



Trabajo Fin de Grado

Actualización del tratamiento del cáncer de vejiga no invasivo resistente a BCG

Treatment update for BCG-resistant non-invasive bladder cancer

Autora:

María Buñuel Sorribas

Directoras:

Cristina Seral García

Ana Jiménez Alesanco

Facultad de Medicina. Grado en Medicina

Universidad de Zaragoza

2024/2025

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. ABREVIATURAS | 1 |
| 2. RESUMEN | 3 |
| 2.1. ABSTRACT | 4 |
| 3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 5 |
| 3.1. CONTEXTO Y RELEVANCIA DEL CÁNCER DE VEJIGA | 5 |
| 3.2. EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO | 5 |
| 3.2.1. Tabaco | 5 |
| 3.2.2. Exposición ocupacional | 6 |
| 3.2.3. Factores dietéticos | 6 |
| 3.2.4. Carcinógenos ambientales | 6 |
| 3.2.5. Género y edad | 6 |
| 3.2.6. Interacción genética | 7 |
| 3.3. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN | 7 |
| 3.3.1. Según histología | 7 |
| 3.3.2. Según el grado | 7 |
| 3.3.3. TNM | 8 |
| 3.3.4. Según profundidad | 9 |
| 3.4. DIAGNÓSTICO DEL CV | 9 |
| 3.4.1. Cistoscopia | 9 |
| 3.4.2. Citología urinaria | 10 |
| 3.4.3. Pruebas de imagen | 10 |
| 3.4.4. Resección transuretral | 11 |
| 3.4.5. Biomarcadores | 12 |
| 3.5. TRATAMIENTO ACTUAL DEL CVNMI | 13 |
| 3.5.1. Tratamiento con BCG | 14 |
| 4. OBJETIVOS | 19 |
| 4.1. OBJETIVO PRINCIPAL | 19 |
| 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 19 |
| 5. MATERIALES Y MÉTODOS | 20 |
| 6. RESULTADOS | 21 |
| 6.1. FÁRMACOS EN MERCADO | 21 |
| 6.1.1. Valrubicina | 21 |
| 6.1.2. Pembrolizumab. KEYNOTE-057 | 22 |
| 6.2. FÁRMACOS EN ENSAYO CLÍNICO | 23 |
| 6.2.1. Fase I/II | 23 |

| | | |
|-----------|--------------------------|-----------|
| 6.2.2. | Fase II..... | 24 |
| 6.2.3. | Fase III | 31 |
| 7. | DISCUSIÓN..... | 43 |
| 8. | CONCLUSIONES..... | 48 |
| 9. | BIBLIOGRAFÍA..... | 50 |

1. ABREVIATURAS

| | |
|----------------|--|
| AG | Alto grado |
| BCG | Bacilo de Calmette-Guérin |
| BG | Bajo grado |
| CCT | Carcinoma de células transicionales |
| CGC | Cabazitaxel, gemcitabina y cisplatino |
| CIS | Carcinoma <i>in situ</i> |
| CR | Cistectomía radical |
| ctDNA | DNA tumoral circulante |
| CU | Carcinoma urotelial |
| CV | Cáncer de vejiga |
| CVMI | Cáncer de vejiga músculo-invasivo |
| CVNMI | Cáncer de vejiga no músculo-invasivo |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico (del inglés, <i>deoxyribonucleic acid</i>) |
| EMA | Agencia Europea del Medicamento (del inglés, <i>European Medicines Agency</i>) |
| FDA | Administración de alimentos y medicamentos (del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FGFR3 | Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (del inglés, <i>fibroblast growth factor receptor 3</i>) |
| GST | Glutatión-S-transferasa |
| IFN | Interferón |
| IL | Interleuquina |
| ITU | Infección del tracto urinario |
| IV | Intravenoso |
| IVES | Intravesical |
| M | Metástasis |
| Met Ap2 | Metionina aminopeptidasa 2 |
| miRNA | Micro RNAs |
| MSD | <i>Merck Sharp and Dohme</i> |
| N | Ganglio (del inglés, <i>node</i>) |
| NAT2 | N-acetiltransferasa 2 |
| NK | Célula asesina natural (del inglés, <i>natural killer</i>) |
| NMIBC | Cáncer de vejiga no músculo-invasivo (del inglés, <i>non muscle invasive bladder cancer</i>) |

| | |
|---------------|--|
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PD-1 | Proteína 1 de muerte programada (del inglés, <i>programmed cell death protein 1</i>) |
| PD-L1 | Ligando 1 de muerte programada (del inglés, <i>programmed death ligand 1</i>) |
| PUNLMP | Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (del inglés, <i>papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i>) |
| RC | Respuesta completa |
| RM | Resonancia magnética |
| RNA | Ácido ribonucleico (del inglés, <i>ribonucleic acid</i>) |
| RTU | Resección transuretral |
| SC | Subcutáneo |
| T | Tumor |
| TC | Tomografía computarizada |
| TUS | Tracto urinario superior |
| TNM | Tumor, ganglio, metástasis (del inglés, <i>tumor, node, metastases</i>) |
| UIV | Urografía intravenosa |
| Uro-TC | Tomografía computarizada urológica |
| VEGF-C | Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés, <i>vascular endothelial growth factor</i>) |

2. RESUMEN

El cáncer de vejiga es una enfermedad prevalente en la sociedad, responsable de aproximadamente 600.000 nuevos casos cada año y unas 200.000 muertes mundiales, que afecta tanto a hombres como a mujeres. Se caracteriza por debutar con hematuria macroscópica asintomática, aunque también puede cursar con irritabilidad vesical, poliuria o disuria. Para el diagnóstico del cáncer de vejiga, la citología y la cistoscopia son las pruebas más importantes a realizar, seguidas de las pruebas de imagen, con las que se estudia la extensión tumoral al resto del organismo. En función de los resultados obtenidos, se clasifica el tumor según la histología, el grado de invasión, la diferenciación tumoral y la clasificación TNM.

Actualmente, el tratamiento del cáncer no músculo invasivo se centra en la realización de una resección transuretral del tumor tras la cual se administra, de forma intravesical, un tratamiento adyuvante u otro en función del riesgo tumoral. En los de bajo e intermedio riesgo se instila quimioterapia basada principalmente en mitomicina-C, y en los tumores de alto riesgo se utiliza BCG (Bacilo Calmette-Guérin) como inmunoterapia. Finalmente, si estos tratamientos no son efectivos (resistencia o intolerancia al tratamiento con BCG), o surgen algunos obstáculos (desabastecimiento de BCG o aparición de efectos secundarios), la alternativa más efectiva hasta la actualidad es la cistectomía radical, una intervención con alto impacto en la calidad de vida.

Para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, la búsqueda de fármacos y tratamientos eficaces contra esta patología es uno de los retos en salud pública en la actualidad, por lo que el presente trabajo busca revisar y actualizar las alternativas terapéuticas disponibles y en investigación. Alguno de los medicamentos desarrollados y aprobados, como valrubicina y pembrolizumab, se encuentran ya en el mercado, mientras que otros como nadofaragene firadenovec o UGN-102 están en fase III, o como TAR-200 y cretostimogene grenadenovepvec que se encuentran en fase II. Sin embargo, aunque la cistectomía radical todavía sigue siendo la opción más eficaz en términos oncológicos para pacientes refractarios a BCG, los avances recientes abren nuevas posibilidades terapéuticas menos invasivas y mejor toleradas.

Palabras clave: Cáncer de vejiga no músculo invasivo, BCG, resistencia, cistectomía radical, inmunoterapia, ensayo clínico.

2.1. ABSTRACT

Bladder cancer is a prevalent disease in society, responsible for approximately 600,000 new cases and around 200,000 deaths worldwide each year, affecting both men and women. It typically presents with asymptomatic hematuria, although it may also manifest with bladder irritation, polyuria, or dysuria. For the diagnosis, cytology and cystoscopy are the most important tests, followed by imaging studies used to study tumor migration. Based on the findings, the tumor is classified according to histology, degree of invasion, tumor differentiation, and TNM classification.

Currently, the treatment of non-muscle invasive bladder cancer focuses on transurethral resection of the tumor, followed by intravesical adjuvant therapy, depending on the cancer risk category. For low and intermediate-risk tumors, chemotherapy (mainly based on mitomycin-C) is instilled, whereas for high-risk tumors, BCG (Bacillus Calmette-Guérin) is used as immunotherapy. Finally, if these treatments prove ineffective (due to BCG resistance or intolerance), or if certain obstacles arise (such as BCG shortages or side effects), the most effective alternative to date is radical cystectomy, a procedure with a significant impact on quality of life.

In order to improve both the quality of life and survival of patients, the search for effective drugs and treatments against this disease is currently one of the key public health challenges. Therefore, this work aims to review and update the available and therapeutic alternatives in research. Some drugs that have been developed and approved, such as valrubicin and pembrolizumab, are already on the market, while others like nadofaragene firadenovec and UGN-102 are in phase III clinical trials, or TAR-200 and cretostimogene grenadenorepvec, which are in phase II. However, although radical cystectomy still remains the most effective oncologic option for BCG-refractory patients, recent advances are opening the door to new, less invasive and better-tolerated therapeutic possibilities.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, BCG, resistance, radical cystectomy, immunotherapy, clinical trial.

3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. CONTEXTO Y RELEVANCIA DEL CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga (CV) es el tumor maligno más frecuente del tracto urinario. En general, se define por el aumento descontrolado de la multiplicación de las células que forman parte de la vejiga, lo que desencadenará en la formación de una neoplasia (1).

En el año 2022, el CV se situó en la novena posición en la clasificación de neoplasias más frecuentes en todo el mundo, siendo responsable de 614.298 nuevos casos y 220.596 muertes (número 13 en mortalidad por neoplasias) (2). Esto supuso una incidencia de 5'6 casos por cada 100.000 personas para ambos性os, que dividido por sexo fue de 9'3 en hombres y 2'4 por cada 100.000 personas en mujeres. A su vez, se observó una mortalidad a nivel mundial de 1'8 por cada 100.000 personas en ambos性os, siendo de 3'1 casos por cada 100.000 personas para hombres y un 0'8 para mujeres (2).

En cuanto a la clínica, aproximadamente el 75% de los pacientes con CV presentan hematuria asintomática. Además, se calcula que en torno al 20% de los pacientes entre 50-59 años evaluados por hematuria macroscópica serán diagnosticados de CV. Sin embargo, en el rango de edad de 40-49 años el porcentaje disminuye hasta el 16% (3).

El CV también puede presentarse como síntomas de tracto urinario inferior (irritabilidad vesical, poliuria, disuria, etc.), sobre todo en el caso de carcinoma *in situ* (CIS) o CV infiltrante. En estas situaciones habrá que realizar un correcto diagnóstico diferencial con la infección de tracto urinario (ITU), ya que si finalmente se diagnostica como cáncer se tratará de tumores relativamente avanzados e infiltrantes. En el caso de tumores de gran tamaño que producen obstrucción ureteral, puede asociarse dolor en el flanco, edema de la extremidad inferior, o incluso se puede palpar la masa tumoral (4).

3.2. EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO

Existen diferentes factores que pueden contribuir al desarrollo del CV. A continuación, se detallan los más relevantes:

3.2.1. Tabaco

El tabaco es el principal factor de riesgo debido a la gran cantidad de carcinógenos que contiene, como las aminas aromáticas o los componentes N-nitrosos que provocan un daño en el DNA celular. Además, se ha descrito en diferentes estudios una gran relación entre la intensidad y la duración de la exposición ante estos carcinógenos, siendo menor el riesgo de desarrollar CV en pacientes que han dejado de fumar en comparación con los

que continúan el hábito tabáquico (5). No obstante, el riesgo sigue siendo más alto en exfumadores (incluso 30 años después de dejar de fumar) que en personas que nunca han fumado (6).

3.2.2. Exposición ocupacional

Se trata del segundo factor de riesgo más frecuente para el desarrollo de CV. Hay ciertas profesiones que se encuentran en contacto con aminas aromáticas (bencidina, β -naftilamina, etc.), como es el caso de la industria de los tintes para el cabello y los productos de pintura, en donde se puede aumentar el riesgo de CV hasta un 5-6% (5,7).

3.2.3. Factores dietéticos

Por un lado, existen ciertos productos en los que se ha visto que puede haber cierta asociación con el desarrollo del CV como es el caso de las carnes procesadas por sus compuestos nitrosos. Por otro lado, las vitaminas y los antioxidantes podrían tener un papel protector frente al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, productos como el café, el té o las bebidas energéticas no han demostrado un aumento de la incidencia de CV (5).

En cuanto la participación del alcohol en la aparición del CV, se han realizado algunos estudios en los que se ha llegado a la conclusión de que una ingesta excesiva de alcohol podría llegar a relacionarse con el desarrollo de CV, pero en general no se relaciona, considerándose un posible factor de confusión del estilo de vida (8).

3.2.4. Carcinógenos ambientales

En algunos estudios la relación de la exposición al arsénico en el agua potable y la pobre metilación de éste supone un mayor riesgo de CV (5).

3.2.5. Género y edad

Por un lado, se ha visto que existe una predominancia masculina, ya que en el hombre es el sexto cáncer más común a nivel mundial, mientras que en las mujeres es el decimoséptimo. Se han propuesto varias explicaciones, entre ellas las diferencias en los índices de tabaquismo y la exposición a los compuestos específicos en el ámbito laboral, los factores hormonales y los efectos del sexo cromosómico. Por otro lado, la clínica en las mujeres es más larvada, lo que hace que el diagnóstico sea más tardío y la enfermedad se encuentre más evolucionada (7). Esto se debe a la desigualdad en el acceso a la atención sanitaria o al retraso diagnóstico (se atribuye a la cistitis en las mujeres con hematuria o síntomas del tracto urinario inferior) (5).

3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En cuanto a la edad, de media se suele diagnosticar a los 73 años y >90% de los casos se dan en >55 años (7).

3.2.6. Interacción genética

N-acetiltransferasa 2 (NAT2) y glutatión-S-transferasa (GST) son enzimas implicadas en la desintoxicación de carcinógenos ligados al CV. En un metaanálisis de 54 casos-controles se ha visto que el genotipo acetilador lento de NAT2 se asocia a una mayor exposición a carcinógenos y con ello un mayor riesgo de CV, comparado con el genotipo intermedio y rápido (9).

Por otro lado, también se ha demostrado que el polimorfismo rs1695 del gen GST-P1 está asociado con un mayor riesgo de CV en la población general (10).

3.3. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Existen diferentes sistemas para clasificar el CV. Entre ellos, destacan:

3.3.1. Segundo histología

La mayor parte de los casos de CV son carcinomas uroteliales (CU) o de células transicionales (CCT), aunque pueden ser de otras variantes histológicas (escamoso, adenocarcinoma, trofoblástico, neuroendocrino, etc.).

Los CU o CCT se originan de la capa interna del sistema urinario, el urotelio o las células de transición, por lo que se puede ver afectada desde la pelvis renal hasta la parte proximal de la uretra. Debido a lo mencionado, aunque en la mayoría de casos de CU se ve afectada la vejiga (90%), también puede dañarse la pelvis renal (8%), y el uréter y la uretra (2%) (11).

3.3.2. Segundo el grado

Para la clasificación en función del grado, la OMS (Organización Mundial de la Salud) estableció 3 grados según la diferenciación celular del tumor en el año 1973 (grado 1: bien diferenciado; grado 2: moderadamente diferenciado; grado 3: pobremente diferenciado). En 2004 esta clasificación se agrupó a otra, quedando, por un lado, la neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (PUNLMP) que correspondía al antiguo grado 1, el bajo grado (BG) que sustituía al grado 2, y finalmente el alto grado (AG) que se relacionaba con el grado 3 (**Figura 1**) (12,13).

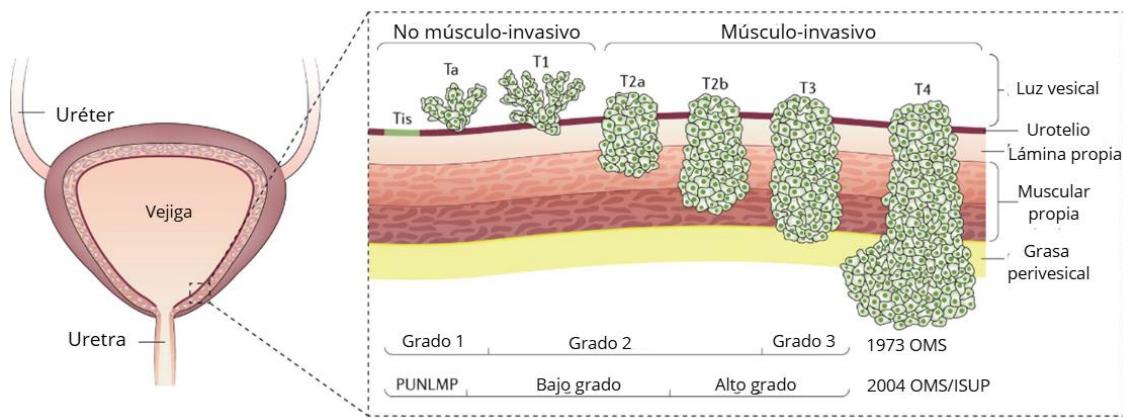


Figura 1. Representación gráfica de la clasificación TNM (*T: tumor; N: node, M: metastases*) del CV (13).

