

# Cáncer de vejiga metastásico: nuevo estándar de tratamiento

Diego Santana<sup>1</sup> , Mathias Jeldres<sup>1</sup> , Noelia Silveyra<sup>\*1,2</sup> 

<sup>1</sup>Cátedra de Oncología Médica, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>2</sup>Unidad de Uro-Oncología, Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

Fecha de recepción: 24-4-2024

Fecha de aceptación: 2-11-2024

\*Correspondencia: Noelia Silveyra. noesilveyra@gmail.com

## Resumen

El cáncer de vejiga es la neoplasia maligna más frecuente del sistema urinario, con una incidencia mundial de medio millón de casos al año. Los carcinomas uroteliales músculo-invasores tienen una probabilidad  $\geq 50\%$  de desarrollar metástasis durante su evolución. En las últimas tres décadas, el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico ha sido la quimioterapia basada en platinos. Aunque inicialmente efectiva, no logra generar respuestas duraderas, y la supervivencia mediana ronda los 15 meses. En los últimos años, se han presentado varios trabajos pivotaes que han cambiado el estándar de tratamiento del cáncer de vejiga metastásico mediante el empleo de inmunoterapia, terapias dirigidas, conjugados anticuerpo-fármaco y combinaciones de estos. En el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2023, se presentaron dos estudios que revolucionaron el tratamiento del cáncer urotelial metastásico. Estos trabajos, publicados en PubMed (período 2020-abril 2024), generaron cambios en las guías de tratamiento oncológico a nivel global. Este artículo revisa críticamente dichos avances, destacando su impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, así como su potencial para redefinir el manejo terapéutico de la enfermedad.

**Palabras clave:** Cáncer de vejiga metastásico. Carcinoma urotelial metastásico. Tratamiento. Inhibidores de puntos de control. Inhibidores de PD-1/PD-L1. Conjugados anticuerpo-fármaco.

## Introducción

### Cáncer de vejiga metastásico

A nivel mundial, el cáncer de vejiga representa el 9° cáncer más frecuente y el 13° más mortal, diagnosticándose 600.000 casos al año y siendo responsable de aproximadamente 220.000 muertes anuales<sup>1</sup>. La incidencia es tres veces mayor en hombres que en mujeres, alcanzando en Uruguay el 5° lugar en incidencia y el 7° en mortalidad para este sexo<sup>2</sup>. Se estima que 1 de cada 28 hombres desarrollará este tumor a lo largo de su vida, siendo la edad promedio al momento del diagnóstico de 73 años<sup>3</sup>.

El principal factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad es el tabaquismo, responsable de

aproximadamente el 50-65% de los casos. En segundo lugar, se encuentra la exposición ocupacional o ambiental a toxinas cancerígenas, las cuales son responsables del 20% de los casos<sup>4</sup>.

El carcinoma urotelial es el tipo histológico más frecuente de las lesiones malignas de la vejiga. Estos carcinomas pueden aparecer desde el sistema calicial de los riñones hasta los dos tercios proximales de la uretra. Por esta razón, los carcinomas uroteliales de la pelvis renal y la uretra se agrupan junto a los de vejiga, compartiendo similitudes epidemiológicas, moleculares y terapéuticas<sup>5</sup>.

El carcinoma urotelial se puede dividirse en dos grandes grupos según el grado de invasión local: carcinoma urotelial superficial, con invasión tumoral limitada

a la lámina propia, y el carcinoma urotelial músculo-invasor, con invasión al músculo detrusor de la vejiga. Estas entidades difieren significativamente en su comportamiento biológico, manejo terapéutico y pronóstico<sup>6</sup>.

Los carcinomas uroteliales músculo-invasores tienen una probabilidad  $\geq 50\%$  de desarrollar metástasis durante su evolución<sup>7</sup>. En estos casos, los objetivos de tratamiento van a ser disminuir los síntomas y prolongar la vida del paciente.

Desde los años 90, el tratamiento estándar para el cáncer de vejiga metastásico ha sido la quimioterapia basada en platinos, con esquemas como Cisplatino-Gemcitabine o MVAC (Metrotrexate, Visblastina, Adriamicina y Cisplatino), tanto en su protocolo habitual o en dosis densas. Aunque en la mayoría de los pacientes se observa una buena respuesta al tratamiento, la misma es de corta duración, generándose resistencia a la quimioterapia. La mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 15 meses<sup>5</sup>.

