

# El papel de la quimioterapia en el cáncer de vejiga urotelial con variante histológica. Revisión de tema

## *The role of chemotherapy in histological variant urothelial bladder cancer. Topic review*

Bryan Augusto Vélez Hoyos<sup>1</sup>, Carlos Humberto Scorticati<sup>2</sup>, Andrés Felipe Escudero Sepúlveda<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Fellow en Endourología Hospital De Clínicas José De San Martín- HCJSM/UBA, Carrera de Especialista en Urología, Residencia Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Universidad de Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Presidente Sociedad Argentina de Urología-SAU, Urólogo Oncólogo UBA-HCJSM. Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Cirujano General, Laparoscópico y miniinvasivo. Hospital Rural de San Vicente Dr. Ramon Carrillo, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer urotelial, que se observa predominantemente en hombres, es común en todo el mundo. La mayoría de las enfermedades se presentan como cáncer de vejiga no músculo invasivo, y el cáncer recurre o progresa a enfermedad músculo invasiva en más del 50% de los pacientes después de la terapia inicial. El uso del bacilo de Calmette-Guérin intravesical como tratamiento durante más de 3 décadas es el estándar. Pero la llegada de los inhibidores de los puntos de control de las células T, especialmente los dirigidos a la muerte programada y su ligando, ha tenido un impacto significativo en la terapia del cáncer urotelial avanzado.

**Objetivo:** Es determinar mediante medicina basada en la evidencia, el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de vejiga con variante histológica, o denominados raros o infrecuentes.

**Metodología:** Se realizó una revisión en los últimos 5 años de variantes raras de cáncer de vejiga en plataformas PUBMED y Google Academic.

**Resultados:** Se presenta de forma ordenada antiguas y nuevos enfoques para el tratamiento de las variantes raras de cáncer de vejiga.

**Conclusión:** Aunque existen pautas para el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado y variantes, la evidencia es limitada/contradictoria en algunas áreas y el enfoque óptimo sigue siendo controvertido.

**Palabras Clave:** neoplasia de la vejiga, tratamiento, quimioterapia, cirugía, neoplasias infrecuentes de la vejiga.

### ABSTRACT

**Introduction:** Urothelial cancer, which is observed predominantly in men, is common throughout the world. Most of the diseases present as non-muscle invasive bladder cancer, with the cancer recurring or progressing to muscle invasive disease in more than 50% of patients after initial therapy. The use of intravesical bacillus Calmette-Guérin as a treatment for more than 3 decades is the standard. But the advent of T-cell checkpoint inhibitors, especially those targeting programmed death and its ligand, has had a significant impact on the therapy of advanced urothelial cancer.

**Objective:** Is to determine, through evidence-based medicine, the role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of bladder cancer with a histological variant, or so-called rare or infrequent.

**Methodology:** The review of rare variants of bladder cancer was carried out in the last 5 years on PUBMED and Google Scholar platforms.

**Results:** Old and new approaches for the treatment of rare variants of bladder cancer are presented in an orderly fashion.

**Conclusion:** Although there are guidelines for the treatment of advanced and variant bladder cancer, the evidence is limited/conflicting in some areas and the optimal approach remains controversial.

**Keywords:** bladder neoplasm, treatment, chemotherapy, surgery, uncommon bladder neoplasm.

## INTRODUCCIÓN

“El carcinoma urotelial (CU) de vejiga es el quinto diagnóstico de cáncer humano más común”<sup>1</sup>.

“El cáncer de vejiga (BCa), el sexto cáncer más común en los EE. UU. Es altamente letal cuando es metastásico.”<sup>2</sup> La mayoría de los tumores tienen histología urotelial (células de transición).<sup>3</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos y fuentes de información: PubMed, Scielo, y Google Scholar, Publicados entre 2015 al 2021 utilizando términos como: Blandder Cancer and Quimioterapy. Se seleccionaron artículos que reportaron definiciones, actualizaciones en diagnóstico y terapéutica.

## RESULTADOS

### Definición

El cáncer urotelial (CU), que se observa predominantemente en hombres, es común en todo el mundo. La mayoría de las enfermedades se presentan como cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC), y el cáncer recurre o progresa a enfermedad músculo invasiva en más del 50% de los pacientes después de la terapia inicial. El NMIBC es una enfermedad que responde al sistema inmunológico, como lo indica el uso del bacilo de Calmette-Guérin intravesical como tratamiento durante más de 3 décadas. La llegada de los inhibidores de los puntos de control de las células T, especialmente los dirigidos a la muerte programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1), ha tenido un impacto significativo en la terapia del cáncer urotelial avanzado.<sup>4</sup>

La heterogeneidad es el resultado clínico que ha mostrado la existencia de diferentes subtipos biológicos de cáncer de vejiga músculo invasivo y no músculo invasivo. Los estudios de perfiles transcripcionales revelaron que los cánceres de vejiga primarios se pueden agrupar en subtipos moleculares basales y luminales “intrínsecos”. Los tumores luminales tienen una configuración papilar y expresan marcadores de diferenciación urotelial (uroplaquinas, cito-

queratina 20), factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3), Ecadherina y genes del ciclo celular temprano. Por otro lado, los tumores basales expresan marcadores de la capa basal del urotelio (grupo de diferenciación 44, citoqueratina 5/6 y citoqueratina 14); algunos muestran una diferenciación escamosa.<sup>5</sup>