Sin embargo, se ha visto que estas clasificaciones presentan una gran variabilidad entre los observadores, siendo la de 2004 la que parece mostrar una menor variabilidad (12).

3.3.3. TNM

La clasificación TNM, basada en tumor, nódulos y metástasis, es el método más usado para estadificar tanto la invasión a nivel local como regional y sistémico. De forma habitual, se utiliza la especificada de 2009 (**Tabla 1** y **Figura 1**) (14).

| T (tumor) | |
|----------------|--|
| Tx | No se puede evaluar el tumor primario |
| T0 | Ausencia de datos de tumor primario |
| Ta | Carcinoma papilar no invasor |
| Tis o CIS | Carcinoma <i>in situ</i> . “Tumor plano” |
| T1 | Invasión del tejido conjuntivo subepitelial |
| T2 | Invasión del músculo (T2a: músculo superficial, T2b: músculo profundo) |
| T3 | T3a: microscópico. T3b: macroscópico |
| T4 | Invasión de próstata, útero, vagina, pared de pelvis o pared abdominal |
| N (ganglios) | |
| Nx | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales |
| N0 | Ausencia de metástasis ganglionares regionales |
| N1 | Metástasis en un solo ganglio linfático en pelvis verdadera |
| N2 | Metástasis en varios ganglios linfáticos en pelvis verdadera |
| N3 | Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos iliacos comunes |
| M (metástasis) | |
| M0 | Ausencia de metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |

Tabla 1. Clasificación TNM del CV (14).

Es importante conocer que el CIS se define como el tumor plano de AG confinado en la mucosa (15). Además, en función del TNM previo al tratamiento erradicador, habrá que valorar el riesgo de recaída. En estadios pT1-pT2 existe un riesgo del 11-21%, en los pT3-pT4 del 33-62%, y del 52-70% en aquellos con afectación ganglionar (16).

3.3.4. Según profundidad

La gran parte de los CU (75%) se encuentran circunscritos a la mucosa o submucosa al diagnóstico (estadios Tis, Ta y T1), lo que hace que se denominen CV no músculo-invasivo (CVNMI). Sin embargo, el 25% se presentan como CV músculo-invasivo (CVM) al invadir el músculo detrusor (**Figura 1**). En este último grupo, correspondiente a T2-T4, hay que valorar la presencia de diseminación de la enfermedad a distancia, ya que hasta un 10% de los pacientes tienen metástasis clínicamente evidentes en el momento del diagnóstico.

Esta clasificación será importante para la valoración del manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes.

Por otro lado, las diferentes etapas del tumor se relacionan con diferentes características genéticas que pueden ser utilizadas como marcadores para el diagnóstico de CVM/CVNMI y la agresión de la enfermedad (7).

3.4. DIAGNÓSTICO DEL CV

El proceso diagnóstico debe constar, en primer lugar, de una correcta historia clínica, ya que, como ya se ha mencionado previamente, aproximadamente el 75% de los pacientes con CV comienzan clínicamente con hematuria asintomática, y de una exploración física que incluya palpación rectal y vaginal bimanual para descartar posibles masas pélvicas que hagan sospechar la presencia de tumor localmente avanzado (3).

En segundo lugar, existen algunas pruebas que nos orientan más hacia la localización de la enfermedad, bien hacia el tracto urinario superior (TUS), hacia la vejiga o hacia otras localizaciones a distancia. Estas son la citología urinaria y las pruebas de imagen como la ecografía, la urografía intravenosa (UIV), la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) urográfica (17).

3.4.1. Cistoscopia

La cistoscopia, considerada la prueba *gold standard*, es el método convencional para detectar CV ya que permite visualizar el tracto urinario (7). Para ello, mediante un cistoscopio flexible o rígido (**Figura 2**) se va explorando poco a poco el tracto urinario inferior (uretra peneana, bulbar y próstata) hasta llegar a la vejiga (18,19). Sin embargo, con esta técnica se pueden infradiagnosticar algunas lesiones como el CIS, ya que se presenta generalmente como una zona rojiza aterciopelada difícil de detectar y diferenciar de la inflamación (7).

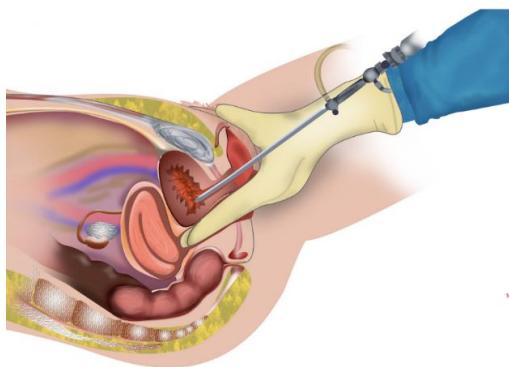


Figura 2. Ilustración que describe la introducción del cistoscopio rígido en la vejiga para obtener las imágenes (19).

3.4.2. Citología urinaria

La citología urinaria es el método basado en orina más rentable, ya que analiza células de la orina (tumorales, inflamatorias, etc.) que puedan orientar hacia enfermedades como el CV de AG. La sensibilidad de este análisis es subóptima pero su especificidad es alta, especialmente para el CU de AG (7). La citología urinaria detecta células o restos celulares cancerígenos, pero no debe utilizarse como método primario de diagnóstico histológico, pues tiene una baja sensibilidad en los tumores de BG (17). Además, hay que tener en cuenta que una citología positiva puede indicar presencia de un tumor urotelial en cualquier localización del tracto urinario y que una citología negativa no excluye el diagnóstico de tumor (20). Por ello, en el caso de pacientes con citología positiva, pero cistoscopia negativa, hay que excluir un carcinoma urotelial del TUS, CIS en la vejiga o un tumor en la uretra prostática (15).

Además, dentro del seguimiento del CV se recomienda realizar una citología y una cistoscopia cada 3-6 meses durante los dos primeros años, y luego cada 6-12 meses (17).

3.4.3. Pruebas de imagen

En cuanto a pruebas de imagen, mediante la ecografía vesical se puede identificar la masa intraluminal en la vejiga mediante el uso de ultrasonidos, que en función del tipo de tejido, permite evaluar la zona de una forma accesible y no invasiva (21). Sin embargo, el diagnóstico final se realiza con un examen cistoscópico de la vejiga y una evaluación histológica del tejido obtenido con la resección transuretral (RTU) del tumor de la vejiga (17). Hay otras técnicas como la TC de la vía urinaria o uro-TC, en la que se utiliza contraste intravenoso (IV) para la obtención de imágenes de la vía urinaria(**Figura 3**) y la RM que ayudan en el estudio de la enfermedad diseminada una vez que se ha confirmado el diagnóstico (22,23). Actualmente, varios estudios han demostrado que la

uro-TC es una prueba eficaz para la detección del CV ya que proporciona buena información acerca del tracto urinario en general. Sin embargo, no se puede obviar la cistoscopia como método diagnóstico de elección (24).



Figura 3. Imagen de un CVNMI obtenida mediante uro-TC. A: corte axial sin contraste de una masa nodular papilar; B: fase nefrográfica; C: fase excretora (23).

3.4.4. Resección transuretral

La RTU es una técnica que permite visualizar y reseccionar (mediante el resectoscopio) (Figura 4) las lesiones presentes sobre el urotelio vesical, además de realizar biopsias de uretra y próstata, otorgándole un papel terapéutico a la vez que diagnóstico (25). De esta manera se puede llevar a cabo el estudio histológico y el estadiaje del tumor, gracias a lo cual se podrá realizar el manejo terapéutico (7,17).

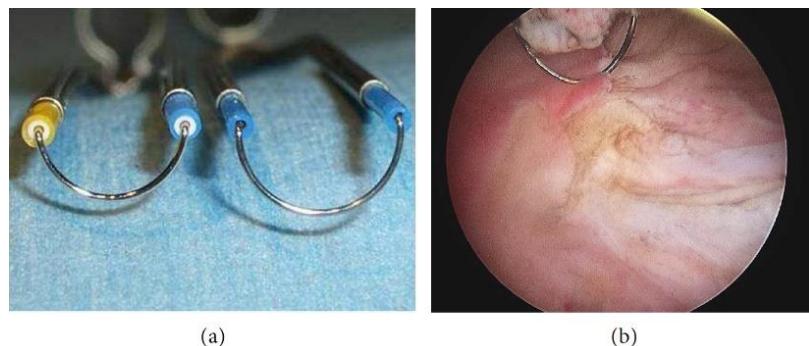


Figura 4. RTU. (a): electrodos de resección; (b): visión endoscópica durante resección (50X magnificación) (25).

En primer lugar, en el CIS se deben tomar biopsias del urotelio sospechoso o biopsias de mapeo de la mucosa de aspecto normal en aquellos pacientes cuyo estudio citológico sea positivo, o presenten un antecedentes de CVNMI de AG (17).

Aproximadamente el 75% de los pacientes con CV presentan pTa-pT1, clasificándose como CVNMI. Aquellos con pT2a-pT4b son diagnosticados con CVMI y hasta un 15% de los pacientes tienen antecedentes previos de CVNMI de alto riesgo. Sin embargo, esta prueba solo permite la estadificación hasta T2. En segundo lugar, el porcentaje de la

3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

morfología variante debe indicarse en el informe patológico. Si la parte escamosa o adenocarcinoma es >95%, el CU debe considerarse como un escamoso/adenocarcinoma puro (17).

3.4.5. Biomarcadores

Actualmente, se están desarrollando pruebas basadas en el diagnóstico de marcadores tumorales y de DNA tumoral circulante (ctDNA) en sangre, tejido u orina, para poder rastrear en tiempo real la carga tumoral (7), así como detectar de forma temprana la recidiva metastásica o predecir la respuesta al tratamiento (26).

Algunos de estos biomarcadores son FGFR3 (*Fibroblast Growth Factor Receptor*), VEGF-C (*Vascular Endothelial Growth Factor*), GATA3, FOXA1 o p53, los cuales pueden ser detectados en el tejido vesical. Se ha visto que hasta el 15% del CV se relaciona con cambios genómicos en el gen FGFR y con el desarrollo de CV de BG. Además, la disminución de la expresión de FOXA1 implica un aumento del estadiaje tumoral. En cuanto a p53 (inhibidor de proliferación celular), se ha objetivado una disminución de la regulación del ciclo celular e inhibición de la apoptosis si éste se encuentra en déficit. También se considera un factor predictor de mal pronóstico en tumores de vejiga en estadio avanzado y su expresión está asociada con la recurrencia de la enfermedad (27).

En segundo lugar, un método menos invasivo es la detección de biomarcadores en fluidos como la orina, la sangre o el suero. En este último, se pueden estudiar los micro-RNAs (miRNA), que son pequeños nucleótidos que regulan negativamente la expresión de múltiples genes mediante su unión a secuencias 3'UTR de miRNAs diana. Los miRNAs son buenos candidatos para su estudio como biomarcadores, ya que en la tumorogénesis existe una desregulación de su expresión, afectando al desarrollo de cáncer y el manejo del paciente (27). En la **Tabla 2** se detallan algunos de estos biomarcadores junto con su principal función.

| miRNA | Expresión | Vías de acción |
|---------|------------|---|
| miR-34a | Disminuida | Control ciclo celular |
| miR-143 | Disminuida | Supresión proliferación celular y migración. Señalización vía proteína quinasa activada por mitógenos. Activación complejo PI3K/ACP |
| miR-145 | Disminuida | Supresión proliferación celular y migración. Apoptosis |
| miR-203 | Disminuida | Apoptosis |
| miR-200 | Disminuida | Inhibe transición epitelial-mesenquimal |
| miR-129 | Aumentada | Transducción de la señal |

Tabla 2. Biomarcadores miRNA estudiados en el diagnóstico del CV (27).

Por último, en el examen de orina se pueden encontrar, aparte de por ejemplo células epiteliales y uroteliales, células liberadas por el tumor. Actualmente, estas últimas células neoplásicas no se usan para el cribado de CV, pero tienen un gran potencial ya que contienen información sobre el tumor emergente, lo que puede ayudar a detectar el tumor en una etapa temprana. También se pueden estudiar sustancias liberadas por la orina. Es el caso de la citoquina-20 que se expresa en las células del CV, pero no en las células sanas normales de la orina. Además, se ha visto que niveles elevados de VEGF en la orina están asociados con la recurrencia de la enfermedad (27).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto la orina como la sangre y el plasma son líquidos biológicos que pueden verse modificados por factores como la hidratación, la función renal o la toma de fármacos, lo cual puede afectar a un diagnóstico eficaz (28).

3.5. TRATAMIENTO ACTUAL DEL CVNMI

El objetivo principal del tratamiento del CVNMI (Ta, Tis, T1) es erradicar el tumor. Para ello, inicialmente se utiliza la RTU y posteriormente, en función del riesgo, se asociará un tratamiento adyuvante. De esta manera, se intenta reducir el desarrollo de recurrencia y progresión de la enfermedad.

- **CVNMI de riesgo bajo-intermedio:** instilación única de quimioterapia intravesical (IVES), que suele ser mitomicina-C, en las primeras 24 h tras la RTU. También puede utilizarse gemcitabina IVES.
- **CVNMI de riesgo elevado (CIS, Ta-T1 de AG):** inmunoterapia IVES con BCG (Bacilo Calmette-Guérin) (*detallado más adelante, en apartado 4.1*) durante 6 semanas post-RTU. Si la respuesta es completa, se mantiene el tratamiento con BCG durante 3 años (29).

3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En primer lugar, la mitomicina-C es un antimicrobiano antitumoral aislado de *Streptomyces caespitosus* que en los tejidos produce la rotura parcial del DNA celular canceroso e inhibe la división celular (27,30). Es utilizada en los tumores de bajo o intermedio riesgo, pudiéndose llegar a usar en aquellos de alto riesgo donde BCG es insuficiente o no es tolerada (31).

En segundo lugar, la instilación IVES de gemcitabina puede disminuir el riesgo de recurrencia y progresión en el tiempo. Sin embargo, sus efectos adversos son algo inciertos (32).

No obstante, existen ciertas situaciones en las que, a pesar del tratamiento indicado hay que recurrir a la cistectomía radical (CR) si el tumor recurre o no responde a BCG. Es decir, en el caso de resistencia al tratamiento con BCG, progresión de la enfermedad a CVMI o recidiva de la lesión tras tratamiento con RTU y BCG (14).

3.5.1. Tratamiento con BCG

- *Historia y evolución del uso de BCG*

El Bacilo de Calmette-Guérin es una vacuna viva-attenuada descubierta por el médico Albert Calmette y por el veterinario Camille Guérin del Instituto Pasteur (Francia) entre 1908 y 1921, a partir de una cepa de *Mycobacterium bovis* para el tratamiento de la tuberculosis. Concretamente, durante 13 años se subcultivó la cepa, obteniéndose aproximadamente 230 pasos en el laboratorio, lo que mostró una atenuación de la virulencia, primero en terneros y luego en cobayas. De esta manera la bacteria perdió la virulencia, pero no la capacidad inmunogénica (33). En el año 1921 se introdujo por vía oral en un bebé, en el cual no se desarrolló tuberculosis. Tras el comienzo de la vacunación se vio una disminución considerable de la mortalidad infantil (25% de niños no vacunados y 1'8% de niños vacunados murieron). Después de este descubrimiento la vacuna se internacionalizó, lo que dio lugar al desarrollo de diferentes subcepas de BCG, quedando actualmente seis (BCG Pasteur 1173 P2, BCG Danish 1331, BCG Glaxo 107, BCG Tokyo 172-1, BCG Rusia-I y BCG Brasil) (34).

En 1929, Pearl sugirió el uso de BCG como terapia contra el cáncer tras descubrir que los pacientes que habían pasado la tuberculosis tenían una menor incidencia de cáncer en general (35). En 1966, Coe y Feldman demostraron que la vejiga era capaz de responder ante el estímulo antigénico de BCG, objetivando una gran pérdida de células tumorales a

las 24 h de la instilación, por lo que consideraron la vejiga como órgano ideal para el uso de BCG como inmunoterapia (36).