Sin embargo, en los últimos años han surgido nuevas estrategias terapéuticas que han cambiado el estándar de tratamiento del cáncer de vejiga metastásico, logrando sobrevidas más prolongadas con tratamientos menos tóxicos para el paciente.

En el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), celebrado en Madrid en 2023, se presentaron dos estudios claves que transformaron el enfoque terapéutico del cáncer urotelial metastásico, con un impacto clínico significativo. Estos trabajos fueron publicados en PubMed y propiciaron actualizaciones importantes en las guías de tratamiento oncológico, tanto a nivel nacional como internacional.

Este artículo ofrece una revisión narrativa que examina en profundidad la relevancia y el impacto de estos avances en la atención médica futura. La incorporación de estas nuevas opciones terapéuticas ha demostrado mejoras notables en la supervivencia global y en la calidad de vida de los pacientes, marcando un cambio paradigmático en el abordaje de esta patología.

La revisión bibliográfica se basó en la literatura científica disponible en PubMed entre 2020 y abril de 2024, incluyendo estudios y ensayos clínicos relevantes en el campo del cáncer de vejiga metastásico.

### **Inmunoterapia en el carcinoma urotelial**

La inmunoterapia es una estrategia terapéutica diseñada para modificar la respuesta inmune del huésped frente a las células neoplásicas mediante diversos mecanismos. Entre los más utilizados se encuentran los inhibidores de puntos de control inmunitario, que buscan restaurar la activación de los linfocitos T frente a las células malignas.

Uno de los ejemplos de punto de control inmunitario más estudiados es la interacción entre PD-1 (proteína 1 de muerte celular programada) y PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada). Los linfocitos T expresan una proteína de membrana denominada PD-1, cuyo rol biológico es, entre otros, mantener las respuestas inmunológicas en un rango fisiológico aceptable. Algunos tumores utilizan este mecanismo a su favor, para atenuar la respuesta inmune antitumoral, mediante la expresión de PD-L1. La interacción entre el PD-1 de los linfocitos T y el PD-L1 de las células tumorales resulta en señales inhibitorias que atenúan la activación de los linfocitos T y por ende disminuyen la actividad inmune antitumoral, permitiendo que las células tumorales continúen proliferando.

La inhibición de estos puntos de control inmunitario mediante fármacos anti PD-1 o anti PD-L1 produce la reactivación de los linfocitos T con su posterior efecto deletéreo sobre las células neoplásicas<sup>8</sup>.

El empleo de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer ha significado una verdadera revolución en la oncología, con indicaciones formales para su uso en varios tipos tumorales. En este sentido, el cáncer de vejiga no es una excepción. El carcinoma urotelial se distingue por su inestabilidad genómica, elevada expresión de PD-L1, mutaciones en la respuesta al daño del ADN y una considerable carga de mutación tumoral. Estas características están vinculadas a una mayor respuesta frente a los inhibidores de los puntos de control inmunitario en diversos tipos de cáncer, incluidos el cáncer de vejiga<sup>9,10</sup>.

En línea con estos hallazgos, los anticuerpos anti-PD-L1 y anti-PD-1 han adquirido un papel destacado en el tratamiento del cáncer de vejiga.

### **Inmunoterapia de mantenimiento**

Con la quimioterapia basada en platinos como tratamiento de primera línea para el cáncer urotelial avanzado o metastásico, se logran respuestas iniciales de hasta un 40%. Sin embargo, esta respuesta es de corta duración, con progresión de la enfermedad en aproximadamente 9 meses y una mediana de supervivencia de 15 meses con regímenes basados en cisplatino y 10 meses con los basados en carboplatino. Por este motivo, se ha explorado la terapia de mantenimiento posterior a la quimioterapia como una estrategia para prolongar la supervivencia en este grupo de pacientes<sup>11</sup>.

El primer estudio que investigó el papel de la inmunoterapia de mantenimiento en el cáncer urotelial fue un ensayo de fase II, pequeño, aleatorizado y controlado con placebo. En este ensayo, se administró mantenimiento con pembrolizumab (un anticuerpo anti-PD-1) después de la quimioterapia en pacientes

con carcinoma urotelial avanzado. Se observó que la sobrevida libre de progresión fue significativamente más prolongada en el grupo que recibió pembrolizumab en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, este estudio no logró demostrar un beneficio en sobrevida global. Esto podría explicarse porque el estudio no fue diseñado con este objetivo y porque se permitió el cruce de brazos de los pacientes, lo que resultó en una rápida transición de aquellos pacientes en el grupo control, hacia el grupo experimental. Esto podría haber interferido en los resultados finales<sup>12</sup>.