### Epidemiología

El cáncer de vejiga es el sexto cáncer más común en los Estados Unidos. Afecta a los hombres con más frecuencia que a las mujeres y afecta a los blancos con más frecuencia que a las personas de otras razas.<sup>4</sup>

El cáncer de vejiga es la décima forma de cáncer más común a nivel mundial, con 549393 nuevos casos y 199.922 muertes relacionadas con el cáncer de vejiga estimadas en 2018<sup>1</sup>. Es alrededor de cuatro veces más común en los hombres, donde es el sexto cáncer más común y la novena causa principal de muerte por cáncer. La incidencia de cáncer de vejiga varía a nivel mundial, con las tasas más altas en hombres y mujeres en Europa meridional y occidental y América del Norte, lo que parece reflejar la prevalencia del tabaquismo, el principal factor de riesgo de cáncer de vejiga.<sup>6</sup>

La edad promedio en el momento del diagnóstico de 73 años (45% de los pacientes son mayores de 75 años), las comorbilidades médicas a menudo impiden que estos pacientes reciban terapia basada en cisplatino.<sup>3</sup>

Aproximadamente del 10% al 20% del cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC) progresa a cáncer de vejiga músculo invasivo, y del 10% al 30% de los casos reaparecen.<sup>2</sup> El estadio es la variable de pronóstico independiente más importante para evaluar la probabilidad de progresión y supervivencia. La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 77% para todas las etapas del cáncer de vejiga, en comparación con menos del 15% para el cáncer de vejiga metastásico.<sup>3,4</sup> La cirugía más quimioterapia es un estándar de atención, pero las opciones efectivas han sido limitadas para los pacientes que no tienen enfermedad quimiosensible o que no pueden recibir quimioterapia basada en cisplatino. Se están explorando nuevas terapias para brindar

opciones adicionales a los pacientes que de otro modo tendrían malos resultados.<sup>4</sup>

La mayoría de los casos nuevos de CU (50.000 pacientes) no son de invasión muscular en el momento del diagnóstico y la enfermedad se limita al epitelio de la mucosa (Ta / Tis) y la capa de tejido conectivo inmediato debajo de la mucosa (T1)<sup>2</sup>. El curso clínico de la CU de vejiga no invasiva muscular está dominado por recurrencias frecuentes que requieren vigilancia (con cistoscopia, biopsia de vejiga, citología de orina, etc.). La necesidad de seguimiento y tratamiento invasivos a largo plazo tiene un coste y una morbilidad significativos para los pacientes con CU.<sup>1</sup>

### **Cáncer de vejiga músculo invasivo y no músculo invasivo.**

El cáncer de vejiga se puede dividir en músculo invasivo (MIBC) y no músculo invasivo (NMIBC), cada uno con su propio pronóstico. Las MIBC suelen ser de progresión rápida y metastatizar a los ganglios linfáticos, los huesos, los pulmones, el hígado y el peritoneo, en ese orden de frecuencia. Tienden a ser agresivos con un desenlace generalmente fatal. Por otro lado, los NMIBC son menos agresivos, pero, sin embargo, reaparecen, por lo que requieren vigilancia e intervención quirúrgica de por vida.<sup>5</sup>

Además, los NMIBC y MIBC también muestran diferentes características histopatológicas. El primero, principalmente asociado con características papilares, mientras que el segundo suele constituir lesiones planas con carcinoma a menudo concomitante en el lugar. Existen variantes histológicas del carcinoma urotelial invasivo, según la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud 2016, y algunas presentan un comportamiento más agresivo, como la variante micropapilar, la diferenciación sarcomatoide, de células claras, de células pequeñas/neuroendocrina y escamosa.<sup>5</sup>

### **Variantes histológicas de NMIBC y MIBC.**

Los tumores LumP exhibían una configuración predominantemente papilar en el 59% de los casos; sin embargo, esta morfología también se observó en otras clases lumbinales, LumU y LumNS, pero en

menor medida. Los tumores LumNS, por ejemplo, revelaron una configuración micropapilar en el 36% de los casos y se asociaron significativamente con el carcinoma en el lugar en el 80% de los tumores. La variante neuroendocrina del carcinoma urotelial se observó principalmente en la clase de tumores similares a NE, y el 72% de los casos presentaban diferenciación neuroendocrina. De manera similar, los tumores Ba/Sq revelaron características de diferenciación escamosa en una proporción significativa de casos (79%), confirmando su fenotipo molecular. Los tumores ricos en estroma exhibieron un predominio de células de músculo liso, sin estar asociados a una variante específica.<sup>5</sup>

Hasta la fecha, el único método inmunohistoquímico válido realizado es la diferenciación de tumores basales que expresan CK5/6 en células cancerosas de tumores lumbinales que son positivos para GATA3.<sup>5</sup>

Se demostró que CK5/6 y GATA3 eran suficientes para diferenciar los tumores basales de los lumbinales con más del 90% de precisión.<sup>5</sup>

El Objetivo de esta revisión es determinar mediante medicina basada en la evidencia, el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de vejiga con variante histológica, o denominados raros o infrecuentes.