No obstante, no fue hasta 1976 cuando Morales *et al.* reflejaron los primeros éxitos de la vacuna en el tratamiento del CVNMI y demostraron una disminución de la recurrencia (37). En el año 1990, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el uso de BCG para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, sobre todo, CIS.

- *Mecanismo de acción del tratamiento con BCG*

El tratamiento con BCG se caracteriza por el desarrollo de una respuesta inmunitaria adquirida e innata, y con la consecuente expresión de citoquinas, migración de granulocitos, monocitos y células mononucleares (37). Además, BCG reacciona directamente con la lesión, causando apoptosis, necrosis y estrés oxidativo de las células tumorales (38).

Una vez en la vejiga, BCG se fija al urotelio gracias a la fibronectina, y los monocitos y granulocitos fagocitan al bacilo para procesarlo y liberar antígenos de membrana, citoquinas e interleuquinas (38). Estos antígenos de membrana son reconocidos por las células CD4⁺ colaboradoras, quienes al liberar interleuquinas (IL-2, IL-12) e interferón gamma (IFN- γ) activan a las células natural killer (NK). Finalmente, las células NK activadas (CD8⁺ y CD56⁺) lisan las células tumorales mediante la acción de perforinas (**Figura 5**) (37).

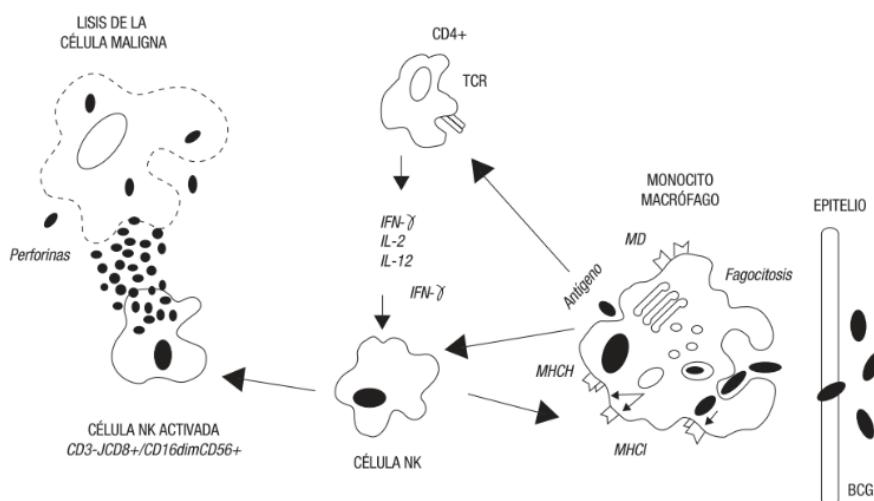


Figura 5. Mecanismo de acción de BCG (37).

- *En qué consiste el tratamiento con BCG*

Para el tratamiento del CVNMI con BCG existen varios esquemas terapéuticos, ya que se desconoce el número óptimo de instilaciones de inducción, y la frecuencia y duración óptimas de las instilaciones de mantenimiento, al ser diferente en cada paciente. Por un lado, Hudson y Badalament realizaron estudios tras los que afirmaron que existían resultados similares en tratamientos cortos de 6-8 semanas en comparación con largos de 1-2 años. Por otro lado, Lamm abogó por el tratamiento prolongado basado en un ciclo de 3 semanas cada 6 meses durante 36 meses (3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses) en aquellos pacientes libres de enfermedad. Esto supuso un incremento del tiempo libre de enfermedad de un 50 a un 83% (15).

Es bien conocido que, tras la instilación IVES, BCG debe permanecer de 90 a 120 minutos en el interior de la vejiga para que exista contacto adecuado con las células tumorales y se inicie la respuesta inmunitaria de la vejiga (37).

El seguimiento se realiza mediante cistoscopias durante al menos 1 año en pacientes con riesgo intermedio, y durante 3 años si el riesgo es alto (37).

- *Eficacia del tratamiento con BCG en CVNMI*

El tratamiento con BCG en el CVNMI puede alcanzar una tasa de respuesta inicial completa en aproximadamente el 68'1% de los pacientes, así como una tasa libre de enfermedad del 46'7% (39). Estos resultados respaldan su consideración como tratamiento de primera línea junto con la RTU.

- *Problemas del uso de BCG*

Si bien es cierto que el uso de BCG ha supuesto una gran ventaja para el tratamiento del CVNMI, hay que tener en cuenta ciertos aspectos que hacen que BCG no pueda ser generalizada como terapia de primera línea (40).

- Efectos adversos

Durante el tratamiento con BCG pueden aparecer algunos síntomas como irritación vesical, hematuria o malestar, que pueden ser consecuencia del propio tratamiento (40). Asimismo, se ha visto que se pueden desarrollar algunos efectos adversos como cistitis, púrpura anafilactoide, prostatitis granulomatosa, hepatitis, neumonía, septicemia o incluso tuberculosis espinal, entre otras. Por ello, es clave diferenciar toxicidades leves de graves (38). En el manejo de estos efectos adversos hay que valorar la posibilidad de distanciar las instilaciones de BCG, o incluso suspenderlas (40).

3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Por último, se ha descrito algún caso en el que, pacientes con CV tratados con BCG, han comenzado con clínica tuberculosa, y tras exhaustivos estudios se ha aislado un patrón tuberculoso compatible con BCG (41,42). En estos casos más graves se puede incluso dar tratamiento antituberculoso (40).

- Desabastecimiento

Ante la situación de desabastecimiento mundial de BCG que ha afectado a múltiples países en los últimos años, se han realizado diferentes estudios que evalúan los resultados de la reducción de BCG tanto en la inducción como en el mantenimiento, considerándose como factor de riesgo de recurrencia tumoral (43).

- Resistencia

Según la guía de la Asociación Europea de Urología se define como resistencia a BCG “aquellos tumores que desarrollan T1/Ta de alto riesgo que recurren en los 6 meses siguientes al tratamiento adecuado con BCG o aquellos que desarrollan CIS en los 12 meses posteriores a la exposición adecuada al bacilo” (44).

Según la terminología actual, el fracaso a BCG comprende las siguientes categorías (15,45):

- *Tumor refractario a BCG:*
 - Tumor papilar no músculo invasivo a los 3 meses.
 - CIS sin tumor papilar asociado a los 3 meses y que persiste a los 6 meses después de reinducción o primer mantenimiento.
 - Tumor de AG durante el tratamiento de mantenimiento.
- *Intolerancia a BCG:* efectos secundarios graves que impiden la instilación de BCG antes de finalizar el tratamiento.
- *Recidiva tras BCG:* enfermedad de AG tras intervalo libre de enfermedad de 6 o más meses tras un adecuado tratamiento con BCG.

En muchos casos, el fracaso del tratamiento puede atribuirse a la no adhesión a las recomendaciones de las directrices en toda la vía de tratamiento, desde la RTU hasta la terapia IVES y la CR temprana. Ejemplos de no adherencia a la directriz incluyen no administrar RTU repetido en T1 CVNMI de AG y posiblemente CVNMI de AG si el RTU inicial no pudo recuperar el músculo detrusor, no usar instilaciones inmediatas individuales de quimioterapia después de RTU, retrasar la terapia con BCG, o no administrar una terapia de mantenimiento con BCG o dosis completas de BCG (31).

3. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Otro mecanismo de resistencia es la evasión del sistema inmune por parte de las células tumorales mediante la relación con los linfocitos T. Estas células inmunes entran en contacto con las tumorales a través de los complejos PD-1 (proteína 1 de muerte programada. En el linfocito T) y PD-L1 (ligando 1 de muerte programada. En la célula tumoral) (46).

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar las nuevas alternativas terapéuticas para el CVNMI resistente al tratamiento con BCG, abordando tanto sus mecanismos de acción como su eficacia clínica.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos parciales:

- 1) Estudiar los mecanismos de acción de las nuevas terapias alternativas para el CVNMI resistente a BCG, con el fin de identificar cómo superar las barreras de resistencia generadas en el tratamiento.
- 2) Identificar y recopilar información sobre ensayos clínicos en curso y finalizados que evalúe nuevas opciones terapéuticas para el CVNMI resistente a BCG.
- 3) Revisar el estado actual de los nuevos ensayos clínicos, destacando los resultados preliminares y las perspectivas futuras de las nuevas estrategias terapéuticas para este tipo de pacientes.
- 4) Comparar las nuevas alternativas terapéuticas en términos de eficacia, perfil de seguridad y calidad de vida de los pacientes, respecto al tratamiento convencional con BCG.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica enfocada en el CVNMI resistente al tratamiento con BCG. Para ello, la gran parte del material se obtuvo de bases de datos como PubMed y Google Scholar.

Dentro de los criterios de inclusión aplicados a los distintos artículos destacan el idioma (preferentemente inglés, o español como segunda opción), la temporalidad de los estudios (principalmente desde la actualidad hasta hace 10 años, aunque también se ha incluido algún artículo anterior en caso necesario), la presencia del texto libre al completo y que se centraran en el CVNMI. Se consideró como principales criterios de exclusión aquellos artículos que se basaban en el CVMI y que incumplían el requisito del idioma.

Por otro lado, se emplearon los siguientes términos MeSH junto con alguna de estas combinaciones: “*NMIBC*” AND “*Vaccine, BCG*”...

En cuanto al análisis de los datos de los diferentes artículos obtenidos, se han elaborado diferentes tablas que reflejan los datos de respuesta completa (RC), recurrencia, progresión, o de supervivencia libre de enfermedad. Además, para evaluar este último parámetro se han utilizado curvas de supervivencia con el estimador Kaplan-Meier de los artículos revisados. Estos materiales han proporcionado una idea más visual de los resultados.

A parte de tablas, a lo largo del trabajo se han diseñado imágenes explicativas de los mecanismos de acción de los nuevos fármacos. Para ello, se ha recurrido a la herramienta online gratuita Canva. Para el resto de figuras se han utilizado las correspondientes de cada uno de los artículos. Sin embargo, en alguna de ellas ha sido necesaria su traducción del inglés para una mejor comprensión del trabajo.

Finalmente, gracias a todos los artículos y materiales empleados se han podido desarrollar los resultados del trabajo en el que se organizan las principales estrategias terapéuticas.

6. RESULTADOS

Ante la resistencia de algunos CVNMI de alto riesgo al tratamiento habitual con BCG, surge la necesidad de buscar alternativas terapéuticas a la CR. Sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido un patrón claro de tratamiento para usar los diferentes agentes tras el fracaso terapéutico de BCG. Dependerá del tipo de tumor, las características del paciente, los medios del centro sanitario, etc.

A continuación, se detallan algunos de los fármacos más importantes que se han desarrollado para el tratamiento de CVNMI resistente a BCG junto con los ensayos clínicos en los que se ha estudiado su manejo terapéutico. Se encuentran divididos según si están disponibles en el mercado o si todavía se encuentran en ensayo clínico.

Cabe destacar que aquellos fármacos que ya están en una fase avanzada de los ensayos clínicos se han incluido dentro del apartado correspondiente a la fase más avanzada, aunque además se expliquen dentro de ese mismo apartado las fases previas para una mejor comprensión del desarrollo del fármaco.

6.1. FÁRMACOS EN MERCADO

6.1.1. Valrubicina

La valrubicina es un quimioterápico del grupo de las antraciclinas que se caracteriza por ejercer una apertura en la doble hélice de DNA, actuando sobre la enzima topoisomerasa II (47).

Existen diferentes ensayos clínicos que han determinado la eficacia y efectividad de la valrubicina para aquellos pacientes con resistencia a BCG que no son candidatos a la CR o que se niegan a ella (48). Se realizó un estudio comparativo de dos ensayos clínicos, los cuales se diferenciaron principalmente por los criterios de selección de los pacientes y por el esquema de tratamiento de cada uno de ellos:

- El estudio A9303 es un estudio abierto en fase II/III, que constó con 80 pacientes con CIS +/- Ta/T1 (completado por 78) con criterios de inclusión de fallo, intolerancia o contraindicaciones a BCG. Para su análisis se dividió a los pacientes en 2 subgrupos en función de si recibieron 6 o 9 instilaciones semanales de valrubicina 800 mg IVES (48).
- En segundo lugar, se valoró un estudio pivotal también abierto y en fase III, que constó de 90 pacientes con CIS refractario a BCG (≥ 2 ciclos previos de terapia

IVES, incluyendo ≥ 1 de BCG). Cada paciente recibió 6 instilaciones semanales de valrubicina 800 mg IVES (48).

En ambos estudios, la tasa de RC fue similar, en torno a un 18%. Además, los pacientes fueron evaluados durante 3 meses, y en caso de obtener una RC su seguimiento fue cada 3 meses (48).

Estos datos sugieren que la valrubicina puede considerarse una alternativa a la CR en pacientes apropiados que no han respondido a BCG o tienen contraindicaciones para la CR. Sin embargo, en aquellos que no responden tampoco a la valrubicina, la CR vuelve a ser la opción terapéutica (48).

Finalmente destacar que, la valrubicina ha sido aprobada por la FDA en Estados Unidos, aunque actualmente no se utiliza en España porque se considera poco eficaz y ha sido desplazada por nuevas opciones (47).

6.1.2. Pembrolizumab. KEYNOTE-057

Pembrolizumab (o keytruda en su nombre genérico) es un anticuerpo monoclonal IgG4/kappa humanizado que se une al receptor PD-1 de la célula inmunitaria T, inhibiéndolo, y por lo tanto impidiendo la unión de los ligandos PD-L1 (**Figura 6**) (49). De esta manera, se frena la división celular descontrolada producida por la célula tumoral y se potencia la respuesta inmunitaria contra las células tumorales (50).

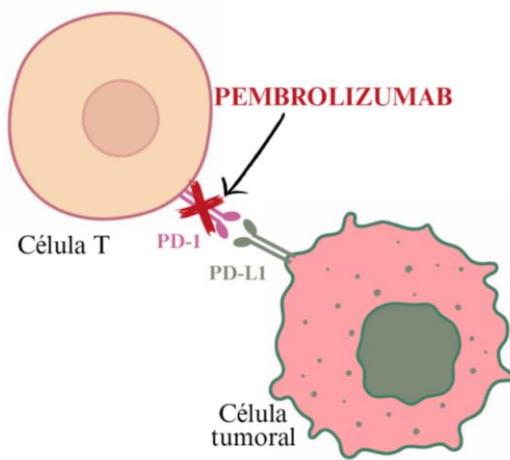


Figura 6. Esquema que refleja el mecanismo de acción de pembrolizumab en la interacción PD-1/PD-L1. Fuente: elaboración propia.

Pembrolizumab ha sido estudiado en el ensayo clínico KEYNOTE-057, un estudio en fase II, desarrollado por el *Pelmutter Cancer Center* de Estados Unidos y financiado por MSD (*Merck Sharp and Dohme*), que busca evaluar la eficacia y seguridad del fármaco.

Existen dos cohortes en función de la presencia de CIS con o sin tumor papilar (cohorte A), o tumor no CIS (cohorte B), que han sido estudiadas en 2 partes separadas del ensayo clínico (49).

- La primera parte del estudio se centra en la cohorte A, formada por 101 pacientes (de un total de 148 pacientes preseleccionados), quienes recibieron 200 mg de pembrolizumab IV cada 3 semanas durante 24 meses (o hasta que se confirmó existencia de persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad). A lo largo del estudio se obtuvo una RC del 41% con una mediana de duración de la respuesta de 16'2 meses. No obstante, un 9% de los pacientes progresaron a CVMI y un 8% desarrollaron efectos adversos de grado 3 o 4, como hiponatremia o artralgia (49).
- En la evaluación de la cohorte B, se estudió a 132 pacientes con tumores papilares de AG, pero sin CIS. La mediana de seguimiento fue de 45'4 meses y se observó una supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses de 43'5%. Sin embargo, 19 de los 132 pacientes (14%) desarrollaron efectos adversos de grado 3-4, siendo la colitis y la diarrea los más repetidos (51).

De acuerdo a los resultados obtenidos en ese estudio, se confirma que el uso de este tipo de fármacos ha supuesto una gran mejora en la supervivencia de los pacientes. Además, la Agencia Europea del Medicamento autoriza el uso de pembrolizumab en la Unión Europea, ya que sus beneficios superan a los riesgos (52).

6.2. FÁRMACOS EN ENSAYO CLÍNICO

6.2.1. Fase I/II

En la fase I de los ensayos clínicos, se estudian las dosis máximas toleradas del fármaco, su seguridad y su toxicidad, así como los posibles efectos adversos que se puedan desencadenar. Se realiza en una muestra pequeña que va de 20 a 80 voluntarios sanos y suele durar semanas o pocos meses (53).

