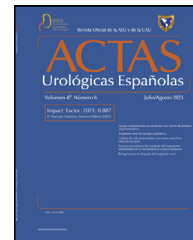




Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO ESPECIAL

Documento multidisciplinar de consenso sobre el tratamiento actual del tumor vesical no-músculo invasor que no responde al tratamiento con bacilo Calmette-Guérin

F. Guerrero-Ramos^{a,b,1}, M. Álvarez-Maestro^{c,1}, Á. Pinto Marín^d, J.L. Domínguez Escrig^e y Ó. Rodríguez Faba^{f,*}

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España

^b Servicio de Urología, ROC Clinic y Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Madrid, España

^d Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Madrid, España

^e Servicio de Urología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^f Servicio de Urología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 16 de enero de 2024; aceptado el 18 de enero de 2024

PALABRAS CLAVE

Bacilo de Calmette-Guérin *unresponsive*; Tratamiento intravesical; Tratamiento sistémico; Bacilo de Calmette-Guérin *unresponsive* ensayo clínico

Resumen La cistectomía radical es el tratamiento actual de elección para el paciente con tumor vesical no-músculo invasor (TVNMI) no respondedor a bacilo Calmette-Guérin (BCG). Sin embargo, la elevada comorbilidad de esta cirugía y las secuelas que representa para la calidad de vida de los pacientes, requieren considerar la investigación e implementación de opciones terapéuticas de conservación vesical. Dichas opciones, deben evaluarse en comité uro-oncológico de forma individualizada en función de las características del fallo a la BCG, tipo de tumor, preferencias del paciente y opciones de tratamiento disponibles en cada centro. En función de los resultados oncológicos requeridos por la *Food and Drug Administration* (FDA) (tasa de respuesta completa [RC] a seis meses para carcinoma *in situ* [CIS]: 50%; duración de la respuesta en los respondedores para CIS y papilar: 30% a 12 meses y 25% a 18 meses), no existe en la actualidad una preferencia clara de un tratamiento sobre otro, si bien, la vía intravesical parece ofrecer una menor toxicidad. En este trabajo se resume la evidencia sobre el manejo del TVNMI que no responde a BCG en función de la evidencia científica actual y se aportan recomendaciones consensuadas sobre el tratamiento más adecuado.

© 2024 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: orodriguez@fundacio-puigvert.es (Ó. Rodríguez Faba).

¹ Igual contribución como primer autor.

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2024.01.008>

0210-4806/© 2024 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: F. Guerrero-Ramos, M. Álvarez-Maestro, Á. Pinto Marín et al., Documento multidisciplinar de consenso sobre el tratamiento actual del tumor vesical no-músculo invasor que no responde al tratamiento con bacilo Calmette-Guérin, *Actas Urológicas Españolas*, <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2024.01.008>

KEYWORDS

Bacille Calmette-Guérin-unresponsive; Intravesical treatment; Systemic treatment; Bacille Calmette-Guérin-unresponsive clinical trial

Multidisciplinary consensus document on the current treatment of bacille Calmette-Guérin-unresponsive non-muscle invasive bladder tumor

Abstract Radical cystectomy is the current treatment of choice for patients with BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). However, the high comorbidity of this surgery and its effects on the quality of life of patients require the investigation and implementation of bladder-sparing treatment options. These must be evaluated individually by the uro-oncology committee based on the characteristics of the BCG failure, type of tumor, patient preferences and treatment options available in each center. Based on FDA-required oncologic outcomes (6-month complete response rate for CIS: 50%; duration of response in responders for CIS and papillary: 30% at 12 months and 25% at 18 months), there is not currently a strong preference for one treatment over another, although the intravesical route seems to offer less toxicity. This work summarizes the evidence on the management of BCG-unresponsive NMIBC based on current scientific evidence and provides consensus recommendations on the most appropriate treatment.

© 2024 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La terapia adyuvante con instilaciones intravesicales de bacilo Calmette-Guérin (BCG) después de la resección transuretral (RTU) en el tratamiento actual del tumor vesical no-músculo invasor (TVNMI) de alto riesgo se recomienda debido a la disminución en la probabilidad de recurrencia¹. En cuanto a la progresión, a pesar de las discrepancias existentes en la literatura, se considera que la BCG también podría tener beneficio si se completa el régimen de mantenimiento^{1,2}. Después del tratamiento con BCG, la probabilidad de manifestarse de nuevo a uno y cinco años es de 15-61% y 31-78%, respectivamente. En el caso de la evolución, hasta 17 y 45% de uno a cinco años, respectivamente³.

Se puede decir que un paciente no responde a la BCG (BCG insensible) cuando se produce una repetición de un TVNMI después de tratamiento adecuado con BCG, y en el que la probabilidad de presentar un beneficio clínico si continuamos con dicha BCG es muy bajo. Los parámetros de la definición requieren que se trate de una recurrencia de alto grado (AG), considerar el tiempo de la persistencia después de la última exposición a BCG (Ta-T1 refractario seis meses; carcinoma *in situ* [CIS] 12 meses), y haberse administrado, al menos, cinco dosis de inducción y dos de una segunda inducción o mantenimiento, siendo esta última la definición de «tratamiento adecuado con BCG» según la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU.⁴.

En este escenario, el tratamiento de elección es la cistectomía radical⁵. Dicha cirugía presenta una supervivencia libre de recurrencia a cinco años de 71,4%⁶. Sin embargo, dado que se trata de una intervención quirúrgica que presenta una alta tasa de complicaciones posoperatorias (34,9%) y mortalidad a 90 días (4,7%)⁷, y que además se plantea en muchas ocasiones en pacientes ancianos, con comorbilidades que ya han recibido tratamientos previos, en los últimos años se han desarrollado alternativas de terapia conservadora vesical en aquellas personas con tumores que no responden a BCG.

Uno de los principales problemas que ha tenido el desarrollo de los ensayos clínicos en este ámbito ha sido

la interpretación de los resultados, basados en muchas ocasiones en definiciones complejas de fracaso a la BCG. Según la terminología actual, este comprende las siguientes categorías⁵:

- Tumor refractario a BCG: T1G3/AG a los tres meses; TaG3/AG después de los tres y/o a los seis meses tras la reinducción o primer mantenimiento; CIS sin tumor papilar asociado a los tres meses y que persiste a los seis meses después de reinducción o primer mantenimiento; presencia de tumor de AG durante el tratamiento de conservación.
- Tumor recurrente después de BCG: persistencia de tumor G3/AG después de completar mantenimiento con BCG a pesar de una respuesta completa (RC) inicial.
- Tumor insensible a BCG: tumor T1Ta/AG que recurre dentro de los seis meses de un tratamiento adecuado con BCG, o aparición de CIS durante los 12 meses de un tratamiento correcto con BCG.
- Intolerancia a la BCG: aparición de efectos secundarios que impiden completar un tratamiento adecuado con BCG.
- Además, se define la categoría de pacientes BCG expuestos que sufren una recidiva tras tratamiento con BCG sin cumplir los criterios de BCG insensible, y que pueden beneficiarse de terapia adicional con más BCG. Esta categoría de sujetos de alto riesgo incluye^{8,9}:

1. BCG resistente, definido como aquel TVNMI AG Ta o CIS persistente a los tres meses, tras haber recibido al menos cinco de seis dosis de BCG de inducción.
2. Recurrencia tardía tras tratamiento inadecuado con BCG.
3. Recurrencia tardía tras tratamiento adecuado con BCG.

