculo-invasivos, sin embargo (8), y sobre todo datos de eficacia prometedora son en pacientes refractarios o resistentes a la BCG. Su práctica asistencial no está aprobada fuera de la FDA.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MÚSCULO-INVASIVA

En el abordaje inicial de estadios músculo-invasivos es importante llevar a cabo un adecuado estadiaje; se deben solicitar estudios de laboratorio incluyendo hemograma, bioquímica sanguínea, etc. Además, se deben de realizar estudios de imagen para valorar la presencia de metástasis regionales o a distancia. Estos estudios incluyen valoración toracoabdominal con TC, además de estudios para

detectar enfermedad ósea con gammagrafía o resonancia magnética (RM) cuando clínicamente este indicado (5,9). Dado que la mayoría de tumores músculo-invasivos son de alto grado, el tratamiento tras una RTU inicial incluye el tratamiento quirúrgico mediante cistectomía radical, precedido por el tratamiento médico mediante la neoadyuvancia con quimioterapia o la adyuvancia (cuando no se haya administrado neoadyuvancia). Terapias multimodales de preservación vesical también pueden utilizarse en paciente seleccionados. La cirugía radical en hombres incluye cistoprostatectomía, con resección de vesículas seminales, vas deferens y uretra proximal. En mujeres, se incluye histerectomía con doble anexectomía y resección de parte de la vagina, así como de la uretra, además de la cistectomía. En ambos casos se debe realizar una linfadenectomía pélvica; posteriormente se pueden considerar abordajes de derivación urinaria, incluyendo ureteroileostomías o creación de neovejiga (5,9). Sin embargo, el tratamiento quirúrgico pomenorizado del cáncer de vejiga se encuentra más allá del enfoque de esta revisión.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento de elección de la enfermedad músculo-invasiva está constituido por la cistectomía radical, sin embargo, dado que la supervivencia a 5 años es únicamente del 50% con este tratamiento, se recomienda el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia basada en cisplatino en base a estudios y metaanálisis que demuestran una prolongación de la supervivencia (10,11). El fundamento en el uso de tratamiento neoadyuvante incluye una mejor tolerancia a la quimioterapia cuando es administrada previo al tratamiento quirúrgico, además del objetivo de obtener una respuesta patológica completa (pT0 N0) al tratar la enfermedad micrometastásica. (9) El tratamiento de elección debe contener un régimen basado en la combinación con cisplatino. Combinaciones con carboplatino o monoterapias no han sido evaluadas rigurosamente en el tratamiento neoadyuvante y no se consideran de elección. El uso de cisplatino está limitado a un grupo de pacientes seleccionados en el que se excluye, pacientes con un ECOG (European Cooperative Oncology Group), PS (*performance status*) mayor o igual a 2, aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min (medida o calculada), pérdida auditiva audiométrica grado ≥ 2 de acuerdo al CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0 (12), neuropatía periférica grado ≥ 2 de acuerdo al CTCAE v4 (12), o tener insuficiencia cardíaca con una clase funcional III-IV de acuerdo a la NYHA (New York Heart Association) (13). Los regímenes convencionales de quimioterapia en contexto neoadyuvante usados en estudios clínicos han sido el MVAC y el CMV. Estudios recientes sugieren similitud de beneficio con M-VAC, DD-VAC o CDDP/gemcitabina, por lo que se deben de valorar las diferentes opciones terapéuticas en función del contexto; estos esquemas incluyen

MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino), DD (*dose dense*) MVAC, CMV (cisplatino, metotrexato y vinblastina), o GC (gemcitabina y cisplatino).

En un ensayo clínico (EC) en pacientes con enfermedad músculo-invasiva, el tratamiento con neoadyuvancia con esquema MVAC seguido de cistectomía radical aumentó la mediana de supervivencia a 77 meses *vs.* 46 meses en el grupo al que únicamente se le practicó cistectomía radical (14). Posteriormente se valoró la eficacia del esquema de dosis densas de MVAC asociado a factores estimulantes de colonias (G-CSF), en el cual se logró una disminución del estadiaje (*downstaging*) inicial de forma patológica y radiológica (15). En el contexto metastásico, un estudio de seguimiento comparó los esquemas MVAC y DD-MVAC, observando una supervivencia global a cinco años de 13,5% con el primer esquema *vs.* 21,8% comparado con el segundo que sin embargo no fue estadísticamente significativa; el perfil de toxicidades hematológicas fue menor con el esquema DD-MVAC (por el uso de G-CSF), el resto de toxicidades es similar para ambos grupos, incluyendo mucositis, diarrea, alteración de pruebas de función hepática, náusea y vómitos, entre otros (16). En la actualidad, el único beneficio reconocido del régimen DD-MAC es que permite administrarse en un menor espacio de tiempo. El tratamiento bajo el esquema CMV ha sido evaluado objetivando una respuesta completa patológica de hasta el 33%, con una supervivencia global a 10 años del 36% (17,18). El esquema GC ha sido ampliamente utilizado; su tolerancia y mejor perfil de toxicidad lo hace factible para pacientes no candidatos a MVAC. Recientemente, el estudio de SWOG comparó CG con DD-MVAC; sus resultados fueron presentados en ASCO 2019 mostrando similitud de respuestas patológicas completas (19,20). Los principales efectos secundarios del esquema GC incluyen mielosupresión, fatiga, edemas, alteración de las pruebas de función hepática, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad (5,21). La efectividad del carboplatino en el contexto de neoadyuvancia no está demostrada y su uso en lugar del cisplatino está desaconsejado (5). Actualmente existe evidencia preliminar del tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia con atezolizumab y pembrolizumab (22,23) que ha reportado resultados prometedores con altas tasas de respuestas patológicas; sin embargo, su uso está limitado a ensayos clínicos y no puede ser recomendado de forma asistencial.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El papel de la adyuvancia tras un tratamiento quirúrgico radical aún no está bien establecido por falta de suficientes datos; sin embargo dado que pacientes con enfermedad localmente avanzada presentan una tasa de supervivencia entre 35-40% a cinco años el papel de la adyuvancia debe considerarse en aquellos pacientes que no hayan recibido neoadyuvancia y presenten factores de riesgo patológi-

cos posquirúrgicos como la invasión extravesical y/o la presencia de enfermedad ganglionar. Existe evidencia a favor de su uso, sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados con un número de pacientes significativo que haya evidenciado una supervivencia definitiva. Un metaanálisis de 6 ensayos clínicos encontró una disminución de mortalidad de un 25% en pacientes que recibieron adyuvancia (24,25). Aunque la evidencia para recomendar un tratamiento adyuvante es inferior a la de la neoadyuvancia, este se podría ofrecer a pacientes con alto riesgo de recaída basado en el estadiaje patológico postquirúrgico como se ha comentado anteriormente. Para considerar un tratamiento adyuvante, se deben tener en cuenta criterios clínicos relacionados con el paciente, destacando una adecuada clase funcional ECOG PS < 2, así como los criterios mencionados previamente con relación al uso de cisplatino. Un ensayo clínico del EORTC valoró la eficacia en la administración de quimioterapia adyuvante utilizando diferentes esquemas, incluyendo: ddMVAC, MVAC o GC; se observó una supervivencia global a cinco años de 53,6% en el grupo que recibió adyuvancia *vs.* 47,7% en el grupo que no la recibió, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos (26). Un estudio del grupo SOGUG (con cierre prematuro por falta de reclutamiento) presentó datos de superioridad en términos de supervivencia con la utilización del triplete basado en paclitaxel, cisplatino y gemcitabina (TCG). El estudio fue presentado en ASCO pero no ha sido formalmente publicado. Los esquemas más usados incluyen DD-MVAC, CMV, GC o TCG; en este contexto se desaconseja igualmente el uso de carboplatino. Estudios clínicos en marcha evalúan el efecto de la inmunoterapia en adyuvancia; estos incluyen el uso de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab. Los resultados de estos estudios no han sido aun reportados, por tanto, su uso asistencial no está recomendado.

TRATAMIENTO MULTIMODAL DE PRESERVACIÓN DE VEJIGA

En pacientes no candidatos a tratamiento con cistectomía radical, se puede plantear el abordaje multimodal de preservación de vejiga, el cual consiste en la RTU, quimioterapia y radioterapia (9). Algunas características de pacientes tributarios a tratamiento con preservación de vejiga incluyen tumores solitarios, sin presencia de Cis, adenopatías negativas, no complicaciones obstructivas (ureterohidronefrosis), y en algunos casos, pacientes no aptos para tratamiento quirúrgico, entre otros (27,28). Un protocolo frecuentemente utilizado consiste en la mayor resección endoscópica posible y posteriormente la administración concomitante con quimiorradioterapia, alcanzando una dosis total de esta última de 60-66 Gy (5). Algunos esquemas incluyen concomitancia de cisplatino y paclitaxel con radioterapia, seguido de tratamiento adyuvante con cisplatino y gemcitabina (29); otros esquemas disponibles consisten en la concomitancia de cisplatino con 5-FU y ra-

dioterapia (30), concomitancia de mitomicina C con 5-FU y radioterapia. Este último es el esquema más popularizado, al disponer de datos aleatorizados pero de limitado uso clínico por requerir un acceso vascular central en los pacientes, y sin demostrar un beneficio significativo en supervivencia. Utilizando estos esquemas se ha observado una tasa de respuestas del 59-81%, con una supervivencia global a 5 años del 73% (27,31-33).

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

En el abordaje diagnóstico inicial de la enfermedad metastásica se deben incluir estudios de imagen torácico-abdominales y gammagrafía ósea en caso de sospecha de metástasis óseas. Las pruebas de imagen del sistema nervioso central deben considerarse en caso de sospecha clínica. Es importante de cara a la decisión terapéutica obtener la tasa de filtrado glomerular (5). En caso que únicamente se presente enfermedad oligometastásica, se puede considerar en pacientes altamente seleccionados la metastasectomía; esta es particularmente útil en lesiones únicas, incluyendo aquellas en pulmón y ciertas adenopatías (34,35).

El tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica ha evolucionado sustancialmente en los últimos años gracias a la inmunoterapia con el tratamiento anticuerpos monoclonales anti PD-1 y anti PD-L1 (36), sin embargo la quimioterapia aún representa un papel fundamental en su manejo. El tratamiento de elección se basa en el estatus de comorbilidades, incluyendo cardiopatía o enfermedad renal, además del PS y enfermedad visceral, entre otras (5). Algunas combinaciones de agentes quimioterapéuticos incluyen DD-MVAC, MVAC, GC y paclitaxel asociado a GC (TCG). Un EC comparó el uso de MVAC vs. GC; en el análisis a cinco años se observó una supervivencia global de 15,3% vs. 13%, respectivamente; el perfil de toxicidad y tolerancia fue mejor para el grupo que recibió el esquema con GC (37). Otro EC comparó el esquema tradicional de MVAC vs. DD-MVAC observando un mejor perfil de toxicidad en el grupo de DD-MVAC, así como una mayor eficacia (16,38). En base a estos datos el esquema con MVAC se usa de forma limitada en la actualidad. Un EC evaluó el tratamiento con el triplete TCG vs. GC por un máximo de seis ciclos; el tratamiento con TCG presentó una mejor tasa de respuesta objetiva (56% vs. 44%), así como una mejor supervivencia global con una mediana de supervivencia de 15,8 meses para el grupo de pacientes que recibió TCG vs. 12,7 meses para el grupo que recibió GC; sin embargo, estos datos no fueron estadísticamente significativos. La toxicidad de TCG fue tolerada por los pacientes, pero fue superior que la de GC en la población estudiada (39). Actualmente, este régimen se reserva a pacientes jóvenes con enfermedad ganglionar en los que se busca una mayor tasa de respuesta.

Hasta un 50% de los pacientes con carcinoma urotelial avanzado no son elegibles para recibir tratamientos con

cisplatino en primera línea, por lo que el tratamiento de elección para estos pacientes es la inmunoterapia o esquemas basados en carboplatino (40).

Para pacientes candidatos a quimioterapia pero inelegibles para cisplatino existen diferentes regímenes. Un EC evaluó el tratamiento con carboplatino y gemcitabina en pacientes que no hubieran recibido quimioterapia previamente, con filtrados glomerulares entre 30-60 mL/min y/o con un ECOG PS ≥ 2 , los cuales fueron aleatorizados a recibir tratamiento con carboplatino y gemcitabina, o metotrexato, carboplatino y vinblastina (MCAVI). Un total de 238 pacientes recibieron uno de los tratamientos. El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia global de ambos tratamientos, la cual fue de 9,3 meses para el grupo que recibió carboplatino y gemcitabina y 8,1 meses para el grupo que recibió MCAVI; estos resultados no alcanzaron la significancia estadística; por otra parte, este último grupo de pacientes presentó una mayor incidencia de efectos adversos (21% vs. 9%) (41).

En cuanto a inmunoterapia, el ensayo clínico KEYNOTE-052 evaluó la eficacia de pembrolizumab como primera línea en el cáncer urotelial localmente avanzado irreseccable, o cáncer urotelial metastásico; se trataron a 370 pacientes, los cuales eran inelegibles para el tratamiento con cisplatino (ECOG PS 2, alteraciones en la depuración de creatinina, pérdida auditiva, neuropatía o insuficiencia cardíaca), y no habían recibido quimioterapia sistémica previamente, entre otras características. El objetivo principal del estudio fue la respuesta objetiva al tratamiento, la cual fue alcanzada por 24% de los pacientes (con una respuesta parcial o completa), mientras que el 23% de los pacientes mantuvieron una enfermedad estable como mejor respuesta. El 16% de los pacientes presentó efectos adversos grado ≥ 3 , siendo los más frecuentes: fatiga, elevación de la fosfatasa alcalina, colitis y debilidad muscular. Con relación al CPS, se observó que el punto de corte ≥ 10 era el mínimo para obtener las mejores tasas de respuesta; sin embargo, una menor expresión de este no limitó la respuesta al tratamiento (42). La cohorte I del ensayo clínico IMvigor-210 valoró la eficacia de atezolizumab en primera línea en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado, inelegibles para recibir tratamiento con cisplatino, y que no hubieran recibido tratamiento con quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica; el objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva. Ciento diecinueve pacientes recibieron tratamiento con atezolizumab, el objetivo principal del estudio fue alcanzado en 27 pacientes, mientras que 29 mantuvieron una enfermedad estable como mejor respuesta. Un 16% de los pacientes presentó efectos adversos grado 3-4, siendo los más frecuentes: fatiga, así como elevación de ALT y AST. El estudio no encontró un enriquecimiento en la respuesta al tratamiento basándose en la expresión de PD-L1 (43). Tanto la European Medicine Agencies (EMA) en Europa, como la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, han aprobado el uso de pembrolizumab y atezoli-

zumab como tratamiento de primera línea en el cáncer de vejiga metastásico en pacientes no elegibles para recibir cisplatino que cuenten con positividad para la expresión de PD-L1; para el caso de pembrolizumab, tumores con una expresión de PD-L1 con > 10 de *combined positive score* (CPS), mientras que para atezolizumab una expresión de PD-L1 $> 5\%$ medido en células inmunes (44-48). Por otra parte, la FDA ha aprobado estos fármacos, además, en pacientes no elegibles para quimioterapia (44,45).