6.2.1.1. APL-1202

APL-1202 o nitroxolina es un agente antimicrobiano inhibidor de Met Ap2 (metionina aminopeptidasa 2) con actividad antiangiogénica y antitumoral que también es utilizado en el tratamiento y profilaxis de ITU (54,55). Este fármaco ha sido estudiado o bien en monoterapia, o junto con epirrubicina (*detallado más adelante, en fase III*).

En el ensayo clínico realizado por *Asieris Pharmaceuticals* (Estados Unidos) se estudió a 6 pacientes, a los que se les administró APL-1202 oral una semana antes de instilar BCG, durante el ciclo de 6 semanas de instilación de BCG y 5 semanas adicionales, haciendo un total de 12 semanas de tratamiento. El objetivo fue evaluar la seguridad y la farmacocinética de APL-1202 solo y en combinación con BCG. Los principales efectos adversos se objetivaron en 3 pacientes, siendo los más comunes la congestión respiratoria, el reflujo ácido, el rash cutáneo, bronquitis, náuseas y cistitis (56).

6.2.1.2. Cabazitaxel + Gemcitabina + Cisplatino (CGC)

Cabazitaxel, gemcitabina y cisplatino son tres quimioterápicos utilizados en el tratamiento de otras neoplasias. Concretamente, cabazitaxel se utiliza más en cáncer de próstata, mientras que cisplatino y gemcitabina se usan en CV metastásico (57,58). Cabazitaxel es un taxano que actúa uniéndose a los microtúbulos de citoesqueleto (compuestos por α -tubulina y β -tubulina), desestabilizando el DNA (59). En cuanto a cisplatino, se encarga de inhibir la replicación del DNA, la transcripción del RNA y la detención del ciclo celular en la fase G2 (60). Por último, la gemcitabina se encarga de inhibir la síntesis del DNA tumoral y producir apoptosis celular (*detallado más adelante, en apartado 6.2.2.4*) (61).

Para evaluar este conjunto de fármacos se realizó un ensayo clínico dividido en dos fases. Por un lado, la fase I se llevó a cabo por parte de DeCastro *et al.* desde *Columbia University Irving Medical Center* (Estados Unidos) y se evaluó el uso conjunto de cabazitaxel, gemcitabina y cisplatino (CGC) IVES en 18 pacientes durante 27'8 meses. Al cabo de 3 meses del inicio del tratamiento, 16 de los 18 pacientes obtuvieron una RC (89%), 1 respondió parcialmente (5'5%) y 1 tuvo recurrencia en el estudio con biopsia (5'5%). En cuanto a la supervivencia libre de recurrencia al año, fue del 83% (15 de los 18 pacientes). Sin embargo, 12 del total de pacientes desarrollaron eventos adversos de grado I o II, como la disuria o la urgencia urinaria (62).

Por otro lado, en la fase II se evaluó a 33 pacientes desde 2020 a 2023, donde se observó una supervivencia libre de recurrencia al año del 73% (9 pacientes recayeron) (63).

6.2.2. Fase II

Los ensayos clínicos en fase II son fundamentales para evaluar la seguridad, la eficacia, las dosis óptimas, y las mejores vías de administración de un fármaco. En esta fase, se realiza un estudio comparativo entre un grupo de pacientes tratados con el fármaco y un

grupo control, con el fin de observar la respuesta y monitorizar los posibles efectos adversos. Generalmente, estos ensayos involucran a un centenar de pacientes voluntarios que son sometidos a condiciones estrictas para que cumplan de la mejor manera los criterios necesarios para el estudio (53).

A continuación, se presentan los fármacos y estudios más relevantes en fase II para el tratamiento del CVNMI resistente a BCG, organizados según su importancia.

6.2.2.1. *Cretostimogene grenadenorepvec (CG0070)*

Cretostimogene grenadenorepvec es un adenovirus oncolítico serotipo 5 que infecta selectivamente las células tumorales gracias al promotor E2F-1. Una vez internalizado en la célula, el virus se replica intracelularmente, provocando la lisis de la célula neoplásica y la liberación de factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos humanos (GM-CSF), el cual actúa como modulador inmunológico, favoreciendo la activación del sistema inmune y con ello la respuesta antitumoral (64).

En la actualidad, existen ensayos clínicos en fase II que incluyen a CG0070: el CORE-001 (cretostimogene grenadenorepvec + pembrolizumab), CORE-008 (cretostimogene grenadenorepvec) y un ensayo adicional que lo combina con nivolumab. Todos ellos se encuentran en curso, a excepción de CORE-001 que ya ha sido completado.

- En primer lugar, en el ensayo clínico CORE-001 realizado por el *Moffitt Cancer Center* (Florida, Estados Unidos) se estudió a 35 pacientes que recibieron cretostimogene grenadenorepvec IVES y pembrolizumab sistémico de forma semanal durante 6 semanas. Posteriormente los pacientes que lograron una RC recibieron 3 infusiones semanales de mantenimiento (a los 3, 6, 9, 12 y 18 meses). Los resultados mostraron una RC del 82'9% a los 3 meses (29 de 35 pacientes), que descendió a 57'1% a los 12 meses (20 de 35 pacientes) y a 51'4% a los 24 meses (18 de 35 pacientes). Además, no se observó ningún progreso a CVMI. En cuanto a efectos adversos, la mayoría fueron síntomas vesicales, y un total de 5 de 35 pacientes (14'3%) desarrollaron eventos adversos relacionados con el tratamiento (65,66).
- En segundo lugar, el ensayo CORE-008 es un ensayo multcohorte de fase II que divide a los 325 pacientes en 2 cohortes: cohorte A (CIS +/- Ta/T1 AG que no han recibido BCG) y cohorte B (CIS +/- Ta/T1 AG o papilares que han recibido BCG previamente). El tratamiento consiste en administrar cretostimogene

grenadenorepvec IVES junto con un excipiente mediante 6 dosis semanales (inducción) y 3 ciclos semanales hasta el 12º mes, seguido de mantenimiento cada 6 meses hasta el mes 36. Los resultados definitivos están pendientes ya que el ensayo sigue en curso (67).

6.2.2.2. Gemcitabina + docetaxel

Por un lado, la gemcitabina es un análogo de la citosina arabinósido que requiere absorción celular y fosforilación intracelular para desarrollar múltiples actividades antitumorales. Una vez en el interior de la célula se fosforila hasta gemcitabina trifosfato (dFdCTP) para poder inhibir la síntesis del DNA tumoral (**Figura 7**) e inducir apoptosis (61). Además, también puede actuar sobre la topoisomerasa I, potenciando la acción citotóxica (68).

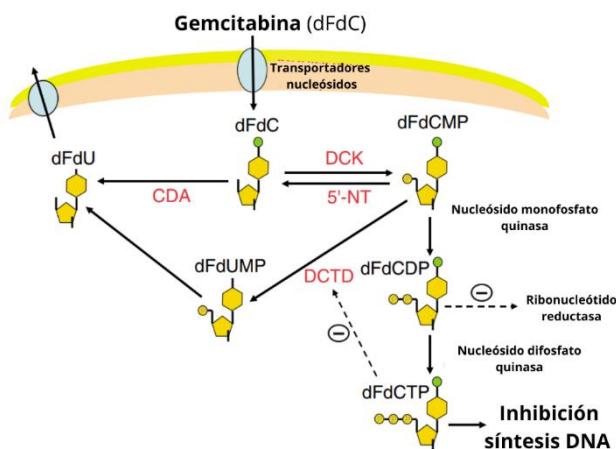


Figura 7. Esquema del mecanismo de acción intracelular de gemcitabina. *dFdU*: diflorouridina, *dFdCMP*: gemcitabina monofosfato, *dFdCDP*: gemcitabina difosfato, *dFdUMP*: difluorouridina monofosfato, *DCTD*: desoxicitidina monofosfato deaminasa, *DCK*: desoxicitidina cinasa, *CDA*: citidina desaminasa (61).

Por otro lado, docetaxel es un taxano citotóxico (antimicrobiano) utilizado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Su principal acción es la inhibición de la división celular mediante su unión a la subunidad β -tubulina de los microtúbulos (**Figura 8**) (69,70).

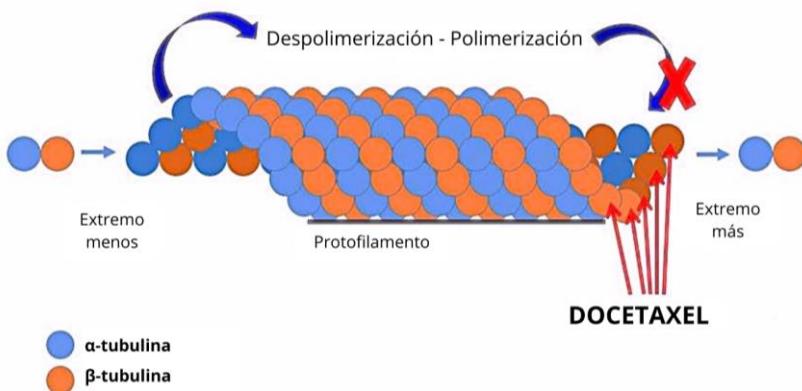


Figura 8. Esquema del mecanismo de acción de docetaxel. Elaboración propia a partir de la imagen obtenida en (70).

En los últimos años se han publicado varios artículos en los que se estudia esta alternativa terapéutica, y en alguno de ellos se compara estos dos fármacos con el uso de BCG, que se detallan a continuación.

En 2023, la Universidad de Iowa junto con el *Holden Comprehensive Cancer Center* (Iowa, Estados Unidos) llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se estudió a 312 pacientes con CVNMI de AG y su respuesta a gemcitabina + docetaxel IVES, o a BCG. Al inicio, todos los pacientes fueron sometidos a una RTU completa del tumor vesical y luego, se les dividió en dos grupos (174 pacientes para BCG IVES y 138 pacientes para gemcitabina + docetaxel IVES). El primer grupo recibió BCG IVES siguiendo un régimen de inducción de 1 instilación semanal durante 6 semanas, y de 3 ciclos de mantenimiento (a los 3, 9 y 15 meses tras la inducción) en aquellos pacientes libres de enfermedad en la primera visita de seguimiento. En el segundo grupo, se instiló 1 g de gemcitabina en 50 ml de agua estéril o solución salina junto con 37'5 mg de docetaxel en 50 ml de solución salina. Los tratamientos de inducción se hicieron una vez por semana durante 6 semanas, y si en la primera revisión no había enfermedad, se prolongó el tratamiento mensual hasta completar 24 meses (71).

En cuanto a los resultados, el grupo de gemcitabina + docetaxel demostró una gran supervivencia libre de recurrencia de alto grado en comparación con BCG. En el caso de BCG, se obtuvo un 76% a los 6 meses, 71% a los 12 meses y 69% a los 24 meses; mientras que para gemcitabina + docetaxel fue de 92% a los 6 meses, 85% a los 12 meses y 81% a los 24 meses (**Figura 9**). Sin embargo, a lo largo del estudio hubo 27 progresiones, de las cuales 3 fueron en el grupo de gemcitabina + docetaxel (2 finalizaron en CR y 1

desarrolló clínica metastásica de CV), y 24 progresiones en el grupo BCG (15 cistectomías, 1 desarrolló CVMI y 8 pacientes murieron de CV metastásico) (71).

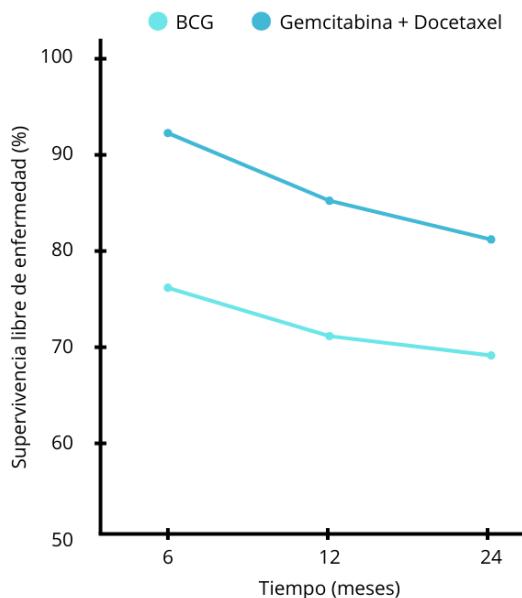


Figura 9. Supervivencia libre de recurrencia de alto grado. Comparación grupo tratado con BCG y grupo con gemcitabina y docetaxel. Ensayo clínico realizado por *el Holden Comprehensive Cancer Center*. Elaboración propia a partir de (71).

Por otro lado, Chevuru *et al.* realizaron entre 2009 y 2017 un estudio retrospectivo con 97 pacientes con CVNMI de alto riesgo tras fallo de BCG tratados con gemcitabina + docetaxel. Los pacientes recibieron 6 inyecciones IVES de tratamiento por semana y se inició un mantenimiento mensual durante 2 años si no había recurrencia de enfermedad tras el primer seguimiento. Los resultados que se obtuvieron a los 5 años fueron: una supervivencia sin progresión del 82%, supervivencia sin cistectomía del 75%, supervivencia específica del cáncer del 91% y una supervivencia general del 64%. En cuanto la supervivencia sin recurrencia de AG, fue del 60% al año, 50% a los 2 años, y del 30% a los 5 años. Sin embargo, durante el seguimiento del estudio, 20 pacientes terminaron en CR y 15 desarrollaron la enfermedad (72).

En base a todo lo comentado anteriormente, el uso de gemcitabina + docetaxel para el tratamiento del CVNMI resistente a BCG debe ser considerado gracias a sus buenos resultados. Sin embargo, actualmente esta combinación de fármacos no ha sido aprobada ni por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) ni por la FDA.

6.2.2.3. Atezolizumab: SWOG S1605

El estudio SWOG S1605 se llevó a cabo para estudiar la eficacia de atezolizumab (inhibidor de PD-L1) en pacientes tanto CIS +/- Ta/T1, como en enfermedad avanzada Ta/T1 +/- CIS (**Figura 10**). Cada paciente recibió 1.200 mg de atezolizumab IV cada 3 semanas, durante 51 semanas (17 ciclos). Aquellos que no demostraban recurrencia fueron monitorizados mediante cistoscopia y citología cada 3 meses durante el primer año, y posteriormente cada 6 meses (73).

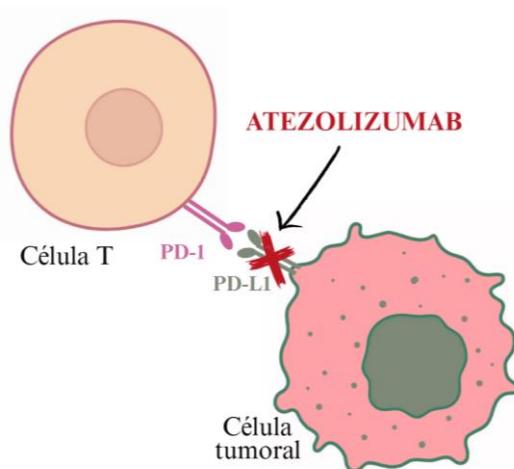


Figura 10. Esquema que refleja el mecanismo de acción de atezolizumab al unirse a PD-L1. Fuente: elaboración propia.

Por un lado, el primer grupo constó con 74 pacientes en los que se observó una RC del 27% (20/74) a los 6 meses, junto con una duración media de la RC de 17 meses (en aquellos pacientes que respondieron al tratamiento). Pese a ello, en un 14% de los pacientes se detectaron efectos adversos de grado 3-4 (principalmente erupción maculopapular y diarrea), 7 pacientes progresaron a enfermedad CVMI, y 27 pacientes (36%) acabaron en cistectomía. Además, hubo 2 muertes relacionadas con el tratamiento (73).

Por otro lado, en el segundo grupo (Ta/T1 +/- CIS) se incluyeron a 55 pacientes, de los cuales el 49% evidenciaron RC a los 18 meses. No obstante, de igual forma que los pacientes con CIS, sufrieron un porcentaje similar de efectos adversos. Asimismo, 5 pacientes evolucionaron a CVMI y 6 de los 55 terminaron en CR (10'9%). Cabe destacar que las 3 muertes que se produjeron fueron a causa de una sepsis, una miastenia gravis relacionada con el sistema inmunitario seguido de insuficiencia respiratoria, y una miositis relacionada con el sistema inmunológico (73).

Actualmente, en España atezolizumab no está indicado para el tratamiento de CVNMI, sino que únicamente lo está para el CV metastásico y para el cáncer de pulmón no microcítico (74).

6.2.2.4. *Durvalumab*

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que bloquea PD-L1 (**Figura 11**) (75). Actualmente se emplea en el tratamiento de CVMI, pero se ha empezado a investigar para el tratamiento de CVNMI.