Los pacientes BCG expuestos y recidivas tardías, más allá de los 24 meses, pueden beneficiarse de nuevo del tratamiento con BCG.

En este sentido, y con la finalidad de unificar criterios para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, se ha

elaborado un documento dirigido a los promotores en que consensúa la definición de BCG insensible como la presencia de al menos uno de los siguientes criterios¹⁰:

- CIS persistente aislado o con tumor asociado recurrente Ta-T1 dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de tratamiento adecuado con BCG.
- Tumor recurrente de AG Ta-T1 dentro de los seis meses posteriores a la finalización de tratamiento adecuado con BCG.

Estos objetivos son aplicables al CIS no respondedor a BCG y requieren unos resultados de mínimos para recomendar la aprobación de un nuevo fármaco:

- Tasa de RC a seis meses: 50%
- Duración de la respuesta en los respondedores CIS y papilar: 30% a 12 meses y 25% a 18.

Material y métodos

Se reunió un grupo de cinco expertos en este campo formado por urólogos y oncólogos. De forma conjunta se elaboró y desarrolló el marco temático de contenidos. Se realizó una búsqueda de la literatura de los últimos cinco años (ensayos clínicos en fase de reclutamiento, publicados o con resultados comunicados en congresos, estudios prospectivos, así como retrospectivos adecuadamente diseñados y metaanálisis) en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, Medline (PubMed), con la combinación de las palabras clave en el título o *abstract* «BCG unresponsive», «BCG failure» y «BCG resistant», «clinical trials» y «non-muscle invasive bladder cancer». También se revisaron las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU), Asociación Americana de Urología (AUA), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). A partir de los artículos escogidos se formularon las sugerencias, categorizando el grado de recomendación específico encontrado mediante teleconferencia entre todos los autores del documento. Para ello se aplicaron los criterios descritos en la metodología *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), trasladando los resultados a una escala (fuerte, moderado, débil) para una mejor comprensión de las recomendaciones¹¹.

Opciones de tratamiento adyuvante intravesical para el paciente bacilo Calmette-Guérin insensible

La vía intravesical ha sido el principal método de administración de los tratamientos adyuvantes en el TVNMI, principalmente BCG y mitomicina C (MMC). En este sentido, y en el escenario de la enfermedad que no responde a BCG, la búsqueda de alternativas intravesicales ha ido enfocada sobre todo a disminuir la toxicidad asociada a los tratamientos sistémicos, simplificar la administración de las terapias e igualar o superar los resultados oncológicos de dichas terapias (tabla 1).

Existen actualmente dos agentes intravesicales aprobados por la FDA para el tratamiento del CIS no respondedor a BCG (valrubicina y nadofaragene firadenovec), ninguno aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA). En TVNMI papilar que no responde a BCG no hay aún aprobaciones. Por otro lado, aunque no aprobados por agencias reguladoras, hay datos publicados con quimioterapia asistida por dispositivos o combinaciones de agentes quimioterápicos, principalmente en pacientes que rechazan o no son candidatos a la cistectomía radical¹². Por último, existe una amplia serie de alternativas actualmente en fase de ensayo, y que se exponen en otro apartado de este artículo.

Valrubicina

La valrubicina es una antraciclina semisintética de administración intravesical, análoga de la doxorubicina, pero con una más rápida penetración de la membrana celular y mayor acumulación en el citoplasma de las células. Su aprobación por la FDA para el CIS no respondedor a BCG se produjo antes de la publicación de sus definiciones de fracaso a BCG. Es por esto que sus datos de eficacia no cumplen los criterios para nuevas aprobaciones posteriormente establecidos. Existen diversos estudios llevados a cabo con este fármaco, entre los que destaca el ensayo fase III pivotal publicado en el año 2000¹³⁻¹⁶. En este estudio se trató a 90 pacientes con CIS no respondedor a BCG con un esquema de seis instilaciones semanales de 800 mg de valrubicina. Una de sus grandes limitaciones es que para incluir sujetos en el estudio era suficiente con que hubiesen recibido solamente una instilación de BCG; de hecho, únicamente 38% de los individuos había obtenido al menos tres instilaciones del bacilo. Se definió la RC como la ausencia de enfermedad a los seis meses del inicio del tratamiento, siendo esta de 21% y descendiendo hasta 17% al año. Destaca en este trabajo la diferencia entre respondedores y no respondedores con respecto a la proporción de pacientes que conservan su vejiga. En un plazo de dos años, 90% de los sujetos con respuesta inicial habían evitado la cistectomía, comparado con aproximadamente 48% en el grupo de no respondedores. En cuanto al perfil de seguridad, 90% experimentó algún efecto adverso local, la mayoría leves o moderados, siendo los más frecuentes polaquiuria, urgencia y disuria. Solamente tres de los 90 pacientes no pudieron completar el esquema completo debido a la toxicidad. En 2013 se publicó una actualización de estos datos conjuntamente con los obtenidos en el ensayo A9303 que arrojó resultados similares¹⁷.

Nadofaragene firadenovec

Desde hace años se conoce la eficacia y tolerancia del interferón alfa-2b en pacientes con tumores que recaen tras BCG; sin embargo, la duración de la respuesta es muy limitada, probablemente debido a la insuficiente exposición a la proteína con las instilaciones clásicas¹⁸. Nadofaragene-firadenovec (rAd-IFN α /Syn3) está formado por dos componentes: rAd-IFN α , un adenovirus recombinante no replicante que transfiere una copia del gen del interferón alfa-2b a las células uroteliales (induciendo de esta forma la producción endógena del interferón), y Syn3, una poliamida que favorece la entrada del virus

Tabla 1 Opciones de tratamiento intravesical disponibles y/o aprobadas por la FDA

	Valrubicina	Nadofaragene-Firadenovec	Gemcitabina-Docetaxel	HIVEC	RITE	EMDA
Esquema	1 sem. (800 mg) /6 sem.	1 trim. (75 mL/1 año)	1 g gem. /37,5 mg doce. 1 sem./6 sem. 1 mes/24 m.	1 sem. (40 mg)/6-8 sem.	2 sem. (20 mg)/6 sem. 1/6 sem-1 a 1/8 sem.-2a	1 sem. (40 mg)/6 sem. 1 mes/6 m.
Tipo tumor	CIS	CIS	CIS/papilar		CIS/papilar	CIS/papilar
RC 3 m (%)		53,4				
RC 6 m (%)	21	40,8				
DR 1 a (%)	17	24,3	51 cis/70 pap.	62,9 (SLR)		
DR 2 a (%)			43 cis/47 pap.	36,8 (SLR)	35 (SLR)	61,5 (3 a)
Toxicidad local (1-2) (%)	90	70	48		81	23,1
Toxicidad sistémica (%)	nc	3,8	rara	rara	rara	11,5
Evidencia	Fase 3	Fase 3	Retrospectivo	Retrospectivo	Fase 3	Fase 2
Autor	Steinberg et al. ¹⁶	Boorjian et al. ²²	Chevuru et al. ²⁴	Pignot et al. ²⁶	Tan et al. ²⁷	Racioppi et al. ²⁸

a: año; doce: docetaxel; gem: gemcitabina; m: meses; sem: semanal; trim: trimestral; CIS: carcinoma *in situ*; pap: papilar; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta; nc. No consta; HIVEC: quimioterapia recirculante; RITE: hipertermia por radiofrecuencia; EMDA: *electromotive drug administration*.

en las células. En estudios preclínicos esta combinación ha demostrado un importante aumento de la producción local de interferón alfa-2b sin incremento de la producción sistémica, así como significativas respuestas tumorales¹⁹⁻²¹.

