



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo

M. Álvarez-Maestro^{a,*,1}, F. Guerrero-Ramos^{b,1}, O. Rodríguez-Faba^c,
J.L. Domínguez-Escrig^d y J.M. Fernández-Gómez^e

^a Departamento de Urología, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

^b Departamento de Urología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Departamento de Urología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^d Departamento de Urología, Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Valencia, España

^e Departamento de Urología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 11 de agosto de 2020; aceptado el 22 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 2 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer de vejiga no músculo-invasivo;
Fracaso a BCG;
Inmunoterapia;
Quimioterapia intravesical;
Tratamientos actuales

Resumen El tratamiento de elección para el cáncer vesical no músculo infiltrante (CVNMI) de alto riesgo es el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Sin embargo, cuando éste falla, el tratamiento indicado es la cistectomía radical. En los últimos años se están desarrollando ensayos con diversos fármacos para evitar esta cirugía en pacientes con fracaso a BCG. El objetivo de este artículo es llevar a cabo una puesta al día de los tratamientos en estudio para la preservación vesical en esta población de pacientes. Revisión no sistemática, realizando una búsqueda en PubMed con los términos: *Bladder cancer, Non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC, BCG, BCG-refractory, Mitomycin C, MMC, Hyperthermia, Electromotive Drug Administration* y *EMDA*. Empleamos los buscadores *clinicaltrials.gov* y *clinicaltrialsregister.eu* para localizar ensayos clínicos. El único fármaco intravesical aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para carcinoma *in situ* (CIS) tras fracaso a BCG es la valrubicina. Recientemente la FDA ha aprobado pembrolizumab intravenoso, tras la publicación de los datos preliminares del estudio KEYNOTE-057. Atezolizumab ha demostrado unos resultados preliminares similares de eficacia. En las guías europeas se reconoce como alternativa únicamente la quimiohipertermia inducida por microondas y EMDA-MMC (*Electromotive Drug Administration*). Otras alternativas en investigación son los taxanos y la gemcitabina, solos o en combinación, los virus recombinantes y la quimiohipertermia intravesical asistida por dispositivos. Los resultados de los nuevos fármacos son prometedores, con gran número de ensayos en marcha. Conocer los mecanismos de resistencia a BCG es imprescindible para la exploración de nuevas alternativas terapéuticas. © 2020 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: malvarezmaestro@hotmail.com (M. Álvarez-Maestro).

¹ El Dr. Mario Álvarez-Maestro y el Dr. Félix Guerrero Ramos han contribuido por igual.

KEYWORDS

Non-muscle invasive bladder cancer;
BCG failure;
Immunotherapy;
Intravesical chemotherapy;
Current treatments

Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)

Abstract The treatment of choice for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is bacillus Calmette-Guérin (BCG). However, when this fails, the indicated treatment is radical cystectomy. In recent years, trials are being developed with various drugs to avoid this surgery in patients with BCG failure. The aim of this article is to update the treatments under study for bladder preservation in this patient population. Non-systematic review, searching PubMed with the terms "Bladder cancer", "Non-muscle invasive bladder cancer", "NMIBC", "BCG", "BCG-refractory", "Mitomycin C", "MMC", "Hyperthermia", "Electromotive Drug Administration", "EMDA". We used the search engines clinicaltrials.gov and clinicaltrialsregister.eu to find clinical trials. The only intravesical drug approved by the Food and Drug Administration (FDA) for carcinoma *in situ* (CIS) after failure to BCG is Valrubicin. Recently, the FDA has approved intravenous Pembrolizumab, following the publication of preliminary data from the KEYNOTE-057 study. Atezolizumab has demonstrated similar preliminary efficacy results. Only microwave-induced chemohyperthermia and EMDA-MMC (Electromotive Drug Administration) are recognized as alternatives in European guidelines. Other options under investigation are taxanes and gemcitabine, alone or in combination, recombinant viruses and device-assisted intravesical chemohyperthermia. The results of new drugs are promising, with a large number of trials underway. Knowing the mechanisms of resistance to BCG is essential to explore new therapeutic options.

© 2020 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento endovesical con BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) es el tratamiento adyuvante de elección para en CVNMI de riesgo intermedio y alto, ya que se ha mostrado eficaz en disminuir la recurrencia, progresión y mortalidad cáncer específica^{1,2}. A pesar de un tratamiento adecuado con BCG no es infrecuente la recurrencia y progresión. En este escenario, el tratamiento de elección es la cistectomía radical. Sin embargo, dado que se trata de una cirugía que presenta una alta tasa de complicaciones, y que además se plantea en muchas ocasiones en pacientes añosos y con comorbilidades que ya han recibido tratamientos previos, en los últimos años se han desarrollado segundas líneas de tratamiento conservador vesical en pacientes que han fracasado a la 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 el fracaso a la BCG comprende las siguientes categorías³:

- Tumor refractario a BCG «*refractory*»: T1G3/alto riesgo (AG) a los tres meses; TaG3/AG después de los tres meses y/o a los seis meses después de reinducción o primer mantenimiento; Carcinoma *in situ* (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 mantenimiento.
- Tumor recurrente después de BCG «*relapsing*»: Recurrencia de tumor G3/AG después de completar mantenimiento con BCG a pesar de una respuesta completa inicial.

- Tumor insensible a BCG «*unresponsive*»: Tumor T1Ta/AG que recurre dentro de los 6 meses de un tratamiento adecuado con BCG, o aparición de CIS dentro de los 12 meses de un tratamiento adecuado con BCG.
- Intolerancia a la BCG «*intolerance*»: Aparición de efectos secundarios que impiden completar un tratamiento adecuado con BCG.