Esta selección solo para PD-L1 positivos deriva de revisiones de dos ensayos clínicos en marcha, uno con pembrolizumab y el otro con atezolizumab, comparados con quimioterapia estándar a base de platinos, en los que se observó una disminución de supervivencia en pacientes PD-L1 negativos tratados con inmunoterapia (49).

El primer estudio aleatorizado en primera línea incluyendo pacientes elegibles y no elegibles a cisplatino se presentó en análisis intermedio durante el congreso de la

TABLA I

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN EL CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA

<i>Tratamiento neoadyuvante para el cáncer urotelial de vejiga</i>			
<i>Elegible para cisplatino</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	
Tratamiento	Quimioterapia basada en cisplatino (GC, DD-MVAC, MVAC, CMV)	No tributario de tratamiento con quimioterapia. Ensayo clínico	
<i>Tratamiento adyuvante para el cáncer urotelial de vejiga</i>			
<i>Elegible para cisplatino</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	
Tratamiento	Quimioterapia basada en cisplatino (GC, DD-MVAC, TCG)	No tributario de tratamiento con quimioterapia. Ensayo clínico	
<i>Tratamiento multimodal del cáncer de vejiga no tributario a cistectomía radical</i>			
¿Es tributario?	Sí: tumores solitarios, sin presencia de Cis, adenopatías negativas, no ureterohidronefrosis		
Tratamiento	Urológico	Mayor RTU posible	
	Quimioterapia (concomitancia con RDT)	Esquemas: cisplatino-paclitaxel (concomitancia) y adyuvancia con cisplatino- gemcitabina. Cisplatino-5FU. Mitomicina C-5FU	
	Radioterapia	Dosis total de 60-66 Gy	
<i>Tratamiento de primera línea del cáncer urotelial de vejiga metastásico* (52)</i>			
<i>Elegible para cisplatino</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
ECOG PS	0-1	2	≥ 2
Tasa de filtrado glomerular	≥ 60 ml/min//1,73 m ²	< 60 ml/min//1,73 m ²	< 60 ml/min//1,73 m ²
Comorbilidades	Ninguna	Ninguna	Presentes
		PD-L1 negativo	PD-L1 positivo
Tratamiento	Quimioterapia basada en cisplatino (GC, DD-MVAC, MVAC, PCG)	Quimioterapia basada en carboplatino. Ensayo clínico	Inmunoterapia (atezolizumab ^a o pembrolizumab ^b). Quimioterapia basada en carboplatino. Ensayo clínico

*Tabla reproducida con autorización de J. Bellmunt y A. Rodríguez-Vida. ^aEl uso de atezolizumab requiere de una positividad para PD-L1 de al menos 5% en células inmunes que infiltran el tumor. ^bEl uso de pembrolizumab requiere un CPS > 10 .

European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2019. El estudio IMvigor-130 reportó el uso en primera línea de atezolizumab y quimioterapia (con gemcitabina y cisplatino o carboplatino) vs. atezolizumab vs. quimioterapia y placebo; el estudio fue positivo para *progression free survival*, con una mediana de esta para el primer grupo de 8,2 meses vs. 6,3 meses para el tercer grupo (50). Los resultados en supervivencia global fueron negativos en este análisis intermedio. Por tanto, estos resultados son preliminares e inmaduros y deben de esperar un mayor seguimiento.

Para pacientes tributarios a quimioterapia, pero inelégibles para terapia con platinos y que la inmunoterapia no sea una opción, se les puede ofrecer regímenes que combinen gemcitabina con un taxano (docetaxel o paclitaxel); un EC fase II evaluó el tratamiento con gemcitabina y paclitaxel en primera línea en pacientes con carcinoma urotelial avanzado. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva, el cual fue alcanzado por un 36,9% de los pacientes, la supervivencia media global fue de 13,2 meses, los efectos adversos más frecuentes fueron aquellos relacionados con la toxicidad hematológica (51). En la tabla I se presenta un resumen de las opciones de tratamiento para el carcinoma urotelial de vejiga dependiendo de la intención terapéutica.

El tratamiento del cáncer de vejiga se mantiene dinámico gracias a los avances en investigación clínica de la actualidad. Se debe de tener en cuenta un abordaje multidisciplinar individualizando a cada paciente para poder ofrecer las mejores opciones terapéuticas posibles. En este texto se han revisado tanto los esquemas clásicos, como aquellos que actualmente se encuentran en desarrollo, por lo que es fundamental la actualización constante en esta era de la oncología que rápidamente se encuentra evolucionando.

CORRESPONDENCIA:

Joaquim Bellmunt
Servicio de Oncología Médica
IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques
Doctor Aiguader, 88
08003 Barcelona
e-mail: jbellmunt@imim.es

BIBLIOGRAFÍA

- Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid A, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Ccarcinoma In Situ). *Eur urol* 2019;76(5):639-57.
- Nese N, Gupta R, Bui MHT, Amin MB. Carcinoma in situ of the urinary bladder: Review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2009;7(1):48-54.
- Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-guerin Immunotherapy of Superficial Bladder Cancer. *J Urol [Internet]*. 1980;124(1):38-42.
- Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Alfred Witjes J, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174(1):86-91.
- National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 4.2019). 2019.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol [Internet]* 2016;70(1):106-19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
- Van Rhijn BWG, Van Der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, Van Leenders GJLH, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61(2):378-84.
- AztraZeneca. Assessment of Efficacy and Safety of Durvalumab Plus BCG Compared to the Standard Therapy With BCG in Non-muscle Invasive Bladder Cancer (POTOMAC). Identifier: NCT03528694. 2019.
- Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and metastatic Bladder Cancer. En European Association of Urology Guidelines Office; 2019.
- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304.
- Stein JP, Bochner B, Feng A-C, Cote R, Skinner E, Raghavan D, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2017;19(3):666-75.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. 2009. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf. 2009;
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12(3):211-4.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66.
- Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1889-94.
- Sternberg CN, De Mulder P, Schormagel JH, Theodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-4.
- Griffiths G. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171-7.
- Bladder A, Study C, Bladder N, Study C, Urologico C, Tratamiento E De. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9178):533-40.
- Okabe K, Shindo T, Maehana T, Nishiyama N, Hashimoto K, Itoh N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: Multicenter retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(10):934-41.
- Niedersüss-Beke D, Puntus T, Kunit T, Grünberger B, Lamche M, Loidl W, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine plus Cisplatin in Patients with Locally Advanced Bladder Cancer. *Oncol* 2017;93(1):36-42.
- Goel S, Sinha RJ, Bhaskar V, Aeron R, Sharma A, Singh V. Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle

- invasive bladder cancer: Experience over the last decade. *Asian J Urol* [Internet] 2019;6(3):222-9. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.06.006
22. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): An open-label, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2018;36(34):3353-60.
 23. Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, Font Pous A, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *J Clin Oncol* [Internet] 2018;36(15_suppl):4506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4506
 24. Vale CL. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Eur Urol* [Internet] 2005;48(2):189-201.
 25. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* [Internet] 2014;66(1):42-54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.033
 26. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): An intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76-86.
 27. Shipley W, Kaufman D, Zehr E, Heney N, Lane S, Thakral H, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* [Internet] 2002;60(1):62-7.
 28. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* [Internet] 1998;16(11):3576-83.
 29. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. *Urology* [Internet] 2009;73(4):833-7.
 30. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2012;366(16):1477-88.
 31. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-Modality Treatment and Selective Organ Preservation in Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results. *J Clin Oncol* [Internet] 2002;20(14):3061-71.
 32. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* [Internet] 2008;102(9b):1345-53.
 33. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu C-L, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase. *Lancet Oncol* [Internet] 2013;14(9):863-72.
 34. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is There a Therapeutic Role for Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder? *J Urol* [Internet] 2003;169(6):2113-7.
 35. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, Fahmy O, Pinotti R, Galsky MD, et al. Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BI Cancer* [Internet] 2017;3(2):121-32.
 36. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* [Internet] 2017;54:58-67. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007
 37. Von Der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, 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(21):4602-8.
 38. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organ. *J Clin Oncol* [Internet] 2001;19(10):2638-46.
 39. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-13.
 40. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet] 2011;29(17):2432-8.
 41. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191-9.
 42. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet] 2017;18(11):1483-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2
 43. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67-76.
 44. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2018; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s0461bl.pdf
 45. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. 2018; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761034s0121bl.pdf
 46. European Medicines Agency. Tecentriq. 2019.
 47. European Medicines Agency. Keytruda. 2019.
 48. Thomas P, Perez-Valderrama B, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, et al. eUpdate: Bladder Cancer Treatment Recommendations [Internet] 2019. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Bladder-Cancer/eUpdate-Bladder-Cancer-Treatment-Recommendations>
 49. U. S. Food and Drug Administration. FDA limits the use of Tecentriq and Keytruda for some urothelial cancer patients. 2018.
 50. Grande E, Galsky M, Arranz Arija J, De Santis M, Davis I, De Giorgi U, et al. LBA14 PR IMvigor130: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo 1 PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* [Internet] 2019;30(Supplement_5).
 51. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, Frassinetti L, Sava T, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009;115(12):2652-9.
 52. Bellmunt J, Rodriguez-Vida A. Treatment of Metastatic Urothelial Cancer in 2018. *JAMA Oncol* [Internet] 2019;5(6):904.

Tratamiento médico de segunda línea del cáncer urotelial

N. VIDAL CASSINELLO, J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Hasta 2016, las opciones de tratamiento para los pacientes con carcinoma urotelial que progresaban durante o después del tratamiento de primera línea eran limitadas. Vinflunina ha sido el único medicamento aprobado en Europa en esta indicación, con eficacia limitada, quedando como alternativas la inclusión en ensayo clínico o el tratamiento quimioterápico fuera de indicación con eficacia limitada y alta toxicidad. En los últimos años se han aprobado 3 fármacos inmunoterápicos en Europa (pembrolizumab, atezolizumab y nivolumab) y 5 en EE. UU. (pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab), logrando mejoras en términos de supervivencia global (SG), tasa de respuestas (TR) y en perfil de tolerabilidad. Recientemente, la FDA también ha aprobado el primer fármaco anti-diana para pacientes con alteraciones en FGFR 2/3, erdafitinib, con una TR de 40% una SG de 13,8 meses, y nuevos anticuerpos conjugados como el enfortumab-vedotin están a punto de ello (gracias a sus resultados en un estudio fase II con TR de 44%, 12% respuestas completas y SG de 11,7 meses). Hay otros tratamientos anti-FGFR y anticuerpos conjugados con resultados prometedores en estudios preliminares, pero que se deben confirmar en estudios más avanzados para su aprobación. Por todo ello, el panorama del carcinoma urotelial está cambiando rápidamente, pronto tendremos numerosas opciones y el reto será seleccionar la mejor secuencia de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Urotelioma. Inmunoterapia. Enfortumab-vedotin. Erdafitinib.

INTRODUCCIÓN

En las últimas 3 décadas el tratamiento estándar para el carcinoma urotelial metastásico ha sido la quimioterapia basada en cisplatino empleando regímenes como metotrexato-vinblastina-adriamicina-cisplatino (MVAC) o, más

ABSTRACT

Until 2016, the treatment options for patients with urothelial carcinoma who had progressed to first line treatment were limited. Vinflunine has been the only approved treatment in Europe for this indication, with modest efficacy. The only alternatives in these patients were clinical trials or other chemotherapies without indication and with high toxicity. The last couple of years 3 immune-checkpoint inhibitors have been approved in Europe (pembrolizumab, atezolizumab and nivolumab) and 5 in USA (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab and avelumab), improving de overall survival (OS) from 7 to about 10 months, with a higher response rate (ORR) and better tolerance. Recently, the FDA has approved the first treatment anti-FGFR in patients with mutations/fusions in FGFR2/3, with an ORR of 40% and an OS of 13,8 months. Antibody conjugates like enfortumab-vedotin are very close to approval by the FDA due to the results of the phase 2 trial (ORR of 44%, 12% of complete responses, and an OS of 11,7 months). There are other anti-FGFR y antibody conjugates in development, with promising results that need to be further confirmed in order to be approved. As a result of this, the landscape of urothelial cancer is rapidly evolving, and soon we will have several treatment options and the challenge will be to select the sequence of treatment.

KEY WORDS: Urothelial carcinoma. Immunotherapy. Enfortumab-vedotin. Erdafitinib.

recientemente, la combinación de gemcitabina-cisplatino (GC). Estos esquemas logran unas tasas de respuesta que oscilan entre un 40-60% obteniendo unas supervivencias medianas de 15-17 meses (1,2). Sin embargo, la realidad es que alrededor de un 30-50% de los pacientes con estos tumores no están en condiciones de recibir cisplatino (3).

Por otra parte, tras la progresión a una primera línea de tratamiento sistémico no ha existido un esquema, universalmente aceptado, que haya demostrado un impacto real en supervivencia. El uso de agentes únicos como paclitaxel, docetaxel o pemetrexed han sido utilizados en la práctica clínica si bien ninguno de ellos ha demostrado en ensayos clínicos randomizados un beneficio en supervivencia, clínica y estadísticamente significativo (4). La vinflunina es el único fármaco que se testó de forma reglada en este grupo de pacientes en un ensayo fase III frente a placebo, siendo el estudio negativo en la población por intención de tratar, logrando una supervivencia entorno a los 7 meses para el brazo de quimioterapia y resultando solo estadísticamente significativo al analizar la población por protocolo. Estos resultados, sin embargo, dieron lugar a su aprobación por la EMA, y en algunos países su uso ha sido común desde su incorporación al arsenal terapéutico (5).

