

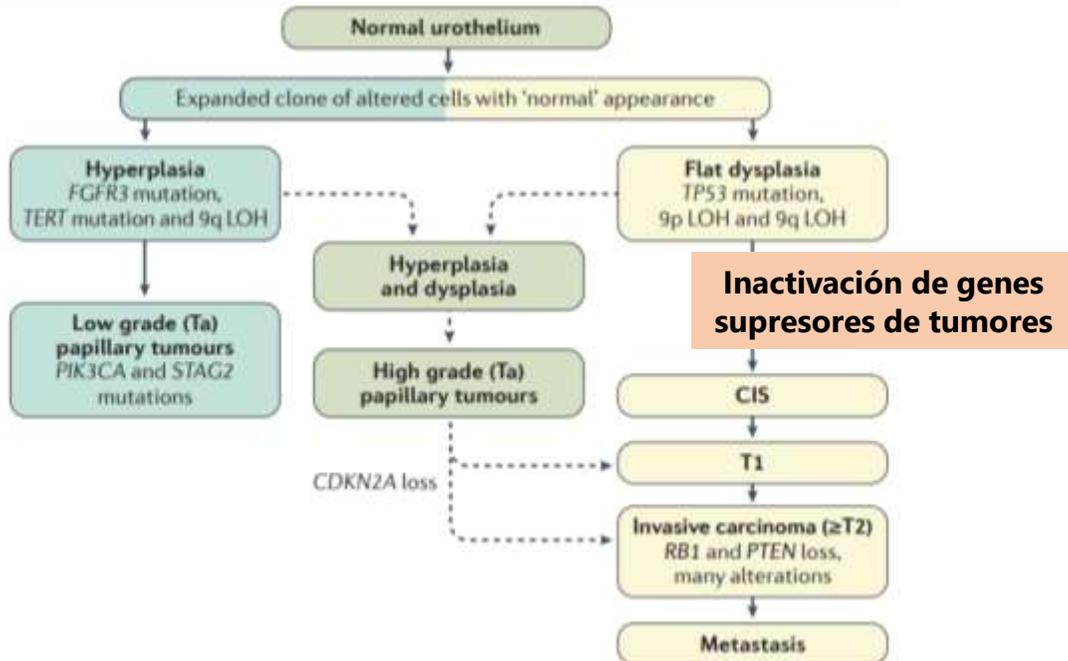
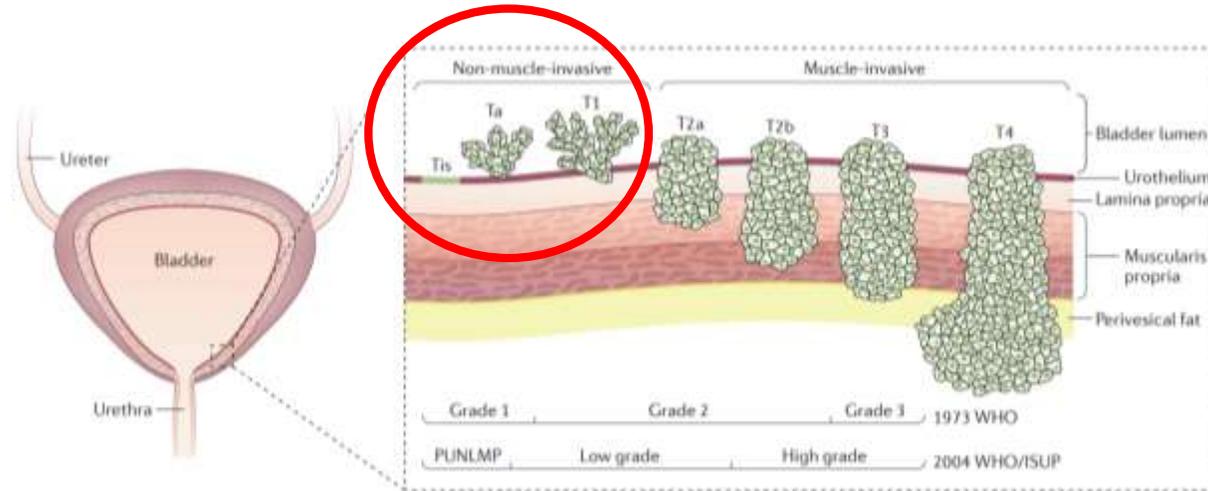
TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO-INVASIVO TRAS FRACASO A BCG

Marina García Gómez

MIR 4

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO-INVASIVO



CVNMI
70% al diagnóstico
Ta / Tis / T1

15-30%

CVMI
25% al diagnóstico
T2 / T3 / T4a

50%

CV metastásico
5% al diagnóstico
T4b / N1-3 / M1

TRATAMIENTO DEL CVNMI: RTU ¿Y...?