En este sentido y con la finalidad de unificar criterios para la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos la FDA ha elaborado un documento dirigido a los promotores de los ensayos clínicos en que consensua la definición de BCG «*unresponsive*» como la presencia de al menos uno de los siguientes criterios⁴:

- CIS persistente o recurrente 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 6 meses posteriores a la finalización de tratamiento adecuado con BCG.
- Enfermedad de alto grado T1 en la primera evaluación después de un curso de inducción con BCG

Objetivo

En este artículo de revisión no sistemática se repasan los tratamientos y las líneas de investigación actuales para la preservación vesical en pacientes con CVNMI que fracasan a BCG incluyendo la inmunoterapia sistémica y endovesical, tratamientos citotóxicos endovesicales y la optimización del tratamiento con quimioterapia endovesical mediante dispositivos que facilitan la penetración de la quimioterapia en las células uroteliales.

Tabla 1 Resumen de los resultados más relevantes de los dos estudios que han comunicado resultados preliminares

Ensayo (fármaco)	Pauta	Histología	RC 12 semanas*	RC 24 semanas**	Duración de la respuesta	Tasa de abandono por toxicidad	N estimada
KEYNOTE-057 (Pembrolizumab)	200 mg cada tres semanas, dos años	CIS + / - tumor papilar ^b	41%	N/D	16,2 meses	8,8%	260
SWOG S1605 (Atezolizumab)	1200 mg cada tres semanas, un año	TaT1 alto grado y/o CIS ^c	42%	27% ^a	N/D	6% ^d	202

CIS: carcinoma *in situ*; mg: miligramos; N/D: no disponible; RC: respuesta completa.

* Definida como cistoscopia normal y citología negativa.

** Definida como biopsia múltiple vesical sin evidencia de tumor de alto grado o CIS.

^a Objetivo primario del estudio.

^b 96 pacientes incluidos en el corte de datos.

^c Solo incluidos para el análisis los pacientes de la cohorte CIS (n = 74).

^d Para el análisis de toxicidad se incluyeron todos los pacientes del estudio (n = 96).

Fuente: Balar et al. (ASCO 2020); Black et al. (ASCO 2020).

Obtención de la evidencia

Revisión no sistemática, realizando una búsqueda en PubMed con los términos «Bladder cancer», «Non-muscle invasive bladder cancer», «NMIBC», «BCG», «BCG-refractory», «Mitomycin C», «MMC», «Hyperthermia», «Electromotive Drug Administration» y «EMDA». Empleamos los buscadores clinicaltrials.gov y clinicaltrialsregister.eu para localizar ensayos clínicos.

Síntesis de la evidencia

Nuevas moléculas de inmunoterapia

Uno de los mecanismos tumorales de evasión al sistema inmune se produce mediante la relación entre las células neoplásicas y los linfocitos T. Gracias a la interacción entre los receptores de membrana PD1 (*Programmed Death 1*) del linfocito T y su ligando PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*) de la célula tumoral, se inhibe la respuesta inmune que frenaría el crecimiento, dando lugar así a una división celular descontrolada⁵. Entre los inhibidores de PD1 destacan el pembrolizumab y el nivolumab, mientras que entre los anti PD-L1 destacan atezolizumab, durvalumab y avelumab.

De todos los tipos de tumores existentes, el de vejiga (junto a pulmón y melanoma, entre otros) se encuentra entre los más inmunogénicos, motivo por el cual estos fármacos han mostrado, en general, buenos resultados en estas neoplasias^{6,7}. En el caso concreto de la vejiga, la expresión de PD-L1 se ha asociado con fenotipos más agresivos, traducándose esto en tumores con grados más altos, estadios más avanzados y peor supervivencia, incluso tras la cistectomía radical⁸. También se ha demostrado que, en pacientes con tumor vesical no músculo invasivo (TVNMI) de AG tratados con BCG, la presencia de PD-L1 es un factor de riesgo para la progresión tumoral⁹. Así, los pacientes en los que fracasa el tratamiento con BCG presentan mayor expresión

de PD-L1, objetivándose un aumento de los niveles tras el tratamiento^{10,11}. Los primeros ensayos en tumores uroteliales comenzaron en cáncer metastásico y se han diseñado estudios en etapas cada vez más tempranas de la enfermedad, hasta llegar al escenario de TVNMI¹².

Existen actualmente dos estudios con datos preliminares comunicados, uno de ellos con pembrolizumab (KEYNOTE-057) y otro con atezolizumab (SWOG S1605). En ambos casos los últimos datos han sido presentados en el congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 (tabla 1).

KEYNOTE-057 es un ensayo fase II multicéntrico de brazo único que incluye pacientes con carcinoma *in situ* (CIS) refractario a BCG, tratados con pembrolizumab intravenoso 200 mg cada tres semanas durante dos años. El objetivo primario es la tasa de respuesta completa a las 12 semanas de tratamiento, considerándose como tal una cistoscopia sin evidencia de enfermedad y una citología negativa. Con esta definición y con 96 pacientes incluidos para el análisis, la tasa de respuesta completa a tres meses es del 41%, con una mediana de duración de la respuesta de 16,2 meses. Un 12,7% de los pacientes presentó efectos adversos grado 3/4, y un 8,8% tuvo que abandonar el tratamiento debido a la toxicidad. Con estos datos, pembrolizumab se convierte en una nueva alternativa a la cistectomía tras su aprobación por parte de la FDA en 2020.

SWOG S1605 es otro ensayo fase II multicéntrico de brazo único para pacientes con tumores de alto riesgo refractarios a BCG, tratados con atezolizumab 1200 mg cada tres semanas durante un año. En este caso se incluyen pacientes tanto CIS como aquellos con tumor papilar TaT1 de alto grado sin CIS. A diferencia del KEYNOTE-057, el objetivo primario es la tasa de respuesta completa a 24 semanas evaluada mediante biopsia obligatoriamente. Con el propósito de poder comparar los resultados con pembrolizumab también se valoró la tasa de respuesta a 12 semanas mediante cistoscopia y citología, igual que en el estudio KEYNOTE-057. Los datos comunicados recientemente en ASCO 2020 incluyen solamente la población de CIS del estudio (74 pacientes). Según

los resultados preliminares, la tasa de respuesta completa a tres meses es del 42%, similar a la obtenida con pembrolizumab. En cuanto al objetivo primario del estudio, hay un 27% de pacientes CIS con respuesta completa objetivada mediante biopsia a los 6 meses. Aún no hay datos disponibles sobre la duración de la respuesta. Para el análisis de toxicidad se incluyeron 96 pacientes (CIS y tumor papilar). En este sentido, un 6% de los pacientes abandonó el estudio debido a efectos adversos, evidenciándose un 17% de efectos adversos grado 3/4 relacionados con el tratamiento. Aún no hay datos de eficacia disponibles del subgrupo de tumores papilares sin CIS.

