

Estrategias de preservación vesical en TVNMI de ALTO RIESGO

Ana Belén Albano del Pozo

FEA Urología

HUB

Índice

- Introducción
- TMVNMI Alto riesgo
- Tratamiento adyuvante a las RTU
 - Fallo a BCG
- Terapia de preservación vesical tras fallo a BCG
 - Quimioterapia endovesical optimizada (asistidas por dispositivos)
 - Inmunoterapia
 - Terapia génica. Nadofaragene firadenovec (Instiladrin)
 - Citotóxicos endovesicales
- Guía clínica europea de TVNMI
- Conclusiones

Introducción

- Tumor vesical → 10^o en población, 7^o en varones.
- I 9,5/100.000 varones; 2.4/100.000 mujeres.
- Mortalidad CS varon 3.3/100.000; mujer 0.86/100.000.
- 75% mucosa y submucosa.



TVNMI Alto riesgo

- **Alto riesgo**

- Todos los T1 HG / G3 sin CIS,
- Todos los pacientes con CIS,
- Con factores de riesgo clínicos adicionales:
 - Ta LG/G2 o T1 G1, sin CIS con los 3 factores de riesgo
 - Ta HG/G3 o T1 LG, sin CIS con al menos 2 factores de riesgo
 - T1 G2 sin CIS con al menos 1 factor de riesgo

- **Riesgo muy alto**

- Con factores de riesgo clínicos adicionales:
 - Ta HG/G3 y CIS con los 3 factores de riesgo
 - T1 G2 y CIS con al menos 2 factores de riesgo
 - T1 HG/G3 y CIS con al menos 1 factor de riesgo
 - T1 HG/G3 sin CIS con los 3 factores de riesgo

FR adicionales:

edad > 70;

tumores papilares múltiples
diámetro > 3 cm

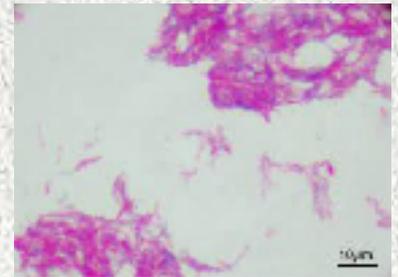
Table 6.2: Probabilities of disease progression in 1, 5 and 10 year(s) for the new EAU NMIBC risk groups [5]*

Risk group	Probability of Progression and 95% Confidence Interval (CI)		
	1 Year	5 Years	10 Years
New Risk Groups with WHO 2004/2016			
Low	0.06% (CI: 0.01%–0.43%)	0.93% (CI: 0.49%–1.7%)	3.7% (CI: 2.3%–5.9%)
Intermediate	1.0% (CI: 0.50%–2.0%)	4.9% (CI: 3.4%–7.0%)	8.5% (CI: 5.6%–13%)
High	3.5% (CI: 2.4%–5.2%)	9.6% (CI: 7.4%–12%)	14% (CI: 11%–18%)
Very High	16% (CI: 10%–26%)	40% (CI: 29%–54%)	53% (CI: 36%–73%)
New Risk Groups with WHO 1973			
Low	0.12% (CI: 0.02%–0.82%)	0.57% (CI: 0.21%–1.5%)	3.0% (CI: 1.5%–6.3%)
Intermediate	0.65% (CI: 0.36%–1.2%)	3.6% (CI: 2.7%–4.9%)	7.4% (CI: 5.5%–10%)
High	3.8% (CI: 2.6%–5.7%)	11% (CI: 8.1%–14%)	14% (CI: 10%–19%)
Very High	20% (CI: 12%–32%)	44% (CI: 30%–61%)	59% (CI: 39%–79%)

Tratamiento adyuvante a RTU

- BCG inducción + mantenimiento 3 años.
 - Alto riesgo: 14.1-14.2 % progresión a 10 años.
 - Muy alto riesgo: 53.1- 58.6% progresión a 10 años.
 - plantear Cistectomía.
- Mayor riesgo de progresión:
 - T1G3 / HG + CIS (mayor en uretra prostática)
 - T1G3 / HG múltiples y / o grandes
 - T1G3 / HG recurrentes
 - Histología variante de carcinoma urotelial
 - T1 con LVI
- CIS → 54 % progresión sin tto. Peor pronósticos:
 - CIS + T1
 - CIS extenso
 - CIS en uretra prostática.