BAJO RIESGO

Ta solitario bajo grado/G1, <3 cm, sin Cis, <70 años

Bajo grado/G1 con ≤ 1 FR:

- >70 años
- Múltiples tumores
- ≥ 3 cm
- T1

SEGUIMIENTO
O
MITOMICINA C

RIESGO INTERMEDIO

Sin Cis, no criterios de otros grupos

MITOMICINA C
O
BCG
(inducción + 1 año mantenimiento)

ALTO RIESGO

- T1 alto grado/G3 sin Cis
- Cis
- Ta bajo grado/G2 sin Cis + 3 FR
- Ta alto grado/G3 sin Cis + >2 FR
- T1 G2 si Cis + > 1 FR

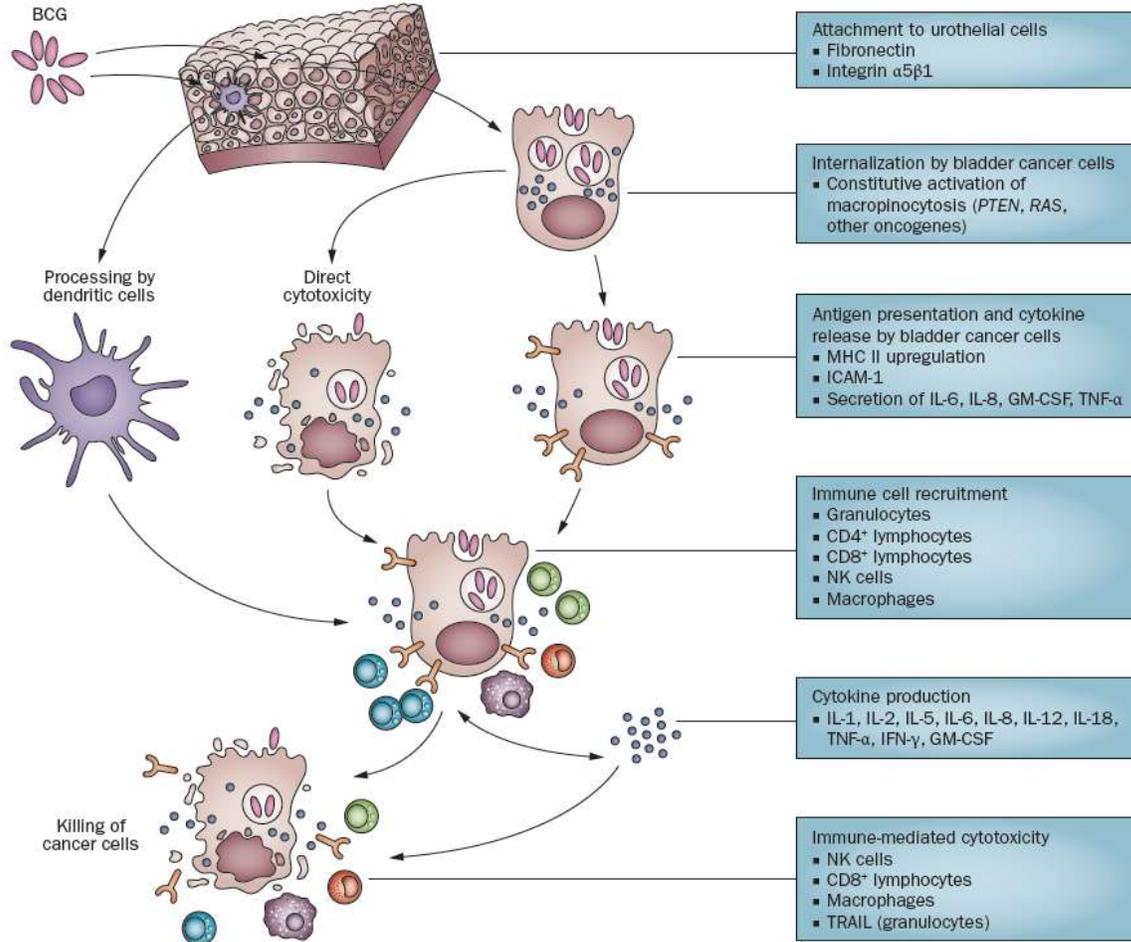
BCG
(inducción + 3 años mantenimiento)