Existen numerosos ensayos en marcha, cuyos resultados verán la luz en los próximos años, entre los cuales ya hay dos estudios fase III:

El primero de ellos (KEYNOTE-676) incluye a pacientes TVNMI de alto riesgo persistente o recurrente tras un ciclo de inducción con BCG (excepto T1). Los participantes (n = 550) son randomizados a un brazo control con BCG inducción y mantenimiento o a un brazo intervención que combina BCG inducción y mantenimiento más pembrolizumab 200 mg cada tres semanas durante dos años. Los objetivos primarios son, para toda la serie, la supervivencia libre de enfermedad y, para el subgrupo de pacientes con CIS, la tasa de respuesta completa a un año. De nuevo, y al igual que en el KEYNOTE-057, no es obligatoria la biopsia para considerar al paciente libre de enfermedad si la cistoscopia es normal y la citología es negativa.

Por otro lado, CheckMate 7G8 incluye a pacientes con recidivas de alto riesgo en los 24 meses posteriores a la finalización del tratamiento con BCG, excluyendo aquellos tumores refractarios a BCG. Los pacientes (n = 700) son aleatorizados a BCG inducción y mantenimiento tres años más placebo o a BCG inducción y mantenimiento tres años más Nivolumab 480 mg cada cuatro semanas durante dos años. El objetivo primario es la supervivencia libre de eventos (definida como tiempo a recurrencia, progresión o fallecimiento). En este caso, para los pacientes CIS se contempla la biopsia obligatoria a los seis y 12 meses.

Todos los estudios actualmente registrados con inmunoterapia en el escenario de fracaso a BCG se encuentran recogidos en la [tabla 2](#).

Valrubicina

Es una antraciclina semisintética. Aprobada por la Administración de medicamentos y alimentos de EEUU para el tratamiento de CIS refractario a BCG. Existen varios estudios con el uso de este fármaco. Steinberg et al. publicaron un estudio en el año 2000 en donde hablaban de una tasa de respuesta del 21% en pacientes con CIS tratados con Valrubicina tras fracaso de BCG¹². Existe otro estudio fase III publicado en 2013 en Urol Oncology donde se trataron a 90 pacientes, todos ellos con recidiva tumoral tras fracaso de BCG. Se obtuvo respuesta completa en el 32% pacientes tras un ciclo de tratamiento de seis semanas, los datos fueron actualizados recientemente en dos ensayos separados y la tasa de respuesta completa fue del 18%, se estima que el 4% de los pacientes esté libre de enfermedad al cabo de dos años de seguimiento. La tasa de progresión fue baja. La FDA sigue considerando estos datos pobres en cuanto a

supervivencia sin enfermedad a largo plazo por lo que considera que han de desarrollarse otras terapias para el tratamiento del CVNMI¹³.

Gemcitabina

Su compuesto químico es un análogo de la deoxycytidina, nucleósido de amplio espectro antitumoral, que inhibe la síntesis de ADN, se emplea en combinación de otros fármacos como el cisplatino, para el manejo de CVMI. Su empleo está aprobado en EEUU para el tratamiento de CIS refractario a BCG^{14,15}. Estudiado por primera vez por Dalbagni et al. en 2002 en el tratamiento de fracaso tras BCG con un estudio fase I en donde se administraba gemcitabina en pauta de 2.000 mg diluidos en 100 mL SSF durante 60 min en pauta de 12 instilaciones (semanales/tres semanas-una semana descanso-dos semanales/tres semanas). Tras ello los pacientes presentaban un 39% respuesta con buena tolerancia al fármaco¹⁶. Al año el 10% de los pacientes continuaba con remisión completa y solo 2/30 habían progresado a CVMI. El seguimiento de este estudio fue publicado por Sternberg et al. en 2013¹⁷. Existía una distribución variable en función de la causa de fracaso de BCG, pero no se evidenciaron diferencias entre grupos según el tipo de fracaso de BCG a excepción de mayor porcentaje de CIS en los pacientes con enfermedad refractaria vs otro tipo de fracaso (41 vs. 29%) 27 pacientes obtuvieron respuesta completa, 19 pacientes respuesta parcial y 20 sin respuesta. La mediana de seguimiento fue de tres años, y a los 46 pacientes que experimentaron recidiva se les ofreció CR. La mitad aceptaron dicha cirugía observándose en estos pacientes ausencia de progresión a CVMI, además de haber podido retrasar dicha cirugía.

En el estudio SWOG S0353, fase II donde participaron 47 pacientes con fracaso de BCG. Los pacientes recibieron 2.000 mg de gemcitabina diluidos en 100 mL semanalmente durante seis semanas y posteriormente una vez al mes durante 10 meses de mantenimiento. Hubo una remisión completa del 47% a los tres meses con un 27 y 21% de supervivencia libre de enfermedad a 1 y 2 años de seguimiento. Se observó progresión de la enfermedad en 2/47 pacientes¹⁸.

Taxanos (docetaxel y paclitaxel)

Los taxanos actúan inhibiendo la despolimerización de los microtúbulos dentro de la célula provocando así la detención del ciclo celular y muerte. McKiernan et al.¹⁹ informaron sobre los resultados de un ensayo de fase I de docetaxel intravesical en una cohorte de 18 pacientes refractarios a BCG utilizando un esquema de instilación de 75 mg docetaxel diluido en 100 cc SSF semanalmente durante seis semanas. Tras ello se obtuvo respuesta completa en 10 pacientes (56%). En este estudio se contempla también buena tolerancia con escasos efectos adversos y sin toxicidad sistémica del fármaco. Esta cohorte se amplió hasta 54 pacientes y se observó que en aquellos pacientes que habían recibido inducción y mantenimiento de docetaxel 75 mg mensual durante un año existía un 59% de remisión completa con una supervivencia libre de enfermedad a un año del 40% y a los tres años del 25%²⁰.