## **DISCUSIÓN: QUIMIOTERAPIA**

Dado que la incidencia máxima de cáncer de vejiga se encuentra en la octava década de la vida y más allá, las comorbilidades médicas a menudo pueden limitar el uso de quimioterapia. Los inhibidores de puntos de control inmunológico con sus perfiles de toxicidad favorables y su notable actividad antitumoral han marcado el comienzo de una nueva era en el tratamiento del cáncer urotelial avanzado (CU) con cinco agentes dirigidos a la vía PD-1 / PD-L1 aprobados recientemente por el Departamento de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.<sup>3</sup>

Se está llevando a cabo una gran cantidad de ensayos clínicos en diversos entornos de enfermedades, empleando agentes dirigidos a PD-1 / PD-L1 y vías de puntos de control inmunes relacionadas. Mientras reactivan la inmunidad antitumoral, estos

agentes pueden conducir a una constelación única de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, que pueden justificar la interrupción de la terapia y el uso potencial de inmunosupresión. Se están investigando combinaciones novedosas con diversas modalidades de tratamiento y la secuenciación óptima de terapias activas en ensayos clínicos prospectivos y registros retrospectivos.<sup>3</sup>

### **Inmunoterapia.**

La inmunoterapia utiliza el sistema inmunológico para reconocer y destruir las células cancerosas. El bacilo intravesical Calmette-Guérin (BCG), un tipo de micobacteria atenuada, fue el primer tipo de inmunoterapia que se utilizó para ayudar a desencadenar una respuesta inmune, activando las células inmunes en la vejiga como terapia para NMIBC.<sup>4</sup>

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó el BCG intravesical en 1990.<sup>4</sup>

### **Inmunoterapia NMIBC.**

La inmunoterapia intravesical ha sido un pilar del tratamiento del NMIBC durante más de 40 años. La instilación intravesical de BCG vivo reduce tanto el riesgo de recurrencia como de progresión a cáncer muscular invasivo y fue aprobada por la FDA en 1990. Múltiples ensayos aleatorizados y metanálisis han demostrado la superioridad de BCG sobre los regímenes de quimioterapia intravesical u observación.<sup>4</sup>

BCG con instilaciones de mantenimiento intravesicales posteriores es el único régimen intravesical que hasta ahora ha demostrado tener un impacto en la progresión del tumor en pacientes con NMIBC de alto riesgo.<sup>4</sup>

Las pautas actuales de la Asociación Europea de Urología y la Asociación Americana de Urología recomiendan BCG intravesical semanal inicial durante 6 semanas más mantenimiento cada 3 meses durante 1 a 3 años utilizando el protocolo SWOG (anteriormente Southwest Oncology Group) para pacientes con enfermedad de alto riesgo (T<sub>a</sub> grande o multifocal de alto grado, cualquier T<sub>1</sub> o carcinoma in situ).<sup>4</sup>

Por lo general, la BCG no se recomienda para

pacientes con el menor riesgo de progresión, incluidos aquellos con bajo tumores primarios de grado Ta y aquellos que tienen recidivas poco frecuentes de tumores pequeños de bajo grado, que pueden tratarse adecuadamente con resección transuretral y vigilancia.<sup>4</sup>

### **Terapia adyuvante y neoadyuvante en MIBC.**

El cáncer de vejiga con invasión muscular tiene una biología diferente y más agresiva que el NMIBC.<sup>4</sup>

El tratamiento estándar en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular incluye quimioterapia a base de cisplatino seguida de extirpación quirúrgica de la vejiga o RT y quimioterapia concomitante. La quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino antes de la cistectomía o RT mejora la supervivencia general.<sup>4</sup>

Los regímenes neoadyuvantes que contienen cisplatino incluyen metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (MVAC); cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV); o gemcitabina y cisplatino (GC).<sup>4</sup>

Los estudios neoadyuvantes de MVAC encontraron una mayor tasa de respuesta patológica completa (pCR) y una mejor supervivencia general a costa de cierta toxicidad a corto plazo.<sup>4</sup>

Actualmente, la evidencia que respalda el uso de quimioterapia adyuvante después de la cistectomía radical es limitada. Sin embargo, en pacientes con extensión extravesical en patología final después de cistectomía radical que son elegibles para cisplatino, se debe considerar la terapia adyuvante. El ensayo de fase 3 más grande comparó la quimioterapia combinada basada en cisplatino inmediata versus diferida después de la cistectomía radical en pacientes con pT<sub>3</sub> / pT<sub>4</sub> o carcinoma urotelial de vejiga con ganglios positivos. En el brazo diferido, los pacientes no recibieron quimioterapia hasta la recaída. El estudio no produjo una mejora significativa en la supervivencia general con la quimioterapia inmediata frente a la diferida después de la cistectomía radical, aunque es posible que el estudio no haya tenido el poder estadístico suficiente para ese criterio de valoración principal.<sup>4</sup>