QUIMIOTERAPIA

VINFLUNINA

La vinflunina es un agente antimicrotúbulo, con menor avidez por la tubulina, por lo que produce una menor neurotoxicidad que otros alcaloides de la vinca. El estudio fase III que dio lugar a su aprobación en Europa fue el estudio de Bellmunt y cols., en el cual 370 pacientes fueron randomizados a razón de 2:1 a vinflunina o tratamiento de soporte (ya que no había tratamiento estándar de segunda línea). El objetivo primario fue la supervivencia global (SG), esperándose una ganancia de 2 meses en el brazo experimental. El estudio fue negativo en su análisis primario por intención de tratamiento, con una mediana de SG en el brazo de vinflunina de 6,9 meses frente a 4,6 meses en el brazo control, con una HR de 0,88 (IC 95% 0,69-1,12) no estadísticamente significativa ($p=0,287$). No obstante, al realizar un análisis *per* protocolo (excluyendo pacientes que habían sido mal incluidos en el estudio), sí se encontró una diferencia estadística y clínicamente significativa de 6,9 frente a 4,3 meses con una HR de 0,78 (IC95% 0,61-0,99) con una p de 0,04. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3 meses en la rama de vinflunina frente a 1,5 meses en la rama control con una HR de 0,68 (IC95% 0,54-0,86) y una p 0,001. La tasa de respuestas (TR) fue de 8,6% frente a 0%, con una tasa de control de la enfermedad del 41% y del 25% respectivamente. En cuanto a la tolerancia, los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes con vinflunina fueron la astenia (19%), el estreñimiento (16%), la anemia (47%) y la neutropenia (50%) (1). Con estos resultados la vinflunina fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino, sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) no consideró que estos datos justificaran la aprobación del fármaco.

En este mismo estudio se realizó un análisis de posibles factores pronósticos en pacientes con carcinoma urotelial en segunda línea. Los factores con mayor valor pronóstico fueron la anemia, la presencia de metástasis hepáticas y el ECOG ≥ 1 . Así, la supervivencia global en el estudio de vinflunina oscilaba desde 14,2 meses en pacientes sin ningún factor de riesgo, a 1,7 meses en pacientes con los tres factores (6).

TAXANOS

Hasta la llegada de la inmunoterapia, los taxanos han sido el único tratamiento disponible en EE. UU. para el tratamiento del carcinoma urotelial tras fracaso a platino. Esto se ha basado en ensayos clínicos fase II con modesto beneficio (TR en torno al 10%), pero con buena tolerancia y ausencia de nefrotoxicidad (7).

En estos estudios, docetaxel presentaba una TR entre 6 y 13% (8,9). El paclitaxel en monoterapia una TR de 5-10%, con un 54% de eventos adversos hematológicos grado 3-4 (10-12). Nab-paclitaxel demostró una TR de 27,7% (con una respuesta completa) en un estudio fase II con 48 pacientes (13).

INMUNOTERAPIA

Ante la falta de alternativas eficaces en esta fase del tratamiento, la inmunoterapia se ha abierto lugar en el tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial. La FDA ha aprobado 5 agentes inmunoterápicos para esta indicación (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab y avelumab) (14) (Tabla I).

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-PD1 que ha sido aprobado para el tratamiento del carcinoma urotelial tras fracaso a platino de la mano del estudio KEYNOTE-045. Se trata de un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado, que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab con la quimioterapia de elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los objetivos co-primarios fueron la SG y la SLP en la población por intención de tratar (ITT) y en la población con PD-L1 $\geq 10\%$. Un total de 542 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (270 pacientes) o la quimioterapia de elección del investigador (272 pacientes). Finalmente recibieron tratamiento 266 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 255 en el de quimioterapia.

TABLA I

	<i>Pembrolizumab</i> (16)	<i>Atezolizumab</i> (21,22)	<i>Nivolumab</i> (25)	<i>Avelumab</i> (29)	<i>Durvalumab</i> (32)
Estudio fase	Fase III randomizado (vs. quimioterapia)	Fase II de un brazo (21) Fase III randomizado (22) (vs. quimioterapia)	Fase II de un brazo	Fase Ib	Fase I/II
Número de pacientes	270 (total 542)	310 (21) 467 (total 931) (22)	265	249	191
Dosis	200 mg c/3 sem	1200 mg c/3 sem	3 mg/kg c/3 sem	10 mg/kg c /2 sem	10 mg/kg c /2 sem
TR	21,1%	16%; IC2/3 28% (21) 13,4%; IC2/3 23% (22)	19,6%	16,1%	17,8%
DR	72% continúan (mediana de seguimiento de 14,1 meses)	84% continúan (mediana de seguimiento de 11,7 meses) (21) 21,7 meses (22)	77% continúan (mediana de seguimiento de 7 meses)	64% continuaban al momento del análisis	No alcanzado al momento del análisis
Mediana SG	10,3 vs. 7,4 meses (significativo)	7,9 meses; IC2/3 11,4 meses (21) IC2/3 11,1 vs. 10,6 meses (no significativo) (22)	8,7 meses	7,7 meses	18,2 meses
Mediana SLP	2,1 meses	2,1 meses (21,22)	2 meses	1,5 meses	1,5 meses
AE grado 3-4	13,5% (15% grado 3-5)	16% (21) 20% (22)	18%	10,8% grado 3-5	6,8%

Dentro del grupo de quimioterapia 84 pacientes recibieron docetaxel, 84 recibieron paclitaxel y 87 recibieron vinflunina. El estudio fue positivo para SG en la ITT con una mediana de 10,3 meses en el brazo de pembrolizumab frente a 7,4 meses en el brazo de quimioterapia, con una HR de 0,73 (IC95% 0,59-0,91, $p = 0,002$) y en la población con PD-L1 $\geq 10\%$ con HR 0,57 (IC95% 0,37-0,88, $p = 0,005$). No obstante, el beneficio en SG fue independiente del PD-L1, objetivándose también beneficio en el subgrupo de pacientes que no expresaban PD-L1. Sin embargo, no se objetivó beneficio en la SLP en la ITT, con HR de 0,89 (IC95% 0,81-1,19, $p = 0,42$), ni en la población con PD-L1 $\geq 10\%$, con HR 0,89 (IC95% 0,61-1,28, $p = 0,24$) (15).

Con respecto a tasa de respuestas, se objetivó una TR de 21,1% en el brazo de pembrolizumab, frente a 11,4% en el brazo de quimioterapia. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses en ambos grupos. La mediana de duración de la respuesta (DR) no se había alcanzado en el grupo de pembrolizumab (rango 1,6+ a 15,6+ meses) frente a 4,3 meses (rango 1,4+ a 15,4+) obtenidos en el grupo de quimioterapia (los signos positivos indican una respuesta en curso en el momento de análisis de los datos). Además, la tolerancia fue mejor en el brazo de pembrolizumab, con un 60,9% de eventos adversos (15% grado 3-4) frente a 90,2% con quimioterapia (49,4% grado 3-4) (15). El Dr. De Wit (presentó los resultados de

calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio. Para evaluar la calidad de vida se emplearon los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EuroQol EQ-5D, siendo los resultados basales muy similares entre los brazos de pembrolizumab y de quimioterapia pero observándose una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con pembrolizumab a las 3 semanas de tratamiento que se mantuvo hasta la semana 27 (16).

Estos datos demuestran un aumento en SG (a pesar de no haber demostrado un aumento en la SLP), con una mayor tasa de respuestas y un mejor perfil de tolerabilidad, lo cual ha dado lugar a la aprobación tanto por la FDA (17) como por la EMA (18), convirtiéndose así en el nuevo estándar de tratamiento.

ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. El desarrollo clínico de atezolizumab se inicia con el estudio PCD4989g (NCT01375842), un ensayo fase I, multicohorte, abierto, en el que se evaluaron la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de atezolizumab en múltiples tipos tumorales. En dicho ensayo no se apreciaron toxicidades limitantes de dosis (TLD) cuando atezolizumab se administró a dosis crecientes entre 0,01 mg/kg y 20 mg/kg. Una dosis plana

de atezolizumab 1200 mg administrada cada 3 semanas fue seleccionada para ulterior desarrollo clínico. Esta dosis corresponde aproximadamente a 17 mg/kg en un paciente tipo de 70 kg. Dentro de este estudio, en la cohorte correspondiente a carcinomas uroteliales, 95 pacientes con enfermedad avanzada, previamente tratados (algunos con múltiples líneas de tratamiento), alcanzaron tasas de respuesta que inicialmente se reportaron de hasta el 50% (respuestas no confirmadas) en poblaciones con alta expresión de PD-L1 en células inmunes. En ulteriores actualizaciones de este estudio, las TR confirmadas en la población por intención de tratamiento fueron del 26%, con un 9% de respuestas completas y una mediana de duración de las respuestas de 22,1 meses. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 10,1 meses con una tasa de supervivencia en el primer año del 45% (19).

Posteriormente, el estudio IMvigor 211 fue un ensayo fase II no aleatorio, multicéntrico, de un solo brazo y de dos cohortes para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes con carcinomas uroteliales localmente avanzados o metastásicos en dos contextos bien diferenciados: pacientes en primera línea que eran *unfit* para cisplatino, y la segunda con pacientes que habían progresado a un tratamiento con cisplatino.

Un total de 310 pacientes de la cohorte 2 recibieron atezolizumab 1.200 mg i.v. cada 3 semanas hasta toxicidad o pérdida de beneficio clínico. Los resultados actualizados después de una mediana de seguimiento de 21 meses mostraron una TR en la población general, con independencia de los niveles de expresión de PD-L1, del 16% (9% en la población sin expresión de PD-L1, el 19% en la población PD-L1 positiva de cualquier grado y el 28% en el subgrupo con expresión elevada de PD-L1). Con una mediana de seguimiento de 11,7 meses, la mediana de DR aún no se había alcanzado y 38 de 45 pacientes que habían respondido (84%) mantenían la respuesta. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango 1,6-8,3 meses) y se observaron respuestas completas en el 6% (2% en el subgrupo de pacientes sin expresión de PD-L1 en el tumor). También se exploró la SG como objetivo secundario, que fue superior en los pacientes con IC 2/3 con 11,4 meses frente a 7,9 meses en la población ITT. Además, el atezolizumab demostró una buena tolerancia, con un 16% de eventos adversos grado 3-4, de los cuales solo 5% eran inmunomediados. Estos resultados llevaron al desarrollo del estudio fase III y explican su diseño (20).

El IMvigor 211 es un estudio fase III con 931 pacientes con carcinoma urotelial que hayan progresado a platino, en el cual se comparó atezolizumab con quimioterapia a elección del investigador (vinflunina, paclitaxel o docetaxel). Ante los resultados previamente mencionados del estudio fase II, en el cual parecía haber mayor beneficio en pacientes con PD-L1 positivo, se realizó un análisis jerárquico de los objetivos. El objetivo primario era la SG en la población IC2/3, si este era positivo se

procedería a analizar la SG en la población con PD-L1 en las células inmunes infiltrantes $\geq 1\%$ (IC1/2/3) y si era positivo, por último, se analizaría en la población ITT. El análisis de la SG en la población IC 2/3 no mostró diferencias respecto al brazo de quimioterapia, con una HR 0,87 (IC95% 0,63-1,21, $p=0,41$), por lo que el resto de análisis son meramente exploratorios y no pueden usarse para sacar conclusiones (21).

Los pacientes se asignaron en una proporción 1:1 a recibir atezolizumab o quimioterapia usando una randomización por bloques. Tanto los pacientes como los investigadores y el *sponsor* estaban ciegos al estado de PD-L1 de las muestras de los pacientes. Antes de proceder a la randomización los investigadores seleccionaron un régimen de quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel) que el paciente no podía haber recibido previamente. Los pacientes incluidos fueron estratificados en base a: a) la expresión de PD-L1 (IC 0/1 vs. IC2/3); b) el tipo de quimioterapia (vinflunina vs. taxanos); c) metástasis hepáticas (sí vs. no); y d) número de factores pronósticos (definidos como: tiempo desde el último régimen de quimioterapia < 3 meses, ECOG PS > 1 y hemoglobina < 10 g/dl) (21).

El análisis de eficacia se realizó primero en la población IC/2/3. La mediana de SG en este grupo fue de 11,1 meses (IC 95% 8,6-15,5) para atezolizumab vs. 10,6 meses (95% CI, 8,4-12,2) para el brazo de quimioterapia con un HR estratificado, 0,87; 95% CI, 0,63-1,21; $p=0,41$. Dados estos resultados negativos estadísticamente en el primer escalón y dado el diseño jerárquico estratificado, los análisis posteriores de otros objetivos se deben considerar exploratorios. Los análisis llevados a cabo en los otros subgrupos de pacientes mostraron diferencias numéricamente significativas si bien hay que entender la naturaleza exploratoria de estos análisis. Así en los pacientes PD-L1 positivos incluyendo todas las intensidades (IC 1/2/3) la SG fue de 8,9 meses para atezolizumab vs. 8,2 meses con quimioterapia (HR: 0,87, IC95%: 0,71, 1,05; $p=0,14$). En la población por intención de tratamiento (ITT), de nuevo se observaron ciertas diferencias numéricas a favor del brazo experimental. La supervivencia fue de 8,6 meses vs. 8,0 (HR: 0,85, IC95%: 0,73, 0,99; $p=0,038$) respectivamente. Además, se realizó un análisis exploratorio de la SG según el tipo de quimioterapia que recibían los pacientes y se objetivó que había una mejoría en la SG con atezolizumab frente a taxanos (HR 0,73, IC95% 0,58-0,92), pero no frente a vinflunina (HR 0,97, IC95% 0,78-1,19), que tuvo una mediana de SG mayor a la esperada (9,2 meses frente a 6,9 meses en el estudio fase III que dio lugar a su aprobación) (21).

No se objetivaron diferencias de atezolizumab frente a quimioterapia en cuanto a la SLP (2,4 frente a 4 meses respectivamente en la población IC2/3 y 2,1 frente a 4 meses en la población ITT) ni a la TR (23 vs. 21,6% en IC2/3 y 13,4% en ambos brazos en ITT), independien-

temente de la expresión de PD-L1. Sin embargo, sí que se objetivó una mayor duración de la respuesta en los pacientes respondedores a atezolizumab con respecto a los respondedores a quimioterapia (21,7 vs. 7,4 meses). Además, se confirmó un mejor perfil de tolerancia, con un 75% de AE de cualquier grado relacionados con el tratamiento experimental vs. 88% con quimioterapia. Además, atezolizumab se asoció con un menor porcentaje de AE grado 3/4 (en la población ITT 20% vs. 42%; en IC2/3 22,8% vs. 34,8%) y un 3% de interrupciones definitivas por toxicidad con atezolizumab frente al 14% con quimioterapia (21).

A pesar de que el objetivo primario jerárquico de supervivencia global no se cumpliera, teniendo en cuenta que parece haber beneficio en SG en la población ITT, que las respuestas son duraderas y el buen perfil de toxicidad, la EMA (22) y la FDA (23) decidieron aprobar este fármaco para el tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial.

NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-PD1. En el caso de nivolumab, solo disponemos de un ensayo fase II no comparativo (CheckMate 215). Se incluyeron 270 pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino con la tasa de respuestas (TR) como objetivo primario. La TR fue de 19,6% con un 2% de respuestas completas (CR), llegando al 28,4% en pacientes con PD-L1 \geq 5%, con un 77% de respuestas mantenidas al momento del análisis. La SG fue de 8,74 meses en la población por ITT, siendo algo superior en los pacientes con PD-L1 \geq 1% (11,3 meses) e inferior en los pacientes que no expresaban PD-L1 (5,9 meses). El perfil de tolerancia también fue favorable, con una tasa de eventos adversos grado 3-4 del 18% (24). Este estudio ha dado lugar a la aprobación por la FDA (25) y la EMA (26).