El estudio Javelin Bladder 100 evaluó el rol de la inmunoterapia con Avelumab, un inhibidor del PD-L1, como terapia de mantenimiento luego de una primera línea con quimioterapia basada en platinos. Este ensayo clínico de fase III, abierto y aleatorizado incluyó a 700 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico que mostraron una respuesta objetiva, completa o parcial, o enfermedad estable después de 4 a 6 ciclos de gemcitabine más platino.

Los participantes fueron aleatorizados a recibir Avelumab 10 mg/kg IV cada dos semanas, junto con el mejor tratamiento de soporte (MTS), o solo el MTS. Avelumab se administró antes de las 10 semanas posteriores al último ciclo de quimioterapia.

Luego de 39 meses de seguimiento, se demostró que la adición de Avelumab al MTS mejoró la sobrevida global (SG) en la población por intención de tratar, siendo la SG media de 24 meses frente a 15 meses en el grupo control ( $p = 0,0036$ ), logrando un beneficio absoluto de 9 meses a favor del tratamiento con Avelumab.

En un 51% de los pacientes tenían tumores PD-L1 positivos, en estos el beneficio con la adición de Avelumab fue aún mayor, con una SG media de 31 meses con Avelumab frente a 18 meses con el MTS ( $p < 0,001$ ). En el subgrupo PD-L1 negativo, también se observó una sobrevida superior con avelumab de mantenimiento, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Avelumab también mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) en ambos subgrupos, con una SLP media en la población de intención de tratar de 5,5 meses vs 2,1 meses, y una SLP media en la población PD-L1 positiva de 7,5 meses vs 2,8 meses, ambos estadísticamente significativos.

Los principales efectos adversos reportados con el uso de Avelumab incluyeron anemia, infecciones del tracto urinario, hematuria, fatiga y lumbalgia<sup>13,14</sup>.

La evidencia proveniente de este estudio posiciona al Avelumab como una opción de tratamiento de mantenimiento en el cáncer urotelial metastásico después

de una primera línea de quimioterapia basada en platino.

## Inmunoterapia más quimioterapia

Previo al congreso de ESMO 2023, los inhibidores de puntos de control inmunitarios en el cáncer de vejiga estaban reservados para pacientes no elegibles para recibir platinos o como tratamiento de segunda línea después de progresar a la quimioterapia. Sin embargo, un cambio significativo en la práctica clínica y en el algoritmo terapéutico del cáncer urotelial metastásico ocurrió con la presentación de dos estudios clave: EV-302/KEYNOTE-A39 y CheckMate-901. Estos son los primeros ensayos clínicos de fase III que comparan una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino frente a la quimioterapia basada en platino asociada a inhibidores de puntos de control inmunológicos, con el objetivo de demostrar un beneficio de sobrevida global en pacientes con carcinoma urotelial metastásico.

El estudio CheckMate 901 se desarrolló con el objetivo de comparar el beneficio del agregado de inmunoterapia con Nivolumab (un inhibidor del PD-1) a la quimioterapia de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial metastásico. Se aleatorizaron 608 pacientes para recibir quimioterapia con cisplatino-gemcitabine cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, frente al mismo esquema de quimioterapia más Nivolumab cada 3 semanas, y luego se mantenía el Nivolumab por 2 años o hasta progresión o intolerancia.

Con un seguimiento de 33 meses, la sobrevida global fue de 22 meses para los pacientes que recibían quimioterapia más Nivolumab frente a 19 meses para el grupo que solo recibía quimioterapia ( $p = 0,02$ ).

Por otro lado, se observó beneficio en sobrevida libre de progresión a favor del grupo de Nivolumab con SLP de 7,9 meses frente a 7,6 meses en el grupo control ( $p = 0,001$ ).