Varios otros ensayos han identificado un beneficio de supervivencia para la quimioterapia inmediata. Esto incluye el estudio SOGUG (Grupo Español de Oncología Genitourinaria) 99/01 con gemcitabina, cisplatino y paclitaxel, y el metanálisis ABC (Cáncer de vejiga avanzado) que sugirió un beneficio de la terapia adyuvante similar a la de la terapia neoadyuvante.<sup>4</sup>

### ***Prueba CRISPR de genoma completo identifica un papel de MSH2 en la muerte celular mediada por cisplatino en MIBC.***

El cribado CRISPR de genoma completo en una línea celular de cáncer de vejiga para identificar genes que median la resistencia al cisplatino, ya que las líneas celulares de cáncer de vejiga empobrecidas de MSH2 son más resistentes al cisplatino.<sup>7</sup>

Desde la pantalla CRISPR, se identificó MSH2 como el gen más significativamente enriquecido y la reparación de desajustes como la vía más significativamente enriquecida que promovió la resistencia al cisplatino. Células de cáncer de vejiga con eliminación de MSH2 mostró una reducción en la apoptosis mediada por cisplatino. La pérdida MSH2 no afectó la sensibilidad a otras quimioterapias, incluido el análogo de cisplatino oxaliplatino. Los tumores de vejiga con niveles bajos de proteína MSH2, cuantificados usando una matriz de proteínas de fase inversa, mostraron una supervivencia más pobre cuando se trataron con terapia basada en cisplatino o carboplatino.<sup>7</sup>

### **Inmunoterapia y radioterapia.**

La radioterapia (RT) generalmente no se usa como el único tratamiento primario para el cáncer de vejiga, pero se puede administrar en combinación con quimioterapia. Otra opción es la terapia trimodal con resección transuretral de un tumor de vejiga (RTUV) seguida de quimiorradiación. La terapia de trimodalidad es una alternativa viable a la cistectomía inicial para pacientes seleccionados que no desean o no pueden someterse a una cirugía, y ha producido resultados similares en la supervivencia general.<sup>4</sup>

Las personas que no pueden recibir quimioterapia pueden recibir RT sola, aunque esto es menos eficaz que la RT combinada con quimioterapia.<sup>4</sup>

La radiación, a través de sus propiedades inmunostimulantes, puede actuar como un tratamiento sistémico complementario y también como un tratamiento local. El término efecto abscopal se utiliza para describir el encogimiento de tumores distantes fuera del campo de radiación después del uso de radiación para tratar un tumor. El progreso reciente en el desarrollo de inmunoterapia tolerable con el potencial de combinación con RT ha hecho avanzar el concepto de capitalizar el efecto abscopal. La combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 y RT ha demostrado un beneficio en el control de enfermedades a distancia en modelos de ratón singénicos.<sup>4</sup>

### **INMUNOMODULACIÓN.**

#### **Muerte programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1.**

PD-L1 se expresa en algunas células tumorales y muchas células inmunes, y se une a PD-1 en las células inmunitarias. La unión de estas proteínas de los puntos de control suprime la respuesta inmunitaria. Al bloquear esta interacción, los anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control “liberan los frenos” del sistema inmunológico, lo que permite que las células inmunitarias ataquen los tumores. El receptor de células T / complejo principal de histocompatibilidad complejo antígeno interactúa con la primera señal de activación de las células T. Una segunda señal coestimuladora de las células presentadoras de antígeno (APC) es necesaria para completar la activación exitosa de las células T (p. Ej., B7 de APC que se une a CD28 en la célula T).<sup>4</sup>

#### **Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3)**

El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) están bien descritos en la CU y han dado lugar a extensas investigaciones clínicas que evalúan los inhibidores de FGFR3. El FGFR3, que pertenece a la familia de la tirosina quinasas, es responsable de la transducción de la señal de FGF. La señalización de FGFR3 está involucrada en el desarrollo, la diferenciación, la supervivencia celular, la migración, la angiogénesis y la carcinogénesis. Los tipos más comunes de FGFR3 las aberraciones en

la CU son mutaciones activadoras, seguidas de reordenamientos genéticos y amplificación. FGFR3 las mutaciones se encuentran predominantemente en CU genéticamente estable, y han sido asociado con la progresión oncogénica en la CU.<sup>8</sup>

Los reordenamientos de genes FGFR3 generan productos de proteína quinasa FGFR3 oncogénicos y activados constitutivamente, y la dependencia celular de estos impulsores confiere sensibilidad a la inhibición selectiva de FGFR.<sup>8</sup>

### **Respuesta a quimioterapia de variante basal y luminal.**

Los pacientes con tumores basales responden mejor a los inhibidores de puntos de control inmunitarios y tienen un peor pronóstico que aquellos con tumores luminales, que responden mejor al FGFR3 y al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Los pacientes con tumores de diferenciación escamosa muestran una mejor respuesta a los agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico.<sup>5</sup>

### **METÁSTASIS.**

Los patrones espaciales y temporales de diseminación metastásica específica del paciente se consideran aleatorios e impredecibles. Se desconoce si los patrones metastásicos de BCa se pueden cuantificar y predecir con mayor precisión.<sup>2</sup>