AVELUMAB

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma urotelial en progresión a platino (27) basado en el ensayo clínico fase Ib (JAVELIN) de 249 pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino o ineligibles a cisplatino en primera línea. El objetivo primario del estudio era la tasa de respuestas objetivas (TR). Se reportó una TR de 17%, con un 6% de respuestas completas, independiente de la expresión de PD-L1. Los eventos secundarios más frecuentes fueron la reacción infusional (29%) y la fatiga (13%), con solo un 8% de eventos grado 3-4 (el más frecuente la fatiga en un 2%) (28).

DURVALUMAB

Durvalumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. También ha sido aprobado por la FDA para el carcinoma urotelial en progresión a platino (29) en base a los resultados del análisis intermedio del estudio fase I/II de 61 pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino o ineligibles a cisplatino en primera línea. El objetivo primario era la seguridad. Un 63,4% de pacientes sufrió eventos adversos de cualquier grado, siendo los más frecuentes: fatiga (13,1%), diarrea (9,8%) e hiporexia (8,2%). Solo hubo un 4,9% de eventos grado 3 y ningún evento grado 4-5. Uno de los objetivos secundarios era la tasa de respuestas, reportándose una TR de 31%, siendo de 46,4% en los pacientes PD-L1 alto (\geq 25% en células inmunes (IC) o tumorales (TC)) y 0% en los PD-L1 bajo o negativo. En cuanto a la tasa de control de enfermedad a las 12 semanas (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue del 57,1% en los pacientes PD-L1 alto en IC o TC y del 28,6% en los pacientes PD-L1 bajo o negativo (30).

En un análisis posterior del mismo estudio, tras haberse incluido 191 pacientes, se objetivó una TR de 17,8% (3,7% de respuestas completas), siendo de 27,6% en los pacientes con PD-L1 alto (4,1% de respuestas completas), pero en esta ocasión la TR en pacientes con PD-L1 bajo o negativo fue de 5,1% (2,5% de respuestas completas). Los eventos adversos reportados fueron muy similares a los previamente descritos, con un 6,8% de eventos adversos grado 3-4 (31). Estos resultados llevaron a la aprobación acelerada por la FDA de durvalumab para pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino, independientemente del PD-L1 (29).

NUEVOS FÁRMACOS

ERDAFITINIB

Erdafitinib es el primer fármaco dirigido contra una diana que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma urotelial. Es un potente inhibidor tirosin-kinasa del FGFR1-4, que se encuentra alterado en un 20% de los pacientes con carcinoma urotelial y contribuye a la carcinogénesis (32).

El estudio que dio lugar a su aprobación por la FDA fue un estudio fase II de un solo brazo, en el que se incluyeron 99 pacientes con carcinoma urotelial con alteraciones en los genes FGRF 2 o 3, en progresión a platino o en primera línea en pacientes *unfit* a cisplatino. De la población analizada, el 43% habían recibido al menos dos líneas de tratamiento y el 79% tenían metástasis viscerales. El objetivo primario era la tasa objetiva de respuestas (TR). La TR fue del 40% (3% respuestas completas), que ascendía al 59% en la población que había recibido inmunoterapia previa. La SG fue de 13,8 meses.

En cuanto a la tolerancia, hubo un 46% de eventos adversos grado 3-4, siendo los más frecuentes mucositis e hiponatremia, y llevando a suspender el tratamiento en un 13% de los pacientes sin reportarse ninguna muerte tóxica (32). Ante una tasa de respuestas del 43%, con una SG de 13,8 meses en una población muy pretratada, erdafitinib ha sido el primer fármaco anti-diana aprobado por la FDA para el carcinoma urotelial en segunda línea (33). Se está llevando a cabo un estudio fase III en pacientes con carcinoma urotelial con mutaciones en FGFR en segunda o tercera línea frente a vinflunina, docetaxel o pembrolizumab (34).

OTROS INHIBIDORES DE FGFR

Se están desarrollando otros fármacos paninhibidores orales del FGFR. *Rogaratinib* es un paninhibidor de la kinasa FGFR oral que ha demostrado eficacia en estudio fase I con 99 pacientes (51 evaluables para respuesta) con carcinoma urotelial con alta expresión de mRNA de FGFR 1-3 en tejido (FGFR positivos). La TR fue del 24% y la tasa de control de enfermedad del 73% (35). Al analizar la TR en los pacientes sin mutaciones en PI3K-CA o RAS, esta ascendía al 30,6%, no existiendo ningún paciente con respuesta parcial con mutación en PI3KCA o RAS (35). Por ello se ha realizado un estudio fase II/III (FORT-1) en pacientes FGFR positivos con carcinoma urotelial en progresión a platino frente a quimioterapia a elección del investigador (vinflunina, docetaxel o taxol), pendiente de resultados (36).

BGJ398 es otro pan-inhibidor de FGFR ha demostrado beneficio en una cohorte expandida de un fase I en pacientes con carcinoma urotelial, en este caso únicamente con mutación en FGFR3. Se incluyeron 67 pacientes objetivándose una TR del 25,4%, con un 64,2% de control de la enfermedad (37).

Pemigatinib (INCB054828), al igual que los anteriores, es un pan-inhibidor oral de FGFR que ha demostrado eficacia en un estudio fase II (FIGHT-201) en pacientes con carcinoma urotelial que han progresado al menos a un tratamiento previo o que son inelegibles a platino y tienen mutaciones o fusiones en FGFR3 en la cohorte A (64 pacientes) o en otros FGFR en la cohorte B (36 pacientes). El objetivo primario era la TR en la cohorte A, que fue de un 25% (incluyendo las respuestas no confirmadas), mientras que en la corte B únicamente hubo 1 respuesta parcial no confirmada (38).

Sin embargo, *dovitinib* (que es un inhibidor de FGFR, VEGFR, PDGFR β , CS-1R, CKIT, RET, TrkA y FLT3) no demostró eficacia en un estudio fase II de 44 pacientes con carcinoma urotelial que hubiesen progresado a 1-3 líneas previas, clasificados como FGFR mutados (12 pacientes), FGFR *wild-type* (31 pacientes) o desconocido (1 paciente). Se terminó en la primera fase al no objetivarse beneficio en ninguno de los subgrupos, con

una TR de 0% en el subgrupo FGFR mutado y de 3,2% en FGFR *wild-type* (39).

Ante estos resultados, se está continuando el desarrollo de los inhibidores de FGFR, y además se están explorando combinaciones. Un ejemplo es el estudio FIERCE-22, un estudio fase II que combina *vofatamab* (un paninhibidor de FGFR) con pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino (independientemente del estatus de FGFR y del PD-L1). Se objetivó una TR del 30% con un 65% de pacientes aún en respuesta con 4 meses de seguimiento. El perfil de seguridad fue concurrente con los datos previos, con más de un 20% de eventos adversos, siendo los más frecuentes náuseas, anemia, diarrea y fatiga (40).

ENFORTUMAB-VEDOTIN

Enfortumab-vedotin es un anticuerpo conjugado anti-nectina 4 unido al agente antimicrotúbulo monometil auristina E (MMAE) (Fig. 1). La nectina-4 es una proteína transmembrana involucrada en la carcinogénesis, altamente expresada en varios tumores sólidos (incluido el carcinoma urotelial) y con baja expresión en las células normales. El enfortumab-vedotin se une a las células que expresan nectina-4 con alta afinidad, lo cual lleva a la internalización del MMAE, lo cual produce la apoptosis celular (41).

El EV-201 es un estudio fase II de una rama con dos cohortes, diseñado con el objetivo de establecer la eficacia y seguridad del enfortumab-vedotin. La cohorte 1 incluyó a 128 pacientes previamente tratados con quimioterapia basadas en platinos y un anti-PD1/anti-PDL1, de la cual vamos a presentar los datos a continuación. La cohorte 2 incluye pacientes que hayan recibido únicamente un anti-PD1/anti-PDL1 y actualmente continúa con el reclutamiento (41).

Los pacientes incluidos en la cohorte 1 eran pacientes muy pretratados (50% habían recibido ≥ 3 líneas),

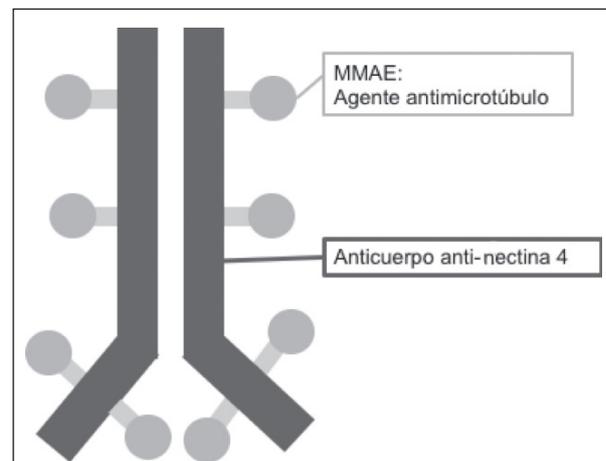


Fig. 1. Enfortumab-vedotin.

el 81% tenían uno o más factores de mal pronóstico de Bellmunt (anemia, metástasis hepática o ECOG ≥ 1), el 40% tenían metástasis hepáticas y el 80% no habían respondido al tratamiento anti-PD1/anti-PDL1. En estos pacientes se objetivó una TR del 44% con un 12% de respuestas completas (el 44% seguirán en respuesta al momento del análisis). La mediana de tiempo a respuesta fue corta (1,84 meses) y la duración de respuesta fue de 7,6 meses (Fig. 2). Además, la tasa de respuestas se mantuvo en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo pacientes con factores de mal pronóstico, metástasis hepáticas y ausencia de respuesta al tratamiento anti-PD1/anti-PDL1. La SLP y SG estimadas eran de 5,8 y 11,7 meses respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron la astenia en un 50% (grado 3-4 en un 6%), alopecia en un 49%, anorexia en un 44% (1% grado 3-4), disgeusia en un 40% y neuropatía periférica en un 40% (2% grado 3-4), con un 4% de fiebres neutropénicas (41).

Los resultados de este estudio, con una tasa de respuestas del 44% y un 12% de respuestas completas en pacientes pretratados y con factores de mal pronóstico, han llevado a la revisión acelerada de enfortumab-vedotin por la FDA en pacientes con carcinoma urotelial tras fracaso a quimioterapia basada en platino y tratamiento anti-PD1/anti-PDL1 (42). Se está llevando a cabo el estudio fase III frente a quimioterapia a elección del investigador (vinflunina, docetaxel o paclitaxel) (43).

Además, en ESMO 2019 se presentaron los resultados de enfortumab-vedotin en combinación con pembrolizumab en el estudio EV-103, un estudio fase I en primera línea en pacientes *unfit* a cisplatino con resultados prometedores (TR 71%, RC 13%) (44).

OTROS ANTICUERPOS CONJUGADOS

Ante los buenos resultados obtenidos, se están desarrollando otros anticuerpos conjugados (Tabla II). *RC48-ADC* es un anticuerpo anti-Her2 unido al agente antimicrotúbulo monometil auristina E (MMAE).

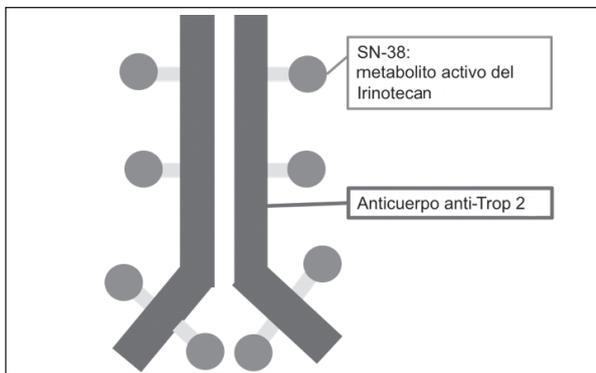


Fig. 2. Waterfall plot de las respuestas a enfortumab-vedotin (34).

Ha demostrado beneficio en un estudio fase II de un solo brazo con 43 pacientes con carcinoma urotelial Her2 positivo. El objetivo primario era la TR, que fue de 60,5%, con un 90,7% de control de enfermedad. En cuanto al perfil de seguridad, los eventos secundarios en su mayoría fueron grado 1-2 y los más frecuentes fueron leucopenia (51,2%), hipoestesia (41,9%), alopecia (41,9%), neutropenia (37,2%), fatiga (34,9%) e incremento de ALT y AST (32,6%) (45).

Sacituzumab-govitecan es un anticuerpo conjugado, en este caso es un anticuerpo anti-Trop 2 unido al SN-38, un metabolito activo del irinotecán, que inhibe la topoisomerasa I de forma más potente (Fig. 3). Trop-2 es una proteína de membrana altamente expresada en células de carcinoma urotelial. En la cohorte 1 del estudio fase I TROPHY-U-01 se incluyeron 100 pacientes que hubieran progresado a quimioterapia basada en platinos y a un anti-PD1/anti-PDL1. En este estudio el 33% de pacientes había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento y el 25% tenían metástasis hepáticas. El objetivo primario era la tasa de respuestas, que fue de un 29%, con un 6% de respuestas completas. Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia (grado 3-4 en un 55%), anemia (grado 3-4 en un 17%), neutropenia febril (11%), diarrea en un 57% (grado 3-4 en un 6%) y astenia en un 54% (grado 3-4 en un 6%) (46). Aunque el fármaco es prometedor, la FDA y la EMA necesitan más datos para aprobar este fármaco, por lo que se está llevando a cabo un estudio fase II.

Tisotumab-vedotin es un anticuerpo anti-factor tisular unido a MMAE. El estudio InnovaTV-201 es un fase I-II de escalada y expansión de dosis. Se incluyeron en total 17 pacientes con carcinoma urotelial (2 en la fase de escalada de dosis y 15 en la fase de expansión de dosis). La TR en los pacientes con carcinoma urotelial fue del 26,7%. En cuanto a la seguridad, un 44% de pacientes tuvieron eventos adversos grado 1-2 y un 59% tuvieron eventos adversos grado 3-4, siendo los más frecuentes la epistaxis (69%), la fatiga (56%), las náuseas (52%), la alopecia (44%) y la conjuntivitis (43%) (47). Estamos pendientes de que realice un estudio dirigido a pacientes con carcinoma urotelial para confirmar dichos resultados.