*** CIS respondedores a BCG 10-20% progresan/no respondedores 66 %.



Combinación BCG

- + MMC
 - ECA: muestra menor recurrencia con aumento de toxicidad.
 - ECA: EMDA + BCG → mejor tasa libre de recidiva y progresión.
 - 2 metaanálisis: mejoría en SFD pero no SFP.
 - Aumento de ES
- + IFN 2x → no mejoría en progresión ni recidiva

Fallo BCG

Cistectomía

Alta tasa de complicaciones

Pacientes añosos

Comorbilidad

- **Tumor refractario a BCG:**
 - T1G3/HG presente a los 3 m.
 - TaG3/HG presente a 3 m y/o 6 m, tras la re-inducción o 1er ciclo de mantenimiento.
 - CIS presente a 3 m y persiste a los 6 m tras re-inducción o 1er ciclo de mantenimiento.
 - Tm HG durante la terapia de mantenimiento con BCG.
- **Tumor recurrente de BCG**
 - Recurrencia de G3/HG tras completar el mantenimiento con BCG, a pesar de una respuesta inicial.
- **Tumor que no responde a BCG**
 - Refractario a BCG
 - Recurrencia de T1Ta/HG en los 6 m tras tto con BCG o CIS en los 12 m tras la finalización del tto.
- **Intolerancia al BCG**
 - Efectos secundarios graves que impiden finalizar el tto con BCG.

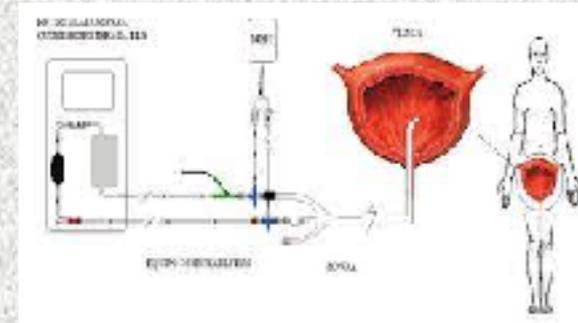
TERAPIAS DE PRESERVACIÓN VESICAL

- Quimioterapia endovesical asistida por dispositivos
 - Quimiohipertermia
 - EMDA
- Inmunoterapia
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
 - Otros
- Terapia génica: Nadofaragene firadenovec
- Citotóxicos endovesicales
 - Valrubicina
 - Gemcitabina
 - Docetaxel

QUIMIOTERAPIA ENDOVESICAL

QUIMIOHIPERTERMIA

- > Absorción y penetración.
- Efecto citotóxico directo y sinérgico.
- Synergo → Microondas intravesicales.
 - Temperatura 41-44 °C, monitorizada por 5 sensores.
 - 2004 Gofrit et al. Su experiencia Tcis (24) y RTU incompleta (28).
 - 62 % libres de enfermedad. Media seguimiento 35.3 m
 - 2009 Wijes et al. E Retrospectivo multicéntrico.
 - Tcis. 51 pacientes (34 con BCG previo). 92% RC.
 - Mediana de seguimiento de 22 m, 49% recidivó, progresión en 4 casos.
 - 2009 Nativ et al. 111 recidiva tras BCG.
 - 2 ciclos 20 min a 42+/-2°C. 6 instilaciones semanales de inducción y 6 mantenimiento.
 - Mediana seguimiento 16 meses. SLR 1 y 2 a, 85 y 56 %.
 - Mejores resultados en los de mantenimiento(2 a 39 Vs 61 % recidiva).
- Sistema COMBAT. Sistema cerrado, calienta fuera. 41-43 %.
 - Combat BRS Q-HT. 2014 Sousa et al.
 - 8 instilaciones. 43+/-1 °C. RC 53 %, R Parcial 47 %. Recidivas 15 % a 3 años.
 - Actualización en 2016 . IA recidiva 20,8 % a 4 años.
 - HIVEC-I e HIVEC- II. Seguro y bien tolerado.
 - Análisis post-hoc de 55 pacientes no respondedores a BCG, ensayo HIVEC, SLR 17,7 m, 4 progresión. IA recidiva a 1 año 53 %.
- Sistema Unithermia.
 - Calentamiento solución 40 mg de MMC en 50 ml de 0.9 % salino, administrado a 45 °C, 45 minutos.
 - Evaluado para Ta/T1 G1/G2, no Cis, no G3. Recidiva 35,3 % (mediana 10,5 m), progresión 23,5 % (29,5 m).