En el estudio realizado por Mason et al. Mediante el uso de plataforma web de un cuestionario en tiempo real, se llegó a los siguientes resultados:

Se desarrollaron metástasis en el 29% de los pacientes (n = 812; mediana de seguimiento 15,3 años), con una supervivencia global a 5 años del 20,2%, en comparación con el 78,6% en aquellos sin metástasis (n = 1983; mediana de seguimiento 10,9 años).<sup>2</sup>

Los tres sitios más comunes de diseminación en el momento de la primera progresión fueron huesos (n = 214; 26,4%), pelvis (n = 194; 23,9%) y pulmón (n = 194; 23,9%). El orden y la frecuencia de estos sitios varían cuando se dividen por etapas de subgrupos patológicos de OC (pulmón [n = sesenta y

cinco; 25,1%], uretra [n = 45; 17,4%] y hueso [n = 29; 11,2%]), EV (pelvis [n = 63; 33,0%], hueso [n = 45; 23,6%] y pulmón [n = 29; 15,2%]) y N + (hueso [n = 111; 30,7%], retroperitoneo [n = 70; 19,3%] y pelvis [n = 60; 16,6%]).<sup>2</sup>

El modelado de la cadena de Márkov indicó una mayor probabilidad de diseminación de la vejiga al hueso (15,5%), pelvis (14,7%) y pulmón (14,2%).<sup>2</sup>

### **Manejo del cáncer de vejiga avanzado.**

La Asociación Europea de Urología (EAU), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), expertos en el tratamiento del cáncer de vejiga. Se reunieron en el 2010, para tratar de dar un enfoque mas claro a la controversia del manejo del cáncer de vejiga avanzado y sus variantes.

Se invitó a 221 profesionales sanitarios a participar en la encuesta Delphi y, de ellos, 113 se registraron y completaron al menos parte de la encuesta (se conservaron las puntuaciones de las preguntas completadas); 106 completaron la ronda 1 y 97 completaron la ronda 2 de la encuesta. Un resumen de los participantes que completaron la encuesta Delphi según la especialidad se muestra en tabla 1. Un total de 45 expertos asistieron a la conferencia de consenso, 24 de los cuales también participaron en la encuesta Delphi. Como tal, este proyecto contó con la participación de 134 expertos con representación de 23 países diferentes.<sup>6</sup>

La encuesta Delphi incluyó 14 declaraciones propuestas con respecto al manejo del cáncer de vejiga con histologías variantes, incluido el papel de diferentes enfoques de tratamiento como la cistectomía radical, linfadenectomía, radioterapia, quimioterapia y terapia con inhibidores de puntos de control.<sup>6</sup>

### **Tratamiento del carcinoma urotelial de vejiga de alto grado (establecido después de una RTUVT completa y / o una nueva RTUVD) con variante micropapilar.**

Dada la escasa tasa de respuesta (RR) a la administración intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), el tratamiento estándar actual para la mayoría de los carcinomas uroteliales cT1 de la vejiga, un

estudio reciente evaluó los beneficios potenciales de la cistectomía radical temprana (inmediata) para el carcinoma urotelial variante micropapilar cT1 [20]. En este estudio de diseño comparativo retrospectivo, que incluyó a 72 pacientes con cáncer de vejiga micropapilar cT1, 40 pacientes recibieron BCG intravesical primario y 26 se sometieron a cistectomía radical inicial. De los que recibieron BCG intravesical, el 75%, 45% y 35% experimentaron recidiva de la enfermedad, progresión y linfodemetastasis, respectivamente, durante un seguimiento medio de 67,5 meses. Sin embargo, los pacientes tratados con cistectomía radical inicial habían mejorado la supervivencia en comparación con los tratados con BCG (supervivencia específica de la enfermedad a 5 años [DSS] del 100% frente al 60%,  $p=0,006$ ) y aquellos que se sometieron a una cistectomía radical diferida después de la recurrencia de la enfermedad (DSS de 5 años de 62%  $p=0,015$ ). Los pacientes en el grupo de cistectomía radical tardía también tuvieron tasas más altas de enfermedad pT3 (25% vs 0%  $p=0,04$ ) y progresión patológica general de la enfermedad (pT2 o mayor, o enfermedad ganglionar: 40% frente a 27% en el grupo de cistectomía radical inicial).<sup>6</sup>

***Declaración 1: El carcinoma urotelial de vejiga de alto grado.***

T1 con histología micropapilar (establecido después de una RTUPT completa y/o una nueva RTUVT) debe tratarse con cistectomía radical inmediata y linfadenectomía.<sup>6</sup>

**Tratamiento del carcinoma urotelial de vejiga de alto grado con histologías plasmocitoides, sarcomatoides, escamosas, glandulares o variantes anidadas.**

La comprensión en el momento de la RTU es más frecuente en los carcinomas uroteliales con histología variante en comparación con los carcinomas uroteliales puros y se ha demostrado que está estrechamente asociada con una mediana de SG más baja (1,4 frente a 10,6 años,  $p < 0,001$ ) [21]. Por lo tanto, la cistectomía radical inmediata para una mejor estadificación y fines de tratamiento definitivo parece ser una opción adecuada. Sin embargo, la declaración

resultante que se muestra a continuación no logró llegar a un consenso entre el panel, y esto probablemente se deba al bajo nivel de evidencia actualmente disponible para respaldar este enfoque en los carcinomas uroteliales con histología variante.<sup>6</sup>