Tabla 2 Estudios registrados con inmunoterapia en pacientes con tumores tras fracaso a BCG

Ensayo/ID	Fase	Fármaco	Brazos	N	Fecha inicio	
KEYNOTE-057 NCT02625961	II	Pembrolizumab	Único	260	Diciembre 2015	CON RESULTADOS PRELIMINARES
SWOG S1605 NCT02844816	II	Atezolizumab	Único	202	Julio 2016	
KEYNOTE-676 NCT03711032	III	Pembrolizumab	Pembrolizumab + BCG vs. BCG	550	Octubre 2018	FASE 3
CheckMate 7G8 NCT04149574	III	Nivolumab	Nivolumab + BCG vs. placebo + BCG	700	Noviembre 2019	
CheckMate 9UT NCT03519256	II	Nivolumab, linrodostat	Nivolumab vs nivolumab + BCG vs. nivolu- mab + linrodostat vs. nivolumab + linro- dostat + BCG	358	Mayo 2018	
NCT04164082	2	Gemcitabina intravesical + pem- brolizumab	Único	163	Noviembre 2019	
Core-001 NCT04387461	2	n-dodecyl-B-D- maltoside + CG0070 (adenovi- rus) + pembrolizu- mab	Único	37	Mayo 2020	
PREVERT NCT03950362	2	Avelumab + radio- terapia	Único	67	Mayo 2019	
DURANCE NCT04106115	1b/2	Durvalumab + vacuna S-488210/S- 488211	Único	64	Septiembre 2019	
NCT03892642	1/2	Avelumab + BCG	Único	27	Marzo 2019	
NCT02792192	1/2	Atezolizumab, BCG	Atezolizumab (BCG unresponsive) vs. Atezolizu- mab + BCG (BCG unresponsive) vs. Atezolizu- mab + BCG (BCG relapsing) vs. Ate- zolizumab + BCG (BCG naïve)	24	Junio 2016	
ADAPT- BLADDER NCT03317158	1/2	Durvalumab, radioterapia, BCG	Durvalumab vs Durvalumab + BCG vs. Durvalu- mab + radioterapia	186	Octubre 2017	
NCT02808143	1	Pembrolizumab intravesical + BCG	Único	27	Agosto 2017	
NCT03258593	1	Durvalumab + vici- nium	Único	40	Junio 2016	

El paclitaxel se une a la albúmina (nabpaclitaxel), y presenta un mecanismo de acción similar de docetaxel. Su uso está aprobado en el cáncer de mama, por aumentar supervivencia libre de progresión en enfermedad metastásica en comparación con docetaxel. Dados estos hallazgos, nabpaclitaxel se evaluó en 18 pacientes de riesgo intermedio y alto

con NMIBC que habían sido tratados con BCG/IFN y MMC²¹. No hubo toxicidad limitante de la dosis en este ensayo de fase I y el 28% de los pacientes experimentaron remisión completa después de seis semanas de inducción. Esto fue evaluado en un ensayo de fase II de 28 pacientes²². El 35% de los pacientes experimentaron remisión completa, y ocho de 10 pasaron

Tabla 3 Resultados del ensayo clínico con Nadofaragene Firadenovec (Instiladrin)

Supervivencia libre de recurrencia (meses)	CIS + /- Ta/T1 (n = 103)	Enfermedad papilar (n = 48)	Total (n = 151)
3	53,4%	72,9%	59,6%
6	40,8%	62,5%	47,7%
9	35%	58,3%	42,4%
12	24,3%	43,8%	30,5%

a recibir seis meses de terapia de mantenimiento mensual. Siete de estos ocho pacientes estaban libres de enfermedad con un seguimiento medio de 21 meses.

Gemcitabina + docetaxel

Las instilaciones intravesicales secuenciales de gemcitabina y docetaxel son seguras, bien toleradas y eficaces para prevenir la recurrencia del cáncer de vejiga no invasivo muscular (NMIBC) en pacientes con recurrencia de la enfermedad después de fracaso de BCG, según hallazgos recientes. Recientemente Brooks et al.²³ han comunicado los resultados en el Congreso Virtual de la Asociación Americana de Urología 2020.

El estudio incluyó a 76 pacientes de una población de alto riesgo y con tratamientos previos. La supervivencia libre de recurrencia vesical (RFS) se analizó como objetivo primario; según los datos recopilados durante una mediana de seguimiento de 22,9 meses después del inicio de la terapia de inducción, la tasa fue del 60% a un año y del 46% a los dos años.

Los resultados de los análisis de puntos finales secundarios mostraron que la tasa de RFS de alto grado fue del 65% a un año y del 52% a dos años. La tasa de supervivencia libre de progresión fue del 97% a un año y del 93% a los dos años.

El 59% de los pacientes no experimentaron efectos adversos, solo el 3% no pudo completar la terapia de inducción completa y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento

Nadofaragene firadenovec (instiladrin)

Nadofaragene firadenovec (rAd-IFN/Syn3) es un vector de transferencia de genes de adenovirus recombinante deficiente en replicación. Se cree que el interferón alfa tiene efectos citotóxicos mediados por TRAIL y no por TRAIL, pero se cree que el interferón de agente único es ineficaz debido a la exposición inadecuada al urotelio. Nadofaragene firadenovec supera esta deficiencia al usar la vejiga como un «biorreactor» para aumentar la producción de la proteína interferón, mejorar la exposición al urotelio y, por lo tanto, mejorar la citotoxicidad. En el reciente congreso de la ASCO²⁴ se presentaron datos sobre 151 pacientes, para los pacientes con CIS (n = 103), el 53,4% logró una respuesta completa a los tres meses, y el 24% permaneció libre de recurrencia de alto grado en un año (tabla 1). Los eventos adversos más comunes fueron la fatiga (23%), espasmo vesical (19,7%), urgencia (18%) y hematuria (17%). Se administra por vía intravesical un vez cada tres meses. La progresión a CVMI fue en ocho pacientes (5,3%).