Es de destacar que las tasas de respuesta fueron mayores en el grupo de la combinación, con un 58% de respuestas objetivas y un 22% de respuestas completas, en comparación al grupo que recibió solamente quimioterapia, quienes tuvieron tasas de respuesta objetiva del 43% y de las respuestas completas fue de 12%. La mediana de duración de respuesta completa fue de 37 meses en el grupo de la terapia combinada, frente a 13 meses en el grupo control. Por lo tanto, hay un subgrupo de pacientes en el brazo experimental con respuestas completas que tendrá sobrevidas prolongadas, muy por encima de las alcanzadas con quimioterapia sola.

Los principales efectos adversos reportados con el agregado de Nivolumab fueron inmunomediados, como los distiroidismos y el rash cutáneo<sup>15</sup>.

CheckMate-901 marca un hito al ser el primer estudio que combina quimioterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos, demostrando un beneficio significativo en la supervivencia global (21,7 meses frente a 18,9 meses). En contraste, los estudios IMVigor130 y KEYNOTE-361, que también exploraron la combinación de quimioterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos en primera línea, pero no lograron demostrar beneficios en supervivencia global.

La falta de eficacia observada podría estar relacionada con los criterios de elegibilidad, que permitieron el uso de carboplatino y reclutaron a pacientes no elegibles para cisplatino. Un análisis de subgrupos de estos estudios reveló claramente una mejoría cuando se limita a aquellos que recibieron la combinación inmunoterapia con quimioterapia a base de cisplatino, en comparación a la combinación con carboplatino. Las posibles razones detrás de esta mejoría preferencial con cisplatino en comparación con carboplatino podrían estar vinculadas a sus potenciales efectos inmunomoduladores, posiblemente a través de la inducción de la muerte celular inmunogénica<sup>15,16</sup>.

### **Inmunoterapia más conjugados anticuerpo-fármaco**

La combinación de Enfortumab Vedotina, un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra la Nectina-4 unido a un agente antimicrotubular, con Pembrolizumab, un inhibidor del PD-L1, fue evaluada en el estudio EV-302/KeynoteA39, cuyos resultados son alentadores. Este estudio fase III, aleatorizado y multicéntrico, comparó el Enfortumab Vedotina más Pembrolizumab vs la quimioterapia basada en platino en pacientes con carcinoma urotelial, localmente avanzado o metastásico. Los pacientes del brazo experimental recibían el tratamiento por 35 ciclos o hasta progresión o intolerancia.

La mediana de supervivencia global en los pacientes que recibieron Enfortumab Vedotina más Pembrolizumab fue de 31,5 meses frente a 16,1 meses en el grupo que recibió quimioterapia ( $p < 0,001$ ), lo que determina una disminución en el riesgo de muerte del 53% a favor del brazo experimental, con un beneficio absoluto de 15 meses en supervivencia global. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, también se observó beneficio a favor de la combinación de 12,5 meses frente a 6,3 meses ( $p < 0,001$ ). El beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1. Las tasas de respuesta también favorecieron al brazo experimental, con tasas de respuesta objetivas del 67,7% frente al 44,4% en el grupo control.

Los efectos adversos más graves, de grado 3 o mayor, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de la quimioterapia. Enfortumab Vedotina exhibe un perfil de toxicidad singular, caracterizado por la presencia de neuropatía periférica, que puede restringir el tratamiento, reacciones cutáneas, trastornos oculares e

hiperglucemia. Estos aspectos son de particular importancia al evaluar la idoneidad de un paciente para recibir este tratamiento.

Una crítica plausible al brazo de control en el estudio EV-302 es que casi la mitad de los pacientes recibieron carboplatino debido a la inelegibilidad para cisplatino. No obstante, cabe señalar que la tasa de respuesta objetiva (ORR) con carboplatino en los ensayos de fase III de primera línea es comparativamente similar a la observada con cisplatino/gemcitabina, o en cualquier paciente tratado con platino/gemcitabina, situándose entre el 41% y el 42%<sup>18,19</sup>.

### **Tratamientos posteriores con terapias dirigidas**

Erdafitinib es un inhibidor tirosina quinasa anti FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos). Es efectivo en pacientes con carcinoma urotelial con alteraciones en FGFR 2/3, ya sea mutaciones, fusiones o ambas, las cuales están presentes en aproximadamente el 20% de los carcinomas uroteliales avanzados<sup>20,21</sup>.