EMDA

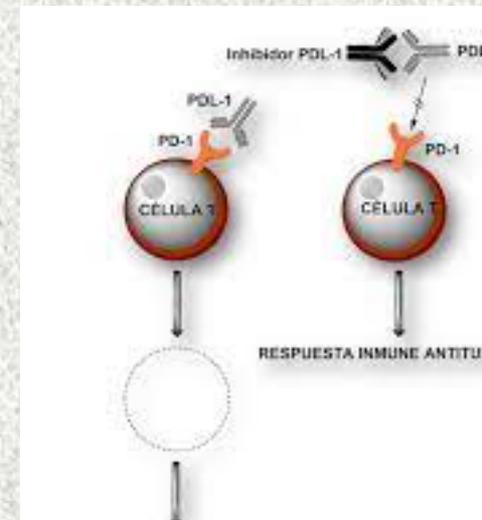


- Electromotive Drug Administration. Iontoforesis
- Mejora la absorción y exposición urotelial.
- 2003 Estudio prospectivo, FIII, aleatorizado.
 - MMC Vs EMDA MMC Vs BCG en Cis → RC 3 y 6 m 28 y 31 %, 53 y 58% y 56 y 64%.
- 2006 Di Stasi et al. FIII.
 - EMDA + BCG Vs BCG solo TVNMI alto grado.
 - PLR 69 m Vs 21. p 0.0012.
 - Recidiva 41.9% Vs 57,9 %
 - Progresión 9,3 % Vs 21,9 %.
 - Reducción de la MCS y MG.
- Dos metaanálisis posteriores muestra mejoría en en SFD pero no SFP
- Tras fallo con BCG, 2019, Racioppi et al. EP Fase II. 3 años seguimiento.
 - 26 pacientes.
 - 61,5 % respondieron. (75 % TaHG, 71,4% T1, 50 % Cis y 21 % Cis + Ta/T1).

INMUNOTERAPIA

Inmunoterapia

- Tm vesical muy inmunológico
- PD-L1:
 - Más agresivos, > grado, > progresión, < supervivencia.
 - TVNMI tratados con BCG riesgo para la progresión tumoral.
- Pembrolizumab/Atezolizumab/Nivolumab



PEMBROLIZUMAB

- Anti PD-1
- Keynote -057
 - Ensayo fase 2, abierto, con un único brazo multicéntrico.
 - Pacientes con CIS, no responden a BCG y no RC.
 - Pembro 200 mg iv/3 meses 2 años.
 - Tasa de respuesta a 3 meses 41 %, mediana T 16,2 m.
 - 13 % EA grado 3 ó 4.
 - 8.8% abandonaron por toxicidad.
- Alternativa, aprobada por la FDA en 2020
- KEYNOTE-676. Pembrolizumab + BCG.
 - Fase III, aleatorizado, controlado
 - TVNMI alto riesgo persistente o recurrente a inducción BCG (salvo T1)

Stratification

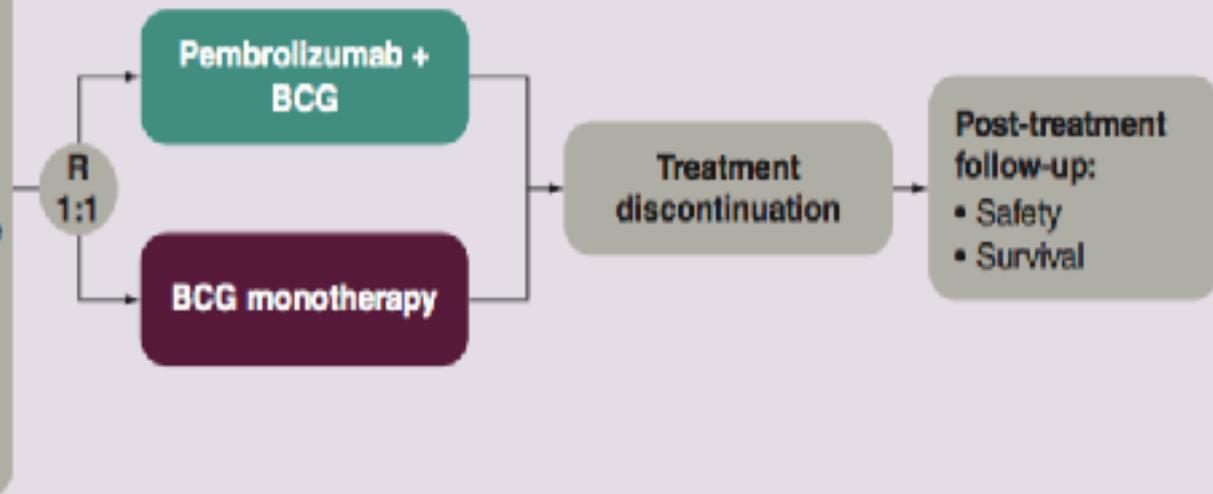
- PD-L1 CPS ≥ 10 vs < 10
- NMIBC disease history:
 - Persistent or recurrent at 0– ≤ 6 months
 - Recurrent at > 6 – ≤ 12 months
 - Recurrent at > 12 – ≤ 24 months

Disease assessments

- Q12W for years 1–2
- Q24W for years 3–5
- With cystoscopy, urine cytology, and biopsies (as applicable)
- CTU every 18 months through year 5

Patient population

- Histologically confirmed[†] NMIBC with predominant TCC histology
 - T1, high-grade Ta and/or CIS
- Persistent or recurrent HR NMIBC after adequate BCG induction
- Prior cystoscopy/TURBT within 12 weeks prior to randomization
- ECOG PS 0–2



- Objetivo 1:
 - supervivencia libre de enfermedad
 - CIS: tasa completa de respuesta en 1 año.

ATEZOLIZUMAB

- Anti PD-L1
- SWOG S1605
 - Ensayo fase II multicéntrico de brazo único.
 - TVNMI alto riesgo refractarios a BCG.
 - Objetivo primario: RC a 24 semanas evaluada con biopsia.
 - Tasa respuesta a 12 semanas mediante Cistoscopia y Citología.
 - CIS: respuesta a 3 m 42%. 27 % a 24 semanas.
 - 6% abandonos por ES. 17% EA grado III-IV.

Nivolumab

- Inhibidor PD-1
- CheckMate 7G8:
 - Fase III, aleatorizado, controlado.
 - TVNMI recidivado en 24 meses tras BCG, excluyendo los refractarios a BCG.
 - BCG + Placebo Vs BCG + Nivolumab.
 - OP: Supervivencia libre de eventos (recurrencia, progresión o muerte).
 - CIS: biopsia obligatoria a 6 y 12 meses.

Nadofaragene firadenovec

Nadofaragene firadenovec: Instiladrin

- Vector de transferencia de genes de adenovirus recombinante deficiente en replicación.
- Usa la vejiga como un biorreactor para aumentar la proteína interferón, mejora la exposición al urotelio → > citotoxicidad.
- Resultados de estudio Boorjan S. Et al. Resistente a BCG.
 - Intravesical cada 3 meses.

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

- EA: fatiga (23%), espasmos (19,7%), urgencia (18%) y hematuria (17%).
- Progresión 5,3%
- Adecuados resultados. Precisa seguimiento a largo plazo para valorar durabilidad.

CITOTÓXICOS

Valrubicina

- Antraciclina semisintética.
- Tratamiento de CIS refractario a BCG.
- Steinberg et al → estudio en 2000 tasa de repuesta del 21% CIS tras fracaso a BCG.
- Urol Oncology 2013, Fase III → respuesta del 32% tras fracaso a BCG.
 - Actualización posterior de datos 18 %. 4% TLR a los 2 años.

Gemcitabina

- Aprobado en EEUU para CIS refractario a BCG.
- Dalbagni et al 2002. Fase I. Tras fracaso a BCG.
 - Gemcitabina 2000 mg diluidos en 100 ml SSF durante 60 min en 12 instilaciones
 - 39 % respuesta. Adecuada tolerancia. Al año: 10 % respuesta, 2/30 progresión.
 - Seguimiento por Sternberg en 2013. 27 RC, 19 RP y 20 NR.
 - CIS peor respuesta.
- SWOG S0353. Fase II.
 - 47 pacientes con fracaso a BCG.
 - Gemcitabina 2000 mg diluidos en 100 ml SSF semanal durante 6 semanas y después mensual durante 10 m.
 - RC 47 % a los 3 m. SLE 27 y 21 % a los 1 y 2 años.
 - Progresión en 2 pacientes.



TAXANOS

- Docetaxel
 - McKiernan et al. 2006.
 - Fase I, cohorte de 18 pacientes refractarios a BCG
 - 75 mg docetaxel/100 cc semanal, 6 semanas.
 - RC 10 pacientes (56%).
 - Buena tolerancia. Escasos EA. No toxicidad sistémica.
 - Ampliación a 54 pacientes. Mantenimiento 1 instilación mensual 1 año → 59 % RC, SLR 40 % y 25 %, 1 y 3 años.
- Paclitaxel
 - Nabpaclitaxel
 - Fase I con 18 pacientes de R Intermedio y alto, tratados con BCG/IFN y MMC.
 - Fase I.
 - 28% remisión completa
 - Fase II con 28 pacientes.
 - Remisión completa 35 % tras inducción
 - 8/10 mantenimiento mensual 6 meses → 7 libres de enfermedad 21 meses seguimiento

Gemcitabina + Docetaxel

- Brooks et al. 2020
 - 76 pacientes alto riesgo con BCG previo.
 - Mediana de seguimiento de 22,9.
 - RFS objetivo primario: 60 % y 46 % a 1 y 2 años.
 - RFS alto grado 65 y 52 % a 1 y 2 años.
 - PFS 97 y 93 % a 1 y 2 años.
 - EA: 41 %, mayoría leves.
 - 3 % no completó la inducción por EA.

ESTUDIOS ACTUALES

Ensayo/ID	Fase	Fármaco	Brazos	N	Fecha inicio	
KEYNOTE-057 NCT02625961	II	Pembrolizumab	Único	260	Diciembre 2015	CON RESULTADOS PRELIMINARES
SWOG 51605 NCT02844816	II	Atezolizumab	Único	202	Julio 2016	
KEYNOTE-676 NCT03711032	III	Pembrolizumab	Pembrolizumab + BCG vs. BCG	550	Octubre 2018	FASE 3
CheckMate 7G8 NCT04149574	III	Nivolumab	Nivolumab + BCG vs. placebo + BCG	700	Noviembre 2019	
CheckMate 9UT NCT03519256	II	Nivolumab, tinrodostat	Nivolumab vs nivolumab + BCG vs. nivolumab + tinrodostat vs. nivolumab + tinrodostat + BCG	358	Mayo 2018	
NCT04164082	2	Gencitabine intravesical + pembrolizumab	Único	163	Noviembre 2019	
Core-001 NCT04387461	2	n-dodecyl-B-D-maltoside+ CG0070 (adenovirus) + pembrolizumab	Único	37	Mayo 2020	
PREVERT NCT01950362	2	Avelumab + radioterapia	Único	67	Mayo 2019	
DURANCE NCT04106115	1b/2	Durvalumab + vacuna S-488210/S-488211	Único	64	Septiembre 2019	
NCT03892642	1/2	Avelumab + BCG	Único	27	Marzo 2019	
NCT02792192	1/2	Atezolizumab, BCG	Atezolizumab (BCG unresponsive) vs. Atezolizumab + BCG (BCG unresponsive) vs. Atezolizumab + BCG (BCG relapsing) vs. Atezolizumab + BCG (BCG naïve)	24	Junio 2016	
ADAPT-BLADDER NCT03317158	1/2	Durvalumab, radioterapia, BCG	Durvalumab vs Durvalumab + BCG vs. Durvalumab + radioterapia	186	Octubre 2017	
NCT02808143	1	Pembrolizumab intravesical + BCG	Único	27	Agosto 2017	
NCT03258393	1	Durvalumab + victriium	Único	40	Junio 2016	