El nadofaragene firadenovec intravesical es activo y seguro para pacientes con CVNMI refractario a BCG. Alrededor del 24% (tabla 3) de todos los pacientes permanecieron libres de recurrencia de alto grado al año y esto es bastante similar a los datos presentados anteriormente sobre pembrolizumab. El seguimiento a largo plazo es necesario para determinar la durabilidad de esta terapia.

Quimiohipertermia y EMDA-MMC

Quimiohipertermia

La quimiohipertermia (Q-HT) aporta ciertas ventajas teóricas sobre la administración estándar de agentes quimioterápicos, con un aumento de la absorción y penetración del fármaco. Además, hay potencialmente un efecto citotóxico directo y un efecto sinérgico, resultado de alteraciones farmacodinámicas, incremento del ratio de alquilación, inducción apoptosis, así como efectos derivados de la propia respuesta de la microcirculación tumoral²⁵⁻²⁸.

Varios sistemas están comercializados para la administración de Q-HT, de ellos el más conocido es el sistema Synergo[®] SB-TS 101, consistente en un aplicador intravesical de microondas de 915 MHz, que produce una temperatura de la pared vesical de 41 a 44°C, que es monitorizada por 5 sensores (termocouples) integrados en la misma sonda, especialmente diseñada (3 vías, 20 Fr). El sistema se completa con un circuito de recirculación, con una bomba de perfusión y sistema de refrigeración de la solución, para evitar el sobrecalentamiento²⁹.

Microondas. La Q-HT con microondas de Synergo[®] ha demostrado ser superior a la administración estándar de MMC en pacientes con Ca Urotelial de Vejiga No Músculo Infiltrantes (CVNMI) Ta-T1 de Bajo y Alto grado²⁷⁻³¹.

En 2004, Gofrit et al.²⁸, publicaban su experiencia en 52 pacientes con CVNMI de alto grado tratados con Q-HT en protocolo «profiláctico» (n = 24, 40 mg MMC) o «ablativo» (n = 28, 80 mg MMC), en caso de Tcis o RTU incompleta. Aunque no evaluados de forma independiente, 12/24 (50%) y 17/28 (60%) de los pacientes habían recibido previamente BCG. En el grupo «profiláctico», el 62% permanecía libre de enfermedad con una media de seguimiento de 35,3 meses. No diferencias en respuesta fueron encontradas entre Ta y T1, ni entre aquellos previamente tratados o no, con BCG. El 75% de los pacientes tratados con el protocolo «ablativo» alcanzaron respuesta completa y de ellos, el 80,9% permanecieron libres de enfermedad tras un periodo medio de 20 meses.

En 2009, Witjes et al.³², publicaban los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico en pacientes con

Tcis (n = 51) que recibieron Q-HT Synergo®, incluyendo 34 pacientes previamente tratados con BCG. Un 92% alcanzó respuesta completa y, con una mediana de seguimiento de 22 (rango, 3-77) meses, 22/45 (49%) recidivaron, con progresión a >T1 en 4 casos.

Ese mismo año, Nativ et al.³³, publicaban su experiencia en 111 pacientes con recidiva tras tratamiento previo con BCG y que recibieron Q-HT con Synergo® (2 ciclos de 30 min. con 20 mg MMC, a 42±2°C) inducción con 6 instilaciones semanales y 6 instilaciones de mantenimiento. Con una mediana de seguimiento de 16 meses, las tasas estimadas de supervivencia libre de recidiva a 1 y 2 años fueron del 85 y 56%, respectivamente. Con mejores resultados en aquellos pacientes que recibieron mantenimiento con Q-HT (tasa de recidiva a 2 años del 39 vs. 61%, p = 0.01).

Sistema Combat. El sistema COMBAT BRS® (Combat Medical, Wheathampstead, UK) por el contrario, calienta la solución de MMC fuera de la vejiga y la instila y recircula por un circuito cerrado, manteniendo la temperatura entre 41-43°C.

En 2014, Sousa et al.³⁴, publicaron el estudio piloto con COMBAT BRS® Q-HT, evaluando la eficacia y tolerabilidad de ocho instilaciones semanales (MMC 80 mg en 50 mL de agua destilada, durante 60 min., a una temperatura de 43 ± 1°C), en pacientes con CVNMI de riesgo intermedio y alto, incluyendo un 47% de pacientes previamente tratados con BCG. Tras RTU realizada 7-15 días tras la última instilación, los autores reportaron tasas de respuesta completa y parcial del 53% y 47%, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, la incidencia acumulada de recidiva se estimó en el 15%, a tres años. En 2016, este grupo publicaría una actualización de la serie, incluyendo 24 casos de CVNMI de riesgo intermedio (39%) y alto (71%), incluyendo 8 (33%) pacientes previamente tratados con BCG, reportando tasas de respuesta completa y parcial del 62,5% y 33,3%, respectivamente y, una incidencia acumulada de recidiva del 20,8%, a 4 años. En este estudio, otros 16 pacientes recibieron Q-HT adyuvante post-RTU, con una incidencia acumulada de recidiva del 12,5%, a dos años³⁵.

Mientras seguimos a la espera de los resultados finales de los ensayos prospectivos HIVEC-I (España) y HIVEC-II (Reino Unido), valoración inicial del perfil de seguridad ha demostrado que el tratamiento es seguro y bien tolerado³⁶.