En diciembre de 2022, la FDA concede su aprobación a esta terapia para su uso en pacientes con CIS que no responden al tratamiento con BCG, basado en los resultados del ensayo fase III pivotal que comunicó los resultados de 151 sujetos (103 en la cohorte de CIS) en el año 2021²². En este caso el criterio para la inclusión de estos sí cumplió las definiciones exigidas por la FDA. El tratamiento consistió en instilaciones intravesicales de 75 mL de nadofaragene firadenovec (3 x 10¹¹ partículas virales/mL), con un esquema de una instilación cada tres meses (cuatro en total). El objetivo principal del estudio fue la tasa de RC a los tres meses, siendo de 53,4% y descendiendo a 40,8 y 24,3% a seis y 12 meses, respectivamente. En cuanto al perfil de seguridad, 70% de los pacientes presentó algún efecto adverso relacionado con el tratamiento, en su mayoría grado 1-2, y siendo los más frecuentes las molestias durante la instilación, cansancio, espasmos vesicales y urgencia miccional.

Gemcitabina/docetaxel

Desde hace algunos años se viene investigando el papel del tratamiento secuencial con gemcitabina y docetaxel por vía intravesical, tanto en el TVNMI de alto riesgo virgen a BCG como en aquellos tumores que no responden a ella. Dados los diferentes mecanismos de acción de ambas moléculas, primero se administra la gemcitabina ya que requiere de síntesis activa de ADN, proceso que podría verse afectado por la actividad antimetabólica del docetaxel. El protocolo de tratamiento se compone de una instilación de 1 g de gemcitabina en 50 mL de suero o agua estéril, mantenida durante 60-90 min, seguida de una instilación de 37,5 mg

de docetaxel en 50 mL de suero o agua estéril, contenida durante 60-120 min tras la retirada de la sonda vesical.

Un registro multicéntrico retrospectivo americano publicado en 2020 incluyó a 276 sujetos que recibieron gemcitabina/docetaxel, de los cuales 105 sufrían TVNMI no respondedor a BCG²³. Dentro de este último grupo, para aquellos con CIS no respondedor a BCG la tasa de pacientes libres de enfermedad de AG a dos años fue de 50% (58% en el caso de enfermedad únicamente papilar que no responde a BCG). Todos los participantes de este estudio fueron tratados con seis instilaciones semanales a modo de inducción, mientras que el mantenimiento fue opcional, consistiendo en una instilación mensual durante 24 meses. En este sentido, la adición de un esquema de mantenimiento demostró en el análisis multivariante estar asociado significativamente con un menor riesgo de recidiva de la enfermedad. En cuanto al perfil de seguridad, y con datos de toda la serie (276 pacientes), 40,6% sufrió algún efecto adverso y en 9,4% hubo alteración del esquema de tratamiento debido a la toxicidad. Solamente 3,3% no pudo completar el esquema previsto por los efectos secundarios.

La serie retrospectiva unicéntrica más reciente se publicó en 2023 y comunicó los resultados de 97 pacientes con TVNMI no respondedor a BCG tratados con gemcitabina/docetaxel entre 2009 y 2017²⁴. El esquema de tratamiento consistió en seis instilaciones semanales seguidas de un mantenimiento mensual hasta 24 meses. De los sujetos, 71% presentaba CIS (asociado o no a tumor papilar), mientras que el resto mostró únicamente enfermedad papilar. La supervivencia libre de recurrencia en aquellos con CIS (con o sin tumor papilar) fue de 51, 43, 32 y 18% a uno, dos, tres y cinco años, respectivamente. En el caso de la enfermedad únicamente papilar estas cifras se incrementan hasta 70, 47, 38 y 38% en los mismos puntos del seguimiento. Destaca en el global de la serie una supervivencia cáncer específica de 100% a dos años y de 92% a cinco. En cuanto a la tolerancia, 48% de los

Tabla 2 Opciones de tratamiento sistémico

	Pembrolizumab	Atezolizumab	Erdafitinib
Esquema	1 inf. (200 mg) / 3 sem.-2 a	1 inf./1.200 mg) /3 sem.-1 a	6 mg oral/día
Tipo tumor	CIS/papilar	CIS/papilar	FGFR+
RC 3 m (%)	41		CIS
RC 6 m (%)		27 CIS	100 (2 m)
DR 1 a (%)	41 pap.		75 (5 m)
DR 2a (%)	28	49 (18 m.) pap.	
Toxicidad local (1-2) (%)			
Toxicidad sistémica (%)	13	16	30
Evidencia	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Autor	Balar et al. ³² Necchi et al. ³³	Black et al. ³⁴	Catto et al. ³⁶
FDA	Aprobado	No aprobado	No aprobado

a: año; m: meses; sem: semanal; trim: trimestral; CIS: carcinoma *in situ*; FDA: Food and Drug Administration; pap: papilar; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta.

pacientes experimentó algún tipo de efecto adverso, todos ellos grado 1-2, y 13% presentó síntomas que alteraron el esquema de tratamiento. El efecto adverso más frecuente fueron los espasmos vesicales.

Quimioterapia asistida por dispositivos

Existen publicaciones retrospectivas sobre el uso de quimioterapia asistida por diferentes dispositivos en el tratamiento del TVNMI que no responde a BCG, principalmente con quimiohipertermia recirculante (HIVEC), hipertermia inducida por radiofrecuencia (RITE) y *electromotive drug administration* (EMDA). A continuación, resumimos el artículo más relevante de cada tecnología.

En cuanto al tratamiento con HIVEC, que ha demostrado preliminarmente unos resultados comparables a la BCG en el tratamiento inicial de los TVNMI de alto riesgo, también se ha empleado en pacientes cuya enfermedad no responde al bacilo²⁵. La serie más numerosa incluye 116 sujetos de diversos centros franceses que se analizaron de forma retrospectiva, tanto CIS como patología papilar, que fueron tratados con seis a ocho instilaciones semanales de 40 mg de MMC diluidos en 50 cc de suero salino²⁶. La supervivencia libre de recurrencia fue de 62,9 y 36,8% a uno y dos años, respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) a enfermedad músculo invasiva fue de 92,2 y 87,9% a uno y dos años, respectivamente. Ninguno presentó efectos adversos grado 3-5, siendo el más frecuente el dolor hipogástrico, y 6,9% no pudo completar el tratamiento debido a la toxicidad.

Con respecto al tratamiento con RITE, los datos más sólidos proceden de un ensayo fase III en el que se incluyeron 104 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio o alto con recaída tras tratamiento con BCG²⁷. Todos fueron aleatorizados, recibiendo en el grupo de intervención MMC con RITE, cada ciclo compuesto por dos instilaciones de 30 min con 20 mg de MMC cada uno diluidos en 50 mL de agua estéril, con un esquema de seis ciclos semanales de inducción y un mantenimiento con una instilación cada seis semanas el primer año y una cada ocho durante el segundo año; el grupo control, por su lado, recibió BCG con esquema del

Southwest Oncology Group (SWOG) durante dos años o el estándar de cada institución (MMC normotérmica o EMDA). El tratamiento con RITE arrojó una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 35% a dos años, comparado con 41% del grupo control. Este ensayo cerró el reclutamiento de forma prematura debido a la elevada tasa de recurrencia en pacientes con CIS tratados con RITE. De los sujetos del estudio, 81% presentó algún efecto adverso, sin diferencias entre ambos brazos. Destaca con este dispositivo la aparición de algunos efectos adversos grado 3-4, tales como dolor, hematuria, cansancio o *rash* cutáneo.