MUY ALTO RIESGO

- Ta alto grado/G3 + Cis + 3 FR
- T1 G2 + Cis + ≥ 2 FR
- T1 alto grado/G3 + Cis + ≥ 1 FR
- T1 alto grado/G3 + 3 FR

BCG
(inducción + 3 años mantenimiento)
Valorar cistectomía radical

TRATAMIENTO CON BCG



- Mecanismo de acción no muy bien conocido.
- Respuesta inmune innata y adquirida.
- Reclutamiento de células TCD4⁺ (sin cambios en su expresión génica → no activación).
- Producción de citoquinas de predominio de inmunidad celular tipo Th1.
- Efectos secundarios locales y sistémicos → 20% discontinuación de tratamiento.
- **>40%** de pacientes de alto riesgo presentan progresión o recurrencia → MAL PRONÓSTICO.

Sylvester RJ. Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol*. 2011.

Pichler R et al. Intratumoral Th2 predisposition combines with an increased Th1 functional phenotype in clinical response to intravesical BCG in bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2017.

Kates M et al. Intravesical BCG Induces CD4⁺ T-Cell Expansion in an Immune Competent Model of Bladder Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2017.

CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO CON BCG

TUMOR REFRACTARIO A BCG

- T1 alto grado/G3 a los 3 meses del primer ciclo de BCG.
- Ta alto grado/G3 a los 3 o las 6 meses de la reinducción o del primer ciclo de mantenimiento.
- Cis presente a los 3 meses y persiste a los 6 meses tras reinducción o del primer ciclo de mantenimiento.
- Tumor de alto grado aparece durante el mantenimiento con BCG.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR: CISTECTOMÍA RADICAL

- Recurrencia de tumor

TUMOR NO RESPONDEDOR A BCG

- Tumores refractarios.
- T1/Ta alto grado que recaen en los 6 meses tras completar BCG.
- Cis en los 12 meses tras completar BCG.

Intolerancia a BCG

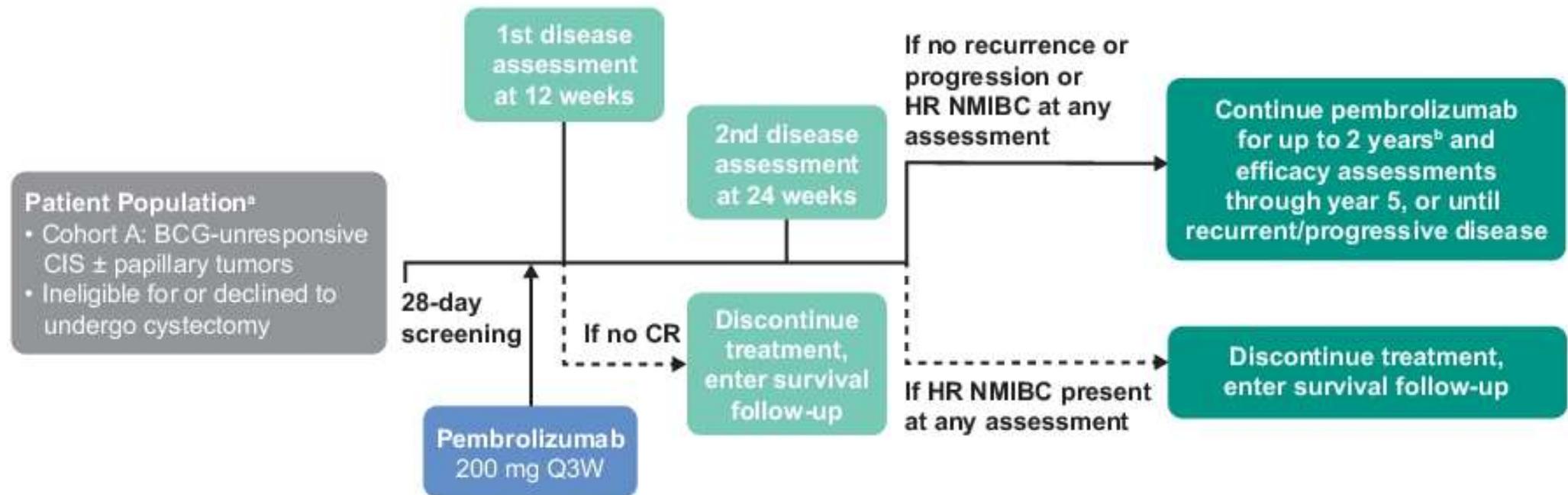
- Efectos secundarios graves que impiden finalizar el tratamiento con BCG.