El estudio THOR incluyó pacientes con cáncer urotelial avanzado irresecable o metastásico con alteraciones susceptibles en FGFR2 o FGFR3 y progresión bajo una o dos líneas de tratamiento previo, que incluían inhibidores del PD-1 o PD-L1. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Erdafitinib o quimioterapia (Docetaxel o Vinflunina).

Luego de un seguimiento de 16 meses, se observó un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global (HR 0,64; IC 95%, 0,47-0,88;  $p = 0,005$ ), con una supervivencia mediana de 12,1 meses frente a 7,8 meses en el grupo de la quimioterapia. También se evidenció un beneficio en la supervivencia libre de progresión (mediana: 6 meses frente a 3 meses) y en las tasas de respuesta objetiva (46% frente a 12%).

Las toxicidades grado 3 o mayores fueron similares en ambos grupos, siendo las más comunes en el grupo de Erdafitinib la eritrodisestesia palmoplantar, la estomatitis, onicólisis, hiperfosfatemia y diarrea<sup>22</sup>.

Estos resultados son alentadores, ya que presentan una alternativa terapéutica para un grupo específico de pacientes, al tiempo que destacan la importancia de la determinación molecular en la práctica clínica para guiar las decisiones terapéuticas. La evaluación de las expresiones moleculares, especialmente las alteraciones en FGFR, se vuelve crucial para identificar a los pacientes candidatos para recibir Erdafitinib. Estos hallazgos subrayan la relevancia de un enfoque personalizado basado en la biología molecular para optimizar el tratamiento en esta población de pacientes.

### **Conclusiones**

Tras décadas de estancamiento, las opciones terapéuticas en el carcinoma urotelial irresecable o

metastásico ha experimentado una rápida evolución en los últimos años.

En el contexto del tratamiento de primera línea, es fundamental resaltar la eficacia demostrada tanto por la combinación secuencial evidenciada en el mantenimiento de JAVELIN 100 con avelumab, como por la combinación de quimioterapia con inhibidores de puntos de control, como se observa en el estudio CheckMate-901. No obstante, es necesario tener en cuenta que la comparación directa entre estos estudios puede resultar compleja debido a las variaciones en las poblaciones de pacientes. Específicamente, JAVELIN-100 se centró en pacientes que respondieron a la quimioterapia de primera línea.

A pesar de estas diferencias, es evidente que la combinación de enfortumab vedotina más pembrolizumab supera significativamente a cualquier otra opción disponible para el tratamiento inicial del carcinoma urotelial irreseccable o metastásico. La mediana de la sobrevida global de 31,5 meses en el brazo experimental del estudio EV-302 supera la observada con todas las demás combinaciones, subrayando su destacado rendimiento en este contexto clínico.

¿Podríamos considerar que la combinación de Enfortumab Vedotina y Pembrolizumab ha emergido como el nuevo estándar de tratamiento para el cáncer urotelial avanzado/metastásico? ¿Cuál sería la segunda línea de tratamiento en este escenario? ¿Es el momento de despedirnos de la quimioterapia en esta configuración? Si bien la combinación de Enfortumab Vedotina y Pembrolizumab indudablemente se posiciona de manera sólida en el algoritmo terapéutico, aún se vislumbra un espacio para la quimioterapia basada en platinos, incorporando inmunoterapia, especialmente en pacientes que, por motivos de toxicidad o acceso, no sean candidatos para dicha combinación. Respecto a las opciones de segunda línea, en este continuo proceso de construcción del conocimiento, la búsqueda de respuestas para esta interrogante sigue sin ofrecer una solución clara hasta el momento<sup>23</sup>.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de los autores

Diego Santana: Análisis y redacción.

Mathias Jeldres: Diseño, ejecución, análisis, revisión crítica.

Noelia Silveyra: Concepción, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

## Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Bladder cancer fact sheet. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/30-bladder-fact-sheet.pdf>.
2. Comisión Honoraria de la Lucha contra el Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay con relación al cáncer. Mayo 2023. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer-2023-uc108>.
3. American Cancer Society. Key statistics for bladder cancer. Actualizado el 12 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html>.
4. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci* 2020; 8(1):15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medsci8010015>.
5. DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 12th ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
6. Cátedra de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas. Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Ed. 2022. p. 411.
7. Lokeshwar SD, Lopez M, Sarcan S, Aguilar K, Morera DS, Shaheen DM, et al. Molecular oncology of bladder cancer from inception to modern perspective. *Cancers* 2022; 14(11):2578. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14112578>.
8. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 2018; 8(9):1069-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>.
9. Wołęciewicz M, Hryniewicz R, Grywalska E, Suchojad T, Leksowski T, Roliński J, et al. Immunotherapy in bladder cancer: Current methods and future perspectives. *Cancers* 2020; 12(5):1181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12051181>.
10. Kim JW, Tomita Y, Trepel J, Apolo AB. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; 27(3):191-200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.000000000000177>.
11. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007; 52(1):134-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.029>.
12. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, Fleming MT, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(16):1797-806. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03091>.
13. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383(13):1218-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
14. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: Results from the JAVELIN Bladder 100 trial after