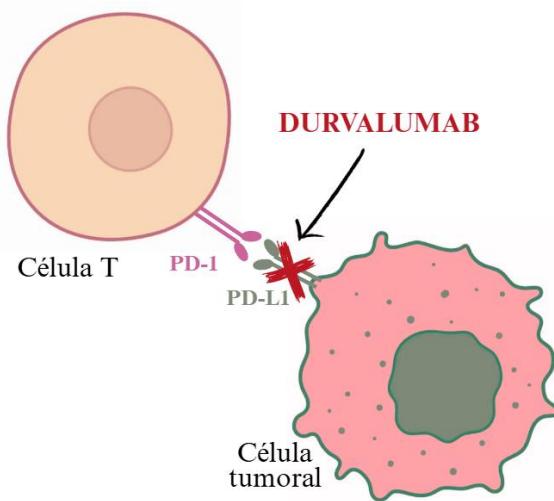


Figura 11. Esquema del mecanismo de acción de durvalumab al unirse a PD-L1 y bloquearlo.
Fuente: elaboración propia.

El *Hellenic Genitourinary Cancer Group* (HGUCG) de Atenas llevó a cabo un estudio en fase II (con 30 pacientes) multicéntrico donde se evaluó el uso de durvalumab IVES durante 6 semanas (o hasta progresión o toxicidad) en pacientes donde ha fallado BCG. Además, se incluyó una fase de escalamiento de dosis para identificar la dosis máxima tolerada. Tras completar las semanas de tratamiento, se evaluó a los pacientes a los meses 1, 3, 6 y 12 mediante citología, cistoscopia, y biopsia en los casos necesarios. La tasa libre de recaída al primer y tercer mes fue del 70% y 55%, respectivamente. Además, la mediana de supervivencia sin recaídas fue de 3'9 meses y la supervivencia libre de recurrencia fue del 78%. Sin embargo, el 21% de los pacientes sufrieron una recaída de T2, y el 31% fueron sometidos a CR (76).

Existe otro ensayo clínico a manos de *The Hoosier Cancer Research Network* (Estados Unidos) que todavía se encuentra en la fase I y estudia el efecto de durvalumab y BCG en 28 pacientes, divididos en 3 cohortes: 3 pacientes tratados con durvalumab en

monoterapia, 13 pacientes con durvalumab + BCG, y 12 pacientes con durvalumab y una terapia de radiación externa. Se obtuvo una RC a los 3 meses del 64% en total y del 33%, 85% y 50% en las distintas cohortes, respectivamente. La mayoría de los eventos adversos como la frecuencia urinaria se objetivaron en el grupo de durvalumab + BCG (77).

No obstante, en España o en Europa durvalumab no está indicado para el CVNMI, mientras que sí para el CVMI.

6.2.3. Fase III

La tercera fase de los ensayos clínicos se caracteriza por involucrar a decenas de miles de pacientes que se asignan de forma aleatoria a dos grupos en los que, o bien recibirán el fármaco a estudio, o bien recibirán el placebo (u otro fármaco similar). Con esta aleatorización, y con el hecho de que sea doble ciego, se busca evitar sesgos. El propósito de esta fase es confirmar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco, e identificar efectos secundarios comunes y menos comunes, así como efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, al contar con tantos pacientes la selección es menos estricta y suele haber mayor número de efectos adversos (53).

6.2.3.1. *Nadofaragene firadenovec*

Nadofaragene firadenovec es la primera terapia génica, desarrollada en Estados Unidos por *Ferring Pharmaceuticals* con la colaboración de *FKD Therapies Oy*, aprobada para el tratamiento del CV. Se basa en un adenovirus no replicante que codifica para IFN- α 2 β , un interferón con actividad anticancerígena, inmunoestimuladora, antiangiogénica y apoptótica. Actúa junto con Syn3 (surfactante poliamídico), que facilita la entrada del adenovirus (**Figura 12**) (78). La dosis recomendada es de 3×10^{11} partículas virales/ml en 75 ml IVES, 1 vez cada 3 meses (a los 3, 6 y 9 meses) (79).

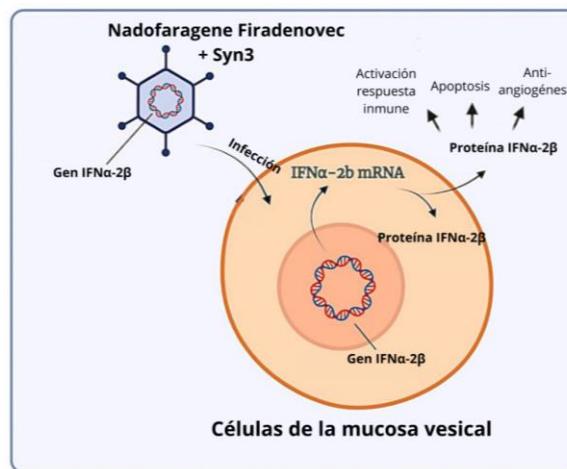


Figura 12. Esquema que muestra el mecanismo de acción de nadofaragene firadenovec en el que se produce IFN α 2 β , a partir del gen, para producir apoptosis y antiangiogénesis (44).

Es un ensayo abierto, de un solo brazo, multicéntrico fase III en pacientes con CVNMI no respondedores a BCG. Se dividió a los pacientes en 2 cohortes en función de la presencia de CIS +/- Ta/T1 de AG (cohorte A; n=107), o de Ta/T1 sin CIS (cohorte B; n=50) (39). Sin embargo, 6 pacientes tuvieron que abandonar el estudio por el no cumplimiento estricto de la definición del CVNMI resistente a BCG exigida por protocolo, quedando 103 pacientes en la cohorte A y 48 en la cohorte B (80).

En la cohorte A se logró una RC en 3 meses del 53'4%, mientras que en la cohorte B fue de un 72'9%. En la **Tabla 3** se detallan los resultados obtenidos en función de la cohorte del estudio (79,80).

| | Cohorte A. CIS +/- Ta o T1 | Cohorte B. Ta o T1 sin CIS |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Número de pacientes | 103 | 48 |
| RC en 3 meses | 53'4% | 72'9% |
| Libre de recurrencia a los 12 meses | 24'3% | 43'8% |
| Duración mediana de RC | 9'69 meses | 12'35 meses |
| Supervivencia sin recurrencia | No especificado | 12'35 meses |
| Tasa de supervivencia libre de cistectomía a los 24 meses | 64'6% | 69'8% |
| Supervivencia global sin CR a los 24 meses | 94'4% | 93'2% |

Tabla 3. Resultados del estudio con nadofaragene firadenovec. Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos (79,80).

Finalmente, a lo largo de todo el ensayo clínico, un 66% de todos los pacientes notificaron efectos adversos de grado 1-2, siendo lo más habitual una descarga del catéter de instilación, fatiga o espasmo vesical, mientras que únicamente un 4% informaron de efectos adversos de grado 4-5, destacando la urgencia por micción, el espasmo vesical o el síncope, entre otros (79).

Es por todo ello que nadofaragene firadenovec ya está siendo utilizado en Estados Unidos bajo el nombre de Adstiladrin para el tratamiento del CVNMI de alto riesgo resistente a BCG en CIS, con o sin tumor papilar (79). Sin embargo, nadofaragene firadenovec todavía no ha sido autorizado en la Unión Europea (81).

6.2.3.2. *Sasanlimab + BCG*

Sasanlimab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4 (IgG4) humanizado, desarrollado por *Pfizer*, que se une selectivamente a PD-1, y de esta forma impide la unión entre PD-1 y PD-L1 (**Figura 13**) (82).

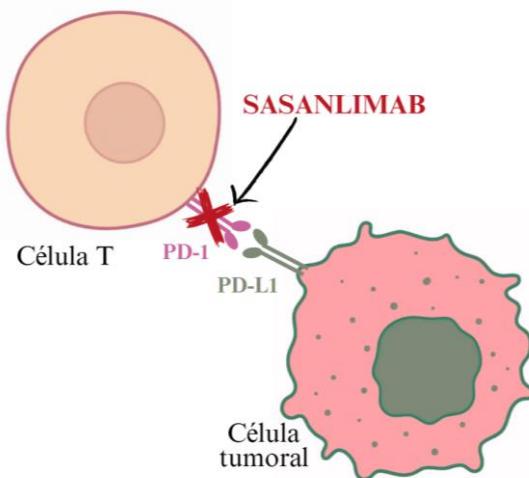


Figura 13. Esquema que refleja el mecanismo de acción de sasanlimab al unirse a PD-1 en el complejo PD-1/PD-L1. Fuente: elaboración propia.

En el estudio CREST se está intentando demostrar que sasanlimab en combinación con BCG es superior a BCG en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CVNMI sin exposición previa a BCG. Es un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y de fase III. El primer paciente se inscribió en diciembre de 2019 y se prevé que el estudio finalice en diciembre de 2027 (83).

Los pacientes son aleatorizados y asignados a 3 grupos según reciban sasanlimab subcutáneo (SC) + BCG IVES (inducción y mantenimiento), sasanlimab subcutáneo + BCG IVES (inducción solamente), o BCG IVES (inducción y mantenimiento). Para la inducción, se administra una dosis de BCG semanal durante 6 semanas. Tras la primera inducción, aquellos pacientes con recurrencia de enfermedad pueden recibir un nuevo ciclo de inducción de BCG durante máximo 6 semanas (83). En la **Figura 14** se representa la vía de administración de sasanlimab SC.

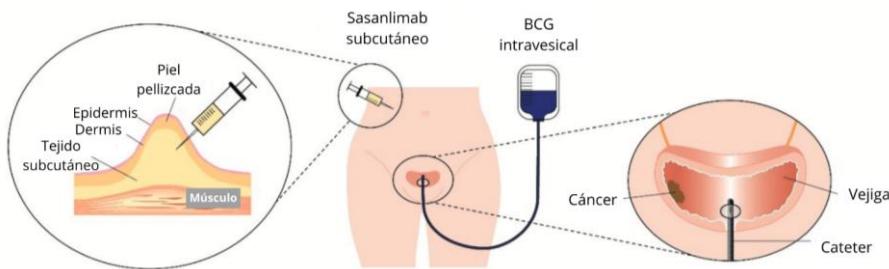


Figura 14. Ruta de administración de sasanlimab y BCG. Sasanlimab es inyectado en tejido de manera SC, mientras que BCG es instilado de forma IVES mediante un catéter.

Dentro del estudio se debe destacar como ventaja la administración vía SC, lo que supone una gran comodidad y accesibilidad para el paciente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, aunque el estudio no esté orientado a pacientes BCG resistentes, la combinación con inmunoterapia ha demostrado beneficios. Dado que el estudio está en curso, habrá que esperar hasta 2027 para conocer los resultados finales (83).

6.2.3.3. Anktiva + BCG

Anktiva (ALT-803 o N-803) es un superagonista de la interleuquina 15 (IL-15) mutante que promueve la proliferación y activación de las células NK y de las células T CD8⁺ al aumentar la expresión de granzima B y perforina (**Figura 15**) (84). Por un lado, la granzima B, mediante enzimas caspasas, induce la apoptosis celular, mientras que por otro lado, la perforina genera poros en la membrana celular que provocan un cambio osmótico celular, y con ello la muerte celular (85).

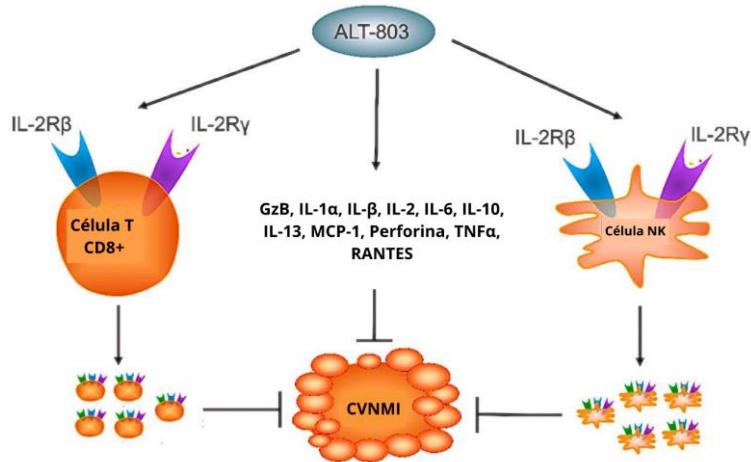


Figura 15. Mecanismo de acción de ALT-803. GzB: granzima B; RANTES: *Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted* (86).

A continuación, se detallan las diferentes fases del estudio de *ImmunityBio* (Estados Unidos) para anktiva + BCG junto con sus resultados.

- *Fase I:*

La administración de ALT-803 SC demostró un fuerte efecto inmunitario y una buena tolerancia en voluntarios humanos sanos (n=20). Además, se ha visto que puede tener potencial inhibitorio en el desarrollo del cáncer, pero se necesitan más estudios para confirmarlo. La mayoría de los pacientes tuvieron efectos secundarios como escalofríos, fiebre o fatiga, todo ello relacionado con el tratamiento (86).

- *Fase Ib/IIb:*

En esta fase se ha combinado ALT-803 IVES + BCG IVES en 9 pacientes con CIS +/- Ta/T1. Las tasas de RC tras 3 y 6 meses de tratamiento fueron del 78% y 88,9%, respectivamente, llegando a ser del 100% a los 2 años. No obstante, el uso de BCG solo, mostró una tasa de RC del 50%.

Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, hematuria, hipertensión y cefalea, entre otros. Además, tras el tratamiento con ALT-803 no se detectaron anticuerpos en el plasma de los pacientes, por lo que se puede deducir que no genera immunogenicidad (86).

- *Fases II y III:*

En estas fases se estudió ALT-803 IVES + BCG IVES en 83 pacientes con CIS y 77 pacientes con tumor papilar, obteniendo resultados de RC del 71% y del 91% de supervivencia a los 24 meses en pacientes con CIS. Sin embargo, en el caso del tumor papilar, la supervivencia al mismo tiempo fue del 48%. De igual manera que en las anteriores fases, los pacientes sufrieron efectos secundarios tales como la fatiga, hematuria, disuria o polaquiuria, pero sin llegar a ser graves (86).

Todo esto sugiere que ALT-803 IVES combinado con BCG tiene una buena tasa de respuesta y es seguro, por lo que tiene un mejor efecto curativo. Sin embargo, aunque ha sido aprobado por la FDA, ni en España ni en Europa existe indicación, ya que todavía no ha sido aceptada por la EMA.

6.2.3.4. *UGN-102*

UGN-102 consiste en una combinación de mitomicina-C y un hidrogel térmico patentado por *UroGen Pharma* (Estados Unidos) (87).

Hasta la fecha se han realizado 3 ensayos clínicos en los que se evalúa UGN-102 para el tratamiento del CVNMI de bajo o intermedio riesgo.

- *OPTIMA II*

Se trata de un estudio prospectivo de un solo brazo, en fase IIb, que se realizó en Estados Unidos e Israel entre 2018 y 2020. En él se evaluó la administración local de mitomicina-C junto con un hidrogel térmico que, una vez en la vejiga, permite que la mitomicina-C se vuelva semisólida y durante 4-6 horas ejerza su función sobre las células tumorales. A los 63 pacientes que participaron en el ensayo se les administraron 6 inyecciones IVES de UGN-102 una vez por semana (75 mg de mitomicina-C en 56 ml de hidrogel térmico) (87).

A los 3 meses se evaluó el efecto de UGN-102 mediante cistoscopia, biopsia (si era necesario) y citología para así poder determinar la RC del tratamiento. Todos aquellos pacientes que con el tratamiento no obtuvieron RC abandonaron el estudio. En total, 41 pacientes alcanzaron RC a los 3 meses (65%), y de ellos el 95% mantuvieron la RC a los 6 meses (39 pacientes), el 73% a los 9 meses (30 pacientes) y el 61% a los 12 meses (25 pacientes). Sin embargo, 13 pacientes sufrieron recurrencia de la enfermedad y otros 3 tuvieron que abandonar de forma prematura el estudio (por fallecimiento o por efectos adversos). Dentro de los efectos adversos, los más frecuentes fueron disuria (41% de los pacientes), frecuencia urinaria (21%), hematuria (16%) e ITU (14%) (87).

Por otro lado, mediante el método de Kaplan-Meier se estimó una probabilidad de respuesta duradera 9 meses tras RC de 72'5% (**Figura 16**) (87).