En el contexto de tratamiento alternativo tras fallo de BCG, la respuesta la encontramos en un reciente análisis *post-hoc* de 55 pacientes no-respondedores a BCG, incluidos en ensayo HIVEC, publicado en 2018, por De Jong et al.³⁷, demostrando una supervivencia libre de enfermedad de 17,7 meses. Con cuatro casos de progresión, la tasa de incidencia acumulada de recidiva fue del 53% a 1 año.

Sistema Unithermia. El último sistema aprobado para tratamiento con Q-HT, es el sistema UNITHERMIA® (Elmedical, Hod-Hasharon, Israel), basado en el calentamiento de una solución de 40 mg de MMC en 50 mL de 0,9% Salino (0,8 mg/mL) administrado a 45° C (42-45° C) durante 45 minutos, con recambio de la solución de MMC a los 22 minutos.

Tras una evaluación inicial de su farmacocinética³⁸, el sistema se ha evaluado en un estudio prospectivo Fase I-II evaluando seguridad y eficacia en 34 pacientes con CVNMI Ta/T1 G1-2 (excluyendo G3 y Tis) recurrentes tras tratamiento con BCG. En este ensayo, publicado en 2016 por

Soria et al.³⁸, los autores reportaron una tasa de respuesta del 59%. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, las tasas de recidiva y progresión fueron del 35,3% y 23,5%, respectivamente, y medianas de tiempo a recidiva y progresión de 10,5 y 29,5 meses, respectivamente. Hasta la fecha, no hay publicaciones en pacientes con CVNMI de alto grado.

EMDA

Otra alternativa a la inmunoterapia adyuvante con BCG o a la administración pasiva de la Mitomicina C (MMC) es la instilación de MMC utilizando EMDA («*Electromotive Drug Administration*»), una vía de administración que mejora la absorción de la Mitomicina C y la exposición urotelial al fármaco, mediante la creación de un gradiente eléctrico a través de la pared vesical usando electrodos colocados dentro del catéter, explotando un fenómeno, similar a la electroforesis y que se ha denominado «Iontoforesis».

Tras su evaluación y desarrollo pre-clínico a principios de los años 90 en la Universidad de Roma, demostrando una clara superioridad de la EMDA frente a la difusión pasiva de MMC^{39,40} y, tras la primera demostración de su utilidad clínica en pacientes con CVNMI de riesgo intermedio⁴¹, será en 2003, cuando este mismo grupo publicará resultados de un primer ensayo comparando la eficacia de la administración de EMDA-MMC versus MMC en difusión pasiva versus BCG^{42,43}. En este ensayo prospectivo, aleatorizado, Fase III, pacientes con confirmación histológica de Tcis, con o sin T1 asociado, fueron randomizados a recibir seis instilaciones semanales de 40 mg MMC/100 mL (1 hora) versus 40 mg/100 mL, 20 mA (30 min.) versus 81 mg BCG cepa Pasteur/50 mL (2 horas). 36 pacientes fueron randomizados a cada grupo de estudio. Las tasas de respuesta completa a tres y seis meses fueron del 28 y 31% (MMC pasiva), 53 y 58% (EMDA-MMC) y 56 y 64% (BCG), respectivamente.

En 2006, Di Stasi et al.⁴⁴, publicaba los resultados de un ensayo Fase III comparando la eficacia, siendo el objetivo primario el periodo libre de enfermedad, de la administración secuencial de EMDA-MMC plus BCG versus BCG sola en el tratamiento adyuvante del CVNMI de alto grado. Con 212 pacientes con CVNMI T1 alto grado incluidos, el estudio demostró una superioridad del protocolo secuencial con BCG plus EMDA-MMC. El periodo libre de enfermedad fue de 69(55-86) meses versus 21(15-54), representando una diferencia de 48 meses a favor de la BCG plus EMDA-MMC secuencial (p = 0.0012). Igualmente, el protocolo secuencial fue superior a la BCG sola en términos de las tasas de recidiva y progresión: 41,9 versus 57.9% (p = 0.0012) y 9,3 versus 21,9% (p = 0,004). Finalmente, BCG plus EMDA-MMC demostró beneficios en términos de supervivencia, con una reducción estadísticamente significativa tanto de la mortalidad cáncer específica (5,6 vs. 16,2%, p = 0,01) como de la mortalidad global (21,5 vs. 32,4%, p = 0,045).

En el contexto de refractar edad a la BCG, en 2019, Racioppi et al.⁴⁵, publicaban los resultados iniciales de un estudio prospectivo Fase II evaluando EMDA-MMC en el contexto de terapia de rescate en primera línea, en pacientes con CVNMI de alto riesgo refractarios a BCG, como alternativa a la cistectomía radical. Con un seguimiento de tres años, 26 pacientes recibieron EMDA-MMC tras fallo de BCG. El estudio incluyó pacientes con Ta G3 (4, 15,4%), T1 G3 (14,

53,8%), Cis (4, 15,4%) y Ta/T1 G3 + Cis (4, 15,4%), ya tratados con BCG y que habrían recibido, al menos, un periodo de inducción estándar. Con esta estrategia, el 61,5% de los pacientes tratados con EMDA-MMC respondieron y preservaron su vejiga. Importante, este estudio demuestra que EMDA-MMC es potencialmente más efectiva en tumor papilar (Ta o T1) que en pacientes con Cis, como reflejan las tasas de supervivencia libre de enfermedad del 75, 71,4, 50 y 25%, en pacientes con Ta, T1, Cis puro y Ta/T1 + Cis concomitante, respectivamente.

La evidencia disponible ha sido recientemente revisada en una minuciosa revisión sistemática, aplicando la estricta metodología Jung et al.⁴⁶, poniendo de manifiesto la eficacia de la adyuvancia y neo-adyuvancia con EMDA-MMC pero, ha resaltado la necesidad de más estudios prospectivos para incrementar el nivel de evidencia.

Desde su última edición (2020), la Guía Clínica en CVNMI de la Asociación Europea de Urología (EAU- NMIBC Guidelines 2020), recoge en su punto 7,5 la recomendación de ofrecer a pacientes con no respuesta a BCG y que no son candidatos a Cistectomía Radical, estrategias de preservación vesical incluyendo: quimioterapia intravesical, quimioterapia con hipertermia inducida por microondas, quimioterapia-EMDA, preferiblemente en el contexto de un ensayo clínico, si esto es posible.