GUIDELINES

Treatments other than radical cystectomy must be considered oncologically inferior in patients with BCG unresponsive tumours.	3
---	---

Offer a RC to patients with BCG unresponsive tumours.	Strong
Offer patients with BCG unresponsive tumours, who are not candidates for RC due to comorbidities, preservation strategies (intravesical chemotherapy, chemotherapy and microwave-induced hyperthermia, electromotive administration of chemotherapy, intravesical- or systemic immunotherapy; preferably within clinical trials).	Weak

Conclusiones

- TVNMI alto riesgo: tumor de alto riesgo.
 - Seguimiento de cerca.
- Cistectomía: cirugía compleja de alto riesgo quirúrgico y elevada comorbilidad. Mutilante.
- Primera opción de tratamiento de fallo de BCG: Cistectomía.
- Tratamientos alternativos, valorar en pacientes no candidatos a Cistectomía.
- Futuro abierto a múltiples posibilidades. Ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)
- M. Álvarez-Maestro, F. Guerrero-Ramos¹, O. Rodríguez-Fabac, J.L. Domínguez-Escrigd y J.M. Fernández-Gómez. Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo. Actas Urológicas Españolas 45 (2021) 93-102
- Ashish M Kamat, Girish S Kulkarni, Edward M Uchio, Joost L Boormans, Mathieu Roumigué, Laurence E M Krieger, Eric A Singer, Dean F Bajorin, Petros Grivas, Ho Kyung Seo, Hiroyuki Nishiyama, Badrinath R Konety, Haojie Li, Kijoeng Nam, Ekta Kapadia, Tara Frenkl, Ronald de Wit. 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. The Lancet Oncology 2021 Jul;22(7):919-930.
- Alanee S, Sana S, El-Zawahry A, Peabody J, Pearce T, Adams N, Deebajah M, Crabtree J, Delfino K, McVary K, Robinson K, Rao K. Phase I trial of intravesical Bacillus Calmette-Guérin combined with intravenous Pembrolizumab in recurrent or persistente high-grade non muscle invasive bladder cancer after previous Bacillus Calmette-Guérin treatment. World J Urol. 2021 May. 8.
- Ashish M Kamat, Neal Shore, Noah Hahn, Shaheen Alanee, Hiroyuki Nishiyama, Shahrokh Shariat, Kijoeng Nam, Ekta Kapadia, Tara Frenkl & Gary Steinberg. KEYNOTE-676: Phase III study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC. Future Oncology. Vol 16. Nº 10.
- Simone Albisinni, Nieves Martínez Chanza, Fouad Aoun, Romain Diamand, Georges Miaess, Jean-Michel Azzo, Francesco Espero, Joaquim Bellmunt, Thierry Roumeguère, Cosimo DE Nunzio. Immune checkpoint inhibitors for BCG-resistant NMIBC: the dawn of a new era. Minerva Urol Nephrol 2021 Jun;73(3):292-298.

GRACIAS