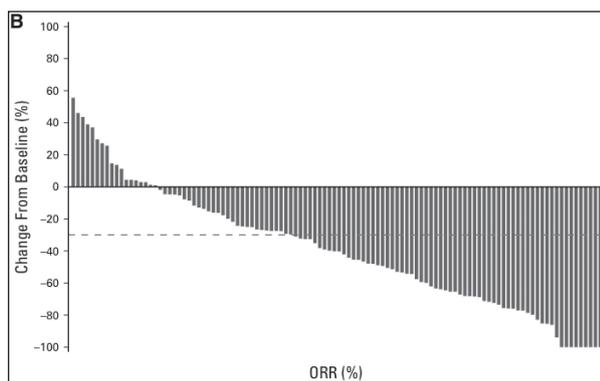
ASG-15ME es un anticuerpo anti-SLITRK6 (una molécula de adhesión celular altamente expresada en varios tumores) unido a MMAE. En un estudio fase I con 43 pacientes con carcinoma urotelial no seleccionados por expresión de SLITRK6 ha demostrado una TR del 30%. El evento adverso más frecuente fue la fatiga (56%), con un 35% de eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento (48).

CONCLUSIONES

En poco tiempo, el panorama de la segunda línea del carcinoma urotelial ha cambiado, aumentando considerablemente el número de opciones. La inmunoterapia se ha

TABLA II

	<i>Enfortumab Vedotin (42)</i>	<i>RC-48 (46)</i>	<i>Sacituzumab Govitecan (47)</i>	<i>Tisotumab Vedotin (48)</i>	<i>ASG-15ME (49)</i>
Ac anti/ quimioterapia	Nectina-4 MMAE	Her-2 MMAE	Trop-2 SN-38	Factor tisular MMAE	SLITRK6 MMAE
Fase	II	II	II	I	I
	Ca. urotelial posquimioterapia e inmunoterapia	Ca. urotelial en progresión a quimioterapia	Ca. urotelial posquimioterapia e inmunoterapia	Cohorte de expansión, multitumor	Ca. urotelial en progresión a quimioterapia
N	125	43	35	15	42
TR-RC	44% (12%)	53%	29% (6%)	26,7%	37,5% (2%)
SLP	5,8 meses	6,9 meses	--	---	4 meses
SG	11,7 meses	59,6% a 12 meses	--	--	--
Eventos adversos	Neuropatía periférica <i>Rash</i> Hiperglicemia	Hipoestesia Neutropenia	Neutropenia Diarrea Fatiga	Diabetes Mucositis Fiebre neutropénica Epistaxis Conjuntivitis	Fatiga <i>Rash</i> Diarrea

Fig. 3. *Sacituzumab-govitecan (41)*.

asentado como primera opción tras fracaso a quimioterapia basada en platino (Tabla I). Además, están llegando nuevos fármacos para pacientes con mutaciones específicas (erdafitinib para pacientes con mutaciones en FGFR 1/3) y anticuerpos conjugados (como enfortumab), que permiten administrar quimioterapias potentes directamente a las células tumoral (Tabla II). Pronto tendremos varias opciones disponibles y el futuro estará en buscar biomarcadores que nos permitan elegir el mejor tratamiento para un paciente concreto (49,50).

CORRESPONDENCIA:
Natalia Vidal Cassinello
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: nata.vidal@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts 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(21):4602-8.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9.
- Ko Y-J, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-76.
- Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850-5.
- Oing C, Rink M, Oechsle K, et al. Second-line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma – Vinflunine and beyond: A comprehensive review of the current literature. *J Urol* 2016;195(2):254-63.
- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-7.
- Kim YS, Choi MK, Hong JY, et al. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment of urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;suppl. 31:abstr e15613.
- Joly F, Tchen N, Chevreau C, et al. Clinical benefit of second-line weekly paclitaxel in advanced urothelial carcinoma (AUC): A GETUG phase II study. *J Clin Oncol* 2004;suppl. 22:abstr 4619.
- Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75:606.

12. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937.
13. Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-76.
14. National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
16. De Wit R, Bajorin DF, Bellmunt J, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEY-NOTE-045. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4530. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4530
17. Keytruda Approval History [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/keytruda.html>
18. Summary of product characteristics. Annex I [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
19. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. Atezolizumab (MPD-L3280A) Monotherapy for Patients With Metastatic Urothelial Cancer Long-term Outcomes From a Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2018;4(4):537-44.
20. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single arm, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20.
21. Powles T, Duran I, Van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-57.
22. Summary of product characteristics [Internet] Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf
23. Tecentriq Approval History [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/tecentriq.html>
24. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
25. Highlights of prescribing information [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2018/125554s0581bl.pdf
26. Summary of product characteristics [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
27. Bavencio Approval History [Internet]. Consultado 24 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/bavencio.html>
28. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:51-64.
29. Durvalumab (Imfinzi). US Food and Drug Administration [Internet]. Consultado 24 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/durvalumab-imfinzi>
30. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119-25.
31. Powles R, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol* 2017;3(9):e172411.
32. Lloriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
33. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. US Food and Drug Administration [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>
34. A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. US National Library of Medicine [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390504>
35. Joerger M, Cassier PA, Penel N, et al. Rogaratinib in patients with advanced urothelial carcinomas prescreened for tumor FGFR mRNA expression and effects of mutations in the FGFR signaling pathway. *J Clin Oncol* 2018;36:Suppl 15:4513. abstract.
36. Study of Rogaratinib (BAY1163877) vs Chemotherapy in Patients With FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor)-Positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (FORT-1). US National Library of Medicine [Internet]. Consultado 27 de octubre 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03410693>
37. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. *Cancer Discov* 2018;8:812-21.
38. Necchi A, Pouessel D, Leibowitz-Amit R, et al. Interim results of fight-201, a phase II, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with meta-static or surgically unresectable urothelial carcinoma (UC) harboring fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor (FGFR) genetic alterations (GA). *Ann Oncol* 2018;29:Suppl. 8:900P. abstract.
39. Milowsky MI, Dittrich C, Durán I, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:3145-52.
40. Siefker-Radtke AO, Currie G, Abella E, et al. FIERCE-22: Clinical activity of vofatamab (V) a FGFR3 selective inhibitor in combination with pembrolizumab (P) in WT metastatic urothelial carcinoma, preliminary analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(15Suppl):4511. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4511
41. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592-600.
42. FDA Grants Priority Review to Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Cancer [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.targetedonc.com/news/fda-grants-priority-review-to-enfortumab-vedotin-for-advanced-urothelial-cancer>
43. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107>
44. Hoimes CJ, Rosenberg JE, Srinivas S, et al. EV-103: Initial results of Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_5):v356-v402.
45. Sheng X, Zhou A-P, Yao X, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:15_suppl:4509.
46. Tagawa ST, Balar A, Petrylak DP, et al. Initial Results From TROPHY-U-01: A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Cancer (mUC) After Failure of Platinum-Based Regimens or Immunotherapy. *Annals of Oncology* 2019;30(suppl_5):v851-v934.
47. De Bono JS, Concin N, Hong DS, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 383-93.
48. Petrylak DP, Heath EI, Sonpavde G, et al. Anti-tumor activity, safety and pharmacokinetics (PK) of AGS15E (ASG-15ME) in a phase I dose escalation trial in patients (Pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):4532.
49. Nadal R, Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2019;7:10-21.
50. Bukhari N, Al Shamsi HO, Azam F. Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. *ScientificWorldJournal*. 2018 Jun 6;2018:5682078.

Líneas de investigación en cáncer de vejiga

M. SOTELO¹, I. DURÁN^{1,2}

¹*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.*

²*Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander*

RESUMEN

A pesar de la reciente incorporación de algunos fármacos, el tratamiento de los tumores uroteliales avanzados representa aún una necesidad médica no cubierta. Las líneas de investigación en marcha son múltiples, pero podrían resumirse en tres áreas terapéuticas: la inmunoterapia, los tratamientos dirigidos a nuevas dianas y el empleo de anticuerpos conjugados con citotóxicos. En la primera, la investigación se centra en la identificación y validación de biomarcadores predictivos y en el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia primaria y secundaria. En relación con las nuevas dianas, las alteraciones del gen *FGFR* concentran gran parte del desarrollo terapéutico. Adicionalmente, los anticuerpos conjugados con citotóxicos y dirigidos contra elementos exclusivos o altamente específicos de las células uroteliales representan una alternativa que está siendo testada con éxito. Por último, las combinaciones de varias de estas estrategias han mostrado datos preliminares muy prometedores y podrían representar el tratamiento estándar en el futuro.

PALABRAS CLAVE: Vejiga. Investigación. Tratamiento. Inmunoterapia. *FGFR*.

INTRODUCCIÓN

Los tumores uroteliales son neoplasias con una elevada incidencia representando unos 550.000 nuevos casos y cerca de 200.000 muertes cada año globalmente (1). A pesar de su elevada tasa de respuesta a la quimioterapia (2), son neoplasias de mal pronóstico siendo la supervivencia a los 5 años en los estadios avanzados de no más de un 15% (3). Adicionalmente los datos de supervivencia global incluyendo todos los estadios no parecen

ABSTRACT

*Despite the recent incorporation of new compounds, treatment of advanced urothelial tumor still represents an unmet medical need. Research lines are multiple, but they could be summarized in three therapeutic areas: immunotherapy, new targeted therapies and the use of antibody drug conjugates. Regarding the first of them, the research focuses on the identification and validation of predictive biomarkers and a better knowledge of primary and secondary resistance mechanisms. The development of target therapies concentrates on alterations of the *FGFR* gene. Additionally, the alternative of antibody drug conjugates directed against exclusive or highly specific elements of urothelial cells is being tested successfully. Finally, combinations of several of these strategies have shown very promising preliminary results and could be the standard treatment in the near future.*

KEY WORDS: *Bladder. Research. Treatment. Immunotherapy. FGFR.*

haber experimentado ninguna mejora evolutiva en las últimas tres décadas. Podemos considerar por tanto que el tratamiento de esta neoplasia es una necesidad médica no cubierta y que una adecuada investigación es crucial para lograr avances en este campo (4).

Las líneas de investigación actuales se centran en la identificación y validación de biomarcadores que pueden seleccionar a aquellos pacientes que con mayor probabilidad puedan beneficiarse de tratamientos vigentes como la inmunoterapia. Existen además otras dianas ya descri-

tas como las alteraciones en el gen *FGFR* sobre las que hay en marcha terapias dirigidas con resultados prometedores y representan otra interesante línea de investigación (5). Asimismo, el concepto de conjugar citotóxicos con anticuerpos monoclonales contra elementos constitutivos de la célula tumoral ha sido testado con éxito (6). Más recientemente se han evaluado combinaciones de varias de estas estrategias con resultados que sugieren que la administración conjunta de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción pueda ser el tratamiento estándar de esta enfermedad en un futuro cercano (7).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia a través de su desarrollo en segundas líneas (8-10) y en primera en pacientes no candidatos a quimioterapia basada en platino (pacientes *unfit*) (11) ha demostrado ya su capacidad para mejorar la supervivencia alcanzada con esquemas de quimioterapia, disminuyendo en cambio los efectos adversos y mejorando la calidad de vida de estos pacientes bajo esquemas de carácter paliativo. Sin embargo, este beneficio afecta únicamente a un 15-20% de los pacientes siendo hasta ahora infructuosa la búsqueda de adecuados biomarcadores predictores de respuesta con la excepción, si cabe, de la expresión de PD-L1 en pacientes *unfit* en primera línea, donde parece seleccionar pacientes con mayor probabilidad de beneficio.

Las líneas actuales de investigación en este campo se centran en conocer los mecanismos de resistencia, bien secundaria, tras un tiempo de tratamiento con respuesta favorable, o bien aquella que aparece de forma constitutiva sin beneficio alguno (resistencia primaria).

Para entender estos procesos es necesario entender la biología de la respuesta inmune y el cáncer. Si bien las células tumorales expresan antígenos potencialmente identificables por nuestro sistema inmune, la inmunogenicidad de las células cancerígenas es habitualmente pobre. Existen diversas hipótesis para explicar esta respuesta anómala del sistema inmunológico, una podría ser que la mera presentación de los antígenos tumorales a los linfocitos resulte insuficiente para inducir una respuesta inmune adecuada. Recientemente, se ha establecido, que la interacción entre el receptor del linfocito T (*T cell receptor; TCR*) y el antígeno tumoral presentado a este por las células presentadoras de antígenos (*antigen presenting cells; APC*) es mucho más compleja precisando de señales adicionales tanto coestimuladoras (12) como coinhibitorias (13) que regulan estrechamente este proceso. La coestimulación estaría controlada fundamentalmente por la interacción entre algunos receptores en la superficie del linfocito como es CD28 con sus respectivos ligandos (CD-80; B7-1 y CD-86; B7-2) que se expresan en las APC (12). De forma opuesta a la interacción B7-CD28 existen vías de señalización coin-

hibidoras (13). En concreto un homólogo de CD28 que se denomina *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) y puede unirse a B7-1 y B7-2 con una afinidad superior a la de CD28. Este regulador negativo se activa habitualmente en respuesta a la unión de un antígeno al TCR y la presencia de una señal coestimuladora a través de CD28. Se trata por tanto de un fenómeno fisiológico para limitar el desarrollo de respuestas inmunológicas sostenidas y el desarrollo de reacciones autoinmunes (14,15). Esta regulación estrecha de la respuesta inmune es utilizada por los tumores que mediante la expresión de determinados ligandos y/o receptores modularían negativamente la acción del sistema inmune permitiéndoles su supervivencia. En modular farmacológicamente estos mecanismos, minimizando la acción de los reguladores negativos, se basan los denominados inhibidores de puntos de control o *checkpoint inhibitors* (CPI) que mediante el bloqueo de estos “frenos fisiológicos” buscan desencadenar la respuesta de los linfocitos T hacia los antígenos tumorales (16,17).

Otro elemento en esta cascada moduladora es el denominado *program death-1* (PD-1) (18), un receptor para la apoptosis del linfocito, cuyo ligando es PD-L1 (19), un homólogo a las moléculas de superficie B7 de la célula presentadora de antígenos. Cuando PD-L1 se une a CD28 o a OX-40 estimula la proliferación de los linfocitos y sin embargo al hacerlo a PD-1, inicia una muerte programada del propio linfocito. Los denominados anti-PD1 y anti-PD-L1 actúan bloqueando este regulador negativo y por tanto evitando la muerte del linfocito (17).

Entre los tumores que han demostrado respuesta a los CPI destacan aquellos relacionados con determinados carcinógenos y los defectos de reparación en el ADN que provocan, convirtiéndolos en tumores con una alta carga de mutaciones. Un claro ejemplo son los tumores de estirpe urotelial. Se han aprobado para ellos algunos inhibidores de PD-L1 como atezolizumab, avelumab, durvalumab e inhibidores de PD-1 como pembrolizumab, nivolumab o combinaciones de estos agentes con otras moléculas.

