

# 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  $\geq 2$  de acuerdo al CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0 (12), neuropatía periférica grado  $\geq 2$  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  $\geq 2$ , 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  $\geq 3$ , 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  $\geq 10$  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	$\geq 2$
Tasa de filtrado glomerular	$\geq 60$ ml/min//1,73 m <sup>2</sup>	$< 60$ ml/min//1,73 m <sup>2</sup>	$< 60$ ml/min//1,73 m <sup>2</sup>
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 <sup>a</sup> o pembrolizumab <sup>b</sup> ). Quimioterapia basada en carboplatino. Ensayo clínico

\*Tabla reproducida con autorización de J. Bellmunt y A. Rodríguez-Vida. <sup>a</sup>El uso de atezolizumab requiere de una positividad para PD-L1 de al menos 5% en células inmunes que infiltran el tumor. <sup>b</sup>El 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](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 Metastatectomy 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](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](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.