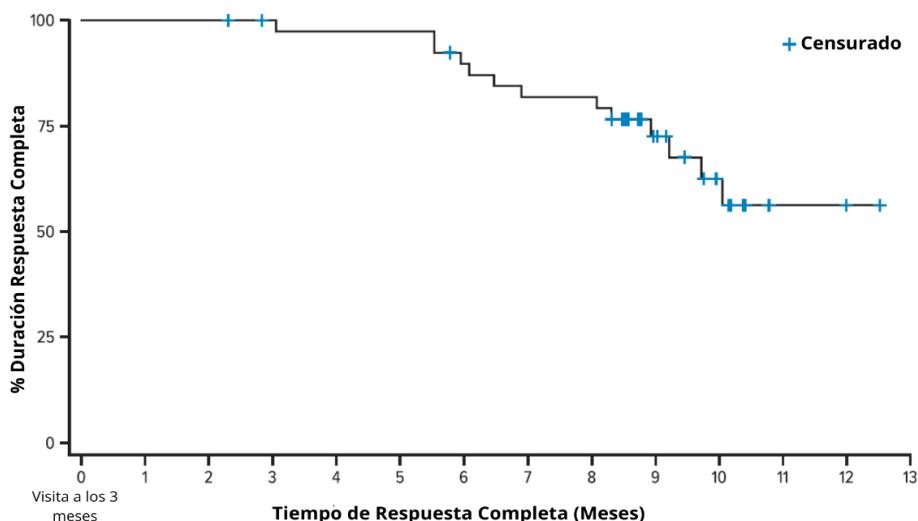


Figura 16. Diagrama de Kaplan-Meier de la duración de la RC (conjunto de análisis de RC a los 3 meses) (87).

- *ATLAS*

Este ensayo clínico es un estudio prospectivo en fase III, abierto y controlado, que se desarrolló entre 2021 y 2023 en Estados Unidos, Europa e Israel. Al inicio del estudio se seleccionaron a 282 pacientes que fueron aleatorizados en 2 grupos. El grupo 1 (142 pacientes) recibió 6 inyecciones semanales de UGN-102 (75 mg mitomicina-C + 56 ml hidrogel térmico), mientras que el grupo 2 (140 pacientes) fue sometido a RTU en monoterapia. Sin embargo, tras los estudios de seguridad hubo pacientes que abandonaron el estudio, quedando el grupo 1 formado por 138 pacientes (96% recibió la pauta completa) y el grupo 2 por 132 pacientes. Tras 3 meses los pacientes fueron estudiados, mediante cistoscopia y citología, para evaluar la respuesta al tratamiento recibido. Por un lado, aquellos en los que la respuesta era incompleta se pautó RTU de las lesiones restantes y un seguimiento trimestral. Por otro lado, los que obtuvieron RC continuaron el estudio hasta completar todo el seguimiento. Finalmente, los pacientes que experimentaron recurrencia o progresión de la enfermedad fueron dados de alta del estudio. En cuanto a los datos, en la **Tabla 4** se detallan los resultados de cada grupo (88).

| | Grupo 1. UGN-102 | Grupo 2. RTU |
|---|--------------------|--------------------|
| Nº pacientes | 142 | 140 |
| RC a 3 meses | 65% (92 pacientes) | 64% (89 pacientes) |
| RC a 15 meses | 72% | 50% |
| Duración de respuesta a 12 meses | 80% | 68% |
| Mediana de seguimiento | 15'4 meses | 15'3 meses |
| Supervivencia sin enfermedad a 15 meses | 72% | 50% |

Tabla 4. Resultados del ensayo clínico ATLAS en función del tratamiento recibido (88).

En cuanto a los efectos adversos, aunque se observaron en mayor cantidad en el grupo 1, los tratados con RTU tampoco estuvieron exentos de ellos. Hubo algún efecto adverso grave (12 pacientes de los que recibieron UGN-102 y 7 de los de RTU) que no estaban relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron la disuria, urgencia miccional, nicturia y polaquiuria (88).

Para concluir, se puede decir que el uso de UGN-102 +/- RTU (en los casos necesarios) es numéricamente mayor en datos de supervivencia sin enfermedad y duración de respuesta a largo tiempo en comparación con RTU en monoterapia, haciendo que se considere un buen tratamiento para CVNMI de BG y riesgo intermedio.

- *ENVISION*

ENVISION es un estudio prospectivo y multinacional, de fase III y de un solo brazo que estudia la seguridad y la eficacia de UGN-102 como terapia quimioablativa en pacientes con CVNMI de bajo riesgo recurrente. Se escogieron a 240 pacientes que recibieron 1 dosis de UGN-102 y de ellos, 228 (95%) recibieron 6 inyecciones IVES semanales a una dosis de 75 mg de mitomicina-C (89).

A los 3 meses se evaluó la RC mediante cistoscopia, citología y biopsia. El 80% de los pacientes había alcanzado la RC. Además, entre el total de los pacientes, 146 (61%) mantuvieron durante 15 meses la RC después del inicio del tratamiento. La duración de la supervivencia libre de recurrencia se calculó mediante el método Kaplan-Meier y fue del 82% a los 3 meses, y del 76% a los 15 meses (**Figura 17**). En cuanto a efectos adversos, la mayoría fueron leves o moderados, siendo la disuria y la fatiga los más frecuentes. No obstante, un gran porcentaje de los pacientes (40'4%) desarrollaron efectos adversos relacionados con el tratamiento y se produjeron 3 muertes no relacionadas con el tratamiento (neumonía, insuficiencia cardiaca, o desconocido) (89).

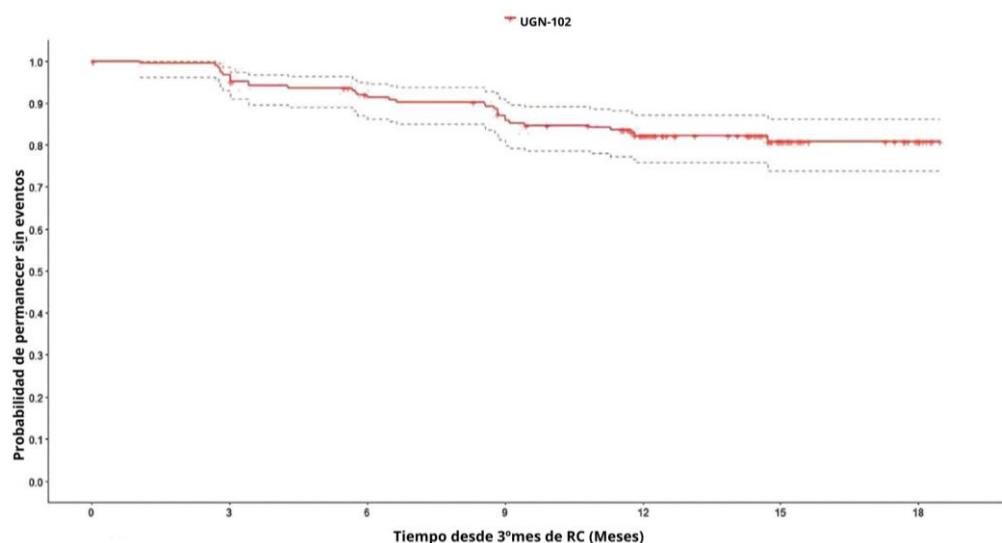


Figura 17. Diagrama de Kaplan-Meier de la duración de la RC en el estudio ENVISION (89).

Todos estos datos demuestran que la quimioablación con UGN-102 produce una tasa de RC clínicamente significativa, pudiendo considerarlo como un gran tratamiento para pacientes con CVNMI recurrente (89). No obstante, de igual manera que anktiva, UGN-102 no se encuentra todavía disponible en Europa ni en España.

6.2.2.1. TAR-200

TAR-200 es un dispositivo intravesical, diseñado por *Johnson & Johnson*, que libera gemcitabina de manera continua en la vejiga, actuando a nivel interno para prolongar el efecto terapéutico en el sitio de la lesión. De esta manera, se alcanzan dosis farmacológicas activas y se mejoran los tiempos de acción del fármaco sobre el CV (90). Sin embargo, no están exentos de dificultades tales como localizar el tumor, liberar adecuadamente los fármacos en la localización de interés, evitar la acción inmunológica o ser eliminados correctamente (91).

TAR-200 está formado por 2 componentes (gemcitabina y urea como agente osmótico) y por un tubo de silicona con doble luz. La luz pequeña contiene un cable flexible que permite la inserción en la uretra y el enrollamiento IVES para la correcta distribución del medicamento y la permanencia en la vejiga (durante 3 semanas aproximadamente). Dentro de la vejiga, la gemcitabina es liberada gracias a un gradiente de presión osmótica que genera la urea con el medio (90). Al final del tratamiento, el dispositivo se recupera con una cistoscopia y con pinzas (Figura 18).



Figura 18. Ilustración acerca de la inserción y retirada del TAR-200 en la vejiga (92).

Actualmente se están desarrollando diferentes ensayos clínicos en los que principalmente se está estudiando TAR-200 en solitario o junto con cetrelimab IV, un anticuerpo monoclonal IgG4/kappa que se une a PD-1 para bloquear la interacción entre PD-1 y PD-L1 (93).

- *sunRISe-1*:

Es un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado de fase IIb, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de TAR-200 en 218 pacientes divididos en 4 cohortes: cohorte 1 (TAR-200 + cetrelimab en CIS +/- tumor papilar, n=53), cohorte 2 (TAR-200 en CIS +/- tumor papilar, n=85), cohorte 3 (cetrelimab en CIS +/- tumor papilar, n=28) y cohorte 4

(TAR-200 en tumor papilar sin CIS, n=52) (92). Los principales parámetros que se evaluaron (mediante cistoscopia trimestral y citología urinaria, además de una biopsia a las 24 y 48 semanas) fueron la RC a los 12 meses (56'7% en cohorte 1, 52'4% cohorte 2, 22'8% en cohorte 3), la supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses (75'9% en cohorte 1, 56'2% en cohorte 2 y 48'5% en cohorte 3), la seguridad y la tolerabilidad. En cuanto a las reacciones adversas, más del 10% fueron de grado 1-2 (polaquiuria, disuria, urgencia miccional, ITU, entre otras) (94,95).

A parte de sunRISe-1 que se encuentra en fase IIb, se han desarrollado otros ensayos clínicos que se encuentran en fase III.

- *sunRISe-3:*

Se trata de un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado de fase III, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del dispositivo TAR-200 +/- cetrelimab vs BCG IVES para pacientes CVNMI resistente a BCG. Los 1.050 pacientes fueron divididos en: grupo A (TAR-200 IVES + cetrelimab), grupo B (BCG IVES) y grupo C (TAR-200 IVES) (92).

- *sunRISe-5:*

En abril de 2024 se inició un nuevo estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de fase III, que compara el uso de TAR-200 (grupo A) vs gemcitabina o mitomicina-c IVES (grupo B) en 250 pacientes (125 pacientes en cada grupo, aproximadamente). No obstante, hay que esperar a la finalización del ensayo para conocer los resultados de esta investigación (92).

Cabe mencionar los estudios sunRISe-2 y sunRISe-4, que trabajan con pacientes con CVMI, por lo que no son objeto de estudio del presente trabajo (92).

6.2.3.5. *APL-1202 + epirrubicina*

En primer lugar, la epirrubicina es un quimioterápico del grupo de las antraciclinas que actúa inhibiendo la síntesis de DNA y RNA. Se intercala en el DNA y produce la inhibición de la topoisomerasa II, genera oxígeno y radicales libres (principalmente especies reactivas de oxígeno), lo que supone una interferencia en la síntesis proteica (96).

En segundo lugar, para el estudio de APL-1202 + epirrubicina existen 2 ensayos clínicos. Por un lado, ACCRUE es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, y doble ciego realizado por *Asieris Pharmaceuticals* en China. Compara la eficacia del uso de APL-1202 + epirrubicina IVES y el uso de este último junto con placebo, todo ello en pacientes

6. RESULTADOS

con CVNMI de intermedio y alto riesgo. El objetivo de este estudio es evaluar la supervivencia sin la aparición de eventos hasta 30 meses desde el inicio, la tasa libre de recurrencia y libre de progresión, y el beneficio clínico hasta los 24 meses, así como la supervivencia libre de recurrencia. Sin embargo, los resultados definitivos aún no se encuentran disponibles (97).

Por otro lado, se encuentra el estudio ASCERTAIN (también de *Asieris Pharmaceuticals* en China), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto, también en fase III. Sin embargo, compara pacientes que reciben APL-1202 en monoterapia con otros pacientes que reciben epirubicina. No obstante, debido a que ASCERTAIN todavía está en curso, no se conocen sus resultados (98).

A continuación, se dispone la **Tabla 5**, elaborada para reunir todos los datos más importantes y relevantes de cada uno de los ensayos clínicos citados en el trabajo.

| | Mecanismo acción | Vía de administración | Nombre y fase de estudio | Empresa encargada. Lugar | Número de pacientes | Tasa de RC a 3 meses | Supervivencia libre de recurrencia a 12 meses | Efectos adversos | Evaluación terapéutica |
|---|--|---------------------------------|---|---|---|--|--|--|--|
| Valrubicina | Anti-topoisomerasa II | IVES | A9303 En mercado | <i>Endo Pharmaceuticals</i> Estados Unidos | 80 | 18% | 10% | Frecuencia miccional, urgencia miccional, disuria | Aprobada por FDA pero no usada en España |
| Pembrolizumab | Inhibidor PD-1 | IV | KEYNOTE-057 En mercado | <i>Pelmutter Cancer Center</i> Estados Unidos | 1) Cohorte A: 101 2) Cohorte B: 132 | 41% | 43'5% (cohorte B) | Hiponatremia, artralgia | Aprobado e indicado en España y Europa |
| APL-1202 (nitroxolina) | Inhibidor Met Ap2 | Oral | Fase I/II | <i>Asieris Pharmaceuticals</i> Estados Unidos | 6 | No disponible | No disponible | Rash cutáneo, náuseas, bronquitis, congestión respiratoria, cistitis | En estudio |
| Cabazitaxel + gemcitabina + cisplatino | -Cabazitaxel: desestabilizador DNA. - Gemcitabina: inhibidor síntesis DNA, topoisomerasa I - Cisplatino: inhibidor replicación, DNA, transcripción RNA, detención ciclo celular en fase G2 | IVES | Fase I/II | <i>Columbia University Irving Medical Center</i> Estados Unidos | 51 | Fase I: 89% | 1) Fase I: 83% 2) Fase II: 73% | Disuria, urgencia urinaria | En curso |
| Cretostimogene grenadenovepvec | Lisis tumoral y activación sistema inmunológico | IVES | Fase II | <i>CG Oncology</i> Estados Unidos | 1) CORE-001: 35 2) CORE-008: 325 | 1) 82'9% 2) no resultados | No disponible | Espasmo vesical, disuria, polaquiuria | En curso |
| Sasanlimab + BCG | Inhibidor PD-1 | - Sasanlimab: SC - BCG: IVES | CREST Fase III | <i>Pfizer</i> Multinacional | No detallado | No disponible | No disponible | No disponible | En curso |
| TAR-200 (gemcitabina) + cetrelimab | <i>Gemcitabina</i> : inhibidor síntesis DNA y topoisomerasa I <i>Cetrelimab</i> : inhibidor PD-1 | TAR-200: IVES Cetrelimab: IV | 1) sunRISe-1: fase IIb 2) sunRISe-3: fase III 3) sunRISe-5: fase III | <i>Johnson & Johnson</i> Multinacional | 1) sunRISe-1: 218 2) sunRISe-3: 1.050 3) sunRISe-5: 250 | 1) sunRISe-1: 56'7% (c1), 52'4% (c2), 22'8% (c3) (a 12 meses) 2) sunRISe-3: no disponible 3) sunRISe-5: no disponible | 1) sunRISe-1: 75'5% (c1), 56'2% (c2), 48'5% (c3) 2) sunRISe-3: no disponible 3) sunRISe-5: no disponible | Disuria, urgencia urinaria, ITU | En curso |
| Gemcitabina + docetaxel (VS BCG) | <i>Gemcitabina</i> : inhibidor síntesis DNA y topoisomerasa I <i>Docetaxel</i> : desestabilizador DNA | IVES | Fase II | Universidad de Iowa y <i>Holden Comprehensive Cancer Center</i> Estados Unidos | 1) 312: - 138 gemcitabina + docetaxel - 174 BCG 2) 97 | 1) no disponible 2) 74% | 1) - 85% - 71% 2) 60% | Neutropenia, anemia, alopecia | No aprobado por EMA ni por FDA |
| Atezolizumab | Inhibidor PD-L1 | IV | SWOG S1605 Fase II | <i>Roche</i> Suiza | 1) Grupo 1: 74 2) Grupo 2: 55 | 1) Grupo 1: 27% (a 6 meses) 2) Grupo 2: 49% (a 18 meses) | No disponible | Fatiga, diarrea | No indicado en España para CVNMI |
| Durvalumab | Inhibidor PD-L1 | 1) IVES 2) IV | 1) Fase II 2) Fase I | 1) <i>AstraZeneca</i> Reino Unido 2) <i>The Hoosier Cancer Research Network</i> Estados Unidos | 1) 30 2) 28 | 1) no disponible 2) 64% | 1) 78% 2) no disponible | Hematuria, frecuencia urinaria | No indicado en España ni Europa |
| Nadofaragene firadenovec (Adstiladrin) | Codificador de IFN- α 2 β | IVES | Fase III | <i>Ferring Pharmaceuticals</i> Estados Unidos | 1) Cohorte A: 103 2) Cohorte B: 48 | 1) Cohorte A: 53'4% 2) Cohorte B: 72'9% | 1) Cohorte A: 24'3% 2) Cohorte B: 43'8% | Descarga del catéter de instilación, fatiga, espasmo vesical | No aprobado en Unión Europea |
| Anktiva (N-803 o ALT-803) + BCG | Proliferación y activación células NK y T CD8 $^{+}$ | - ALT-803: SC - BCG: IVES | Estudios en varias fases (I, Ib/IIb, II y III) | <i>ImmunityBio</i> Estados Unidos | - Fase I: 20 - Fase Ib/IIb: 9 - Fase II/III: 160 (83 CIS, 77 papilar) | - Fase Ib/IIb: 78% - Fase II y III: 71% | - Fase II y III: 91% (a 24 meses en CIS) y 48% (a 24 meses en tumor papilar) | Fatiga, hematuria, hipertensión, cefalea, polaquiuria, disuria | Aprobado por la FDA, pero no por la EMA |
| UGN-102 (mitomicina-C + gel térmico) | Rotura parcial del DNA | IVES | 1) <i>OPTIMA II</i> : fase IIb 2) <i>ATLAS</i> : fase III 3) <i>ENVISION</i> : fase III | <i>UroGen Pharma</i> Estados Unidos | 1) <i>OPTIMA II</i> : 63 2) <i>ATLAS</i> : 282 3) <i>ENVISION</i> : 240 | 1) <i>OPTIMA II</i> : 65% 2) <i>ATLAS</i> : 65% 3) <i>ENVISION</i> : 80% | 1) <i>OPTIMA II</i> : 72'5% (a 9 meses) 2) <i>ATLAS</i> : 72% (a 15 meses) 3) <i>ENVISION</i> : 82% y 76% (a 3 y 15 meses) | Disuria, frecuencia urinaria, hematuria, ITU | Aprobado por la FDA, pero no por la EMA |

Tabla 5. Tabla resumen con la información más relevante de cada uno de los ensayos clínicos evaluados en el presente trabajo. Fuente: elaboración propia.