KEYNOTE-057

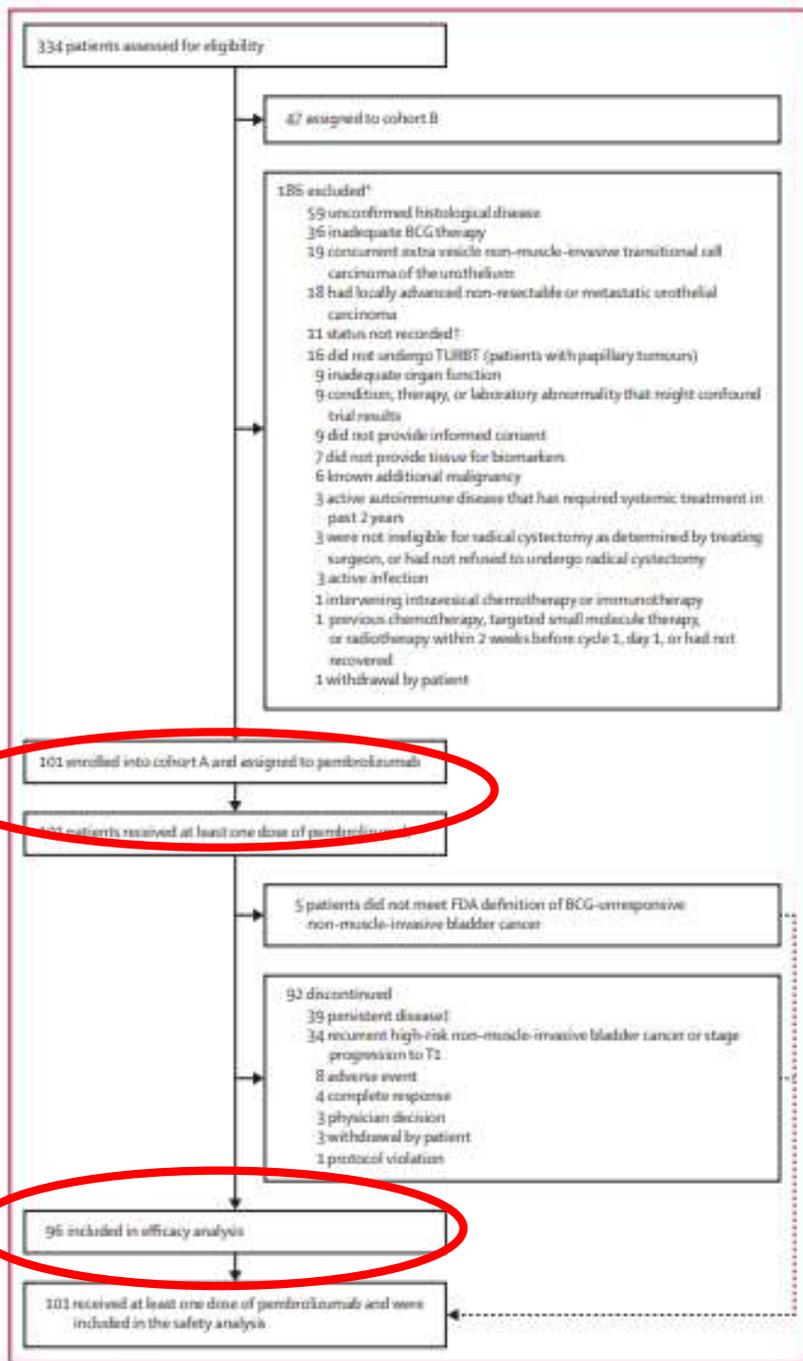
- Fase II
- Brazo único: Pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas
- Abierto
- Multicéntrico
- N=101
- Reclutamiento: diciembre 2015 – abril 2018
- Objetivo 1º: tasa de respuestas completas 3 meses después de la prostatectomía (citología)
- Objetivos 2º: duración de la respuesta, SLP, SG, toxicidad