- ≥2 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2023; 41(19):3486-92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.01792>.
15. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389(19):1778-89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2309863>.
  16. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10236):1547-57. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0).
  17. Powles T, Csósz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY-S, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):931-45. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00152-2).
  18. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(10):875-88. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>.
  19. Shafique MA, Haseeb A, Siddiq MA, Mussarat A, Rangwala HS, Mustafa MS. Current and emerging treatments for urothelial carcinoma: A focus on enfortumab vedotin. *Cancer Manag Res* 2023; 15:699-706. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S418009>.
  20. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23:248-58.
  21. di Martino E, Tomlinson DC, Williams SV, Knowles MA. A place for precision medicine in bladder cancer: targeting the FGFRs. *Future Oncol* 2016; 12(19):2243-63. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2016-0042>.
  22. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389(21):1961-71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2308849>.
  23. Bellmunt J. Treatment of metastatic urothelial carcinoma of the bladder and urinary tract. En: UpToDate, Connor RF, editor. Atualizado el 19 de diciembre de 2023. Wolters Kluwer.

---

## Metastatic bladder cancer: new treatment standard

### Abstract

Bladder cancer is the most common malignant neoplasm of the urinary system, with a global incidence of half a million cases per year. Muscle-invasive urothelial carcinomas have a ≥50% chance of developing metastasis during their progression. In the last three decades, the treatment of metastatic bladder cancer has been platinum-based chemotherapy. Although initially effective, it fails to produce durable responses, and the median survival is around 15 months. In recent years, several pivotal studies have changed the standard treatment for metastatic bladder cancer through the use of immunotherapy, targeted therapies, antibody-drug conjugates, and combinations of these. At the 2023 European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, two studies were presented that revolutionized the treatment of metastatic urothelial cancer. These studies, published in PubMed (period 2020-April 2024), have led to changes in global oncological treatment guidelines. This article critically reviews these advances, highlighting their impact on patient survival and quality of life, as well as their potential to redefine the therapeutic management of the disease.

**Keywords:** Metastatic bladder cancer. Metastatic urothelial carcinoma. Treatment. Immune checkpoint inhibitors. PD-1/PD-L1 inhibitors. Antibody-drug conjugates.

---

## Câncer de bexiga metastático: novo padrão de tratamento

### Resumo

O câncer de bexiga é a neoplasia maligna mais comum do sistema urinário, com uma incidência mundial de meio milhão de casos por ano. Os carcinomas uroteliais músculo-invasores têm uma probabilidade ≥50% de desenvolver metástases durante sua evolução. Nas últimas três décadas, o tratamento do câncer de bexiga metastático tem sido a quimioterapia baseada em platina. Embora inicialmente eficaz, ela não gera respostas duradouras, e a sobrevida mediana gira em torno de 15 meses. Nos últimos anos, vários estudos importantes mudaram o padrão de tratamento do câncer de bexiga metastático, por meio do uso de imunoterapia, terapias direcionadas, conjugados anticorpo-fármaco e combinações destes. No Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) 2023, dois estudos foram apresentados que revolucionaram o tratamento do câncer urotelial metastático. Esses estudos, publicados no PubMed (período de 2020-abril de 2024), geraram mudanças nas diretrizes globais de tratamento oncológico. Este artigo revisa criticamente esses avanços, destacando seu impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, bem como seu potencial para redefinir o manejo terapêutico da doença.

**Palavras-chave:** Câncer de bexiga metastático. Carcinoma urotelial metastático. Tratamento. Inibidores de pontos de controle. Inibidores de PD-1/PD-L1. Conjugados anticorpo-fármaco. PD-1/PD-L1 inhibitors. Antibody-drug conjugates.