RESISTENCIAS AL TRATAMIENTO INMUNE: PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Los tratamientos basados en inhibidores de puntos de control no son una opción terapéutica para todos los pacientes ya que existen mecanismos de resistencia que todavía no conocemos con exactitud. Estos pueden deberse a la incapacidad de reconocimiento antigénico del linfocito por mecanismos dependientes de la célula tumoral, a la inducción de la muerte linfocitaria que evita su proliferación clonal y a la incapacidad para generar memoria inmunitaria y persistencia de respuesta. Visto desde otra perspectiva los mecanismos de resistencia podemos dividirlos en primarios o secundarios.

RESISTENCIA PRIMARIA

La resistencia primaria consiste en la ausencia de respuesta al tratamiento inmunoterápico y pudiera estar relacionada con una de las siguientes causas (21):

- Innatas, ligada a factores genéticos que condicionan resistencia los tratamientos (alteraciones en la angiogénesis, modelación tisular o quimiotaxia de células inmunes), que globalmente se conocen bajo el término IPRES (22).
- Del microambiente tumoral, constituido por las células neoplásicas y células inmunes en un contexto inflamatorio crónico; y de la propia célula tumoral.

El estudio de cada uno de estos mecanismos podría orientar distintas líneas de investigación.

CAUSAS INNATAS: FACTORES GENÉTICOS

El concepto IPRES (*innate anti-PD1 resistance signature*) engloba el resultado de la expresión de una serie de genes que se conocen como mecanismo de resistencia innata a anti-PD-1. Estos genes pueden relacionarse con la inmunosupresión, reparación o remodelación del estroma tisular, cicatrización, transición epitelio-mesénquima, adhesión celular, quimiotaxia de los linfocitos o neovascularización. Por ejemplo, VEGF favorecería la inmunosupresión aumentando la expresión de PD1 en el linfocito, por lo que su inhibición podría revertir este mecanismo de evasión y recuperar la eficacia del tratamiento. Actualmente se testa el papel de algunos antiangiogénicos como bevacizumab o ramucirumab, en combinación ambos con inmunoterapia en distintos trabajos (23), y el segundo ha sido testado en combinación con quimioterapia en el estudio fase III, RANGE, que no pudo confirmar un claro beneficio en supervivencia global (24). Hay en marcha otros estudios empleando inhibidores tirosina-quinasa (TKI) como cabozantinib (25) como posibles efectores frente a estas resistencias.

Microambiente tumoral

La resistencia al bloqueo de los puntos de control en el ambiente tumoral se establece mediante cuatro mecanismos que podrían suponer nuevas dianas o marcadores (26):

- Escasez de linfocitos infiltrantes tumorales o TIL y baja expresión de PD-L1, ambos factores por separado y su combinación permiten clasificar distintos tipos de ambiente tumoral con mayor posibilidad de respuesta a estas terapias, en función de su riqueza en estas dianas.
- Linfocitos T CD8+ disfuncionales, en los que la exposición continuada al antígeno tumoral agota su capacidad de identificación del mismo, con disminución de su eficacia y alteración en su fun-

cionalidad, aumentando la expresión de PD1 que condiciona una clona apoptótica de la célula inmune. También sobreexpresan TIM3, CTLA-4, LAG3 y BTLA, que de forma conjunta condicionarían la resistencia a los tratamientos. La búsqueda de nuevos tratamientos contra estas dianas de forma combinada con los antiPD1 disponibles podría suponer una nueva línea de trabajo.

- Ausencia de ligandos para las quimoquinas del linfocito T; la baja expresión de CXCL9 y CXCL11 disminuye la migración de linfocitos al tejido tumoral y por tanto las dianas para los fármacos inmunomoduladores.
- Otras células controladoras como los linfocitos T reguladores y las células supresoras mieloides, pueden a su vez modular negativamente la presencia y activación de linfocitos T y así disminuir la eficacia de los tratamientos dirigidos frente a PD1 y su ligando (27). Estas células son capaces de disminuir la respuesta inmune adaptativa pero también la innata disminuyendo la producción de citoquinas por los macrófagos. Esta acción se ve regulada mediante una enzima llamada *indole 2,3-dioxygenase* (IDO) (28).

Célula tumoral

La propia célula presenta una serie de características constitutivas que definen la respuesta inmune desarrollada y por tanto la susceptibilidad a estos tratamientos. Las dividiríamos en:

- Inmunogenicidad condicionada por los factores desencadenantes de la proliferación neoplásica, a través de exposición a factores de riesgo como la radiación ultravioleta en melanoma (29) o la exposición a tabaco en los carcinomas de pulmón (30) que desencadena mutaciones en el ADN que den lugar a proteínas identificables como antígenos. Se conoce incluso mayor número de mutaciones asociadas, distinto espectro de alteraciones y dianas alteradas diferentes, además de mutaciones puntuales se identifican variaciones estructurales y genes de fusión que todavía requieren estudios que aporten mayor conocimiento al respecto (31).
- Estas mutaciones son importantes por sí mismas, ya que la alteración inicial y su proliferación clonal favorecen su identificación por las células inmunes; no así las sucesivas alteraciones que desdiferencian a las células neoplásicas en el curso de la enfermedad, o mutaciones subclonales.
- La carga mutacional o *somatic mutations per Mb*, que parece que cuanto mayor, condiciona mejor respuesta (32) por aumentar las dianas de reconocimiento y acción de los tratamientos, si bien esto aún es controvertido en cáncer urotelial siendo los datos algo contradictorios.

- Expresión de PD-L1 no inducible. Estudiado en tumores con ALK y EGFR mutados.
- Activación de la ruta PI3K en ausencia de PTEN, desencadenando la ruta completa a través de AKT y mTOR sin un regulador que frene la invasión tumoral.
- Activación de otros mecanismos de resistencia, a través de WNT/ β -catenina (33).

RESISTENCIA SECUNDARIA

Se trata en este caso de pacientes que aunque responden inicialmente a terapias que actúan sobre los puntos de control terminan desarrollando resistencia a estos tratamientos.

Pérdida de neoantígenos

Los neoantígenos son el producto de las mutaciones tumorales y su expresión. Cuanto mayor es su número, se postula que más potenciales dianas encontrará el sistema inmune y mayor será la acción que ejerce frente a las células neoplásicas (35), de ahí la importancia de su identificación que incluso podría concebir estos productos como biomarcadores si su identificación resulta posible (36). La respuesta a los tratamientos puede hacer que las clonas iniciales que indujeron la respuesta inmune desaparezcan y que las subclonas no sean identificables o presenten mecanismos de resistencia adquirida a los tratamientos.

Mutación en quinasas JAK

En pacientes que desarrollan resistencia a tratamientos anti-PD1 se han encontrado mutaciones en JAK-1 y JAK-2 que impiden la activación de la cascada inmune a pesar de la presencia de linfocitos TIL e IFN-gamma (37). Incluso se postula que algunas de estas alteraciones podrían justificar mecanismos de resistencia primaria a dichas terapias (38).

Mutación en β -2-microglobulina

El mal funcionamiento de este elemento constitutivo del complejo mayor de histocompatibilidad impide la correcta presentación de antígenos al linfocito.

BIOMARCADORES

Tal y como venimos reflejando en este texto, son pocos los pacientes que se benefician de los tratamientos

con inhibidores de puntos de control, alrededor de un 15-20%, de los cuales un 30% perderán su sensibilidad a estos fármacos. Pese a los intentos de reconocimiento no han surgido todavía marcadores que los identifiquen. Se desconoce aún el rol de PD-L1 como predictor de respuesta a los tratamientos (39); además se trata de una técnica no exenta de dificultades en su determinación y en la que influye la manipulación de la propia muestra. La variabilidad de las técnicas que se refleja en los distintos estudios o en los propios pacientes de forma intrínseca o secundaria a los tratamientos recibidos podría influir en su expresión, lo que nos ubica en un escenario con múltiples posibles situaciones. Por estos motivos cualquier paciente debe ser considerado candidato a estos tratamientos independientemente de la expresión de PD-L1, ya que no existe consenso al respecto de su significado con la excepción de los pacientes que no han recibido quimioterapia y que se consideran “unfit” para cisplatino. En este grupo de pacientes la recomendación actual es usar inmunoterapia solo en aquellos que presentan una elevada expresión de PD-L1.

La carga mutacional tumoral o TMB parece correlacionarse con la respuesta (40), puesto que podría suponer una mayor presencia de neoantígenos; sin embargo los resultados de los distintos estudios (enfermedad localizada versus avanzada) no son coincidentes y aún existe cierta incertidumbre al respecto en tumores uroteliales.

En estudios de neoadyuvancia con CPI se han identificado factores como la presencia de linfocitos activados y algunos perfiles genéticos como predictores de respuesta: factores relacionados con el estroma como TGF-beta y la activación de fibroblastos se relacionaron con resistencia (41).

Algunas marcas genéticas relacionadas con interleucinas como IFN γ podrían ser predictores que en combinación a otros biomarcadores como PD-L1 tratasen de aclarar la sensibilidad predecible a los tratamientos. Por otro lado, si se conoce que el subtipo histológico podría condicionar la respuesta a tratamientos citotóxicos versus inmunoterápicos; es así como tumores de estirpe papilar luminal tipo I se caracterizan por alta expresión de alteraciones en FGFR3 lo que favorece la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, pero los convierte en “tumores fríos” para la inmunoterapia.

La microbiota es otro de los elementos en boga a la hora de buscar una mayor capacidad de inmunomodulación (42). Se cree que determinados microorganismos podrían generar un ambiente más antigénico donde los linfocitos T fueran más sensibles al reconocimiento de todo tipo de antígenos.

INHIBIDORES DE FGFR

El receptor del factor de crecimiento fibroblástico (*Fibroblast Growth Factor Receptor*; FGFR) participa en la carcinogénesis mediante la proliferación, supervivencia

e invasión tisular de las células tumorales, y sus mutaciones están presentes en alrededor de un 10-20% de los pacientes con carcinomas uroteliales músculo invasivos avanzados. Las alteraciones en el mismo parecen estar asociadas a una menor respuesta a la inmunoterapia y por ello su interés como diana terapéutica.

El desarrollo terapéutico en esta área ha supuesto una novedad terapéutica en investigación clínica en los tumores uroteliales. Erdafitinib (Balversa™; Janssen) es el fármaco cuyo desarrollo clínico está más avanzado. Los resultados de los estudios fase I y fase II recientemente publicados revelan actividad notable con tasas de respuesta que superan las hasta ahora obtenidas con algunos fármacos de última generación y con beneficio en poblaciones tradicionalmente de pobre pronóstico como aquellos pacientes con metástasis viscerales (5). Esta molécula se está testando en combinación con algunos inmunoterápicos con resultados prometedores. Erdafitinib ya ha sido aprobado en Estados Unidos en aquellos pacientes con alteraciones de FGFR que hayan progresado a una primera línea con platino o a los doce meses de una neoadyuvancia o adyuvancia con este citotóxico (43).

En relación con el resto de los inhibidores de FGFR hay más de una docena de moléculas en diferentes estados de desarrollo clínico bien solos o en combinación. Es el caso de los inhibidores tirosina quinasa de FGFR infigratinib, pemigatinib, rogaratinib, TAS-120, derazantinib, debio 1347, o AZD4547 entre otros, así como el anticuerpo monoclonal anti FGFR-3 vofatamab, bien como agentes únicos o asociados a otras moléculas.

Esta estrategia en carcinoma urotelial músculo invasivo tiene algunas limitaciones como la escasa prevalencia de las mutaciones de FGFR, la duración de la respuesta que en términos generales no es muy prolongada y algunas cuestiones relativas al perfil de seguridad. Los resultados de estudios randomizados comparando estos agentes con otras alternativas válidas en este contexto clarificarán el papel real de estos fármacos en cáncer de vejiga avanzado.

De manera paralela, ensayos en el ámbito de los tumores localizados no músculo invasivos se están iniciando con varios inhibidores de FGFR. Esta área es de elevado interés por la alta prevalencia de mutaciones en estos tumores y la escasez de alternativas en los pacientes refractarios al tratamiento convencional con BCG.

MODULACIÓN DE CITOQUINAS

Otras líneas de investigación clínica en carcinoma urotelial tienen que ver con la modulación de la respuesta inmune a través de la modificación de las citoquinas (44). Bempegaldesleukin (NKTR-214) es una interleuquina 2 (IL-2) pegilada que actúa preferentemente como agonista

de CD122. La activación de esta vía induce la activación y proliferación de linfocitos T CD8+ y células *natural killer*. El estudio fase I-II PIVOT mostró que NKTR-214 en combinación con Nivolumab es capaz de inducir hasta un 17% de respuestas completas en pacientes con carcinoma urotelial metastásico no aptos para cisplatino. De forma relevante este estudio puso de manifiesto que en un 70% de los pacientes de los que se disponía de muestras pareadas este fármaco indujo la conversión de PD-L1 negativo a positivo.

Actualmente existen otros estudios que testan su eficacia en combinación con terapias con CPI tanto en cáncer urotelial músculo invasivo avanzado como en tumores localizados no músculo infiltrantes.

Otro modulador de citoquinas es CYT-107, una IL-7 glicosilada recombinante de segunda generación. Diversos estudios con esta molécula están en marcha actualmente.

CONJUGADOS DE FÁRMACOS Y ANTICUERPOS

Una última línea de investigación clínica en carcinoma urotelial son los denominados conjugados de fármacos y anticuerpos (*antibody drug conjugates*; ADC) (45), resumidos en la tabla I. Los ADC son fármacos cuya acción se basa en la combinación de tres elementos: un anticuerpo monoclonal dirigido frente a una diana específica, un compuesto de perfil citotóxico, y una molécula ligando (*linker*) que une el anticuerpo al citotóxico e impide que este último se libere fuera de su destino. Estos fármacos funcionan con la premisa de unirse a dianas específicas, internalizar el compuesto citotóxico en la célula tumoral y provocar su liberación in situ. Para avalar su eficacia deben cumplirse las premisas de alta expresión de la diana en células tumorales y especificidad que permita diferenciación frente a células sanas (45).

Múltiples fármacos de este tipo han sido testados en tumores uroteliales. De ellos el que tiene un desarrollo clínico más avanzado es enfortumab vedotin (ASG-22CE/ASG-22M6E) (46). Enfortumab vedotin (EV) es un ADC con un anticuerpo cuya diana es la nectina-4 (una proteína transmembrana con alta expresión en tumores de mama y uroteliales [alcanzando el 53 y 60% respectivamente]) (47), asociado a un agente antimetabólico, MMAE. Datos en un estudio fase II en paciente post quimioterapia y post CPI revelaron tasas de respuestas de hasta un 44% con un 12% de respuestas completas. Con alta actividad en pacientes con metástasis hepáticas y en aquellos no respondedores a CPI. Su perfil de toxicidad incluye la neuropatía y algunas alteraciones metabólicas en el ámbito de la regulación de la glucemia. El reclutamiento de un estudio fase III comparando esta estrategia con quimioterapia acaba de concluir y se esperan resul-

TABLA I
ANTICUERPOS CONJUGADOS CON CITOTÓXICOS

<i>ADC</i>	<i>Enfortumab vedotin</i>	<i>ASG-15ME</i>	<i>Tisotumab vedotin</i>	<i>RC-48</i>	<i>Sacituzumab govitecan</i>
Diana	Nectina-4	SLITRK6	Tromboplastina	Her2	Trop-2
Citotóxico	MMAE	MMAE	MMAE	MMAE	SN-38
Estudio	Fase II	Fase I	Fase I	Fase II	Fase II
N	125	42	15	43	35
ORR-CR	44%-12%	37,5%-2%	26,7%	53%	29%-6%
PFS	5,8	4	-	6,9	-
OS	11,7	-	-	12	-

tados en los próximos meses que puedan definir el valor real de este prometedor fármaco (NCT03474107).

Más llamativos resultan los datos recientemente comunicados en ESMO 2019 de la combinación de EV con Pembrolizumab donde las tasas de respuestas superaron el 70% (48). Esto ha dado lugar al desarrollo de estudios randomizados con esta combinación que iniciaran su reclutamiento en breve.

ASG-15ME, es un conjugado asociado al mismo compuesto citotóxico, MMAE. Su diana pertenece a una amplia familia de proteínas transmembrana, es SLITRK6, y se expresa en 88% de los tumores vesicales y en el 100% de los metastásicos, además de que está presente tanto en aquellos de vía urinaria alta como baja. Los datos comunicados hasta la fecha si bien apuntan en una dirección similar a EV provienen de apenas 42 pacientes en un fase I. Otros fármacos de esta familia que usan MMAE son tisotumab vedotin cuya diana es la tromboplastina y del que tenemos resultados preliminares de un estudio fase I recientemente comunicado. Por último, RC-48 es un ADC conjugado también con MMAE y cuyo ligando es HER2. En un estudio en pacientes con tumores uroteliales previamente tratados mostró actividad notable en aquellos pacientes con alta expresión de HER-2neu. Alrededor de esta diana existen otros fármacos en desarrollo, trastuzumab-deruxtecán es una nueva molécula que asociada a nivolumab se testa actualmente en un estudio fase I (NCT03523572).

Sacituzumab govitecan (IMMU-132) es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal cuya diana es Trop-2, una glicoproteína presente en muchos tumores de estirpe epitelial y sobreexpresada en la neoplasia vesical urotelial, conjugado con SN-38, el metabolito activo de irinotecán (49). Recientemente se han comunicado resultados preliminares de la cohorte 1 del estudio Trophy-01 que testa esta molécula en una población de pacientes similar al de los estudios con EV con tasas de actividad parecidas (50,51).

CONCLUSIONES

El cáncer urotelial metastásico sigue siendo un reto clínico al albergar un pronóstico pobre y unas tasas de supervivencia a los 5 años inferiores al 15% a pesar de su conocida sensibilidad a la quimioterapia. Sin duda una patología en la que una investigación clínica de peso es altamente necesaria. En el último lustro hemos sido testigos de avances notables con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en este contexto como la inmunoterapia, los anti-FGFR y los ADC. Estos fármacos han mejorado la calidad y la cantidad de vida de nuestros pacientes, aunque sin embargo existen múltiples interrogantes con relación a los mismos. Las áreas de máximo interés en investigación clínica en este momento incluyen: a) la identificación de biomarcadores que seleccionen a pacientes con una mayor probabilidad de respuesta a las estrategias inmunomoduladoras; b) la profundización en el conocimiento de los mecanismos de resistencia primaria y secundaria a estas terapias como generador de posibles oportunidades terapéuticas; c) la consolidación de tratamientos dirigidos a nuevas dianas (como FGFR) y de nuevas modalidades de tratamiento como son los ADC; y d) la exploración de estrategias de combinación de varias de las modalidades de tratamiento que se han mostrado activas como agentes únicos. Por otra parte, las líneas de investigación en cáncer urotelial no músculo-invasivo están tomando mayor fuerza y aumentan cada año los estudios dirigidos a esta población con nuevos fármacos solos o en combinación. Sin duda el cáncer urotelial vive uno de los momentos de mayor desarrollo en investigación clínica y es probable que en la próxima década podamos hablar por primera vez de una mejora franca en los datos de supervivencia y quizá podamos aproximarnos a una medicina más personalizada en esta neoplasia tan relevante epidemiológicamente en nuestro entorno como letal cuando se convierte en enfermedad metastásica.

CORRESPONDENCIA:

Ignacio Durán
 Servicio de Oncología Radioterápica
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
 (Edificio Sur. Despacho 277)
 Paseo de Valdecilla, s/n 39008 Santander
 e-mail: ignacioduranmartinez@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Cancer Observatory [Online]. 2018 [cited 2019 Noviembre]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Bellmunt J, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25:40-8.
3. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6).
4. Berdik C. Unlocking bladder cancer. *Nature* 2017;551(7679).
5. Loriot Y, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *NEJM* 2019;381:338-48.
6. Rosenberg JE, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29).
7. Hoimes CJ, et al. EV-103: Initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30.
8. Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *NEJM* 2017;376:1015-26.
9. Powles T, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2018;391:748-57.
10. Sternberg C, et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019;76:73-81.
11. Balar AV, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-92.
12. Lenschow DJ, et al. CD28/B7 system of T cell co-stimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233-58.
13. Braumeister SH, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer. *Annu Rev Immunol* 2016;34:539-73.
14. Marengere LEM, et al. Regulation of T cell receptor signaling by tyrosine phosphatase SYP association with CTLA-4. *Science* 1996;272(5265).
15. Leach DR, et al. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734-6.
16. Chambers CA, et al. CTLA-4-Mediated inhibition in regulation of T-cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001;19:565-96.
17. Ribas T, et al. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350-5.
18. Ozakaki T, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013;14:1212-8.
19. Freeman GJ, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192.
20. Wang Q, et al. Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment. *Int Immunopharmacol* 2017;46:210-9.
21. Bai J, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PDL1 blockade. *Oncotarget* 2017;8:110693-707.
22. Hugo W, et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy. *Cell Press* 2016;165:35-44.
23. Petrylak DP, et al. A multicohort phase I study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P): Interim safety and clinical activity in patients with urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:349.
24. Petrylak DP, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2266-77.
25. Apolo AB, et al. A phase I study of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) and ipilimumab (CaboNivoIp) in patients (pts) with refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC) and other genitourinary (GU) tumors. *J Clin Oncol* 2017;35:293.
26. O'Donnell JS, et al. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition. *Cancer Treat Rev* 2017;52:71-81.
27. Gabrilovich DI, et al. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:162-74.
28. Liu M, et al. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside. *J Hematol Oncol* 2018;11.
29. Pfeifer GP, et al. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 2005;19-31.
30. Pfeifer GP, et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking associated cancers. *Oncogene* 2002;7435-51.
31. Govindan R, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell Press* 2012;1121-34.
32. Rizvi NA, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol* 2016;124-8.
33. Mohammed MK, et al. WNT/β-catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance. *Genes Dis* 2016;3:11-40.
34. Kovacs D, et al. The role of WNT/β-catenin signaling pathway in melanoma mesenchymal to epithelial like switching: evidences from patients-derived cells lines. *Oncotarget* 2016;7:43295-314.
35. Brown SD, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Research* 2014;24:743-50.
36. Schumacher TN, et al. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69-74.
37. Garcia-Diaz A, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Reports* 2017;19:1189-201.
38. Shin DS, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov* 2017;7:188-201.
39. Davis AA, et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7.
40. Powles T, et al. Atezolizumab (atezo) vs. chemotherapy (chemo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): immune biomarkers, tumor mutational burden (TMB), and clinical outcomes from the phase III IMvigor 211 study. *J Clin Oncol* 2018;36:409.
41. Powles T, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nature* 2019;25.
42. Pitt JM, et al. Targeting the tumor microenvironment: removing obstruction to anticancer immune response to immunotherapy. *Ann Oncol* 2016;27.
43. Hanna KS. Erdafitinib to treat urothelial carcinoma. *Drugs Today* 2019;5:495-501.
44. Zarabi K, et al. Emerging therapeutic agents for genitourinary cancer. *J Hematol Oncol* 2019;12:1-25.
45. Vlachostergios PJ, et al. Antibody-drug conjugates in bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018;4:247-59.
46. Rosenberg JE, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase I (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2018;377.
47. Challita-Eid PM, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple pre-clinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.
48. Vano Y, et al. NIVOREN GETUG-AFU 26 translational study: CD8 infiltration and PD-L1 expression are associated with outcome in patients (pts) with metastatic clear. *Ann Oncol* 2019;30.
49. Starodub AN, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Research* 2015;21:3870-8.
50. Tagawa STT, et al. Initial results from TROPHY-U-01: a phase 2 open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) after failure of platinum-based regimens or immunotherapy. 2019. ESMO Congress.
51. Faltas B, et al. Sacituzumab Govitecan, a novel antibody-drug conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;4:75-9.

Futuro inmediato del cáncer de vejiga metastásico. Nuevas opciones de tratamiento en cáncer urotelial avanzado

B. PÉREZ VALDERRAMA, J. JIMÉNEZ CASTRO, P. ESTÉVEZ GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

En los últimos años se han producido importantes avances terapéuticos en carcinoma urotelial metastásico que han mejorado el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes fallecerá de la enfermedad en los primeros 3 años.

Se están testando múltiples fármacos nuevos y combinaciones para mejorar la eficacia de los tratamientos actuales. Las dos estrategias que formarán parte del futuro inmediato en el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado son: la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en primera línea de tratamiento, y el tratamiento con erdafitinib, un fármaco inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), y los anticuerpos conjugados (AC) en aquellos pacientes que hayan progresado a una primera línea de quimioterapia e inmunoterapia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga metastásico. Inmunoterapia. Erdafitinib. Enfortumab vedotin. Nuevas combinaciones.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en los últimos años del tratamiento del carcinoma urotelial avanzado o metastásico, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre.

Aunque un porcentaje importante de los pacientes responden a un tratamiento de quimioterapia inicial basada en platino, la gran mayoría de ellos progresará en un intervalo relativamente corto de tiempo y acabará falleciendo de la enfermedad, con una supervivencia global (SG) que no

ABSTRACT

In recent years there have been significant therapeutic advances in metastatic urothelial carcinoma that have improved the prognosis of the patients. However, most patients will die from the disease within 3 years.

Multiple new drugs and combinations are being tested to improve the effectiveness of current treatments. The two strategies that will be part of the immediate future in the treatment of advanced urothelial carcinoma are: the combination of chemotherapy and immunotherapy in the first-line treatment, and erdafitinib, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor drug, and conjugated-drug antibodies (ADC) in those patients who have progressed to chemotherapy and immunotherapy treatment.

KEY WORDS: *Metastatic bladder cancer. Immunotherapy. Erdafitinib. Enfortumab vedotin. New combinations.*

superará los 15 meses (1,2). En aquellos pacientes no aptos para cisplatino los resultados son más pobres, si bien hay un porcentaje de pacientes que se beneficia de tratamiento con inmunoterapia en primera línea (3-5). Con respecto a la segunda línea de tratamiento, la aparición de los nuevos inhibidores de *checkpoint* ha contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, tan solo entre un 13 y un 21% aproximadamente responde a estos tratamientos, con una mediana de SG de 10,3 meses, y tan solo un 21% de pacientes vivos a 3 años (6,7).

Por tanto, es imprescindible buscar otras alternativas terapéuticas en el manejo de este tumor.

Se están desarrollando múltiples estrategias para mejorar los resultados en cáncer urotelial metastásico, basados por una parte en la aparición de nuevos agentes dirigidos contra dianas específicas del tumor, así como en la combinación de diferentes agentes antitumorales cuyo mecanismo de acción sea sinérgico, y que se han comentado en el capítulo previo.

Actualmente hay dos estrategias cuyo desarrollo está más avanzado y formarán parte del futuro inmediato de este tumor. Por una parte, la combinación de quimioterapia basada en platino e inmunoterapia en primera línea de cáncer urotelial metastásico, y por otra parte el tratamiento con dos agentes dirigidos frente a diferentes dianas terapéuticas en segunda y posteriores líneas de tratamiento: fármacos inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), y anticuerpos conjugados (AC).

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Actualmente hay varios estudios en marcha que están testado la combinación de quimioterapia basada en platino y diferentes fármacos inmunoterápicos en pacientes previamente no tratados con carcinoma urotelial avanzado o metastásico (Tabla I). Recientemente se han comunicado los resultados del primero de ellos, el estudio IMvigor130 (8). Se trata de un estudio fase III randomizado que incluyó a 1200 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico elegibles para tratamiento con platino, no tratados previamente. Los pacientes se randomizaron a recibir 3 ramas de tratamiento: combinación de platino-gemcitabina más

atezolizumab (rama A), platino-gemcitabina más placebo (rama C), y atezolizumab en monoterapia (rama B). Los coobjetivos principales fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y SG entre las ramas A y C. Las tres ramas de tratamiento estaban bien balanceadas en cuanto a las características basales de los pacientes. Un 70% de los pacientes fueron candidatos a recibir carboplatino según criterio del investigador, mientras que un 30% de los pacientes fueron candidatos a recibir cisplatino. Llama la atención que, de los pacientes considerados elegibles para cisplatino según los criterios de Galsky, un 52% recibió finalmente carboplatino a criterio del investigador, mientras que un 10% de los pacientes elegibles para carboplatino recibieron finalmente cisplatino.

Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, la mediana de SLP de la combinación de platino-gemcitabina más atezolizumab fue superior a platino-gemcitabina más placebo [8,2 meses frente a 6,3 meses, HR 0,82 (0,70-0,86, $p = 0,007$)]. Se observa una tendencia a una mejor SG con la combinación de quimioterapia más atezolizumab (mediana de 16,0 meses con platino-gemcitabina más atezolizumab frente 3,4 meses con platino-gemcitabina más placebo, si bien no alcanza los criterios preespecificados de significación estadística [HR 0,83 (0,69-1,00, $p = 0,027$)], considerándose estos datos inmaduros debido al corto seguimiento de los pacientes. La tasa de respuesta es similar en ambos brazos (47% con la combinación de quimioterapia más atezolizumab frente a 44% con quimioterapia sola). La combinación de quimioterapia más atezolizumab fue bien tolerada, con un perfil de toxicidad consistente con cada fármaco por separado.