Cohorte B:
Ta alto grado/T1 papilar (cualquier grado) sin
Cis no respondedores a BCG

Cohorte C:
Cis no respondedores a BCG
Aleatorizado
Pembrolizumab
VS
P + antiTIGIT
VS
P + antiLAG3



KEYNOTE-057



Tumour stage

Carcinoma in situ with T1	12 (12%)
Carcinoma in situ with high-grade Ta	25 (25%)
Carcinoma in situ alone	64 (63%)

PD-L1 status*

Combined positive score ≥ 10	38 (38%)
Combined positive score < 10	58 (57%)
Not evaluable	5 (5%)

Reason for not undergoing cystectomy

Declined	96 (95%)
Ineligible	3 (3%)
Other	2 (2%)

BCG failure category

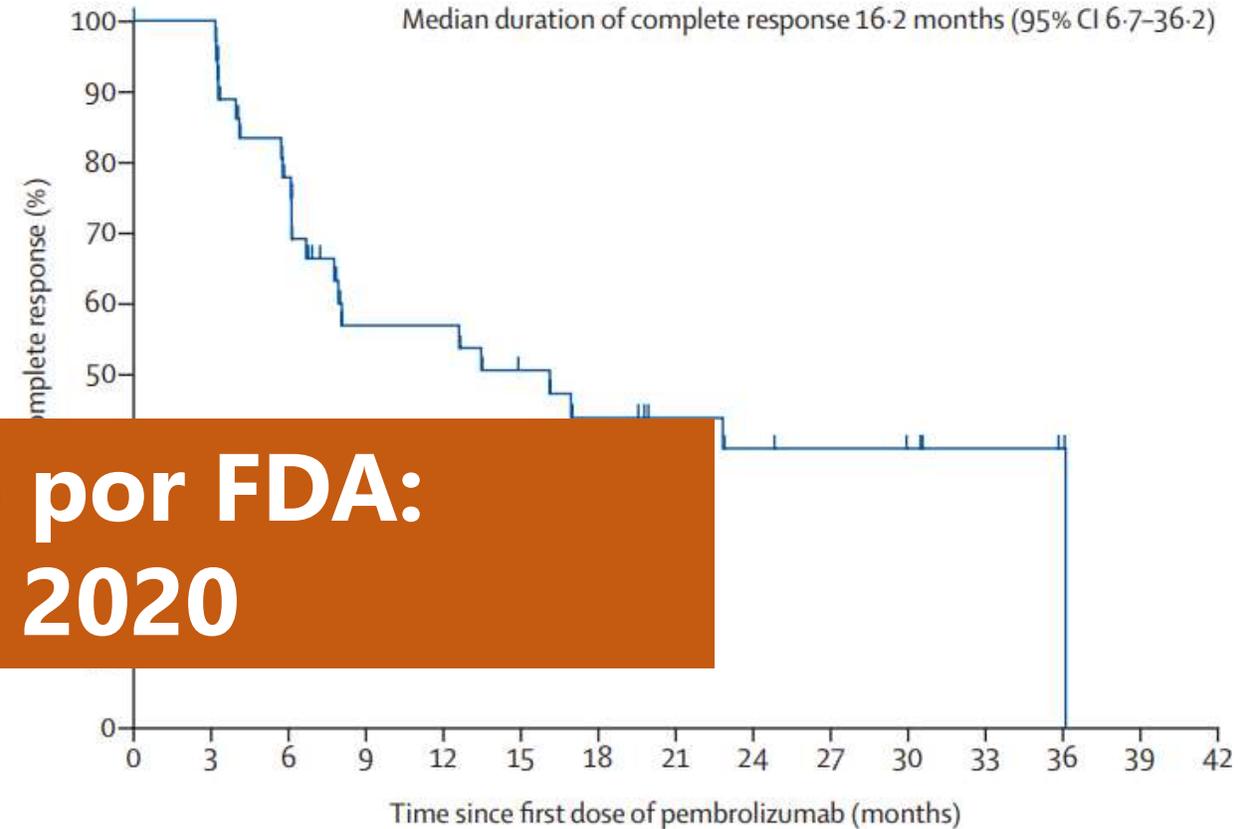
Persistent disease†	26 (26%)
Recurrent disease‡	70 (69%)
Not classified§	5 (5%)