Finalmente, con EMDA solamente existe un ensayo fase II prospectivo que incluyó a 26 pacientes²⁸. El esquema de tratamiento consistió en 40 mg de MMC diluidos en 100 mL de agua estéril mantenidos en la vejiga durante 30 min con corriente eléctrica pulsada de 20 miliamperios, con seis instilaciones semanales seguidas de seis mensuales. Este estudio comunica una tasa libre de enfermedad de AG de 61,5% a tres años, siendo los resultados significativamente peores en aquellos participantes con CIS presente (72,2% vs. 37,5%). En cuanto a la seguridad, destaca 11,5% de sujetos con efectos adversos sistémicos graves (hipersensibilidad a la MMC), en los que se interrumpió el tratamiento. Un total de 23,1% sufrió efectos adversos locales.

Opciones de tratamiento sistémico

En relación con el tratamiento sistémico, puede resultar confuso el justificar este tipo de tratamientos en una enfermedad que, *a priori*, no es músculo-invasiva y presenta un riesgo de diseminación muy escaso, mientras exponemos a los pacientes a la potencial toxicidad de una terapia sistémica (tabla 2).

En los próximos apartados se revisarán los principales datos de las diversas modalidades de tratamiento sistémico que se han explorado en TVNMI.

Inmunoterapia sistémica

La inmunoterapia ha demostrado su eficacia en el contexto de ensayos clínicos fase III aleatorizados, tanto en enfer-

medad metastásica como en patología músculo-invasiva no metastásica, y es parte del tratamiento estándar de esta neoplasia²⁹. En lo que respecta al TVNMI, también tenemos datos que apoyan su empleo. Sabemos que los TVNMI no respondedores a BCG tienen una expresión más elevada de PD-L1 que los respondedores³⁰, y que el tratamiento con BCG a su vez puede incrementar los niveles de PD-L1³¹. Por lo tanto, se han llevado cabo varios ensayos que testan su uso en diferentes etapas del TVNMI; en este apartado, nos centraremos en datos publicados en la enfermedad no respondedora a BCG, los ensayos en marcha o sin resultados definitivos se abordarán en el siguiente capítulo.

Pembrolizumab (KEYNOTE-057)

El ensayo KEYNOTE-057 es el primer estudio que llevó a la aprobación de un inmunoterápico, en este caso pembrolizumab, por parte de la FDA en el escenario de TVNMI. Se trata de un ensayo fase II no aleatorizado de brazo único en el que los pacientes no respondedores a BCG, y no elegibles o que declinaron cistectomía radical, fueron tratados con pembrolizumab a dosis de 200 mg cada tres semanas durante un máximo de dos años, o hasta progresión o recurrencia del TVNMI.

En la cohorte A de este ensayo, publicada en 2021³², se analizó su eficacia en 96 pacientes con CIS con o sin tumor papilar (Ta/T1 de AG), observándose 41% de RC a los tres meses de terapia, una mediana de duración de la RC de 16,3 meses, y 28% de las RC de duración superior a dos años. En cuanto al perfil de toxicidad, 13% de los sujetos presentaron toxicidad grado 3-4 relacionada con el tratamiento y 22% tuvieron una toxicidad inmunomediada, en su mayoría grado 1-2, fundamentalmente hipotiroidismo.

En la cohorte B, comunicada en 2023³³, se incluyeron un total de 132 pacientes con tumor papilar (Ta/T1 de AG) sin CIS, obteniéndose una mediana de SLE a los 12 meses de 41%, y una mediana de SLP a un estadio más avanzado de la enfermedad o muerte de 44,5 meses. No se observaron diferencias significativas en cuanto a toxicidad en comparación con lo previamente reportado para la cohorte A.

Con estos resultados, el pembrolizumab se encuentra aprobado por la FDA para el subgrupo de pacientes representado en la cohorte A, es decir, aquellos con CIS con o sin tumor papilar (Ta/T1 de AG). Aun así, debe tenerse en cuenta la incertidumbre de estos hallazgos, al tratarse de un ensayo no comparativo, y la potencial aparición de toxicidad inmunomediada severa que, aunque poco frecuente, puede comprometer la vida de la persona o causar secuelas a medio-largo plazo.

Atezolizumab (SWOG S1605)

Este ensayo también se trata de un estudio fase II de brazo único en una población similar a la incluida en el KEYNOTE-057, con sujetos no respondedores a BCG y no elegibles o que declinan cistectomía radical³⁴. En este caso se incluyeron un total de 129 personas elegibles para el análisis de eficacia, tratados con atezolizumab 1.200 mg cada tres semanas durante un máximo de un año. Se permiten tanto pacientes con CIS como sin CIS, aunque el objetivo principal del ensayo es la tasa de respuestas a los seis meses en el sub-

grupo de aquellos con CIS (74). Para estos, la tasa de RC a los seis meses es de 27%, inferior al nivel mínimo preespecificado en el ensayo. La mediana de duración de la RC es de 17 meses, y 56% de esas duran más de un año. Del global de los 129 sujetos del estudio, 10 (9,3%) presentaron progresión a enfermedad músculo-invasiva o metastásica. Y un total de 16% presentaron toxicidad grado 3-5, incluyendo tres muertes tóxicas (miastenia gravis, sepsis y miositis).

Aunque la actividad de atezolizumab pueda parecer menor que la de pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE-057, y siendo conscientes de que deben evitarse comparaciones directas entre ensayos clínicos, existen algunas diferencias a considerar. En el S1605 el objetivo principal de RC a seis meses viene definido por una biopsia obligatoria independientemente de los hallazgos de la cistoscopia, mientras que en el KEYNOTE-057 se realizaba biopsia solo en el caso de alteraciones en la cistoscopia y/o en la citología urinaria. Por otro lado, en algunos casos los investigadores del S1605, ante persistencia de CIS en la evaluación a los tres meses, suspendieron el tratamiento con atezolizumab, aunque el objetivo principal del ensayo fuese RC a los seis meses, lo que puede haber causado no detectar respuestas más tardías a la inmunoterapia. En cualquier caso, y a la espera de resultados de otros ensayos en marcha, por el momento atezolizumab no tiene indicación FDA-EMA para el tratamiento del TVNMI.

Terapia dirigida

Dentro de la terapia dirigida, por el momento solo disponemos de datos de erdafitinib, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Al igual que la inmunoterapia, el erdafitinib ha demostrado su eficacia en enfermedad metastásica, y se está investigando su potencial utilidad en TVNMI, tanto de forma sistémica como intravesical. Las mutaciones activadoras en FGFR son frecuentes en TVNMI, pudiendo encontrarse presentes hasta en 75% de los tumores de bajo grado y siendo menor su frecuencia cuando la enfermedad ya es músculo-invasiva o metastásica. Por lo tanto, el empleo de inhibidores de FGFR en etapas más precoces de la patología parece tener un racional biológico claro³⁵.