***Declaración 2:***

El carcinoma urotelial de vejiga de alto grado T1 (establecido después de una RTUPT completa y/o una nueva RTUVT) con variante plasmocitoide, sarcomatoide, escamosa, glandular o anidada debe tratarse con cistectomía radical inmediata y disección de ganglios linfáticos concomitantes.<sup>6</sup>

**Tratamiento de MIBC con variante micropapilar o plasmocitoide, o con diferenciación escamosa o glandular.**

Solo hay evidencia limitada disponible con respecto al beneficio adicional de la quimioterapia neoadyuvante para los cánceres de vejiga con histología variante debido a la falta de estudios prospectivos. En un estudio poblacional retrospectivo, Vetterlein et al. evaluaron el beneficio adicional de la administración de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma urotelial invasivo de músculo que albergan histologías variantes (369 pacientes se sometieron a quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía radical, mientras que 1649 pacientes se sometieron a cistectomía radical inicial). Los pacientes con tumores neuroendocrinos se beneficiaron más de la administración de quimioterapia neoadyuvante, como lo demuestra una mejor SG (índice de riesgo 0,49; intervalo de confianza del 95%: 0,33-0,74;  $p=0,01$ ) y tasas más bajas de enfermedad no limitada al órgano en el momento de la cistectomía radical (41,6% frente a 76,4%). Para los tumores con diferenciación micropapilar, diferenciación sarcomatoide o adenocarcinoma, la quimioterapia neoadyuvante disminuyó las tasas de enfermedad no confinada al órgano, pero no afectó la SG.<sup>6</sup>

***Declaración 3:***

Carcinoma urotelial de vejiga con invasión muscular con variante micropapilar o plasmocitoide, o

con la diferenciación escamosa o glandular, debe tratarse con quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía radical y linfadenectomía concomitante.<sup>6</sup>

## NUEVAS ALTERNATIVAS

### Inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI)

Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI), con sus perfiles favorables de seguridad y actividad antitumoral, han anunciado una nueva era en el tratamiento de la CU avanzada. Los ensayos clínicos en CU metastásica incluyen pacientes con CU del tracto urinario superior o inferior.<sup>3</sup>

#### Objetivos moleculares primarios para las ICI

Los puntos de control de muerte celular programada 1 (PD-1), ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), que actúan como co-señales inhibitorias que bloquean las respuestas de las células T efectoras antitumorales, regulando así a la baja la respuesta antitumoral.<sup>8</sup> PD-1 es una proteína transmembrana expresada en células T activadas que interactúa con PD-L1 (B7-H1 o CD274), que se expresa en células presentadoras de antígeno y muchos tipos de células tumorales (TC). Esta interacción conduce a la supresión de las funciones efectoras mediadas por el receptor de células T (TCR) e inhibe la proliferación de CD8 específicos de antígeno + Células T. Las células de los tumores inmunológicamente sensibles a menudo regulan positivamente la expresión de PD-L1, lo que facilita el escape inmunológico. Al bloquear PD-1 o PD-L1, las ICI revitalizan las respuestas inmunitarias mediadas por células T antitumorales.<sup>3</sup>

CTLA-4 está relacionado estructuralmente con CD28, una señal coestimuladora que juega un papel vital en la activación de las células T.<sup>12</sup> Al unirse competitivamente a sus ligandos B7.1 y B7.2, CTLA-4 bloquea la señalización coestimuladora mediada por CD28 y, por lo tanto, inhibe la activación de las células T.<sup>13,14</sup> Las ICI que bloquean CTLA-4 conducirán así a la reactivación de los mecanismos de respuesta de las células T efectoras antitumorales.<sup>3</sup>

### Inhibidores de PD-L1

#### *Atezolizumab*

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado de isotipo IgG1 que se une selectivamente a PD-L1, lo que lleva al bloqueo de su interacción con PD-1 y CD80 y, por lo tanto, permite que las células T superen la tolerancia periférica contra TC. Tiene un dominio Fc diseñado que previene el agotamiento de las células T a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).<sup>3</sup>

#### *Avelumab*

Avelumab es un anticuerpo IgG1 anti-PD-L1 completamente humano que inhibe selectivamente las interacciones PD-1 / PD-L1 sin interferir con la vía PD-1 / PD-L2. Al retener una región Fc nativa, se ha descubierto que Avelumab induce la lisis de TC in vitro a través de ADCC, lo que sugiere un posible mecanismo adicional de actividad anticancerosa. Sin embargo, se ha informado que no tiene un efecto significativo sobre los CI nativos, lo que disipa las preocupaciones con respecto a los efectos deletéreos sobre la inmunidad tumoral.<sup>3</sup>

#### *Durvalumab*

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ humano de alta afinidad contra PD-L1 que bloquea su interacción con PD-1 y CD80, pero no induce la lisis tumoral o IC a través de ADCC.<sup>3</sup>