Balar 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. The Lancet Oncology. 2021.

Mediana seguimiento: 36.4 meses

KEYNOTE-057

	Cohort A efficacy population (n=96)*
Complete response	39 (41%, 30.7-51.1)
Non-complete response	56 (58%, 47.8-68.3)
Persistent disease†‡	40 (42%, 31.7-52.2)
Recurrent disease	6 (6%, 2.3-13.1)
Non-muscle-invasive bladder progression§	
Non-bladder malignancy¶	
Progression to muscle-invasive	
Non-evaluable	1 (1%, 0.0-5.7)

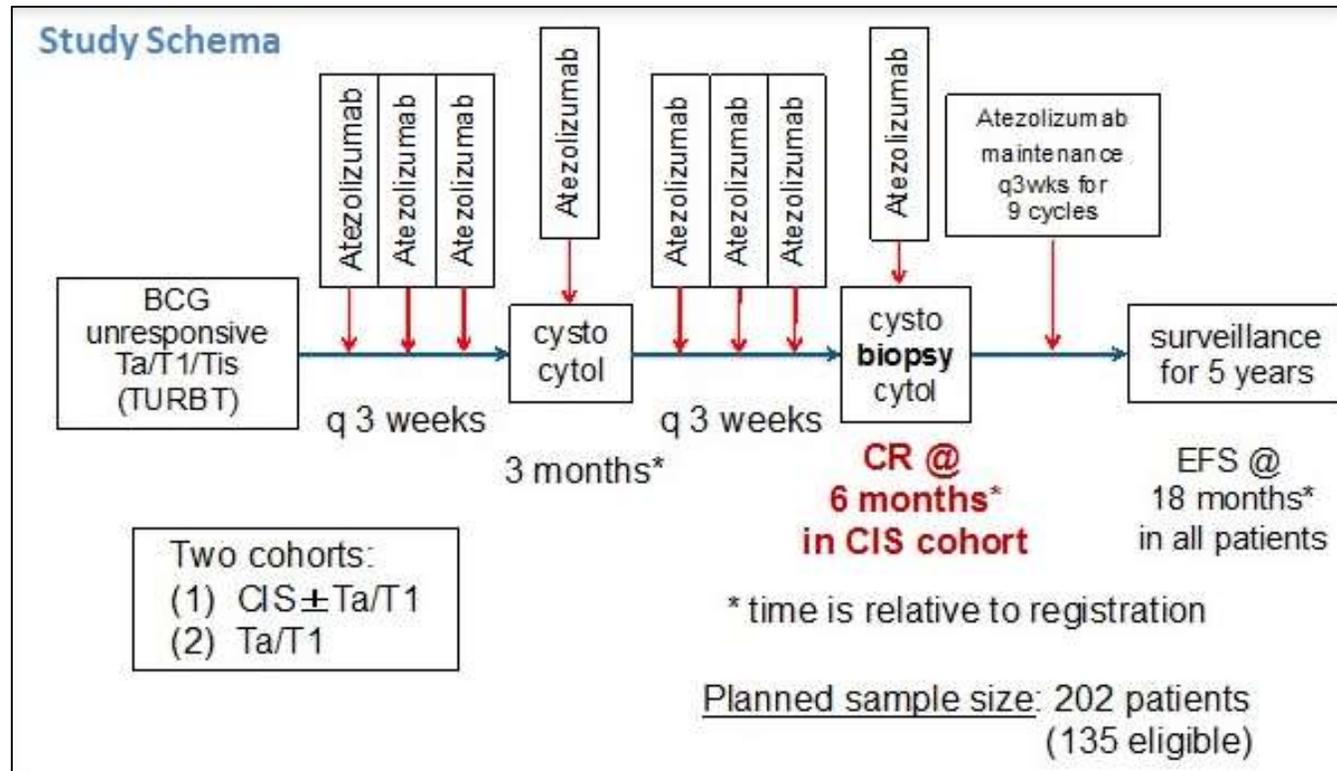


**Aprobado por FDA:
enero 2020**

- Mayoría efectos adversos: grado 1-2