En resumen, tanto la administración de MMC con Hipertermia (Q-HT MMC) como con EMDA (EMDA-MMC), representan herramientas bien estudiadas y ya familiares para el urólogo. Con un perfil de seguridad bien conocido, pueden potencialmente, convertirse en eficaces alternativas a la inmunoterapia intravesical clásica con BCG, en el CVNMI de riesgo intermedio y alto y, muy en particular, en el CVNMI papilar de alto grado/G3.

Discusión

El tratamiento standard para el CVNMI que fracasa al tratamiento adyuvante con BCG es la cistectomía radical que ha demostrado hasta un 80% de supervivencia cáncer-específica a los cinco años⁴⁷. Sin embargo, la elevada comorbilidad de los pacientes que fracasan a BCG, junto con el alto índice de complicaciones de esta cirugía hace que muchos de ellos no puedan o no quieran someterse a dicha cirugía.

En aquellos pacientes con tumor recurrente después de BCG (BCG «*relapse*») existe la posibilidad de administrar un segundo ciclo de inducción con BCG (si no se ha realizado tratamiento previo con mantenimiento) con una tasa de respuestas del 40%⁴⁸. Sin embargo, no se recomienda en general más de dos tratamientos de inducción con BCG debido a la baja probabilidad de respuesta (<20%) y alta probabilidad de progresión y metástasis (30 y 50% respectivamente)⁴⁹.

Debido al elevado número de mutaciones somáticas el carcinoma de células uroteliales es uno de los tumores más inmunogénicos, lo que *a priori* le convierten en una importante diana de estudio para los nuevos tratamientos con inmunoterapia endovenosa. Además de los ensayos clínicos en marcha (dos de ellos en fase III) (tabla 2), vale la pena destacar los resultados de los estudios KEYNOTE-057 con pembrolizumab y SWOG S-1605 con atezolizumab que han mostrado una tasa de respuesta a los tres meses de torno al 40% para pacientes con CIS. Dichos resultados han

convertido a pembrolizumab en un tratamiento aprobado por la FDA para pacientes con CIS refractarios a BCG.

Los tratamientos con quimioterapia con un único fármaco ofrecen unas tasas de respuesta completa de en torno al 50% para la gemcitabina, 60% para en docetaxel y 32% en caso de valrubicina, con una cierta tendencia a mejorar resultados en caso de realizar mantenimiento. Con estos fármacos, es muy difícil de mantener unos tiempos libres de recurrencia aceptables a largo plazo a pesar de los buenos datos de respuesta completa inicial. En este sentido, de la misma forma que en el caso de la quimioterapia sistémica donde se pueden administrar en combinación, también en CVNMI refractario a BCG se ha estudiado la combinación de BCG con IFN con tasas de respuesta completa de hasta el 60%, que en caso de tratamiento con mantenimiento alcanzan una supervivencia libre de enfermedad a los dos años del 45%⁵⁰. La combinación de gemcitabina y MMC en tratamiento secuencial ha mostrado una tasa de respuesta completa del 68% con una supervivencia libre de enfermedad a los dos años del 38% en caso de recibir tratamiento de mantenimiento. Finalmente, la combinación de gemcitabina y docetaxel han reportado tiempo libre de recurrencia al año del 60 y 46% a los dos años. Todos estos tratamientos con quimioterapia como agente único o en combinación se han mostrado seguros y bien tolerados.

Se ha considerado que la variabilidad en la respuesta de los pacientes a la quimioterapia endovesical puede deberse a dos motivos diferentes; Por un lado, la falta de respuesta del tumor a la quimioterapia y por otro la falta de un suministro adecuado del quimioterápico al tumor. En los últimos años se ha desarrollado un considerable interés por los tratamientos endovesicales asistidos por dispositivos o «*Device Assisted Therapy*» (DAT) para optimizar los beneficios de la MMC, particularmente en los pacientes con CVNMI de riesgo intermedio y alto riesgo. Las técnicas más utilizadas son «*Electromotive Drug Administration*» (EMDA) y la quimiohipertemia (QHT) administrada mediante radiofrecuencia; Radiofrequency-Induced-Thermo-Chemotherapy (RITE) o mediante recirculación; Recirculant Hyperthermic Intravesical Chemotherapy (HIVEC). En el CVNMI refractario al BCG, el tratamiento con EMDA-MMC administrado en régimen de inducción y mantenimiento ha conseguido en estudios fase II una tasa de preservación vesical del 61,5% con un seguimiento de tres años⁴⁵. En el caso de la QHT como hemos visto en el desarrollo del artículo, las tasas de recurrencia son variables en pacientes con fracaso a BCG (en torno al 50%), los datos de progresión escaso y se necesita un mayor tiempo de seguimiento para una correcta evaluación de los resultados.

Conclusión

A pesar de los resultados prometedores de las diferentes alternativas a la cistectomía en el CVNMI que fracasa al tratamiento con BCG que se han desarrollado en este artículo, sería importante enfatizar en el conocimiento de los mecanismos de resistencia a BCG, ya que nos pueden proporcionar nuevas vías para poder avanzar en nuestra comprensión de esta fase de la enfermedad. La literatura descrita en este artículo ofrece regímenes de tratamiento de rescate prometedores, pero la variabilidad de la