Cuando se analizan los resultados de los pacientes tratados con atezolizumab en monoterapia, no se observan diferencias significativas en SG con respecto a quimio-

TABLA I

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Tratamiento</i>
IMvigor 130 (NCT02807636)	III	1200	QT basada en platino QT basada en platino-atezolizumab Atezolizumab
DANUBE (NCT02516241)	III	1005	QT basada en platino Durvalumab-tremelimumab Durvalumab
KEYNOTE-361	III	990	QT basada en platino QT basada en platino-pembrolizumab Pembrolizumab
CheckMate901 (NCT03036098)	III	897	QT basada en platino Cisplatino-gemcitabina-nivolumab Nivolumab-ipilimumab
NILE (NCT03682068)	III	885	QT basada en platino QT basada en platino-durvalumab QT basada en platino-durvalumab-tremelimumab

terapia [15,7 meses frente a 13,1 meses, HR 1,02 (0,83-1,24)], si bien en aquellos tumores con alta expresión de PD-L1 se observa una tendencia a una mayor SG en los pacientes tratados con atezolizumab con respecto a quimioterapia sola [no estimada frente a 17,8 meses, respectivamente (HR 0,68 (0,43-1,08))]. La tasa de respuesta es del 23% en aquellos pacientes tratados con atezolizumab en monoterapia.

En los próximos meses se comunicarán resultados ya maduros de SG de esta combinación, así como resultados del resto de estudios fase III actualmente en marcha con combinaciones de diferentes fármacos inhibidores de *checkpoint* y quimioterapia en primera línea de tratamiento.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

INHIBIDORES DE FGFR

Las nuevas técnicas de secuenciación genética han llevado a comprender mejor la biología molecular del cáncer urotelial. Recientemente el proyecto *Cancer Genome Atlas* (TCGA) ha demostrado la gran heterogeneidad de este tumor (9,10). Esto ha llevado a la clasificación de los tumores uroteliales músculo-invasivos en diferentes subtipos moleculares, cada uno de ellos con diferente sensibilidad a los diferentes tratamientos.

Así, se ha visto que aproximadamente un 20% de carcinoma músculo-invasivos presentan alteraciones en FGFR (hasta en un 60% en carcinoma no músculo-invasivo) (10,11). Este receptor está presente en varios tipos de células normales y tumorales, y juega un papel fundamental en el crecimiento tumoral, supervivencia y migración, así como mantenimiento de la angiogénesis. Mutaciones activadoras, amplificaciones genéticas y translocaciones de FGFR se han asociado con progresión y vascularización tumoral en múltiples tipos de cáncer (12).

Una de las principales vías oncogénicas descrita en el carcinoma urotelial son las alteraciones genéticas de FGFR3, lo cual ha llevado al desarrollo de fármacos dirigidos contra esta diana terapéutica. Las alteraciones más frecuentes de FGFR3 son las mutaciones (70%), que provocan que el receptor esté activado de manera constitutiva aun en ausencia de ligando, provocando la proliferación y transformación de la célula tumoral (13).

Varios estudios preclínicos con líneas celulares de cáncer de vejiga y modelos xenogénicos observaron la actividad antitumoral de diversos inhibidores de FGFR, lo cual ha llevado al desarrollo clínico de estos fármacos (14-16). Actualmente se están investigando diferentes estrategias, tales como inhibidores tirosín-quinasa selectivos, no selectivos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados.

El fármaco más desarrollado es erdafitinib, un pan-inhibidor oral selectivo de FGFR1-4. Inicialmente se testó

en un ensayo fase I en 62 pacientes con diferentes tumores sólidos, de los cuales 23 presentaban diferentes alteraciones de FGFR1-4 (mutaciones, translocaciones y amplificaciones) (17). Se testaron diferentes regímenes y dosis. No se definió una dosis máxima tolerada, pero se estableció la dosis de 10 mg administrada en régimen de 7 días de tratamiento y 7 días de descanso para los ensayos de fase II. No se vio ninguna respuesta en aquellos pacientes sin alteraciones de FGFR. En los pacientes con carcinoma urotelial, la tasa de respuesta entre los diferentes niveles de dosis fue del 40%, siendo del 55% en aquellos pacientes con alteraciones de FGFR que se trataron con 9 mg de erdafitinib (18). Los efectos secundarios más frecuentes fueron hiperfosfatemia, boca seca, astenia, estomatitis y anorexia.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo fase II BLC2001. Pacientes con carcinoma urotelial metastásico que habían progresado al menos a un tratamiento previo basado en platino y con alteraciones de FGFR preespecificadas, se randomizaron a recibir tratamiento con erdafitinib en un régimen intermitente (10 mg cada 24 horas durante 7 días, y posteriormente 7 días de descanso) o en un régimen continuo (6 mg cada 24 horas), en una fase inicial del estudio de selección de dosis (19). Según los resultados de un primer análisis intermedio, la dosis seleccionada final fue 8 mg/día de manera continua, con escalada de dosis a 9 mg en función de los niveles de fósforo alcanzados durante el primer ciclo.

Finalmente se incluyeron 99 pacientes en la cohorte final. Todos los pacientes presentaban alteraciones de FGFR3. Se permitió haber recibido un tratamiento previo con inmunoterapia. El objetivo principal del estudio fue valorar la tasa de respuestas objetiva. Entre los objetivos secundarios se incluyó la supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta y supervivencia global. Aproximadamente un 89% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, y hasta un 43% había recibido dos o más regímenes de quimioterapia. Un 22% de los pacientes había progresado a un tratamiento previo con inmunoterapia.

La tasa de respuesta confirmada de toda la población fue del 40%, siendo de hasta un 59% en aquellos pacientes que habían recibido inmunoterapia previa. El tiempo a la primera respuesta fue de 1,4 meses. La duración mediana de la respuesta fue de 5,6 meses (IC 95%, 4,2-7,2), si bien un 30% de los pacientes respondedores mantuvieron la respuesta durante más de 12 meses. Con una mediana de seguimiento de 11 meses, la mediana de SLP fue 5,5 meses (IC 95%, 4,2-6,0), y la mediana de SG fue 13,8 meses (IC 95%, 9,8-NR). Un 46% de los pacientes presentaron efectos adversos de grado 3 o mayor, que fueron manejados con ajuste de dosis y tratamiento sintomático, siendo las toxicidades más frecuentes las mismas que en el estudio fase I. Un 13% de los pacientes discontinuaron tratamiento debido a efectos adversos.

Basado en los resultados de estos estudios, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado recientemente el uso de erdafitinib para pacientes con carcinoma urotelial metastásico en progresión a una primera línea de quimioterapia basada en platino y con alteraciones de FGFR.

Actualmente hay un estudio fase III en marcha (THOR, NCT03390504) con erdafitinib frente a tratamiento con inmunoterapia o quimioterapia en pacientes en segunda o tercera línea de tratamiento, y un fase II en monoterapia o en combinación con inmunoterapia en pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente.

Se han testado otros inhibidores selectivos anti-FGFR (rogaratinib, infigratinib, pemigatinib) en diferentes estudios fase I/II en pacientes previamente tratados, con tasas de respuesta objetivas de aproximadamente un 25% (20-22).

ANTICUERPOS CONJUGADOS

Los anticuerpos conjugados (AC) son anticuerpos monoclonales específicos por antígenos tumorales, que están conjugados con fármacos citotóxicos. Representan una modalidad muy atractiva de tratamiento, dado que atacan a las células tumorales de manera selectiva limitando los efectos adversos citotóxicos en los tejidos sanos y aumentando la concentración del fármaco en los tejidos diana. La estructura del AC comprende 3 componentes: el anticuerpo monoclonal, el fármaco citotóxico y una molécula de unión. Así, el anticuerpo se une a un antígeno específico en la superficie de la célula tumoral y el AC se internaliza mediante endocitosis, liberando en fármaco citotóxico tras la degradación por los lisosomas, y ejerciendo su acción antitumoral (23,24).

Varios AC se están investigando en carcinoma urotelial avanzado. El fármaco cuyo desarrollo está más avanzado es enfortumab vedotin (ASG-22ME, EV). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con monometil-auristatin E (MMAE), un fármaco citotóxico antimicrotúbulo que provoca apoptosis celular, y dirigido contra nectina-4, una proteína transmembrana tipo I relacionada con la transición epitelio-mesénquima, invasión y metástasis que está sobreexpresada en varios tumores, y casi en el 100% de los tumores uroteliales (25).

EV se testó inicialmente en un estudio fase I de escalada de dosis y expansión (EV-101) en pacientes con carcinoma urotelial avanzado previamente tratados con al menos una línea previa de quimioterapia a diferentes niveles de dosis (26). Los pacientes inicialmente se testaron para la expresión de nectina-4 tumoral, pero dado que el 97% de los tumores la expresaban, finalmente se decidió incluir a todos los pacientes independientemente de la expresión de nectina-4. Los resultados iniciales con 68 pacientes incluídos revelaron una tasa de respuestas del 40%, independientemente de la presencia o no de afectación hepática y

de la administración previa de inmunoterapia. El perfil de toxicidad fue aceptable, siendo la dosis recomendada para la fase II del estudio 1,25 mg/kg administrado intravenoso los días 1,8 y 15 de cada 28 días.

Este año se han comunicado los resultados de la cohorte 1 del ensayo clínico EV-201. Se trata de un estudio fase II con un solo brazo y dos cohortes, diseñado para establecer la eficacia de EV en pacientes con carcinoma urotelial avanzado previamente tratados con inmunoterapia. La cohorte 1 reclutó pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y un inhibidor de *checkpoint*, mientras que la cohorte 2, actualmente en fase de reclutamiento, incluye pacientes inelegibles para cisplatino, tratados solamente con un inhibidor de *checkpoint* previo.

Así, 128 pacientes con carcinoma urotelial refractarios a quimioterapia basada en platino y a tratamiento anti-PD-1/L1 recibieron tratamiento con EV a dosis de 1,25 mg/kg intravenoso los días 1,8 y 15 cada 28 días (27). El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva. Los objetivos secundarios claves fueron duración de la respuesta, SLP, SG y seguridad. La mayor parte de los pacientes presentaba enfermedad visceral, y un 40% de los pacientes tenían afectación metastásica hepática. Un 50% de los pacientes había recibido 3 o más tratamientos sistémicos previos. Los pacientes que solamente había recibido un régimen de tratamiento previo recibieron quimioterapia e inmunoterapia en combinación. La mayoría de los pacientes (80%) no habían respondido al tratamiento previo con anti-PD-1/L1. La tasa de respuesta objetiva confirmada fue del 44% (IC95%, 35,1-53,2%), incluyendo un 12% de respuestas completas. El tiempo medio a la primera respuesta fue de 1,84 meses (1,2-9,2 meses). La duración mediana de la respuesta fue de 7,6 meses (IC95%, 4,93-7,46 meses). Las respuestas fueron independientes de la respuesta previa a inmunoterapia, grupo pronóstico, afectación hepática o número de tratamientos previos recibidos.

Con una mediana de seguimiento de 10,2 meses, la SLP mediana fue de 5,8 meses (IC 95%, 4,9-7,5 meses), y la mediana de SG fue 11,7 meses (IC 95%, 9,1-no alcanzada). Los efectos secundarios más frecuentes (aproximadamente en un 50% de los pacientes) fueron fatiga, neuropatía periférica, alopecia, rash, disgeusia y anorexia. Un 12% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por toxicidad.

Basado en los resultados de este estudio, la FDA acaba de aprobar el tratamiento con enfortumab vedotin para pacientes con carcinoma urotelial metastásico en progresión a una primera línea de quimioterapia basada en platino y a un tratamiento con inhibidor de *checkpoint*.

Actualmente está en marcha un ensayo fase III (EV-301, NCT03474107) con EV comparado con quimioterapia (vinflunina o taxanos, a elección del investigador) en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y un anti-PD-1/L1. El objetivo principal es la SG.

Otros AC han sido testados en diferentes ensayos fase I/II, destacando sacituzumab govitecan, un anticuerpo monoclonal conjugado con SN-38 (metabolito activo de irinotecán) y dirigido contra Trop-2, una glicoproteína de membrana sobreexpresada en varios tumores, entre ellos carcinoma urotelial (28). La tasa de respuesta en 100 pacientes con carcinoma urotelial avanzado refractarios a platino y anti-PD-1/L1 incluidos en un estudio fase II muestra una tasa de respuesta objetiva del 30% (29).

CORRESPONDENCIA:

Begoña Pérez Valderrama
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario Virgen del Rocío
 Avda. Manuel Siurot, s/n
 41013 Sevilla
 e-mail: bpvalderrama@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts PI, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-13.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483-92.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67-76.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
- Necchi A, Fradet Y, Bellmunt J, et al. Three-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial: Pembrolizumab versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):919P.
- Grande E, Galsky MD, Arranz Arijia JA, et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):LBA14.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315-22.
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540-56.
- Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2016;30(1):27-42.
- Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signaling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(5):318-32.
- Di Martino EI, L'Hote CG, Kennedy W, et al. Mutant fibroblast growth factor receptor 3 induces intracellular signaling and cellular transformation in a cell type- and mutation-specific tumor. *Oncogene* 2009;28(48):4306-16.
- Karkera JD, Cardona GM, Bell K, et al. Oncogenic characterization and pharmacologic sensitivity of activating fibroblast growth factor receptor (FGFR) genetic alterations to the selective FGFR inhibitor erdafitinib. *Mol Cancer Ther* 2017;16(8):1717-26.
- Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013;3(6):636-47.
- Lamont FR, Tomlinson DC, Cooper PA, et al. Small molecule FGF receptor inhibitors block FGFR-dependent urothelial carcinoma growth in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2011;104(1):75-82.
- Taberero J, Bahleda R, Dienstmann R, et al. Phase I dose-escalation study of JNJ-42756493, an oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3401-8.
- Soria JC, Italiano A, Cervantes A, et al. Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase I study patients with advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27(6):266-95.
- Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
- Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase I dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1454-66.
- Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. *Cancer Discov* 2018;8(7):812-21.
- Necchi A, Pouessel D, Leibowitz-Amit R, et al. Interim results of fight-201, a phase II, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma (UC) harboring fibroblast growth factor (FGF/FGF receptor (FGFR) genetic alterations (GA)). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):abstract 900P.
- Nagayama A, Ellisen LW, Chabner B, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of solid tumors: clinical experience and latest developments. *Target Oncol* 2017;12(6):719-39.
- Klute K, Nackos E, Tasaki S, et al. Microtubule inhibitor-based antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Oncol Targets Ther* 2014;7:2227-36.
- Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.
- Rosenberg JE, Heath E, Perez R, et al. Interim analysis of a phase I dose escalation trial of ASG-22CE (ASG-22ME; enfortumab vedotin), an antibody drug conjugate (ADC) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). *Ann Oncol* 2016;27(6):266-95.
- Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592-600.
- Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, et al. First-in-human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):3870-8.
- Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. Initial results from TROPHY-U-01: a phase 2 open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) after failure of platinum-based regimens or immunotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 7S):abstract 354.