El ensayo THOR-2 (BLC2003) se está llevando a cabo en pacientes en TVNMI portadores de alteraciones en FGFR, no respondedores a BCG, y se trata de un ensayo fase II aleatorizado que compara erdafitinib frente al tratamiento de elección del investigador. Los resultados iniciales se han presentado en 2023, analizando los 10 primeros sujetos incluidos en la cohorte 2 del ensayo (con CIS) tratados con erdafitinib³⁶. A los dos meses de tratamiento se observa 100% de RC, y a los cinco, 75%. Sin embargo, por lo general las respuestas parecen ser de corta duración, con una mediana de duración de tres meses. Además, tres pacientes (30%) presentaron toxicidad grado 3-4, fundamentalmente xerostomía, onicólisis y mucositis, perfil de toxicidad que ya conocemos por su empleo en enfermedad metastásica. También tenemos los hallazgos de la cohorte 3 exploratoria³⁷ en sujetos con TVNMI de riesgo intermedio y alteraciones en FGFR (n = 10). Nuevamente, las tasas de respuestas son elevadas, de 75%, pero de escasa duración (mediana de 2,8 meses). Estos datos de eficacia de corta duración, unidos a

un perfil de toxicidad poco favorable, hacen que los inhibidores de FGFR se estén reorientando a un uso intravesical para evitar la toxicidad sistémica de su administración, e intentar, asimismo, mejorar las cifras de eficacia con una mayor exposición del tumor al fármaco por la vía intravesical.

Ensayos clínicos y tratamientos emergentes en cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo

En este apartado nos centraremos en la revisión de los tratamientos que se encuentran todavía en fase de estudio y/o sus resultados no han sido comunicados. Clasificamos los tratamientos según su mecanismo de acción.

Inhibidores de puntos de control inmunológico (PD-1/PD-L1)

Sasanlimab (PF-06801591)

Un ensayo multicéntrico no aleatorizado de fase III (CREST; NCT04165317) está investigando actualmente el papel de sasanlimab (inhibidor PD-1 subcutáneo) en el TVNMI de alto riesgo. El objetivo es conocer la seguridad y la eficacia oncológica de sasanlimab en pacientes con TVNMI de alto riesgo *naïve* (cohorte A) o que hayan sido tratados previamente con BCG (cohorte B). En la cohorte A (reclutamiento cerrado), cada participante fue asignado a uno de los tres grupos de tratamiento del estudio: uno recibe sasanlimab y BCG (inducción y mantenimiento); el segundo sasanlimab y BCG solamente inducción; y el tercero únicamente BCG sin sasanlimab (grupo control).

En la cohorte B del estudio, cada nuevo participante será asignado a un grupo de tratamiento del estudio según el tipo de tumor de vejiga (CIS/no CIS). Ambos recibirán sasanlimab. El 31 de agosto de 2022, el promotor anunció la interrupción del reclutamiento en la cohorte B. Tal decisión no se tomó por razones de seguridad³⁸.

Durvalumab

Actualmente, se está evaluando durvalumab (inhibidor de PD-L1) en un ensayo fase III (POTOMAC; NCT03528694) en pacientes con TVNMI BCG *naïve* y asignados aleatoriamente a tres grupos: 1) durvalumab (1.500 mg endovenoso cada cuatro semanas/13 ciclos) y BCG inducción y mantenimiento durante dos años; 2) durvalumab (1.500 mg endovenoso cada cuatro semanas/13 ciclos) y BCG solamente inducción; y 3) BCG inducción y mantenimiento durante dos años (grupo control).

Este estudio ya se ha cerrado y ha reclutado alrededor de 975 pacientes, siendo el criterio de valoración principal la SLE³⁹.

En el escenario del TVNMI que no responde a BCG, 12 recibieron una combinación de durvalumab y oportuzumab-monatox, una inmunotoxina que se une a una molécula de adhesión de las células epiteliales (Ep-CAM). En un análisis intermedio, los autores informaron que 41, 33 y 17%, respectivamente, de los pacientes incluidos estaban libre de enfermedad a los tres, seis y 12 meses después del tratamiento. De los efectos secundarios relacionados con el

tratamiento, 8% eran de grado tres o superior. Es de destacar que oportuzumab-monatox se ha estudiado por separado en un ensayo fase 3 de 89 sujetos, quienes tuvieron una RC de 40% a los tres meses después de la instilación, de los cuales 52% permaneció libre de enfermedad al año. El ensayo informó cuatro eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Sin embargo, la FDA no aprobó la solicitud de licencia para oportuzumab-monatox⁴⁰.

Nivolumab (CHECKMATE-9UT)

Por último, un estudio aleatorizado de fase 2 (CHECKMATE 9 UT; NCT02519256) cerrado prematuramente por bajo reclutamiento, analizó pacientes que no responden a BCG para evaluar la seguridad de nivolumab (inhibidor de PD-1), \pm mesilato de linrodostato (una indolamina inhibidor de la 2,3-dioxigenasa 1 [IDO1]) o \pm BCG. Los investigadores apoyan el uso de linrodostato debido al potencial papel inmunosupresor de IDO en el TVNMI. El estudio incluye pacientes con TVNMI de alto riesgo con CIS, con o sin un componente papilar que se incluirán en uno de cuatro brazos para monoterapia con nivolumab o una combinación de los tratamientos antes mencionados⁴¹.

Terapias basadas en virus y bacterias

TARA-002

TARA-002 es una mezcla liofilizada de células de *Streptococcus pyogenes* de baja virulencia que se tratan con bencilpenicilina. Se fabrica utilizando el mismo banco de células que OK-432, un *Streptococcus* del grupo A genéticamente distinto a *pyogenes*, que se utiliza desde 1975 en Japón para el tratamiento de linfangiomas.

TARA-002 es un inmunopotenciador amplio, que activa tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo en presencia de células tumorales.

El estudio ADVANCE-1 de fase 1a/b (aumento y expansión de dosis), está actualmente abierto para pacientes que no pueden acceder a la BCG o han recibido al menos una dosis de BCG o quimioterapia intravesical. El estudio comprende seis semanas de tratamiento con instilación intravesical de TARA-002 y seis de seguimiento posterior. El objetivo es determinar la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de TARA-002 en sujetos con CIS o Ta de AG. Es de destacar que aquellos con antecedentes de alergia a penicilinas están excluidos del estudio⁴².

Otros tratamientos emergentes

Reinducción con BCG (*Re-Challenge*)

La instilación repetida de BCG o reinducción (*Re-Challenge*) ha demostrado tasas de respuesta de 40 a 60% en sujetos que no respondieron al primer ciclo de BCG⁴³, y esta opción terapéutica está contemplada tanto en la guía clínica de la EAU como por la Consulta Internacional de Enfermedades Urológicas (ICUD) para pacientes con TVNMI refractario a BCG⁴⁴. Por su parte, aunque la guía clínica de la AUA recomienda la cistectomía para todos los sujetos refractarios a BCG, en el caso de persistencia o recurrencia después de un único curso de inducción (tratamiento inadecuado con BCG), se sugiere ofrecer un segundo curso de inducción o mantenimiento BCG. No obstante, esta no será una opción

para aquellos con intolerancia a BCG, ni tampoco se recomiendan más ciclos adicionales de BCG (después de dos o más fracasos de BCG) ya que la progresión del tumor es muy probable y la probabilidad de éxito es inferior a 20%⁴⁵.

TAR-200

TAR-200 es un sistema de administración de fármacos intravesical que libera gemcitabina de forma continua y controlada a través de un dispositivo colocado dentro de la vejiga. Casi dos tercios de la carga del fármaco se libera en dos semanas a diferencia del tratamiento intravesical estándar donde el tiempo de permanencia es de un máximo de dos horas. El dispositivo TAR-200 se coloca usando una sonda vesical y se extrae con un cistoscopio estándar. Actualmente, TAR-200 y cetrelimab (inhibidor sistémico intravenoso de PD-1) están en evaluación en el estudio multicéntrico aleatorizado de fase 2b en pacientes con TVNMI que no responden a BCG (SunRISe-1)⁴⁶ y en sujetos BCG *naïve* (SunRISe-3). El ensayo SunRISe-1 presentó en el congreso AUA-23 los primeros resultados del brazo de TAR-200 (23 pacientes) y cetrelimab (24) en monoterapia. El grupo de TAR-200 alcanzó una prometedora tasa de RC de 72,7% y el de cetrelimab de 38,1%. TAR-200 fue bien tolerado y los efectos adversos relacionados con el tratamiento y mayores a grado 3 fueron infrecuentes. A partir de estos resultados se decidió mantener abierto solamente el brazo TAR-200.

Mediante un dispositivo similar, se han presentado recientemente en ESMO-2023 los resultados preliminares del estudio ErdaRIS para pacientes con TVNMI (cohortes 1 y 3). En esta investigación se analiza la eficacia y seguridad de erdafitinib intravesical en aquellos con alteraciones de FGFR. En los 11 sujetos de la cohorte 1 (TVNMI que no responde a BCG) se objetivó una tasa libre de recurrencia de 82% y en la cohorte 3 (quimioablación en TVNMI de riesgo intermedio) de 87% con muy pocos efectos adversos.

N-803

N-803 es un complejo superagonista de interleukina-15 que fue desarrollado para mejorar los efectos mediados por el sistema inmunológico de la propia interleukina-15, permitiendo la activación y proliferación de células asesinas naturales y T CD8+, y también evitando la estimulación de las células T reguladoras, lo que potencia la respuesta inmune causada por BCG. El QUILT-3032 es un ensayo clínico multicéntrico fase II/III de BCG intravesical mezclado con N-803 administrado en régimen estándar de inducción y mantenimiento para 160 pacientes con TVNMI que no responde a BCG. Los autores recientemente informaron de los resultados en dos cohortes: 1) aquellos con CIS con o sin tumores papilares (n = 83) y 2) tumores papilares únicamente (n = 77). La tasa de RC en la cohorte CIS fue de 71% con una duración media de 24 meses, mientras que, en el grupo papilar, la SLE fue 57 y 48% a uno y dos años, respectivamente. En total, 91 y 95% de los sujetos en las cohortes CIS y no CIS evitaron cistectomía, respectivamente. No hay efectos adversos grados 4 o 5 relacionados con el tratamiento. Tras estos resultados positivos, la FDA aceptó la solicitud de licencia de productos biológicos, otorgando terapia innovadora al N-803 y designación de vía rápida en combinación con BCG para CIS que no responde a BCG⁴⁷. A pesar de que la FDA inicialmente desestimó su aprobación, el pasado mes de

octubre de 2023 ha vuelto a considerar estudiar una posible aprobación.

Bacilo Calmette-Guérin con interferón- α 2 β

El interferón- α (IFN- α) es un inmunomodulador con actividad antiproliferativa y su potencial sinergismo con la BCG, ha justificado la combinación terapéutica de IFN- α y BCG en pacientes con TVNMI tras fallo de la BCG. O'Donnell et al.⁴⁸ publicaron en 2001 resultados de un estudio retrospectivo incluyendo 42 sujetos consecutivos con TVNMI tras fallo de BCG, y 29 con CIS (10 casos con CIS puro y otros 19 con CIS asociado a tumor papilar). Con una mediana de seguimiento de 30 meses, las tasas de SLE a 12 y 14 meses fueron de 63 y 53%, respectivamente. Un ensayo multicéntrico aleatorizado fase II, publicado por Joudi et al.⁴⁹, evaluando la combinación de IFN- α y BCG, incluyó a 1.007 pacientes, 20 y 27% de CIS en los grupos sin tratamiento previo con BCG y aquellos con fracaso de BCG. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, las tasas de SLE en sujetos sin tratamiento con BCG previa y en aquellos con fracaso de BCG fueron de 59 y 45%, respectivamente (p = 0.0001). En una reciente revisión sistemática, incluyendo cinco ensayos aleatorizados con un total de 1.231 pacientes con TVNMI, no se observaron diferencias claras entre BCG más IFN- α y BCG sola en cuanto a la recidiva (RR promedio 0,76; intervalo de confianza [IC] de 95%: 0,44 a 1,32); cuatro ensayos aleatorizados; 925 participantes; evidencia de muy baja calidad) o progresión (RR promedio 0,26; IC de 95%: 0,04 a 1,87; dos ensayos aleatorizados; 219 participantes; evidencia de baja calidad)^{3,50}.

Mycobacterial Cell Wall-DNA Complex

En 2009, Morales et al. hacían públicos los resultados de un primer ensayo de eficacia y seguridad con *mycobacterial cell wall-DNA complex* (MCC) en pacientes con TVNMI. De los 55, 52 eran CIS (con o sin tumor papilar asociado) y 44 habían recibido previamente BCG o BCG y quimioterapia. Estos fueron tratados con inducción y mantenimiento con instilaciones semanales de MCC, a dosis de 4 mg (n = 25) u 8 mg (n = 30). En el análisis con intención de tratamiento, las tasas de RC a las 12 y 26 semanas fueron de 27,3 y de 46,4%, con 4 mg y 8 mg, respectivamente⁵¹.

En noviembre de 2006 se inició el NCT00406068, un ensayo multicéntrico fase II/III evaluando la eficacia y seguridad de MCC en el tratamiento de pacientes con TVNMI de alto riesgo refractarios a BCG. Con un diseño en tres fases, inducción, mantenimiento y seguimiento a largo plazo, los que inician tratamiento con un ciclo de seis instilaciones intravesicales de MCC 8mg, semanales. Evaluados con cistoscopia, citología y biopsias a los tres meses, aquellos libres de enfermedad pasarán a recibir tres instilaciones semanales de MCC, en régimen de mantenimiento, a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Los pacientes con enfermedad residual no músculo infiltrante, a los tres meses son considerados para reinducción con otro ciclo de seis instilaciones. El estudio fue completado en julio de 2011, habiendo reclutado 129 sujetos, de ellos 94 (68 CIS con o sin tumor papilar y 26 tumores papilares sin CIS asociado) fueron posteriormente reanalizados, con base en la nueva definición de BCG refractario. Globalmente, la SLE fue de 48,9% a los seis meses, 34,8% al año y 28,3% a los dos años desde la inducción. Las tasas de SLE a seis, 12 y 24 meses fueron de:

Tabla 3 Recomendaciones en función de la evidencia disponible

Indicación del tratamiento	Recomendación
Catalogar el fallo a la BCG en función de las definiciones y recomendaciones de las guías EAU y documento FDA.	Fuerte
La cistectomía radical es el tratamiento estándar, sin embargo, cada caso debe discutirse de forma individualizada en comité uro-oncológico para valorar otras opciones conservadoras en función del tipo de tumor, opciones disponibles en cada centro y preferencias del paciente.	Fuerte
Opciones de tratamiento intravesical	
Estudiar las mutaciones FGFR.	Débil
Considerar la participación de los pacientes en los ensayos clínicos en marcha para BCG <i>unresponsive</i> .	Moderada
Para los pacientes cuyo tumor ha fallado a BCG y/o no la han podido completar de forma adecuada por toxicidad, considerar el tratamiento con Gemcitabina-Docetaxel o quimiohipertemia HIVEC en caso de tumor papilar, en función de la disponibilidad de cada centro.	Débil
Para los pacientes cuyo tumor ha fallado a BCG y/o no la han podido completar de forma adecuada por toxicidad, considerar también el tratamiento con EMDA en caso de tumor papilar, en función de la disponibilidad de cada centro.	Débil
Nadofaragene Firadenovec y N-803 ya han sido aprobado por la FDA. Considerar su uso en función de la aprobación por las autoridades sanitarias.	(*)
Opciones de tratamiento sistémico	
Pembrolizumab ya ha sido aprobado por la FDA. Considerar su uso en función de la aprobación por las autoridades sanitarias. Informar al paciente sobre la potencial toxicidad inmunomediada.	(*)
Considerar la participación de los pacientes en los ensayos clínicos en marcha para BCG <i>unresponsive</i> .	Moderada
Estudiar las mutaciones FGFR.	Débil
Nuevas opciones de tratamiento y ensayos clínicos	
Considerar la participación de los pacientes en los ensayos clínicos en marcha para BCG <i>unresponsive</i> .	Moderada

HIVEC: quimioterapia recirculante; EMDA: *electromotive drug administration*.

(*) No se formula recomendación por falta de aprobación en España

61,2, 61,2 y 50,1% en tumores papilares, comparadas con 44,8, 26,5 y 16,6% en CIS, respectivamente^{2,3,52,53}.

CORE1: CG0070 + pembrolizumab

Crestostimogene grenadenopvec (CG0070) es un adenovirus oncolítico que, en combinación con pembrolizumab en un ensayo clínico fase 2 diseñado para pacientes que no responden a la BCG (con CIS), ha mostrado unos resultados oncológicos satisfactorios. Todos (n=35) recibieron una inducción de CG0070 semanalmente partículas virales por mL durante seis semanas, seguida de un segundo ciclo de inducción semanal durante tres semanas en los que respondieron y seis semanas en los que no hubo respuesta. Posteriormente, todos tuvieron un ciclo de mantenimiento de tres semanas en los meses^{3,6,9,12,18}. Los pacientes recibieron simultáneamente pembrolizumab cada seis semanas (a diferencia de las tres semanas habituales) en una dosis de 400 mg durante dos años. La tasa de respuesta global presentada en AUA-23 en cualquier momento del seguimiento fue del 85% al año del 68%⁵⁴.

Finalmente, en el ámbito de estudios en fase 1 se han publicado los resultados de seguridad y preliminares de eficacia de durvalumab en combinación con BCG o radioterapia en pacientes no respondedores. La RC a tres meses fue de 85 y 50% en los grupos de durvalumab + BCG y durvalumab + radioterapia, respectivamente. Al año fue de 73 y 33%, respectivamente. El perfil de seguridad de los 22 sujetos incluidos fue adecuado⁵⁵.

Conclusiones

En el escenario del TVNMI no respondedor a BCG, a pesar de que la cistectomía radical continúa siendo el tratamiento que se debe ofrecer como primera opción debido a los mejores resultados oncológicos, resulta de trascendental importancia, dada su elevada morbilidad, el valorar en el marco de un comité multidisciplinar y de forma individualizada cada caso en función de las preferencias del paciente y de las características del tumor, opciones de conservación vesical. Atendiendo a las definiciones y criterios de la FDA para sujetos no respondedores a la BCG, las opciones de tratamiento intravesical cumplen adecuadamente con los requerimientos en cuanto a resultados oncológicos, con unas tasas de toxicidad aceptables (tabla 3). En cuanto a la terapia sistémica en monoterapia, no parece alcanzar dichos resultados de una forma consistente, aunque los hallazgos de las sucesivas actualizaciones de los ensayos clínicos parecen acercarse a este umbral de eficacia. A esto hay que unir el riesgo bajo, pero no despreciable, de toxicidad inmunomediada aguda. Por lo tanto, debe valorarse el balance riesgo-beneficio en cada paciente de forma individual a la hora de considerar la posibilidad de un tratamiento sistémico en esta fase de la enfermedad. La inclusión de los sujetos en ensayos clínicos resulta de gran importancia para avanzar en el conocimiento de esta etapa de la patología.

Bibliografía

- Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD011935.
- Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168:1964–70.
- Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol*. 2016;196:1021–9.
- Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL, O'Donnell MA. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Treatment Failures with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Data-Driven Definition for BCG Unresponsive Disease. *Bladder Cancer*. 2016;2:215–24.
- Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81:75–94.
- Parker WP, Smelser W, Lee EK, Habermann EB, Thapa P, Zaid HB, et al. Utilization and Outcomes of Radical Cystectomy for High-grade Non-muscle-invasive Bladder Cancer in Elderly Patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;S1558–7673, 30208.
- Maibom SL, Joensen UN, Poulsen AM, Kehlet H, Brasso K, Roder MA. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11:e043266.
- Roumiguie M, Kamat AM, Bivalacqua TJ, Lerner SP, Kassouf W, Bohle A, et al. International Bladder Cancer Group Consensus Statement on Clinical Trial Design for Patients with Bacillus Calmette-Guerin-exposed High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2022;82:34–46.
- Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*. 2008;71:297–301.
- Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, 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.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1 Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383–94.
- Li R, Sundi D, Zhang J, Kim Y, Sylvester RJ, Spiess PE, et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*. 2020;78:387–99.
- Blum RH, Garnick MB, Israel M, Panellos GP, Henderson IC, Frei E 3rd. Preclinical rationale and phase I clinical trial of the adriamycin analog, AD 32. *Recent Results Cancer Res*. 1981;76:7–15.
- Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D, Childs SJ, Bellingham C, Edson M, et al. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladrinamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*. 1997;49:471–5.
- Ignatoff JM, Chen YH, Greenberg RE, Pow-Sang JM, Messing EM, Wilding G. Phase II study of intravesical therapy with AD32 in patients with papillary urothelial carcinoma or carcinoma in situ (CIS) refractory to prior therapy with bacillus Calmette-Guerin (E3897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol*. 2009;27:496–501.
- Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M, Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*. 2000;163:761–7.
- Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol*. 2013;31:1635–42.
- Lamm D, Brausi M, O'Donnell MA, Witjes JA. Interferon alfa in the treatment paradigm for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2014;32:35.e21–30.
- Benedict WF, Tao Z, Kim CS, Zhang X, Zhou JH, Adam L, et al. Intravesical Ad-IFN α causes marked regression of human bladder cancer growing orthotopically in nude mice and overcomes resistance to IFN- α protein. *Mol Ther*. 2004;10:525–32.
- Connor RJ, Anderson JM, Machemer T, Maneval DC, Engler H. Sustained intravesical interferon protein exposure is achieved using an adenoviral-mediated gene delivery system: a study in rats evaluating dosing regimens. *Urology*. 2005;66:224–9.
- Tao Z, Connor RJ, Ashoori F, Dinney CP, Munsell M, Philopena JA, et al. Efficacy of a single intravesical treatment with Ad-IFN/Syn 3 is dependent on dose and urine IFN concentration obtained: implications for clinical investigation. *Cancer Gene Ther*. 2006;13:125–30.
- Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:107–17.
- Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2020;203:902–9.
- Chevuru PT, McElree IM, Mott SL, Steinberg RL, O'Donnell MA, Packiam VT. Long-term follow-up of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel salvage therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2023;41:148.e1–7.
- Guerrero-Ramos F, Gonzalez-Padilla DA, Gonzalez-Diaz A, de la Rosa-Kehrmann F, Rodriguez-Antolin A, Inman BA, et al. Recirculating hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C (HIVEC) versus BCG in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results of the HIVEC-HR randomized clinical trial. *World J Urol*. 2022;40:999–1004.
- Pignot G, Baboudjian M, Lebacle C, Chamouni A, Lechevallier E, Irani J, et al. Efficacy of hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) in patients with non-muscle invasive bladder cancer after BCG failure. *World J Urol*. 2023;41:3195–203.
- Tan WS, Panchal A, Buckley L, Devall AJ, Loubiere LS, Pope AM, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2019;75:63–71.
- Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk «BCG failure» non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*. 2018;18:1224.
- Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Lortot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33:244–58.
- Kates M, Matoso A, Choi W, Baras AS, Daniels MJ, Lombardo K, et al. Adaptive Immune Resistance to Intravesical BCG in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Implications for Prospective BCG-Unresponsive Trials. *Clin Cancer Res*. 2020;26:882–91.
- Hashizume A, Umamoto S, Yokose T, Nakamura Y, Yoshihara M, Shoji K, et al. Enhanced expression of PD-L1

- in non-muscle-invasive bladder cancer after treatment with Bacillus Calmette-Guerin. *Oncotarget*. 2018;9:34066–78.
32. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguie M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:919–30.
 33. Necchi A, Esen RM, Le Bret AA, de Wit T, Shore RD. Pembrolizumab monotherapy for patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin: Results from cohort B of the phase 2 KEYNOTE-057 trial. *J Clin Oncol*. 2023;41 Suppl 6:41.
 34. Black PC, Tangen CM, Singh P, McConkey DJ, Lucia MS, Lowrance WT, et al. Phase 2 Trial of Atezolizumab in Bacillus Calmette-Guerin-unresponsive High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: SWOG S1605. *Eur Urol*. 2023;84:536–44.
 35. Kardoust Parizi M, Margulis V, Lotan Y, Mori K, Shariat SF. Fibroblast growth factor receptor: A systematic review and meta-analysis of prognostic value and therapeutic options in patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol*. 2021;39:409–21.
 36. Catto JW, Master TB, Roupert VA, Pignot M, Tubaro GA. Phase 2 study of the efficacy and safety of erdafitinib in patients with bacillus Calmette-Guerin unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer with FGFR3/2 alterations in THOR-2: cohort 2 interim results. *J Clin Oncol*. 2023;41 Suppl 6.
 37. Daneshmand S, Gartrell ZR, Lotan BA, Hussain Y, Lee SAEK. Phase 2 study of the efficacy and safety of erdafitinib in patients with intermediate-risk non muscle invasive bladder cancer with FGFR3/2 alterations in THOR-2: cohort 3 interim analysis. *J Clin Oncol*. 2023;41 Suppl 6.
 38. Shore N, Powles T, Bedke J, Galsky MD, Kopyltsov E, Necchi A. A phase 3 study of the subcutaneous programmed cell death protein 1 inhibitor sasanlimab as sasanlimab as single agent for patients with BCG unresponsive high risk non-muscle invasive bladder cancer CREST study cohort B. *J Clin Oncol*. 2022;40 Suppl 16.
 39. Santis MD, Hegele AR, Kolb A, Parker M, Redorta SJP. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of durvalumab and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus BCG alone in high-risk, BCG-naïve non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) patients (POTOMAC) ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2019. *J Clin Oncol*. 2019;37 Suppl 7:37.
 40. Gurram S, Bellfield S, Dolan R, et al. Interim analysis of a phase I single-arm study of the combination of durvalumab (MEDI4736) and Vicineum (oportuzumab monatox, VB4-845) in subjects with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer previously treated with Bacillus Calmette-Guerin. Presented at: 2021 AUA Annual Meeting; September 10-13, 2021; Virtual. Abstract PD09-04.
 41. Hahn NM, Meng CS, Shore M, Konety ND, Steinberg BRGD. A phase II, randomized study of nivolumab (NIVO), NIVO plus linrodostat mesylate, or NIVO plus intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in BCG-unresponsive, high risk, non muscle invasive bladder cancer (NMIBC): CheckMate 9UT. *J Clin Oncol*. 2020;38 Suppl 15:38.
 42. Bandari JJZ, Brown BK, Metcalf E, Nanayakkara MN. Phase 1a/b safety study of intravesical instillation of TARA002 in adults with high-grade non-muscle invasive bladder cancer (ADVANCED-1). *J Clin Oncol*. 2022;40 Suppl 16:40.
 43. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, 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.
 44. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol*. 2017;14:244–55.
 45. O'Donnell MA, Boehle A. Treatment options for BCG failures. *World J Urol*. 2006;24:481–7.
 46. Heijden MSVDC, Hampras CS, Stewart ICR, Acharya M. phase 2b study of TAR-200 plus cetrelimab TAR-200 alone, or cetrelimab alone in participants with high risk non muscle-invasive bladder cancer unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin who are ineligible for or decline radical cystectomy. *J Clin Oncol*. 2022;40.
 47. Chamie K, Gonzalgo CS, Kramolowsky M, Sexton EV, Bhar WJP. Final clinical results of pivotal trial of IL-15R α Fc superagonist N-803 with BCG in BCG-unresponsive CIS and papillary nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *J Clin Oncol*. 2022;40.
 48. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol*. 2001;166:1300–4.
 49. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, National BCGIPIG. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2006;24:344–8.
 50. Shepherd AR, Shepherd E, Brook NR. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012112.
 51. Morales A, Phadke K, Steinhoff G. Intravesical mycobacterial cell wall-DNA complex in the treatment of carcinoma in situ of the bladder after standard intravesical therapy has failed. *J Urol*. 2009;181:1040–5.
 52. Morales A, Herr H, Steinberg G, Given R, Cohen Z, Amrhein J, et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*. 2015;193:1135–43.
 53. Li R, Amrhein J, Cohen Z, Champagne M, Kamat AM. Efficacy of Mycobacterium Phlei Cell Wall-Nucleic Acid Complex (MCNA) in BCG-Unresponsive Patients. *Bladder Cancer*. 2017;3:65–71.
 54. Li R, Steinberg E, Uchio EM, Lamm DL, Shah Paras, Kamat AM, et al. Kamat Trinity Bivalacqua. CORE1: Phase 2, single-arm study of CG0070 combined with pembrolizumab in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guerin (BCG). *J Clin Oncol*. 2022;40 Suppl 16:4597.
 55. Hahn NM, O'Donnell MA, Efstathiou JA, Zahurak M, Rosner GL, Smith J, et al. A Phase 1 Trial of Durvalumab in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) or External Beam Radiation Therapy in Patients with BCG-unresponsive Non-muscle-Invasive Bladder Cancer: The Hoosier Cancer Research Network GU16-243 ADAPT-BLADDER Study. *Eur Urol*. 2023;83:486–94.