metodología utilizada hace compleja la comparación directa entre los diferentes tratamientos. Se encuentran en marcha múltiples ensayos controlados y aleatorizados con múltiples brazos para comparar directamente las diferentes modalidades de tratamiento, ya que muchos de los estudios actuales son retrospectivos, de pequeño tamaño, y con cohortes heterogéneas de categorías de riesgo variable. El objetivo final será poder tener un nomograma que permita adecuar el tratamiento personalizado de cada paciente con respecto a su edad, tipo de tumor, etapa de la enfermedad, número de fracasos anteriores a BCG, y tiempo de recurrencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Malmström P-U, Sylvester R, Crawford D, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56:247–56.
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169:90–5, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3>.
- Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EV, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71:447–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Clinical/Medical. BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. 2018. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101733968-pdf>.
- Disis ML. Mechanism of Action of Immunotherapy. *Semin Oncol.* 2014;41:S3–13.
- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499(7457):214–8.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909–20.
- Huang Y, Zhang S-D, McCrudden C, Chan K-W, Lin Y, Kwok H-F. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer. *Oncol Rep.* 2015;33:3075–84.
- Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, Dong H, Bergstrahl EJ, Frank I, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer.* 2007;109:1499–505.
- Chevalier MF, Schneider AK, Cesson V, Dartiguenave F, Lucca I, Jichlinski P, et al. Conventional and PD-L1-expressing Regulatory T Cells are enriched during BCG Therapy and may limit its Efficacy. *Eur Urol.* 2018;74:540–4.
- Hashizume A, Umemoto 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.
- 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. *J Urol.* 2000;163:761–7.
- Dinney CPN, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol.* 2013;31:1635–42.
- Plunkett W, Huang P, Searcy CE, Gandhi V. Gemcitabine: Pre-clinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol.* 1996;23 Suppl 10:3–15.
- Dash A, Pettus JA4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer.* 2008;113:2471–7.
- Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F, et al. Phase 1 trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol.* 2002;20:3193–8.
- Sternberg IA, Dalbagni G, Chen LY, Donat SM, Bochner BH, Herr HW. Intravesical gemcitabine for high risk, nonmuscle invasive bladder cancer after Bacillus Calmette-Guérin treatment failure. *J Urol.* 2013;190:1686–91.
- Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, Petrylak DP, Lenz HF, Lee CT, et al. SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 2013;190:1200–4.
- McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, Goetzel M, Olsson CA, Petrylak DP, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:3075–80.
- Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-Term Survival Outcomes with Intravesical Docetaxel for Recurrent Nonmuscle Invasive Bladder Cancer After Previous Bacillus Calmette-Guerin Therapy. *J Urol.* 2013;189:834–9.
- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum Italian co-operative group on bladder cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:1208–12.
- Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:3394–8.
- Brooks N, Steinberg R, Thomas L, Mott S, Vitale A, Crump T, et al. A multi-institutional evaluation of rescue therapy with intravesical gemcitabine and docetaxel for non-muscle invasive bladder cancer after BCG failure. 2020. Trabajo presentado en: American Urological Association Virtual Experience. Disponible en: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/aua-2020/aua-2020-bladder-cancer/122482-aua-2020-a-multi-institutional-evaluation-of-rescue-therapy-with-intravesical-gemcitabine-and-docetaxel-for-non-muscle-invasive-bladder-cancer-after-bcg-failure.html>.
- Boorjan S, Dinney C, The Society of Urologic Oncology Clinical Trials Consortium. A phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of intravesical nadofaragene firadenovec for patients with high-grade BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer: papillary disease cohort results. *J Urol.* 2020;203:e261–2.
- Paroni R, Salonic A, Lev A, Da Pizza LF, Cighetti G, Montorsi F. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:273–8.

26. Herman TS, Teacher BA, Jochelson M, Clark J, Svensson G, Coleman CN. Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human malignancies. *Int J Hyperthermia*. 1988;4:143–58.
27. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996;155:1227–32.
28. Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology*. 2004;63:466–71.
29. Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. *J Urol*. 1995;153:959–63.
30. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:4270–6.
31. van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2004;46:65–71.
32. Witjes JA, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol*. 2009;27:319–24.
33. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*. 2009;182:1313–7.
34. Sousa A, Inman BA, Piñeiro I, Monserrat V, Pérez A, Aparici V, et al. A clinical trial of neoadjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) for treating intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2014;30:166–70.
35. Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic IntraVesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32:374–80.
36. León-Mata J, Domínguez JL, Redora JP, Sousa González D, Álvarez Casal M, Sousa Escandón A, et al. Analysis of tolerance and security of chemo hyperthermia with Mitomycin C for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Esp. Urol*. 2018;71:426–37.
37. De Jong JJ, Hendricksen K, Rosier M, Mostafid H, Boormans JL. Hyperthermic Intravesical Chemotherapy for BCG Unresponsive Non-Muscle Invasive BladderCancer Patients. *Bladder Cancer*. 2018;4:395–401.
38. Soria F, Milla P, Fiorito C, Pisano F, Segni F, Di Marco M, et al. Efficacy and safety of a new device for intravesical thermochemotherapy in non-grade 3 BCG recurrent NMIBC: a phase I-II study. *World J Urol*. 2016;34:189–95. PMID: 26026818.
39. Milla P, Fiorito C, Soria F, Arpicco S, Cattel L, Gontero P. Intravesical thermo-chemotherapy based on conductive heat: a first pharmacokinetic study with mitomycin C in superficial transitional cell carcinoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:503–9.
40. Di Stasi SM, Vespasiani G, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Micali F. Electromotive delivery of mitomycin C into human bladder wall. *Cancer Res*. 1997;57:875–80.
41. Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Navarra P, Vespasiani G, et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res*. 1999;59:4912–8.
42. Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, Rigatti P, Parma A, Mazza G, et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology*. 1998;51:506–9.
43. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol*. 2003;170:777–82.
44. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti Luigi. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:43–51.
45. 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.
46. Jung J-H, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, et al. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD011864.
47. Luciani L, Neulander E, Murphy W, Wajzman Z. Risk of Continued Intravesical Therapy and Delayed Cystectomy in BCG-refractory superficial bladder cancer: an investigational approach. *Urology*. 2001;58:376–9.
48. Bui TT, Schellhammer PF. Additional bacillus Calmette-Guérin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology*. 1997;49:687–90.
49. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol*. 1987;137:220–4, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)43959-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43959-0).
50. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2006;24:344–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2005.11.026>.