### Inhibidores de PD-1

#### *Pembrolizumab*

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del isotipo IgG4 κ dirigido contra PD-1 que actúa bloqueando su interacción con PD-L1, impidiendo así la señalización inhibitoria en las células T y mejorando la inmunidad antitumoral.<sup>3</sup>

#### *Nivolumab*

Nivolumab es un anticuerpo IgG4 monoclonal completamente humano que se une a PD-1 con alta afinidad, bloqueando su interacción con PDL1 y PD-L2, pero no activa ADCC ni CDC.<sup>3</sup>

## **Inhibidores de CTLA-4**

### ***Ipilimumab***

El ipilimumab es un anticuerpo anti-CTLA-4 IgG1 completamente humano que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma. En 2010, se inició a usar como terapia neoadyuvante en una pequeña cohorte de 12 pacientes con CU de vejiga con invasión muscular localizada (cT1-cT2). Los puntos finales primarios fueron la seguridad y el control inmunológico.<sup>3</sup>

### ***Tremelimumab***

Tremelimumab (anteriormente conocido como CP-675,206 y ticilimumab) es un anticuerpo IgG2 monoclonal completamente humano dirigido contra CTLA-4.<sup>3</sup>

## **NUEVAS MOLÉCULAS**

### ***Dovitinib***

Dovitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa de FGFR1-3, VEGFR1-3, PDGFR, c-Kit, RET, TrkA, CSF-1R y FLT3 que ha demostrado un perfil de seguridad tolerable en regímenes de agente único y de combinación. Cada vez hay más pruebas que demuestran que el FGFR1 es un mediador crucial de la angiogénesis tumoral. En modelos de tumores preclínicos, el bloqueo de la vía del FGF ha demostrado ser un método eficaz para superar la resistencia a los inhibidores de VEGFR.<sup>1</sup>

## **SOBREVIDA**

La gran mayoría de los cánceres de vejiga son de histología urotelial (células de transición), que también pueden surgir del tracto urinario superior y la uretra. Las tasas de mortalidad por cáncer urotelial (CU) se han mantenido estables durante las últimas tres décadas.<sup>3</sup> Las tasas de supervivencia a largo plazo para enfermedad localmente avanzada (con enfermedad extravesical y / o con ganglios positivos) y enfermedad metastásica siguen siendo pésimas, con una supervivencia general (SG) de 9 a 15 meses y una tasa de SG a 5 años del 5% para esta última.<sup>3</sup>

## **Hiponatremia como predictor pronóstico.**

Se ha demostrado que la hiponatremia está asociada con el pronóstico en varios cánceres, pero su función en el carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC) fue recientemente evaluada.<sup>9</sup>

La hiponatremia es un factor pronóstico independiente para la progresión (HR 1,585, IC 95% 1,115-2,253, pag = 0.010), muerte específica por cáncer (HR 2.225, IC 95% 1.457-3.397, pag = 0,0002) y mortalidad general (HR 1.819, IC 95% 1.299-2.545, pag = 0,0005). El análisis de Kaplan-Meier mostró el efecto adverso constante de la hiponatremia en todos los resultados en pacientes de Taiwán y EE. UU. (Todos pag < 0,05). La hiponatremia es comúnmente accesible y puede servir como un marcador negativo tanto para el estado de salud general como para la gravedad de la enfermedad de los pacientes con UTUC.<sup>9</sup>

## **COMPLICACIONES**

### **Toxicidad de la inmunoterapia y la radioterapia**

Con experiencia clínica limitada, existe la preocupación de un aumento de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunológico, como neumonitis, hepatitis y colitis, cuando las terapias se administran juntas. Un análisis retrospectivo de 29 pacientes que recibieron RT extracraneal e ipilimumab no mostró un aumento de la toxicidad en comparación con los datos históricos. Las dosis más altas de RT se asociaron con efectos secundarios inducidos por RT, pero los niveles fueron aceptables. Aún se desconocen los efectos posteriores de la combinación de inmunoterapia y radioterapia corporal ablativa estereotáctica.<sup>4</sup>

Los efectos dañinos para los tejidos del uso de radiación en una dosis más alta por fracción pueden conferir no solo efectos secundarios agudos, sino también efectos tardíos, como neumonitis, en los meses siguientes al tratamiento.<sup>4</sup>

### **Tromboembolia**

Los pacientes con cáncer de vejiga tienen un alto riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos tanto

venosos como arteriales. Los factores que contribuyen a este fenómeno incluyen el estado de hipercoagulabilidad inducido por la propia malignidad, las comorbilidades médicas que son comunes en esta población de pacientes predominantemente ancianos, así como tratamientos como la cirugía pélvica prolongada y la quimioterapia basada en cisplatino. Si bien las pautas formales abordan la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes sometidos a cistectomía radical, el consenso sobre el papel de la profilaxis farmacológica en pacientes con cáncer de vejiga que reciben quimioterapia, ya sea con intención neoadyuvante o adyuvante junto con cistectomía radical, como parte de los protocolos de preservación de la vejiga o para la enfermedad metastásica, ha resultado difícil de alcanzar.<sup>10</sup>