7. DISCUSIÓN

El CVNMI resistente al tratamiento con BCG representa una de las mayores dificultades terapéuticas en urología oncológica actual. Debido a la alta progresión tumoral y recurrencia de la enfermedad, así como a la limitada eficacia de los tratamientos disponibles, desarrollar un tratamiento eficaz supone un desafío clínico y terapéutico importante. De hecho, el único tratamiento con resultados positivos hasta hace unos años era la CR, una intervención invasiva con importantes consecuencias funcionales, especialmente en pacientes ancianos o con comorbilidades. A su vez, aunque la inmunoterapia con BCG ha demostrado reducir de forma significativa la tasa de recurrencia y progresión de estos tumores, un número considerable de pacientes experimenta fracaso terapéutico o efectos adversos graves que limitan su aplicación. Por ello, en los últimos años ha emergido un creciente interés en el desarrollo de terapias alternativas que preserven la vejiga sin comprometer el control tumoral. Debido a esta necesidad, a lo largo de esta revisión bibliográfica se han analizado los principales avances terapéuticos desarrollados para paliar dicha problemática, y así, poder conservar la vejiga del paciente. Cabe destacar que el manejo de este tipo de pacientes continúa siendo complejo, ya que cada uno de estos nuevos fármacos tiene su propia vía de acción y aún no se ha establecido un plan concreto para su uso.

Entre las terapias aprobadas actualmente, la valrubicina y el pembrolizumab son las opciones con mayor respaldo clínico, aunque presentan una serie de limitaciones. La valrubicina ofrece tasas de RC discretas, en torno al 18%, de manera que no parece ser un avance terapéutico claro que pueda ser elegido como tratamiento de primera línea. Por su parte, el pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, ha demostrado una tasa de RC del 41% a los 3 meses en el estudio KEYNOTE-057, con una duración media de la respuesta de 16,2 meses, aunque con toxicidades y efectos adversos que requieren estrecha vigilancia.

Entre las nuevas estrategias terapéuticas en investigación, algunos agentes emergen como prometedores. Si se consideran como indicadores de calidad la tasa de RC a los tres meses y la supervivencia libre de enfermedad a los doce meses, destacan especialmente cretostimogene grenadenovepvec, cabazitaxel + gemcitabina + cisplatino y UGN-102. El agente UGN-102, ha mostrado resultados destacables con tasas de RC superiores al 80% en el ensayo clínico ENVISION, con buena tolerancia y administración IVES sencilla, lo que lo convierte en un candidato sólido para su aprobación. Además, cabe subrayar que

sus estudios clínicos se encuentran ya en fases intermedias o avanzadas y con una muestra poblacional amplia, lo que confiere mayor fiabilidad a los datos obtenidos, consolidando su potencial como alternativa terapéutica. Por su parte, aunque cretostimogene grenadenovepvec todavía se encuentra en fase II y su cohorte de pacientes es más reducida, los resultados preliminares son muy positivos (RC de 82'9% en CORE-001), siendo un buen candidato a fármaco que debe continuar todavía su desarrollo clínico. Otros tratamientos en desarrollo, como nadofaragene firadenovec, se presenta como una alternativa innovadora basada en terapia génica que promueve una respuesta inmunitaria local, ha demostrado también una eficacia significativa, si bien sus tasas de RC se sitúan por debajo de las alcanzadas por los fármacos previamente mencionados (53'4% en cohorte A y 72'9% en cohorte B). Sin embargo, su perfil de seguridad y el mecanismo de acción justifican su potencial como tratamiento complementario. No obstante, es fundamental tener presente que cada ensayo clínico se orienta hacia el estudio de los aspectos más relevantes de cada fármaco en particular. Si bien en numerosos casos existen coincidencias entre estudios, en otros pueden diferir, lo cual dificulta la comparación directa entre los distintos resultados obtenidos.

Otra aproximación interesante son las combinaciones de agentes inmunomoduladores con BCG, como en el caso de anktiva (ALT-803), que ha mostrado en estudios clínicos en curso tasas de RC cercanas al 70% con toxicidades leves, sin generar anticuerpos neutralizantes, lo que sugiere buena tolerancia y escasa inmunogenicidad.

Por otro lado, estas nuevas estrategias terapéuticas pretenden ejercer su acción sobre las células tumorales mediante mecanismos distintos a los de BCG, con el objetivo de eludir las vías de evasión o resistencia previamente desarrolladas por el tumor. Por ejemplo, los inhibidores de PD-1 y PD-L1, ampliamente utilizados en la actualidad en inmunoterapia en múltiples patologías de distinto índole (como es el caso del cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico, o el cáncer de endometrio avanzado), restauran la funcionalidad del sistema inmunitario del paciente al reactivar los linfocitos T previamente inactivados por el tumor (99,100). En cuanto a aquellos agentes que actúan directamente sobre el DNA o el RNA tumoral, su mecanismo se orienta hacia la inducción de apoptosis o la interrupción del ciclo celular, ejerciendo un daño directo al material genético. Esta línea de tratamiento es ampliamente utilizada en numerosas patologías, reforzando su posible potencial eficacia terapéutica también en el tratamiento del CVNMI. En resumen, esta diversidad de mecanismos de acción no solo permite ampliar el arsenal terapéutico, sino

que también ofrece la posibilidad de combinaciones sinérgicas como la asociación de determinados agentes con BCG, con vistas a potenciar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de que, además del CV, existan comorbilidades que puedan oscurecer tanto el pronóstico como la respuesta terapéutica. En primer lugar, aquellos tratamientos dirigidos contra PD-1 y PD-L1, al activar el sistema inmunológico, pueden resultar perjudiciales en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes (como en el caso de enfermedades reumatólogicas en las que desencadenan síntomas como las artralgias, rash cutáneo, eccema o colitis) (101). En segundo lugar, los fármacos administrados por vía IVES tienen una mayor probabilidad de inducir complicaciones urinarias (mayoritariamente en forma de síndrome miccional irritativo) (102).

En lo que respecta a las vías de administración, fármacos como APL-1202 o anktiva (ALT-803) suponen una ventaja significativa al favorecer la adherencia terapéutica del paciente, así como su comodidad, gracias a su formulación oral o SC. En contraste, aquellos medicamentos que requieren administración IV o IVES (pembrolizumab, cetrelimab, valrubicina o gemcitabina + docetaxel), aunque generalmente son terapias más dirigidas, implican un mayor consumo de recursos sanitarios, infraestructura sanitaria y de tiempo asistencial, lo que limita su aplicación en ciertos contextos clínicos o geográficos.

Uno de los desafíos más relevantes para interpretar los datos de eficacia es la falta de homogeneidad en la definición de "resistencia a BCG". Entre las definiciones que podrían considerarse se incluyen la ausencia de respuesta tras varios ciclos de tratamiento, la recurrencia de la enfermedad entre 6 y 12 meses después de completar el tratamiento con BCG, o la persistencia de la enfermedad desde la inducción a pesar de la administración de dicho tratamiento. Esta falta de consenso limita la comparabilidad entre estudios y dificulta la elaboración de guías clínicas unificadas, así como el hecho de que algunos ensayos clínicos adopten criterios de inclusión más o menos estrictos.

Sin embargo, este no es el único factor de variabilidad, ya que a ello se suma la variabilidad en la clasificación tumoral incluida en los ensayos clínicos, es decir, la clasificación tumoral del paciente. Mientras que ciertos estudios incluyen a pacientes con enfermedad de AG y/o CIS (como KEYNOTE-057 con pembrolizumab), otros limitan su inclusión a aquellos pacientes con enfermedad recidivante pero no progresiva (como los

estudios con atezolizumab y durvalumab), lo que conlleva diferencias en el pronóstico y, por tanto, en la interpretación de los resultados. Esta heterogeneidad debe tenerse presente al extrapolar la evidencia a la práctica clínica.

Desde una perspectiva práctica, otro aspecto limitante es la disponibilidad de ciertos tratamientos en el entorno europeo o español, ya que algunos de los fármacos aún no han sido incorporados en España o en Europa. Esto puede deberse a los procesos regulatorios, a estudios aún en curso o a su reciente incorporación en el mercado, lo que retrasa su disponibilidad (como ocurre con nadofaragene firadenovec y con TAR-200, que ya han sido aprobados por la FDA, pero su acceso en Europa todavía está restringido). Otro motivo puede ser el relacionado con consideraciones de coste-efectividad o bien por la insuficiencia de los beneficios (ya sean económicos, clínicos o en términos de reembolso) para cumplir con los requisitos establecidos (es el caso de atezolizumab y durvalumab). En cualquier caso, es prioritario agilizar los procedimientos de evaluación para facilitar el acceso a terapias prometedoras en pacientes sin opciones convencionales.

Por otro lado, debe considerarse que muchos de los estudios disponibles están aún en fase I/II de los ensayos clínicos, o se están realizando en poblaciones limitadas, lo que obliga a ser cautos en la interpretación de los resultados. La generalización de los hallazgos requerirá confirmación en ensayos aleatorizados y multicéntricos, con muestras más amplias y seguimiento a largo plazo. Además, el diseño de estos estudios debería integrar variables como calidad de vida, coste-efectividad y preferencia del paciente, factores cada vez más relevantes en la medicina personalizada.

Además, es importante mencionar que, pese a los avances significativos, la CR sigue siendo la terapia con mayor tasa de curación en la actualidad, especialmente en pacientes con alto riesgo de progresión. Sin embargo, los tratamientos emergentes ofrecen una oportunidad real de evitar esta intervención en un subgrupo de pacientes bien seleccionados, especialmente aquellos con enfermedad localizada, sin afectación muscular, con buen estado general y con adecuado seguimiento clínico.

En resumen, el panorama terapéutico del CVNMI resistente a BCG se encuentra en plena transformación. No obstante, son escasos los fármacos que han obtenido la aprobación por parte de la AME. Es por ello por lo que el estudio debe centrarse en la necesidad de seguir desarrollando los ensayos clínicos más prometedores, con el fin de optimizar los resultados terapéuticos, mejorar la calidad de vida de los pacientes, superar los desafíos

regulatorios y generar evidencia de alta calidad. Mientras tanto, el enfoque terapéutico debe seguir siendo individualizado, valorando tanto los riesgos oncológicos como las preferencias del paciente.

8. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos en este Trabajo Fin de Grado, se extraen las siguientes conclusiones:

- 1) El CVNMI resistente a BCG supone un reto clínico debido a su alta tasa de recurrencia y a la falta de recursos efectivos.
- 2) BCG continúa siendo el tratamiento estándar para el CVNMI de alto riesgo, con una eficacia probada en la reducción de la recurrencia y progresión del tumor. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes desarrolla resistencia, intolerancia o recidiva tras su uso.
- 3) La CR sigue siendo la opción más eficaz para el control del CVNMI refractario a BCG, ya que ofrece tasas de control de la enfermedad notablemente favorables, aunque constituye una alternativa terapéutica invasiva y con riesgos inherentes, lo que limita su aplicabilidad en determinados perfiles de pacientes por su impacto negativo sobre la calidad de vida.
- 4) A pesar de los grandes avances que se han conseguido recientemente, aún no se ha definido una guía clínica universal para el manejo de este tipo de pacientes.
- 5) Actualmente no existe aún un consenso universal sobre la definición exacta de "resistencia a BCG", lo que dificulta la comparación entre estudios y la elaboración de guías clínicas uniformes.
- 6) Se han desarrollado y aprobado nuevas terapias, así como existen nuevos tratamientos en investigación, que ofrecen opciones para evitar la CR, siendo una opción menos agresiva para paliar la problemática clínica existente. Es el caso de anktiva + BCG, UGN-102 y pembrolizumab (este último ya en uso en España y Europa).
- 7) Las combinaciones de fármacos inmunomoduladores con BCG o entre inmunoterapia y quimioterapia podrían representar el futuro del tratamiento del CVNMI resistente, con mejor eficacia y menor toxicidad.
- 8) Existen diferencias en cuanto a accesibilidad y aprobación entre países, lo que retrasa la aplicación clínica de algunos tratamientos en Europa y España.
- 9) La mayoría de los tratamientos emergentes aún necesitan confirmación en fases avanzadas de los ensayos clínicos, con mayores tamaños muestrales, seguimiento a largo plazo y evaluación de calidad de vida de los pacientes.

8. CONCLUSIONES

- 10) La elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando el riesgo tumoral, el estado general del paciente, la disponibilidad de los tratamientos y sus preferencias.
- 11) Los nuevos agentes terapéuticos han evidenciado un efecto beneficioso en el abordaje del CV, lo que pone en manifiesto la importancia de continuar destinando recursos a la investigación y al desarrollo de los ensayos clínicos actualmente en curso.
- 12) En definitiva, el panorama terapéutico del CVNMI refractario a BCG está cambiando rápidamente, ofreciendo un futuro más esperanzador para muchos pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. What Is Bladder Cancer? 2023.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. International Agency for Research on Cancer. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today.
3. Chara Velarde L, Bernier García L, Nalda Ariza I, Peñas Pita Da Veiga M, Cassinello Espinosa J. Enfermedades oncológicas (III): Cáncer de vejiga. Medicine (Programa de Formación Médica Continuada Acreditado). 2021;13(26):1441–53.
4. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6):4–34.
5. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of bladder cancer: A systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(6):784–95.
6. Li Y, Tindle HA, Hendryx MS, Xun P, He K, Liang X, et al. Smoking cessation and the risk of bladder cancer among postmenopausal women. *Cancer Prevention Research*. 2019;12(5):305–13.
7. Dyrskjøt L, Hansel DE, Efsthathiou JA, Knowles MA, Galsky MD, Teoh J, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1).
8. Vartolomei MD, Iwata T, Roth B, Kimura S, Mathieu R, Ferro M, et al. Impact of alcohol consumption on the risk of developing bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2019;37(11):2313–24.
9. Song Y, Qi X, Liu X. *N-acetyltransferase 2* polymorphism is associated with bladder cancer risk: An updated meta-analysis based on 54 case-control studies. *Gene*. 2020;757.
10. Song Y, Chen J, Liu K, Zhou K, Lu Y, Wang X, et al. *Glutathione S-Transferase Pi 1 (GSTP1) Gene 313 A/G (rs1695)* polymorphism is associated with the risk of urinary bladder cancer: Evidence from a systematic review and meta-analysis based on 34 case-control studies. *Gene*. 2019;719.
11. Valderrama BP, González-del-Alba A, Morales-Barrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, et al. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(4):613–24.
12. May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary Bladder Carcinoma: A multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*. 2010;57(5):850–8.
13. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17022.