- Más frecuente: diarrea, fatiga y prurito

SWOG-S1605

- Fase II
- Brazo único: Atezolizumab cada 3 semanas
- Abierto
- Multicéntrico
- Objetivo 1º: tasa de respuestas completas patológicas a los 6 meses (biopsia)
- Objetivos 2º: SL eventos (18 meses) y toxicidad
- N=74



SWOG-S1605

Estudio negativo

Complete Response (CR) Rates

Primary endpoint – CR @ 6 months by mandatory biopsy:

20/74 = 27% 95% CI (17%, 39%)

Unplanned secondary endpoint – CR @ 3 months

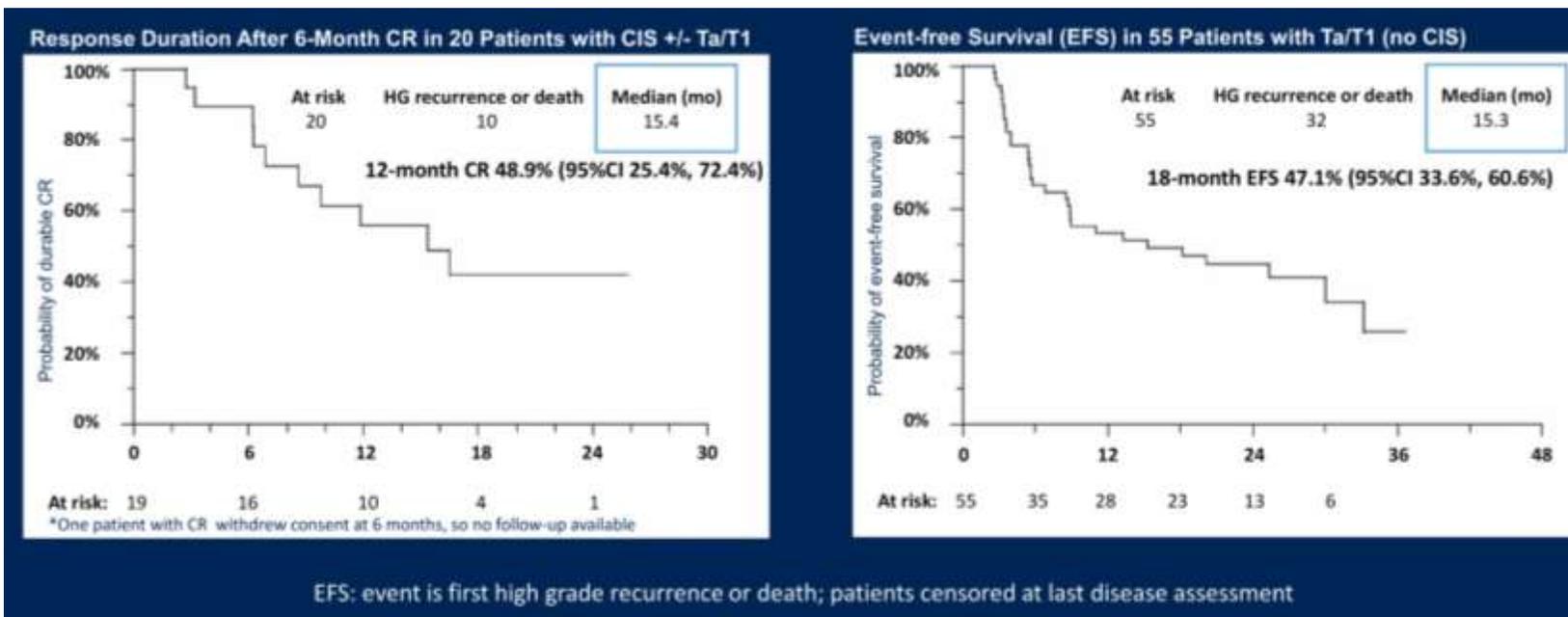
31/74 = 42% 95% CI (31%, 54%)