El riesgo de desarrollar tromboembolismo tanto venoso como arterial (TEV y TEA, respectivamente). Entre las neoplasias malignas de órganos sólidos, el cáncer de vejiga se asocia con un riesgo de TEV particularmente alto, con una tasa de incidencia de hasta 7,9 eventos por 100 pacientes-año en aquellos con enfermedad metastásica. Se ha demostrado que el riesgo de TEV entre los pacientes con cáncer de vejiga es más alto dentro de los primeros seis meses del diagnóstico, un hallazgo que se explica, al menos parcialmente, por el riesgo que conlleva la cirugía pélvica mayor, a saber, la cistectomía radical (CR), que es el tratamiento principal para el cáncer de vejiga con invasión muscular localizado.<sup>10</sup>

La malignidad es un factor de riesgo significativo de TEV, y las probabilidades de un diagnóstico de cáncer concomitante son más de siete veces mayores entre los pacientes diagnosticados con TVP y / o EP que en los controles de la misma edad. De todos los episodios de TEV, aproximadamente el 20-30% se producen en el contexto de una neoplasia maligna.<sup>10</sup>

### **Tromboembolismo y cisplatino.**

Se ha demostrado que los regímenes basados en cisplatino se asocian con un mayor riesgo de TEV en comparación con los regímenes no basados en cisplatino en pacientes con neoplasias malignas de órganos sólidos, con un metaanálisis reciente de en-

sayos aleatorizados que compararon el cisplatino con regímenes no basados en cisplatino que encontraron que los pacientes que recibieron cisplatino tuvieron un 67% más de riesgo de desarrollar TEV.<sup>10</sup>

## **CONCLUSIONES**

Dado que la ciencia ha evolucionado mucho, una mayor asociación y desarrollo de un panel inmunohistoquímico apropiado que sea capaz de predecir cada clase molecular podría ayudar integrar el subtipo molecular del cáncer de vejiga en la patología de rutina e indicar la terapia y el pronóstico adecuados.

Aunque existen pautas para el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado y variantes, la evidencia es limitada/contradictoria en algunas áreas y el enfoque óptimo sigue siendo controvertido.

En la era de la medicina molecular de precisión, y dado que los pacientes no responden de manera uniforme a estos agentes, existe una necesidad creciente de identificación y validación de biomarcadores que puedan predecir con precisión la respuesta al tratamiento y ayudar en la selección del paciente.

Es de mencionar que en los motores de búsqueda como PUBMED Central, entre otros, es muy pobre la literatura del cáncer de vejiga de variante histológica o molecular, razón por la cual esta tesis se considera inconclusa, haciendo un llamado a los equipos a nivel nacional e internacional a realizar estudios multicéntricos, para poder determinar un norte a seguir en el tratamiento de estos raros o infrecuentes tumores de vejiga.

### **Responsabilidades éticas**

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn NM, Bivalacqua TJ, Ross AE, Netto G j., Baras A, Park JC, et al. A PHASE II TRIAL OF DOVITINIB IN BCG-UNRESPONSIVE UROTHELIAL CARCINOMA WITH FGFR3 MUTATIONS OR OVER- EXPRESSION: HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK TRIAL HCRN 12-157. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):3003–11.
2. Mason J, Hasnain Z, Miranda G, Gill K, Djaladat H, Desai M, et al. Prediction of Metastatic Patterns in Bladder Cancer: Spatiotemporal Progression and Development of a Novel, Web-based Platform for Clinical Utility. *Eur Urol Open Sci [Internet].* 2021;32:8–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.07.006>
3. Gopalakrishnan D, Koshkin VS, Ornstein MC, Papatsonis A, Grivas P. Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: Recent updates and future outlook. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1019–40.
4. Yu S, Ballas L, Skinner E, Dorff T, Sadeghi S, Quinn D. Immunotherapy in Urothelial Cancer, Part 2: Adjuvant, Neoadjuvant, and Adjunctive Treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15(7):543–51.
5. Goutas D, Tzortzis A, Gakiopoulou H, Vlachodimitropoulos D, Giannopoulou I, Lazaris AC. Contemporary molecular classification of urinary bladder cancer. *In Vivo (Brooklyn).* 2021;35(1):75–80.
6. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Maxim Bruins H, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort†[Formula presented]: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol.* 2020;77(2):223–50.
7. Goodspeed A, Jean A, Costello JC. A Whole-genome CRISPR Screen Identifies a Role of MSH2 in Cisplatin-mediated Cell Death in Muscle-invasive Bladder Cancer Andrew. *Eur Urol.* 2019;75(2):242–50.
8. Kim YS, Kim K, Kwon GY, Lee SJ, Park SH. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) aberrations in muscle-invasive urothelial carcinoma. *BMC Urol.* 2018;18(1):1–7.
9. Yeh HC, Li CC, Wen SC, Singla N, Woldu SL, Robyak H, et al. Validation of hyponatremia as a prognostic predictor in multiregional upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Med.* 2020;9(4):1–12.
10. Zareba P, Duivenvoorden WCM, Pinthus JH. Thromboembolism in Patients with Bladder Cancer: Incidence, Risk Factors and Prevention. *Bl Cancer.* 2018;4(2):139–47.