14. Citarella D, Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Patiño I, Estrada A. Guía de manejo en cáncer vesical. *Urología Colombiana*. 2016;25(2):154–68.
15. Babjuk M, Burguer M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). 2017;
16. Hernández-Fernández C, Herranz-Amo F, Moralejo-Gárate M, Subirá-Ríos D, Caño-Velasco J, Barbas-Bernardos G. Muscle invasive bladder cancer: Prognostic factors, follow-up and treatment of relapses. *Actas Urol Esp*. 2017;41(6):352–8.
17. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(3):244–58.
18. Engelsgjerd JS, Deibert CM. *Cystoscopy*. StatPearls Publishing; 2025.
19. da Silva Filho FS, Favorito LA, Crispi CP, de Freitas Fonseca M, de Resende Júnior JA. Dynamic cystoscopy to optimize preoperative assessment of bladder endometriosis. *International Braz J Urol*. 2023;49(2):202–10.
20. Herrero MRM, Rodríguez-Bermejo PR, Vela IC. Diagnostic protocol for urinary tract neoplasia. *Medicine (Programa de Formación Médica Continuada Acreditado)*. 2015;11(83):4984–91.
21. Vargas A, Amescua-Guerra LM, Bernal MA, Pineda C, Subdirector V. Principios físicos básicos del ultrasonido, sonoanatomía del sistema musculoesquelético y artefactos ecográficos. *Acta Ortop Mex*. 2008;22(6):361–73.
22. Hermosilla M K, Cabrera T R, Horwitz Z B, Raurich S R, Barbieri H M, Gac H S, et al. Urografía por tomografía computarizada multicorte (uroTAC): Estudio descriptivo utilizando la técnica de “Split bolus.” *Revista chilena de radiología*. 2009;15(2):65–9.
23. Vargas BC, Rodríguez C, Mancilla E, Aguirre JJ, Velásquez C, Rodríguez W, et al. Neoplasias de la vía urinaria baja: evaluación imagenológica. *Revista chilena de radiología*. 2023;29(1):23–38.
24. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdominal Radiology*. 2018;43(3):663–71.
25. Kamadjou C, Kuitche J, Wadeu AK, Mbassi A, Angwafo F. Transurethral resection of bladder tumours: Results and outcomes. *Open Journal of Urology*. 2022;12(06):342–56.
26. Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Demtröder D, Sethi H, Shchegrova S, Salari R, et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37:1547–57.
27. Nováková ZV, Kuniaková M, Žiaran S, Harsányi Š. Molecular biomarkers of bladder cancer: A mini-review. *Physiol Res*. 2023;72(3):247–56.

28. Crocetto F, Barone B, Ferro M, Busetto GM, La Civita E, Buonerba C, et al. Liquid biopsy in bladder cancer: State of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;170.
29. 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. *Journal of Urology.* 2016;196(4):1021–9.
30. Velázquez-Macías RF, Monroy-Bolaños GE. Efficacy of intravesical therapy with mitomycin C in patients with superficial urothelial carcinoma of the bladder after transurethral resection of bladder tumor and symptomatic correlation with tumor recurrence. *Rev Mex Urol.* 2017;77(4):258–64.
31. Grabe-Heyne K, Henne C, Mariappan P, Geiges G, Pöhlmann J, Pollock RF. Intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: an overview of epidemiology, burden, and unmet needs. *Front Oncol.* 2023;13.
32. Han MA, Maisch P, Jung JH, Hwang JE, Narayan V, Cleves A, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer: An abridged Cochrane Review. *Investig Clin Urol.* 2021;62(6):623–30.
33. Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis*. *Bacille Calmette-Guérin.* Vol. 22, The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd; 2022. p. 2–12.
34. Martin C, Aguiño N, Gonzalo-Asensio J. Vaccination against tuberculosis. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2018;36(10):648–56.
35. Granados Loarca EA, Ambrosio VL. ¿La vacuna BCG puede evitar el cáncer de vejiga? *Actas Urol Esp.* 2004;28(5):350–3.
36. Coe JE, Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the Guinea-pig bladder. *Immunology.* 1966;10(2):127–36.
37. Manzanilla-García HA, Maldonado-Ávila M, Aguilar-Barradas J, Lira-Dale A. Inmunoterapia con el *bacilo de Calmette-Guérin* en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. *Rev Mex Urol.* 2009;69(6):307–13.
38. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2020;129.
39. Lu JL, Xia QD, Lu YH, Liu Z, Zhou P, Hu HL, et al. Efficacy of intravesical therapies on the prevention of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Med.* 2020;9(21):7800–9.
40. Nogueira March J, Ojea Calvo A, Rodríguez Iglesias B, Domínguez Freire F, Rodríguez Alonso A, Pérez García D, et al. Indicaciones de la BCG en los tumores superficiales de Vejiga. *Actas Urol Esp.* 1999;23(8):643–56.

41. Isabel Cameo M, Antonia Lezcano M, Gil D, Blas M. Tuberculosis urinaria por *Mycobacterium bovis* variedad del BCG, secundaria a instilación endovesical. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2010;28(2):134–5.
42. Iglesia Fanjul I de la, Castro Losa MR de, Mourad F, Bajo Franco T. Infección diseminada por *Mycobacterium bovis* tras instilación endovesical de BCG. *An Med Interna.* 2007;24(10):514–5.
43. Pérez-Aizpurua X, Monzó-Gardiner JI, Maqueda-Arellano J, Buendía-González E, Cuello-Sánchez L, Tufet i Jaumot JJ, et al. BCG shortage for intravesical instillation is associated with early tumor recurrence in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder tumors. *Actas Urol Esp.* 2023;47(4):250–8.
44. Claps F, Pavan N, Ongaro L, Tierno D, Grassi G, Trombetta C, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Current treatment landscape and novel emerging molecular targets. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16).
45. Golla V, Lenis AT, Faiena I, Chamie K. Intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer—current and future options in the age of *Bacillus Calmette-Guerin* shortage. *Rev Urol.* 2019;21(4):145–53.
46. Álvarez-Maestro M, Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Faba O, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Gómez JM. Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo. *Actas Urol Esp.* 2021;45(2):93–102.
47. Moreno Álvarez PJ. Terapéutica internacional. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.* 2003;27(2):127–31.
48. Dinney CPN, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after *Bacillus Calmette-Guérin*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2013;31(8):1635–42.
49. Balar A V, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié 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(7):919–30.
50. Álvarez-Maestro M, Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Faba O, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Gómez JM. Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *Actas Urol Esp.* 2021;45(2):93–102.
51. Necchi A, Roumiguié M, Kamat AM, Shore ND, Boormans JL, Esen AA, et al. Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ and unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(6):720–30.
52. European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab). 2025.
53. Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ. From research to practice: Clinical phases for drug development. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):246–53.

54. Galsky MD, Sfakianos JP, Ye DW, Song X, Hu H, Shore ND, et al. ANTICIPATE phase I: Oral APL-1202 in combination with tislelizumab as neoadjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16).
55. Kos J, Mitrović A. Nitroxoline: repurposing its antimicrobial to antitumor application. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(4):521–31.
56. Sfakianos J, Shore ND, Zhuang J. Phase Ib study: APL-1202 (APL) in combination with *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) in recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15).
57. Villanueva C, Bazan F, Kim S, Demarchi M, Chaigneau L, Thiery-Vuillemin A, et al. Cabazitaxel. *Drugs*. 2011;71(10):1251–8.
58. Gunlusoy B, Arslan M, Vardar E, Degirmenci T, Kara C, Ceylan Y, et al. La eficacia y toxicidad de la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino en el carcinoma urotelial de vejiga avanzado/metastásico. *Actas Urol Esp*. 2012;36(9):515–20.
59. Galsky MD, Dritselis A, Kirkpatrick P, Oh WK. Cabazitaxel. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(9):677–8.
60. Kartalou M, Essigmann JM. Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutat Res*. 2001;478(1–2):23–43.
61. Ueno H, Kiyosawa K, Kaniwa N. Pharmacogenomics of gemcitabine: Can genetic studies lead to tailor-made therapy? *Br J Cancer*. 2007;97(2):145–51.
62. Decastro GJ, Sui W, Pak JS, Lee SM, Holder D, Kates MM, et al. A phase I trial of intravesical cabazitaxel, gemcitabine and cisplatin for the treatment of nonmuscle invasive *Bacillus Calmette-Guérin* unresponsive or recurrent/relapsing urothelial carcinoma of the bladder. *Journal of Urology*. 2020;204(2):247–53.
63. DeCastro GJ, Stein MN, Abate-Shen C, Miles C, Gray J, Joffe B, et al. A phase II trial of intravesical cabazitaxel, gemcitabine, and cisplatin (CGC) for the treatment of non-muscle invasive BCG unresponsive urothelial carcinoma of the bladder. *Annals of Oncology*. 2024;35(2):1143.
64. Ramesh N, Ge Y, Ennist DL, Zhu M, Mina M, Ganesh S, et al. CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor - Armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(1):305–13.
65. Li R, Shah PH, Stewart TF, Nam JK, Bivalacqua TJ, Lamm DL, et al. Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the phase 2 *CORE-001* trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2216–23.
66. Li R, Shah PH, Stewart TF, Bivalacqua T, Lamm DL, Geynisman DM, et al. Final results of *CORE-001*: A phase-2, single arm study of cretostimogene grenadenorepvec in combination with pembrolizumab in patients with BCG-

- unresponsive, non-muscle invasive bladder cancer with carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16):4601.
67. Bivalacqua T, Daneshmand S, Shore ND, Joshi S, Dinney CPN. *CORE-008*: A phase 2, multi-arm, multi-cohort, open-label study to evaluate intravesical crotostimogene grenadenorepvec in participants with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(5).
 68. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Annals of Oncology*. 2006;7(5).
 69. Lyseng-Williamson KA, Fenton C. Docetaxel: A review of its use in metastatic breast cancer. *Drugs*. 2005;65(17):2513–31.
 70. Mateos Temprano AM, González Sarmiento R. Efecto del taxol sobre la autofagia en células tumorales de colon. *FarmaJournal*. 2017;2(1):41–51.
 71. McElree IM, Steinberg RL, Mott SL, O'Donnell MA, Packiam VT. Comparison of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel vs *Bacillus Calmette-Guérin* for the treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2).
 72. 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. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2023;41(3).
 73. Black PC, Tangen CM, Singh P, McConkey DJ, Lucia MS, Lowrance WT, et al. Phase 2 trial of atezolizumab in *Bacillus Calmette-Guérin* unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: *SWOG S1605*. *Eur Urol*. 2023;84(6):536–44.
 74. López-Brea Piqueras M. Atezolizumab (Tecentriq). 2018.
 75. Joshi M, Tuanquin L, Zhu J, Walter V, Schell T, Kaag M, et al. Concurrent durvalumab and radiation therapy (*DUART*) followed by adjuvant durvalumab in patients with localized urothelial cancer of bladder: results from phase II study, BTCRC-GU15-023. *J Immunother Cancer*. 2023;11.
 76. Fragkoulis C, Bamias A, Gavalas N, Tzannis K, Fragiadis E, Pinitas A, et al. Intravesical administration of durvalumab for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 study by the Hellenic GU Cancer Group. *Eur Urol*. 2025;87(3):281–4.
 77. 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(6):486–94.
 78. Narayan VM, Meeks JJ, Jakobsen JS, Shore ND, Sant GR, Konety BR. Mechanism of action of nadofaragene firadenovec-vncg. *Front Oncol*. 2024;14.

79. Lee A. Nadofaragene firadenovec: first approval. *Adis Journals*. 2023;83(4):353–7.
80. 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(1):107–17.
81. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA. *An Real Acad Farm*. 2022;88(4):723–40.
82. Al-Khami AA, Youssef S, Abdiche Y, Nguyen HK, Chou J, Kimberlin CR, et al. Pharmacologic properties and preclinical activity of sasanlimab, a high-affinity engineered anti-human PD-1 antibody. *Mol Cancer Ther*. 2020;19(10):2105–16.
83. Steinberg GD, Shore ND, Redorta JP, Galsky MD, Bedke J, Ku JH, et al. *CREST*: phase III study of sasanlimab and *Bacillus Calmette-Guérin* for patients with *Bacillus Calmette-Guérin*-naïve high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Future Oncol*. 2024;20(14):891–901.
84. Huang J, Schisler J, Wong HC, Rosser CJ, Sterbis J. Intravesical *ALT-803* for BCG-unresponsive bladder cancer. *Urol Case Rep*. 2017;14:15–7.
85. Taborda NA, Hernández JC, Montoya CJ, Rugeles MT. Las células natural killer y su papel en la respuesta inmunitaria durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1. *Inmunología*. 2014;33(1):11–20.
86. Chen W, Liu N, Yuan Y, Zhu M, Hu X, Hu W, et al. *ALT-803* in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: Preclinical and clinical evidence and translational potential. *Front Immunol*. 2022;13.
87. Chevli KK, Shore ND, Trainer A, Smith AB, Saltzstein D, Ehrlich Y, et al. Primary chemoablation of low-grade intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer using UGN-102, a mitomycin-containing reverse thermal gel (*Optima II*): A phase 2b, open-label, single-arm trial. *Journal of Urology*. 2022;207(1):61–8.
88. Prasad SM, Huang WC, Shore ND, Hu B, Bjurlin M, Brown G, et al. Treatment of low-grade intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer with UGN-102 ± transurethral resection of bladder tumor compared to transurethral resection of bladder tumor monotherapy: A randomized, controlled, phase 3 trial (*ATLAS*). *Journal of Urology*. 2023;210(4):619–29.
89. Prasad SM, Shishkov D, Mihaylov NV, Khuskivadze A, Genov P, Terzi V, et al. Primary chemoablation of recurrent low-grade intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer with UGN-102: A single-arm, open-label, phase 3 trial (*ENVISION*). *Journal of Urology*. 2024;213:205–16.
90. Daneshmand S, Brummelhuis ISG, Pohar KS, Steinberg GD, Aron M, Cutie CJ, et al. The safety, tolerability, and efficacy of a neoadjuvant gemcitabine intravesical drug delivery system (*TAR-200*) in muscle-invasive bladder cancer patients: a phase I trial. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022;40(7).

91. Clavijo Cruz LC, Fernandez Rodriguez C. Microbots y nanobots para el tratamiento de tumores cancerígenos. *Journal Boliviano de Ciencias*. 2022;18(52):94–113.
92. Daneshmand S, Kamat AM, Shore ND, Meeks JJ, Galsky MD, Jacob JM, et al. Development of *TAR-200*: A novel targeted releasing system designed to provide sustained delivery of gemcitabine for patients with bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2025;43(5):286–96.
93. Cohen YC, Oriol A, Wu KL, Lavi N, Vlummens P, Jackson C, et al. Daratumumab with cetrelimab, an Anti-PD-1 monoclonal antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:46–54.
94. Einerhand SMH, van Dorp J, de Feijter J, Daletzakis A, Oosting S, Bruijnen C, et al. Results from *SunRISe-1* in patients (Pts) with *bacillus Calmette Guérin* (BCG)-unresponsive high-risk non muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) receiving TAR200 monotherapy. *Annals of Oncology*. 2023;34:1342–3.
95. Johnson&Johnson. *TAR-200. SunRISe-1 study*. 2025.
96. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast*. 2012;21(2):142–9.
97. Yahong J. Safety and efficacy of APL-1202 in combination with epirubicin hydrochloride versus epirubicin hydrochloride alone in intermediate and high-risk chemo-refractory non-muscle invasive bladder Cancer (NMIBC) patients (ACCRUE). 2022.
98. Yahong J. A phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of APL-1202 as a single-agent oral treatment versus intravesical instillation of epirubicin hydrochloride in naïve intermediate-risk NMIBC patients (*ASCERTAIN*). 2022.
99. González-Vélez A, Pino-Villareal LE, Barrera-Barinas A, Castillo-Níuman A, Tolosa-Pérez EN, Castelblanco DI, et al. Eficacia y seguridad de los PD-1/PD-L1 en cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) metastásico. *Gaceta mexicana de oncología*. 2021;20(3):111–23.
100. Costa B, Vale N. Dostarlimab: A Review. *Biomolecules*. 2022;12(8).
101. Garbarino MC, Manzano N, Messina O, Zylberman M. Eventos adversos reumatológicos secundarios al uso de inhibidores de punto de control inmunitario. *Reumatol Clin*. 2023;19(4):215–22.
102. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, Rodríguez O, Rosales A, Huguet Humberto Villavicencio J, et al. Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con la instilación de BCG. *Archivos Españoles de Urología* (Ed impresa). 2008;61(5):591–6.