Mediana duración respuesta: 17 meses

	CIS (± Ta/T1) N=75	Ta/T1 only N=55
Histology		
CIS only	44 (59%)	--
CIS/Ta	14 (19%)	--
CIS/T1	13 (17%)	--
CIS/Ta/T1	4 (5%)	--
Ta only	--	30 (55%)
T1 only	--	22 (40%)
Ta/T1	--	3 (5%)

SWOG-S1605

	SL eventos en Cis (+/- Ta/T1) % (95 IC)	SL eventos en Ta/T1 % (95 IC)
6 meses	32% (22,34%)	65% (52,78%)
12 meses	25% (15,35%)	51% (38,65%)
18 meses	14% (6, 23%)	47% (34,61%)



NCT04172675

- Fase II
- Aleatorizado (COHORTE 1) y brazo único (COHORTES 2 y 3)
- Abierto
- Multicéntrico
- Activo, no reclutamiento. **Pendiente de resultados.**
- Objetivo 1º: SL recurrencia
- Objetivos 2º: SG; SLR a los 6, 12 y 24 meses, SLR2 (en la siguiente línea de tratamiento), supervivencia específica de enfermedad (CVMI)
- N=280

COHORTE 1
N=240

CVNMI alto riesgo
Mutaciones/fusiones FGFR
Recurrencia tras BCG
Rechazo/no candidatos a cistectomía

Erdafitinib oral (D1-28/28 días)

Terapia a elección del investigador

Gemcitabina intravesical
Mitomicina C intravesical
Mitomicina C hipertérmica

COHORTE 2 (N=20)

Cis +/- Ta/T1 papilar

Erdafitinib en monoterapia

COHORTE 3 (N=20)

Enfermedad papilar de alto riesgo

Erdafitinib en monoterapia

OTROS ENSAYOS ONGOING: TRATADOS CON BCG

EC	FASE	N ESTIMADA	CRITERIOS	DISEÑO
CHECKMATE 7G8	III	700	CVNMI PERSISTENTE O RECURRENTE >24 MESES TRAS BCG	Aleatorizado Nivolumab + BCG VS BCG
CHECKMATE 9UT	II	436	CVNMI NO RESPONDEDORES A BCG	Aleatorizado Nivolumab VS Nivolumab + BMS- 986205 VS Nivolumab + BMS- 986205 + BCG
KEYNOTE-676	III	550	CVNMI PERSISTENTE O RECURRENTE TRAS INDUCCIÓN BCG	Aleatorizado BCG monoterapia VS BCG + Pembrolizumab

OTROS ENSAYOS ONGOING: BCG NAIVE

EC	FASE	N ESTIMADA	CRITERIOS	DISEÑO
POTOMAC	III	975	CVNMI ALTO RIESGO	Aleatorizado Durvalumab + BCG (inducción y mantenimiento) VS Durvalumab + BCG (inducción) VS BCG monoterapia
ALBAN	III	614	CVNMI ALTO RIESGO	Aleatorizado BCG monoterapia VS BCG + Atezolizumab
CREST	III	999	CVNMI ALTO RIESGO	Aleatorizado BCG monoterapia VS BCG + Cetrelimab

CONCLUSIONES

- El tratamiento estándar de los pacientes con CVNMI con fracaso al tratamiento de RTU+BCG continúa siendo la cistectomía radical.
- En este escenario, la inmunoterapia tiene resultados prometedores.
- Se necesitan biomarcadores para identificar a los pacientes no respondedores de entrada a BCG.
- La biología tumoral en CVNMI puede jugar un papel fundamental en el futuro.
- El objetivo es encontrar tratamientos que logren retrasar o evitar la cistectomía.

MUCHAS GRACIAS

HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS