



Tratamientos farmacológicos en estudio del cáncer de vejiga



María Rodríguez Cepeda

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



Tratamientos farmacológicos en estudio del cáncer de vejiga

Trabajo fin de grado
Revisión bibliográfica
Grado en Farmacia
Universidad de Sevilla

Alumna: María Rodríguez Cepeda.
Tutor: José Manuel Calderón Montaña.
Departamento de Farmacología y Farmacoterapia.
Sevilla, julio de 2020.

*Fotografía de portada tomada de la Asociación Urológica Americana
(Koprowski et al., 2019).*

RESUMEN

El cáncer de vejiga es una enfermedad grave a nivel mundial debido a que se encuentra entre los 10 tipos de cáncer más diagnosticados y a su elevada mortalidad cuando dicho diagnóstico tiene lugar en etapas avanzadas. Tan sólo un 5% de los pacientes con metástasis sobreviven más de 5 años tras el diagnóstico. Esto se debe a que los tratamientos actuales no son lo suficientemente eficaces para combatir a todas las células cancerosas, las cuales se encuentran diseminadas por el organismo en estas etapas. Es por ello que es necesario continuar con la búsqueda de nuevos fármacos más eficaces para el tratamiento de este cáncer. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los fármacos que se encuentran en ensayos clínicos avanzados para el tratamiento del cáncer de vejiga. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diversas fuentes, como páginas webs de instituciones de salud e investigación oncológicas, y diferentes bases de datos, como *Pubmed* o *Clinicaltrials.gov*.

En primer lugar, se ha realizado una breve revisión de los tratamientos actuales para poder comprender el enfoque terapéutico de este cáncer, centrándose especialmente en la farmacoterapia. En las fases más tempranas, la terapia más adecuada es la cirugía, mientras que en etapas más avanzadas se utiliza la terapia farmacológica, destacando el uso de la quimioterapia con platino.

En segundo lugar, se ha realizado una revisión de los fármacos que se encuentran en ensayos clínicos avanzados para este cáncer. Se ha observado que, algunos fármacos actualmente autorizados para terapia del cáncer de vejiga continúan en ensayos clínicos para estudiar su eficacia y seguridad al combinarlos con otros fármacos. Por otra parte, 7 fármacos novedosos desde el punto de vista de la terapia farmacológica contra el cáncer de vejiga se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase III. Destaca que la búsqueda de nuevos fármacos se encuentra enfocada en la inmunoterapia y la terapia dirigida, tanto en monoterapia como en combinación.

Palabras claves: cáncer de vejiga, platino, ensayo clínico de fase III, inmunoterapia, terapia dirigida.

ABREVIATURAS

- **APC:** células presentadoras de antígenos
- **BCG:** Bacilo de Calmette y Guérin
- **CAR:** receptor de antígeno quimérico
- **CIS:** carcinoma urotelial *in situ*
- **CMV:** cisplatino, metotrexato y vinblastina
- **DDMVAC:** dosis densa de metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino
- **FGFR:** receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
- **HER2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- **IG:** inmunoglobulina
- **IFN:** interferón
- **IL-2:** interleucina 2
- **MMAE:** monometilauristatina E
- **NMIBC:** cáncer de vejiga no invasivo muscular
- **PARP:** poli ADP- ribosa polimerasa
- **PD-1:** proteína 1 de muerte programada
- **PD-L1:** ligando 1 de muerte programada
- **PI3K-gamma:** isoforma gamma de la fosfoinositida-3 quinasa
- **QT:** quimioterapia
- **RB:** gen de retinoblastoma
- **RNM:** resonancia magnética nuclear
- **RT:** radioterapia
- **RTUP:** resección transuretral de la próstata
- **TAC:** tomografía axial computarizada
- **TSC1/2:** proteínas de esclerosis tuberculosa 1 y 2
- **TURBT:** resección transuretral de tumor de vejiga
- **VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular
- **VEGFR:** receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE VEJIGA.	4
1.2. TIPOS DE CÁNCER DE VEJIGA.....	5
1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE VEJIGA.	7
1.4. DETECCIÓN PRECOZ Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE VEJIGA.....	9
1.5. ESTADIOS DEL CÁNCER DE VEJIGA.....	10
2. OBJETIVO DE LA REVISIÓN.....	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	13
4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	14
4.3. FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	18
4.3.1. QUIMIOTERÁPIA.....	19
4.3.1.1. ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES.....	19
4.3.2. INMUNOTERAPIA.	20
4.3.2.1. INHIBIDORES DE “PUNTOS DE CONTROL” DEL SISTEMA INMUNE	21
4.3.2.2. VACUNAS ANTITUMORALES.....	24
4.3.2.3. AGONISTAS DE INTERLEUCINA-2.....	27
4.3.2.4. INMUNOTOXINAS.....	28
4.3.3. TERAPIA DIRIGIDA.....	29
4.3.3.1. INHIBIDORES DE FGFR.....	29
4.3.3.2. INHIBIDORES DEL VEGF.....	30
4.3.3.3. INHIBIDORES DE LA mTOR.....	31
4.3.4. OTROS FÁRMACOS EN ENSAYO CLÍNICO DE FASES I/II.	33
4.3.5. DISCUSIÓN GLOBAL.....	34
5. CONCLUSIONES.....	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE VEJIGA.

El cáncer de vejiga es una enfermedad provocada por el crecimiento descontrolado de células que componen la vejiga. Esta proliferación sin control forma una masa anormal de tejido conocida como tumor, siendo éste maligno o canceroso si las células que lo conforman tienen capacidad para invadir otros tejidos.

La vejiga es un órgano hueco situado en la pelvis cuya función, regulada por el sistema nervioso, es la de almacén y excreción de la orina. La pared de la vejiga se divide en la mucosa interna, el músculo detrusor y la capa serosa o superficial. La mucosa interna está formada por un epitelio de transición urinario, conocido como urotelio, y una lámina propia formada por tejido conjuntivo. El epitelio de la vejiga es del tipo estratificado, impermeable y en contacto directo con la orina. Se trata de un epitelio formado por hasta ocho capas de células transicionales. El músculo detrusor está formado por músculo liso dispuesto en tres capas. Este músculo está dotado de cierta flexibilidad, por lo que permite el cambio de tamaño de la vejiga para el almacenamiento o la expulsión de la orina. La capa serosa o superficial es la capa de recubrimiento exterior de la vejiga y por ella acceden las conexiones nerviosas y vasos sanguíneos a la vejiga.

Cuando se produce cáncer, las células cancerosas proliferan sin control y desplazan a las células normales y, por tanto, causan problemas en el área del cuerpo donde se encuentran, en este caso, en la vejiga. Estas células cancerosas, además, se pueden propagar a otras zonas del cuerpo, originando nuevos tumores, proceso que se denomina metástasis (American Cancer Society, 2020; Sociedad Española de Oncología Médica, 2019).

El cáncer es una enfermedad grave a nivel mundial. En la [figura 1](#) se recoge el número estimado de casos nuevos diagnosticados ([figura 1A](#)) y de muertes ([figura 1C](#)) a nivel mundial durante el año 2018. Se estima que el cáncer de vejiga se encontró entre los 10 tipos de cáncer más diagnosticados y que fue la causa del 2.1% de las muertes por cáncer a nivel mundial. En España, la incidencia de cáncer de vejiga es mayor, estimándose que fue el quinto tipo de cáncer más diagnosticado ([figura 1B](#)), y que fue responsable del 5% de las muertes por cáncer ([figura 1D](#)).

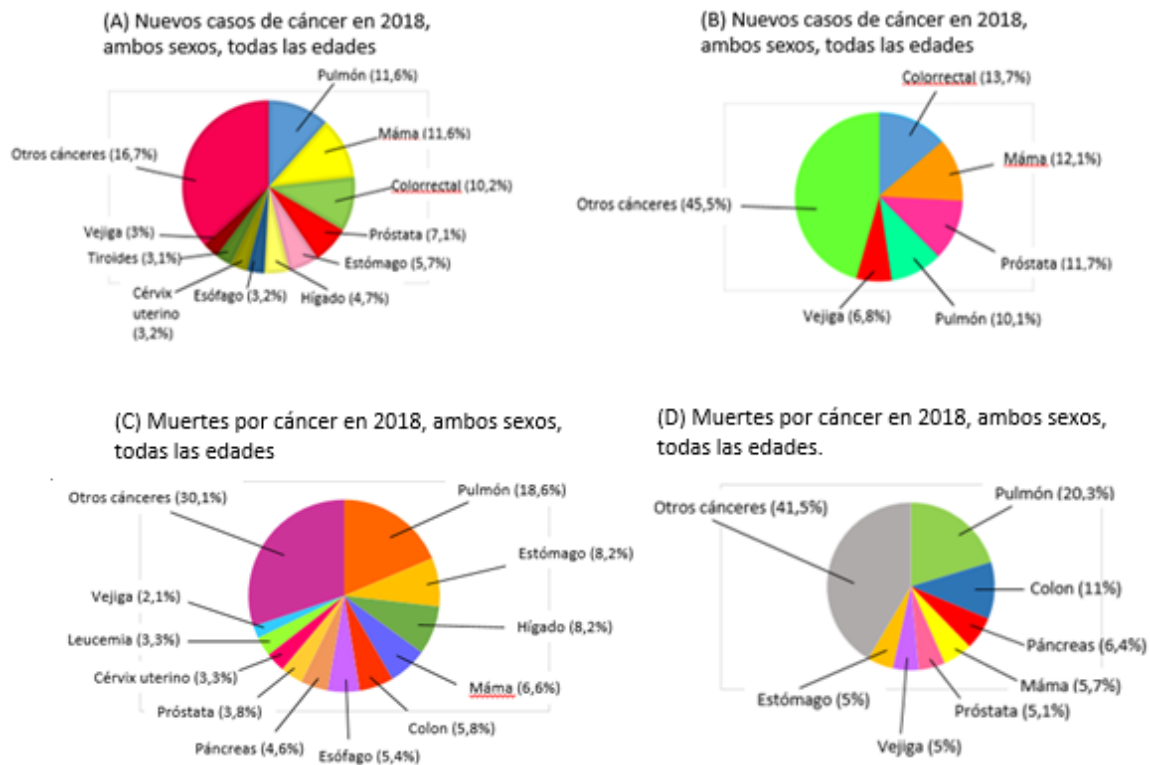


Figura 1. Porcentajes estimados de nuevos casos diagnosticados y de muertes por cáncer en 2018. Estimado número de nuevos casos diagnosticados de cáncer a nivel mundial (A) y en España (B). Estimado número de muertes por cáncer a nivel mundial (C) y en España (D). Figura adaptada de datos de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2018).

1.2. TIPOS DE CÁNCER DE VEJIGA.

El **Carcinoma de células de transición derivadas del uroepitelio** es el cáncer de vejiga más frecuente, representando más del 90% de los casos (American Cancer Society, 2020; Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Deriva del epitelio de transición que recubre el interior de la vejiga (uroepitelio). Aunque se da con mayor frecuencia en la vejiga, este mismo tipo de cáncer puede también presentarse en el epitelio transicional que se localiza en otras partes del sistema de drenaje de las vías urinarias, como los uréteres y la uretra proximal. Por ello, a este tipo de cáncer también se le denomina carcinoma urotelial. Puede presentarse de dos formas:

- No invasivo o de grado bajo: es aquel que no invade la capa muscular ni se disemina a otras partes del cuerpo. Entre las alteraciones genéticas más frecuentes en este tipo de cáncer se encuentran mutaciones activadoras de receptores tirosin-quinasas o de proteínas implicadas en sus vías de señalización (González del Alba et al., 2019). Las proteínas quinazas regulan vías de señalización relacionadas con numerosos procesos celulares, como el metabolismo y la proliferación celular. Su sobre-activación en las células

tumorales está relacionada con el crecimiento y progresión del tumor. En el cáncer de vejiga se han encontrado alteraciones en genes que codifican proteínas claves en estas vías de señalización, como la proteína Ras y el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) (González del Alba et al., 2019; Wallerand et al., 2010; Instituto Valenciano de Microbiología, 2020).

El cáncer de vejiga no invasivo o de grado bajo se trata mediante la extirpación del tumor o con quimioterapia y suele presentar un pronóstico favorable con baja mortalidad. Es el más frecuente pero, desafortunadamente, presenta un alto índice de recurrencia (American Cancer Society, 2020, n.d., Instituto Nacional del Cáncer, 2020, n.d.).

A su vez se divide en dos subtipos según su crecimiento (Figura 2):

- Carcinomas papilares: proyecciones en forma de dedo con crecimiento hacia el interior hueco de la vejiga. Se consideran de buen pronóstico.
- Carcinomas planos: no crece hacia el interior hueco de la vejiga. Si sólo se encuentra a nivel de la capa interna se considera no invasivo.

Ambos carcinomas pueden crecer hacia capas más profundas de la vejiga y, si eso ocurre, se denominan invasivos.

- Invasivo o de grado alto: presenta una alta tendencia de invasión al músculo detrusor y diseminación hacia otras zonas del cuerpo en especial a los ganglios linfáticos distantes, huesos, pulmones o hígado.

Este tipo de tumor suele presentar alteraciones en genes supresores de tumores, como *P53* o *RB* (González del Alba et al., 2019; Instituto Valenciano de Microbiología, 2020). Estos genes tienen importantes implicaciones en el control tanto de la proliferación como de la muerte celular. Alteraciones en estos genes pueden provocar desequilibrios en la balanza división/muerte celular, característicos en el cáncer. La proteína p53 está implicada en numerosas funciones celulares como, ante un daño en el ADN celular, la reparación o la inducción de apoptosis de la célula. Las mutaciones en la proteína p53 impide que ésta se una al ADN provocando alteraciones en la regulación celular. Es interesante detectar las mutaciones de las vías p53 porque pueden dar idea sobre la progresión o extensión de las células tumorales a tejidos cercanos e incluso la recurrencia tras el tratamiento (Instituto Valenciano de Microbiología, 2020). Por otro lado, el gen *RB* codifica la proteína PRB, la cual actúa como un inhibidor de crecimiento celular. Mutaciones en este gen que den lugar a la inactivación de la proteína PRB, contribuyen al proceso de carcinogénesis.

Debido a la facilidad de propagación del cáncer invasivo o de alto grado, éste requiere de un tratamiento más “agresivo”, mediante cistectomía radical (de elección), radiación o

quimioterapia. Presenta una alta mortalidad (American Cancer Society, 2020; Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

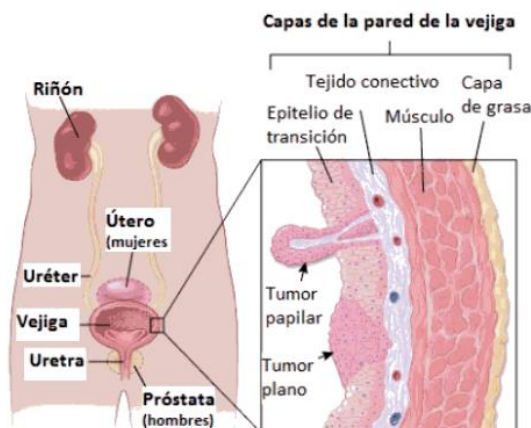


Figura 2. Anatomía del sistema urinario, capas de la pared de la vejiga y tipos de tumores. Fuente original (American Cancer Society, 2020).

Otros tipos de cáncer de vejiga son (American Cancer Society, 2020; Instituto Nacional del Cáncer, 2020):

- El carcinoma de células escamosas: el cual se origina en células delgadas y planas que revisten la vejiga y se originan como respuesta a irritación e inflamación. Suele ser invasivo y presenta una alta incidencia en condiciones de inflamación crónica, por ejemplo, en la infestación por el parásito *Schistosoma haematobium*.
- Adenocarcinoma: se forma en células productoras y secretoras de moco y otros líquidos. Suele ser invasivo.
- Carcinoma de células pequeñas: tiene lugar en células neuroendocrinas, presentan un rápido crecimiento y es tratado con quimioterapia.
- Sarcoma: ocurre de manera aislada y tiene lugar en células del músculo de la vejiga.

1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE VEJIGA.

Existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo del cáncer de vejiga. El factor de riesgo principal es el tabaco, que multiplica por 3 el riesgo de cáncer de vejiga. Esto es debido a que los productos carcinogénicos, tras ser absorbidos, se eliminan con la orina afectando a las células de la pared de las vías urinarias. Se le atribuyen el 50% de los casos diagnosticados (American Cancer Society, 2020; Sociedad Española de Oncología Médica, 2019).

Otros factores de riesgo evitables son:

- La exposición a ciertas sustancias químicas, como aminas aromáticas utilizadas en la industria como colorante, en la fabricación de gomas, cuero, textil, metales, tintes...

- Medicamentos o suplementos, como el antidiabético pioglitazona (Fundación Femeba, 2016).
- Suplementos alimenticios que contienen ácidos aristolóquicos para tratar la artritis, gota e inflamación (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).
- Arsénico, presente en el agua potable, pesticidas o ciertos medicamentos como el trióxido de arsénico eficaz en el tratamiento de leucemia promielocítica aguda (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).
- La ingesta insuficiente de líquidos que provoca la retención de sustancias químicas en la vejiga como consecuencia de una menor frecuencia de vaciado (American Cancer Society, 2020).

Además de estos factores de riesgo evitables, existen otros factores no evitables que aumentan la probabilidad de padecer cáncer de vejiga como son:

- Factores fisiológicos como la raza, la edad y el sexo. Por ejemplo, se ha visto que el cáncer de vejiga es más común en varones caucásicos mayores de 50-70 años.
- Problemas o patologías en las vías urinarias como, por ejemplo, infecciones urinarias, cálculos renales y de vejiga, catéteres de vejiga a largo plazo, se asocian al carcinoma de células escamosas de la vejiga.
- Esquistosomiasis vesical producida por *Schistosoma haematobium*, parásito que causa daño a nivel de la vejiga.
- Defectos congénitos de la vejiga (1%), como la permanencia de la conexión entre el ombligo y la vejiga (uraco) después del nacimiento que puede originar adenocarcinoma. También se puede originar extrofia, es decir, cierre incompleto y fusión de la vejiga y la pared abdominal de la misma que deja expuesto fuera del cuerpo el revestimiento interno de la vejiga.
- Antecedente familiar y genético, como la mutación en el gen *RB*, la enfermedad de Cowden causada por la mutación que inactiva el gen *PTEN*, etc. El gen *PTEN* es un gen supresor de tumores que frena el crecimiento descontrolado de las células (MedlinePlus, 2020).
- Tratamientos con radiación en la zona de la pelvis o medicamentos quimio-terápicos, como ciclofosfamida, aumentan el riesgo de padecer cáncer al provocar irritación de la vejiga (American Cancer Society, 2020).

1.4. DETECCIÓN PRECOZ Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE VEJIGA.

Generalmente, el cáncer de vejiga se descubre cuando una persona presenta una serie de signos o síntomas y acude al médico, o por una prueba de laboratorio por otra razón (American Cancer Society, 2020). Son signos o síntomas característicos la hematuria, incontinencia urinaria, dolor o ardor al orinar y/o aumento de la frecuencia y en poca cantidad (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Estos signos o síntomas se suelen reflejar en etapas tempranas del cáncer de vejiga. En etapas más avanzadas del cáncer de vejiga, aparecen síntomas como ausencia de impulso en la micción, dolor en un lado inferior de la espalda, fatiga, inapetencia y pérdida de peso, hinchazón en los pies o dolor óseo (American Cancer Society, 2020). Estos son síntomas característicos, pero no son exclusivos de padecer cáncer de vejiga, por lo que en base a ellos se deben realizar estudios diagnósticos y pruebas para confirmar y determinar el estadio en el que se encuentra el cáncer de vejiga (American Cancer Society, 2020; Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Estos estudios se basan en:

- Análisis general de sangre: permite valorar la función renal a partir de la creatinina y la anemia provocada por la hematuria.
- Análisis citológico de orina: el objetivo es detectar la presencia de células tumorales mediante microscopía.
- Ecografía: permite observar el estado de los riñones, uréteres y vejiga y determinar la diseminación o estadio del cáncer.
- Tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RNM): proporcionan una imagen tridimensional detallada de la vejiga a partir de rayos X en el caso del TAC y de ondas de radio e imanes potentes en el caso de RNM. Informan sobre el tamaño, forma, posición y estadio del tumor y diseminación a través de la observación de ganglios linfáticos agrandados (American Cancer Society, 2020; Cancer.Net, 2019).

Con independencia de los estudios anteriores plenamente válidos, la cistoscopia destaca en el diagnóstico del cáncer de vejiga. En este procedimiento ambulatorio se introduce un tubo flexible por la uretra hasta la vejiga y se llena la vejiga con una solución estéril que la infla y mejora la visión del interior (American Cancer Society, 2019; Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Este tubo está equipado con una pequeña cámara que permite la observación del interior de la vejiga tal y como se muestra en la [Figura 3](#). La duración de la cistoscopia es de 10-20 minutos, se debe acudir en ayunas y con la vejiga vacía. El paciente es sometido previamente con anestesia general o local. Si en la cistoscopia se detecta anomalías en el tejido, se procede a realizar una biopsia o resección transuretral de tumor de vejiga (TURBT), que consiste en extirpar

el tumor y tomar una muestra del músculo de la vejiga cerca del tumor. Se observa a microscopio y permite el diagnóstico del cáncer de vejiga (American Cancer Society, 2020).

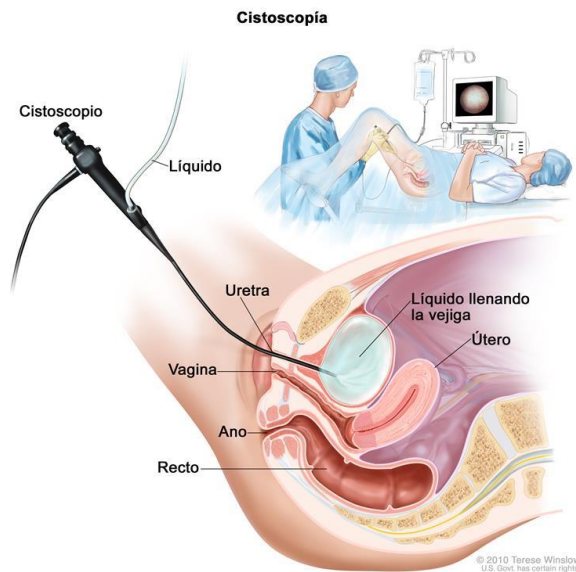


Figura 3. Imagen del procedimiento de una cistoscopia. Fuente original (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

1.5. ESTADIOS DEL CÁNCER DE VEJIGA.

El estadio de la enfermedad se determina tras los resultados obtenidos del examen físico, biopsias, estudios de imagen y resultados de cirugía (American Cancer Society, 2020). De forma general, el cáncer de vejiga se clasifica en estadios según su tamaño y su propagación a ganglios y otros órganos (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). La técnica de clasificación más empleada es el sistema TNM, el cuál clasifica el estadio teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- T: indica la extensión del tumor por la pared de la vejiga o tejidos adyacentes.
- N: indica la propagación a los ganglios, células del sistema inmune, o nódulos linfáticos adyacentes.
- M: indica metástasis, es decir, propagación a lugares distantes.

De forma sencilla, se distinguen 5 estadios (Figura 4) descritos brevemente a continuación (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Los distintos estadios se clasifican del 0 al IV, en orden creciente según su invasión, siendo el estadio 0 el estadio más temprano y correspondiente al tumor de vejiga no invasivo. En el estadio 0, el cáncer solamente ha afectado a la capa interna del revestimiento de la vejiga (carcinoma papilar o carcinoma plano). Una vez que el tumor alcanza el estadio I ya se considera invasivo, aunque en este caso solo invade la capa superficial (lámina propia o tejido conjuntivo) sin llegar al músculo. Cuando el tumor alcanza al músculo, se considera estadio II y llegados a este punto, la probabilidad de metástasis se ve aumentada. En el estadio III, el tumor invade el tejido encargado de rodear la vejiga pudiendo

entrar en metástasis hacia los órganos más cercanos, como son la próstata, útero o vagina. Por último, el estadio IV se considera el más avanzado, ya que afecta a la pared pélvica y abdominal, y puede haber invadido a órganos más distantes del cuerpo (metástasis), siendo los más frecuentes los pulmones y huesos.

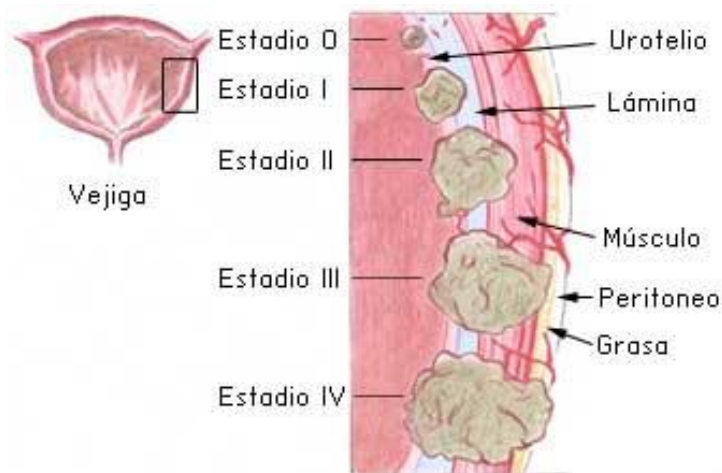


Figura 4. Representación de los estadios, del 0 al IV, en el cáncer de vejiga. Imagen adaptada de SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019).

La fase o estadio en el que se encuentre el cáncer de vejiga supone un dato fundamental tanto para la elección del tratamiento como para el pronóstico sobre la supervivencia. Como se puede observar en la [tabla 1](#), la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga disminuye a medida que aumenta la invasión del tumor (American Cancer Society, 2020). Aproximadamente el 75% de los casos son diagnosticados en estadios tempranos (0 y I), con un pronóstico favorable. Sin embargo, el cáncer suele reaparecer tras el tratamiento entre el 50 – 80% de estos pacientes, evolucionando a estadios más avanzados en un 10 – 25% de los casos (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019).

Tabla 1. Porcentaje de supervivencia del cáncer de vejiga según el estadio. Los estadios del cáncer mostrados en la tabla son: in situ (estadio 0), localizado (estadio I y II), regional (estadio III) y distante (estadio IV). Tabla adaptada de (American Cancer Society, 2019).

ESTADIO	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
Solo <i>in situ</i>	95%
Localizado	69%
Regional	35%
Distante	5%
Todas las etapas combinadas	77%

2. OBJETIVO DE LA REVISIÓN.

El cáncer de vejiga se considera una enfermedad grave a nivel mundial, siendo responsable de casi 200 mil muertes anuales. A pesar de que la terapia contra el cáncer de vejiga ha avanzado notablemente en los últimos años, no se consigue erradicar la enfermedad cuando se encuentra en estadios avanzados. Es por ello, que es necesario la investigación de nuevos tratamientos más eficaces. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre aquellos fármacos que se encuentran en ensayo clínico en fase III, en los últimos 5 años, para el tratamiento del cáncer de vejiga. Para cumplir con dicho objetivo, se establecieron los siguientes objetivos secundarios:

- Realizar una revisión de los tratamientos actuales para el cáncer de vejiga, centrándose especialmente en los tratamientos farmacológicos. Sin este conocimiento previo, no sería posible realizar un estudio de los tratamientos farmacológicos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos.
- Realizar una revisión de los tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos avanzados, principalmente en fase III, en los últimos 5 años. Se incluyeron tanto a fármacos/terapias nuevas desde el punto de vista del cáncer de vejiga como a fármacos ya aprobados pero cuya seguridad y eficacia en combinación con otros fármacos han sido o están siendo evaluadas en ensayos clínicos en los últimos 5 años.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

Esta revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda y recopilación de información a través de distintas fuentes científicas oficiales dedicadas a la investigación contra el cáncer.

Se han utilizado páginas webs oficiales, como la Sociedad Americana del Cáncer, *World Health Organization*, el Instituto Nacional del Cáncer, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española contra el Cáncer o la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica.

También se ha recopilado información proveniente del libro *Farmacología humana* de Flórez y de revistas científicas como *La Gaceta Mexicana de Oncología*, así como de artículos de revisión sobre el cáncer de vejiga buscados a través de la base de datos científica *Pubmed*.

La información proveniente de los fármacos que se encuentran en estudio se ha obtenido de la base de datos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América, *Clinicaltrials.gov*. Los filtros utilizados fueron “*bladder cancer*”, “*Phase III*”, “*start of study from 01/01/2015*”, obteniendo 63 ensayos clínicos. De los 63 ensayos clínicos, se hizo una selección de los ensayos donde se estudian fármacos nuevos o fármacos autorizados con indicaciones

diferentes en el cáncer de vejiga. La información de los fármacos se extrajo de artículos científicos buscados en la base de datos *Pubmed*. La información de los resultados de los ensayos clínicos se extrajo de la propia *Clinicaltrials.gov*, en el caso de que estuviesen disponibles, o de las publicaciones originadas a partir de dichos ensayos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Las opciones de tratamiento del cáncer de vejiga dependen, principalmente, del estadio en el que éste se encuentre (American Cancer Society, 2020; Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). En los estadios iniciales (0-II) el tratamiento de primera línea se basa en el uso de terapias no farmacológicas, como la cirugía o la radioterapia, aunque también puede complementarse con tratamiento farmacológico en determinados casos. Mientras que en los estadios más avanzados (III y IV), la terapia que reciben los pacientes es una combinación tanto de tratamientos no farmacológicos como farmacológicos, dependiendo del estado de salud del paciente y las características del cáncer. De forma sencilla, la terapia utilizada en el cáncer de vejiga se puede clasificar en:

- **Tratamiento no farmacológico**
 - Cirugía
 - Radioterapia
- **Tratamiento farmacológico**
 - Quimioterapia
 - Inmunoterapia
 - Terapia dirigida

4.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

En el cáncer de vejiga, el tratamiento no farmacológico consiste en la cirugía y la radioterapia. Ambos tipos de terapia son de utilidad cuando el tumor se encuentra localizado en la vejiga. A continuación, se describen brevemente ambas terapias:

- **Cirugía:** ya sea sola o combinada con otras terapias, es parte del tratamiento para la mayoría de los cánceres de vejiga (American Cancer Society, 2020, n.d.). Según la extensión del tumor, se procede a un tipo de cirugía u otro.

La resección transuretral de tumor de vejiga (TURBT) se utiliza a menudo en pacientes con cáncer de vejiga en etapa temprana o superficial. Cuando hay cáncer invasivo en la vejiga se realiza una cistectomía parcial, si el tumor es de pequeño tamaño o invade a la capa muscular pero de manera localizada; o cistectomía radical, si el tumor es de mayor tamaño o se encuentra diseminado (American Cancer Society, 2020).

En algunos casos, como parte del tratamiento de la cirugía, puede ser útil recurrir a la quimioterapia sistémica (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Si la quimioterapia se administra antes de la cirugía es con la finalidad de reducir el tamaño del tumor para

mayor facilidad a la hora de extirparlo, esto se conoce como terapia neoadyuvante (American Cancer Society, 2020). Si la quimioterapia se administra tras la cirugía, el objetivo será destruir cualquier célula cancerosa que haya podido quedar y así disminuir el riesgo de recidiva.

- **Radioterapia:** en concreto, en el cáncer de vejiga se utiliza la RT externa (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Ésta consiste en eliminar o impedir el crecimiento de las células cancerosas mediante la emisión de rayos X desde el exterior al interior del cuerpo. La radioterapia se puede utilizar como tratamiento principal en pacientes con cáncer de vejiga en etapas tempranas que no puedan someterse a cirugía o quimioterapia o como complemento a la cirugía y quimioterapia en etapas tempranas y avanzadas, respectivamente (American Cancer Society, 2020).

4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

La terapia farmacológica consiste en la utilización de fármacos para la eliminación de células tumorales. En el cáncer de vejiga, el tratamiento farmacológico se utiliza como terapia de primera línea en pacientes, generalmente, con estadio IV (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Las opciones de tratamiento son:

- **Quimioterapia (QT):** consiste en el uso de medicamentos para destruir o impedir la multiplicación de células cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Pueden darse dos tipos de quimioterapia en el cáncer de vejiga:
 - **QT sistémica:** consiste en administrar el medicamento quimioterápico por vía oral o mediante inyección intravenosa o inyección muscular. El fármaco quimioterápico a nivel sistémico circula por todo el cuerpo afectando a las células cancerosas que se encuentre en cualquier parte del mismo (American Cancer Society, 2020). Este tipo de quimioterapia se utiliza cuando el cáncer de vejiga se ha propagado a partes distantes del cuerpo, es decir, en etapas invasivas o avanzadas. También se utiliza, como se ha comentado anteriormente, como terapia neoadyuvante o adyuvante a la cirugía en etapas más tempranas.
 - **QT intravesical:** consiste en administrar el medicamento directamente en la vejiga a través de un catéter uretral (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). La QT intravesical, a diferencia del resto de tratamientos farmacológicos, se realiza en las etapas 0 y I, cuando el cáncer de vejiga es no invasivo o mínimamente invasivo (American Cancer Society, 2020).

Los medicamentos quimioterápicos pueden administrarse solos o en combinación y, a su vez, pueden combinarse con la RT como se muestra en la [Figura 5](#) (American Cancer Society, 2020). Esto depende de la salud general del paciente para soportar los efectos

secundarios de la administración de dos terapias y/o medicamentos quimioterápicos, entre otros factores.

A continuación, se comentan los fármacos quimioterápicos aprobados en el cáncer de vejiga junto al mecanismo general de acción:

- Derivados de platino: cisplatino y carboplatino. Son fármacos con capacidad de intercalarse entre las bases de ADN, interfiriendo en todas las fases del ciclo celular e impidiendo la reproducción de las células al dañar su ADN (American Cancer Society, 2020).
- Antimetabolitos: 5-FU, metotrexato y gemcitabina. Se encargan de sustituir elementos o metabolitos fundamentales para la formación del ADN y ARN impidiendo la reproducción de las células.
- Antibióticos citotóxicos: doxorubicina y mitomicina. Son antibióticos con acción antitumoral. Presentan varios mecanismos de acción citotóxicos que incluyen la inhibición de enzimas involucradas en la replicación de ADN, la intercalación en el ADN y la formación de radicales libres (Vademecum, 2014).
- Inhibidores mitóticos: son agentes citotóxicos. Estos fármacos se unen a la tubulina e interfieren en el huso mitótico provocando la parada del ciclo celular en metafase (Flórez, 2014). La acción sobre los microtúbulos varía dependiendo del compuesto al que se haga referencia. Los compuestos derivados del alcaloide de la Vinca, vinflunina y vinblastina, se unen a la tubulina e impiden la formación de los microtúbulos. Los compuestos derivados de taxanos como docetaxel y paclitaxel, al contrario que los anteriores, promueven la formación de los microtúbulos provocando estructuras anómalas o excesivamente estables no aptas para participar en la mitosis (Flórez, 2014; Benedí et Gómez del Río, 2006).

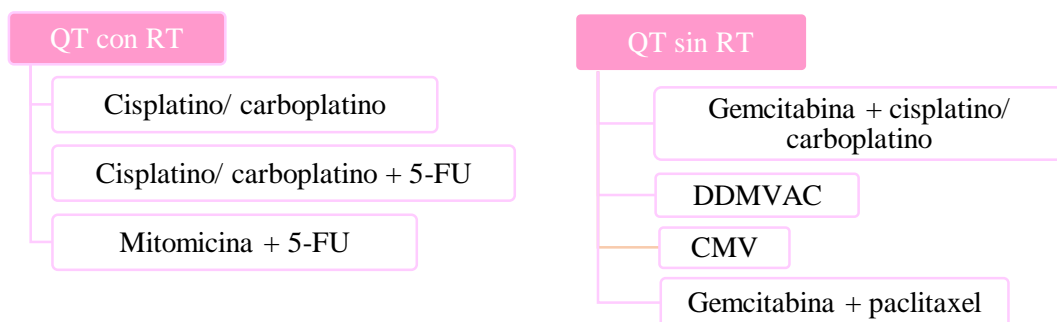


Figura 5. Esquema de los fármacos quimioterápicos utilizados en el cáncer de vejiga en combinación o no con radioterapia, adaptado de (American Cancer Society, 2020).

Con estas combinaciones de fármacos y/o terapias lo que se pretende es potenciar el efecto citotóxico contra las células cancerosas, al actuar mediante varios mecanismos diferentes. Por

ejemplo, la combinación de metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino en dosis densas, es decir, en ciclos cortos (DDMVAC) o la combinación de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV). No obstante, en muchas ocasiones la quimioterapia no llega a ser la mejor opción. Esto es debido a que los efectos adversos que presenta, ya sea en combinación o no, se consideran muy invasivos y no todos los pacientes pueden soportarlos (American Cancer Society, 2020). Los efectos adversos más frecuentes suelen ser:

- | | |
|-----------------------|---|
| ✚ Náuseas y vómitos | ✚ Estreñimiento |
| ✚ Pérdida del apetito | ✚ Aumento de la probabilidad de infección |
| ✚ Caída del cabello | ✚ Probabilidad de hemorragias |
| ✚ Úlceras en la boca | ✚ Fatiga |
| ✚ Diarrea | |

Es por ello que la terapia farmacológica contra el cáncer de vejiga, y en el cáncer en general, se encuentra cada vez más enfocada al estudio de fármacos inmunoterápicos y de terapia dirigida.

- **Inmunoterapia:** se basa en la utilización de fármacos que potencian la capacidad del sistema inmune para reconocer y destruir a las células cancerosas. La inmunoterapia puede ser local o sistémica (Cancer.Net, 2019; Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

Uno de los primeros inmunoestimulantes utilizados en el cáncer de vejiga fue la vacuna atenuada de *Mycobacterium bovis*, preparada a partir de un cultivo de *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). La vacuna BCG se administra como tratamiento del cáncer en estadio *in situ* o como coadyuvante para evitar recidivas tras la cirugía de un cáncer de vejiga papilar. Se administra de forma intravesical y produce un aumento de la respuesta inmunitaria a nivel local que ayuda a la eliminación de las células cancerosas (Cancer.Net, 2019). Aunque es una vacuna autorizada para el cáncer de vejiga, actualmente existen varios ensayos clínicos para estudiar su seguridad y eficacia al combinarla con otros fármacos anticancerosos. Es por ello que se profundizará con más detalle en esta vacuna (Ver sección 4.3.3.2.).

Por otra parte, en los últimos años, el tratamiento del cáncer ha sufrido una revolución con los nuevos fármacos que actúan a nivel de los “puntos de control inmunitarios”. Las células cancerosas desarrollan una serie de mecanismos de defensa contra el sistema inmunitario, como es la inactivación de los linfocitos T citotóxicos a través de PD-1, uno de los “puntos de control inmunitarios” más importantes. En los últimos años, se han autorizado una serie de anticuerpos monoclonales que actúan a nivel de estos “puntos de control inmunitarios”, reactivando el sistema inmune contra el cáncer. Actualmente están indicados en España para el tratamiento de segunda línea del cáncer de vejiga avanzado (estadio IV), tras el fracaso de una primera terapia basada en platinos: pembrolizumab y

nivolumab (ambos anti-PD-1) y atezolizumab (anti-PD-L1). Atezolizumab también está autorizado como terapia de primera línea para pacientes que no pueden recibir QT con cisplatino debido a problemas de salud como insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. En EEUU, la FDA también ha autorizado para este cáncer el uso de los anti-PD-L1 avelumab y durvalumab (American Cancer Society, 2020; Instituto Nacional del Cáncer, 2017). Debido a que estos fármacos han sido recientemente autorizados, todavía siguen en estudio y existen numerosos ensayos clínicos en marcha actualmente para continuar con su evaluación clínica, tanto como monoterapia como en combinación con otros anticancerosos. Por ello, en el apartado 4.3.3.3. se profundizará en estos fármacos.

- **Terapia dirigida:** es un tratamiento que actúa de manera selectiva sobre proteínas específicas que contribuyen al crecimiento y supervivencia del cáncer de vejiga (Cancer.Net, 2019). En España no existen todavía fármacos de este grupo para el tratamiento del cáncer de vejiga, pero en EEUU se han autorizado dos, erdafitinib y enfortumab. Se ha observado que en algunos casos de cáncer de vejiga (aproximadamente un 20%), las células presentan mutaciones en los genes del FGFR que aumentan la producción de proteínas FGFR y, como consecuencia fomentan el crecimiento de las células cancerosas (American Cancer Society, 2020). Erdafitinib es un inhibidor de FGFR que se administra por vía oral en el cáncer de vejiga que presente mutaciones en dicho gen. Al bloquear a este receptor, se bloquea el crecimiento tumoral y la angiogénesis necesaria para nutrir al tumor, causando la muerte celular. Enfortumab es un nuevo fármaco introducido por la FDA (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Enfortumab es un tipo de conjugado anticuerpo-fármaco, es decir, un anticuerpo monoclonal unido vía química a un fármaco, en concreto, a un inhibidor de microtúbulos denominado monometil-auristatina E (MMAE). Enfortumab se une a la nectina-4 que es una proteína situada en la superficie de la mayoría de las células en el cáncer de vejiga. Una vez unido el anticuerpo a la proteína, las células absorben el conjugado y éste las destruye al impedir la división celular. En la [figura 6](#) se describe el mecanismo por el cuál enfortumab se ha aprobado para la terapia contra el cáncer de vejiga.

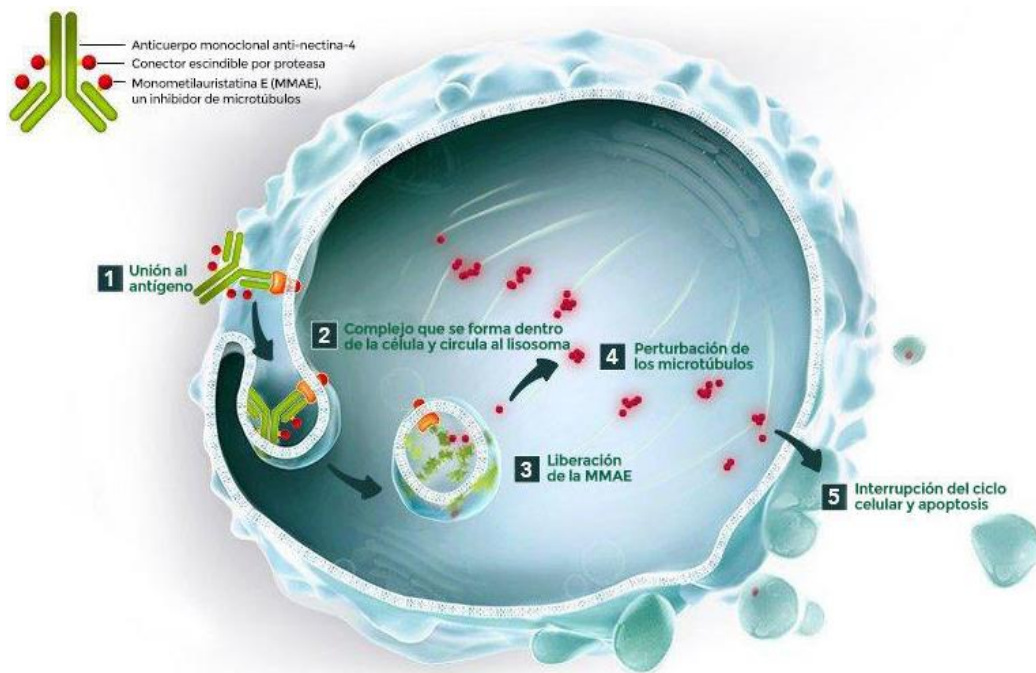


Figura 6. Mecanismo de acción de enfortumab en presencia de una célula tumoral en el cáncer de vejiga recidivante. Imagen obtenida de (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

4.3. FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.

Como se comentó anteriormente, el pronóstico de cáncer de vejiga es favorable cuando es diagnosticado en estadios tempranos, siendo el tratamiento no farmacológico la principal estrategia terapéutica. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes es diagnosticado en estadios avanzados del cáncer. En estos estadios, el tratamiento farmacológico pasa a ser de primera línea, especialmente en aquellos con metástasis. Pero a pesar de las diferentes posibilidades terapéuticas que existen en la actualidad, la supervivencia en estos pacientes es bastante baja, siendo inferior al 5% en aquellos pacientes con estadio IV (Siegel, 2020). Por ello, resulta de gran importancia la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos que mejoren la supervivencia en los pacientes con cáncer de vejiga.

El principal objetivo de este trabajo bibliográfico es la revisión de aquellos fármacos que se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de vejiga. Debido al límite de extensión y a la numerosa información que existe, este trabajo se ha centrado, fundamentalmente, en aquellos fármacos que se encuentran en fase III y IV en los últimos 5 años. En este apartado se recoge información sobre aquellos fármacos que se consideran novedosos desde el punto de vista de la terapia contra el cáncer de vejiga. También se incluyen fármacos que ya han sido autorizados para la terapia del cáncer de vejiga pero que siguen en estudio formando parte de algún ensayo clínico. Esto es debido a que muchos de los fármacos anticancerosos se aprueban en fases tempranas de estudios clínicos como consecuencia de la complejidad del cáncer y de la

falta de recursos que aumenten la supervivencia de los pacientes. Esto hace que siga siendo necesario continuar estudiando estos fármacos, especialmente su combinación con otros fármacos anticancerosos.

Algunos de los parámetros que se utilizan para la evaluación de la eficacia de los fármacos anticancerosos en ensayos clínicos son (Roche Pacientes, 2020):

- **Supervivencia global:** porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo, normalmente reportado a 5 años, desde que comenzó el tratamiento.
- **Supervivencia libre de progresión:** proporción de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido, sobrevive sin signos de que la enfermedad haya progresado a una zona distinta del lugar donde se originó el tumor, es decir, sin aparición de nuevas metástasis.
- **Tasa de respuesta:** evaluación de la respuesta al tratamiento por parte del paciente. Ésta puede ser parcial (el tamaño del tumor se reduce al menos un 30%) o completa (el tumor desaparece o no es detectable).

4.3.1. QUIMIOTERÁPIA.

La quimioterapia, tal y como se ha comentado anteriormente, está basada en diversos mecanismos farmacológicos con una misma finalidad, impedir el desarrollo del ciclo celular en aquellas células que se reproducen rápidamente, entre ellas, las células cancerosas.

Este tipo de terapia farmacológica ha sido la base de la terapia anticancerosa hasta la introducción de la terapia dirigida y de la inmunoterapia, ambas con un alto grado de beneficios al paciente en comparación con la quimioterapia. No obstante, a pesar de las limitaciones, la quimioterapia se sigue investigando debido a que, en ocasiones, puede presentarse como única opción en aquellos pacientes con cáncer muy avanzado o que no cumplen los requisitos necesarios para la administración de la inmunoterapia o de la terapia dirigida.

4.3.1.1. ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES.

Apaziquona: es un profármaco bioreductivo indolequinona y análogo de mitomicina C con posibles actividades antineoplásicas y de radiosensibilización (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Apaziquona se convierte en metabolito activo en las células con hipoxia mediante reductasas intracelulares presentes en mayor cantidad en células tumorales hipóxicas. Dichos metabolitos activos alquilan el ADN, dando lugar a la muerte celular apoptótica. Apaziquona muestra actividad en tumores sólidos hipóxicos con una mayor expresión de citocromo P450 reductasa y en células malignas bien oxigenadas con sobreexpresión de la enzima bioreductasa NQO1. Apaziquona también actúa sensibilizando selectivamente a las células tumorales hipóxicas a la radiotoxicidad.

Actualmente apaziquona se encuentra en dos ensayos clínicos de fase III (NCT02563561) (NCT03224182) que aún no han iniciado el proceso de reclutamiento de pacientes. El objetivo de ambos estudios es evaluar la capacidad de apaziquona para disminuir las recidivas en pacientes cuyos tumores de vejiga han sido totalmente extirpados mediante cirugía, pero con elevado riesgo de recidivas.

Mitomicina C: es un antibiótico antitumoral que actúa como agente alquilante (Bot plus, 2017). Mitomicina es un profármaco por lo que el responsable de dicha actividad es su metabolito activo, el cual actúa como alquilante del ADN, inhibiendo la transcripción y la replicación y, por tanto, induciendo la muerte celular. La actividad de mitomicina sobre el ciclo celular es inespecífica, no obstante, se conoce que los máximos efectos citotóxicos se producen en las células a finales de la fase G1 y durante la fase S del ciclo. La biotransformación al metabolito activo tiene lugar ante la presencia de agentes reductores, enzimas microsomales o pH ácido. Estas condiciones para su biotransformación son más favorables en los tejidos cancerosos, por lo que éstos serán los más afectados. Por ejemplo, las células cancerosas suelen tener un metabolismo aumentado, produciendo elevados niveles de ácido láctico que es excretado al medio extracelular, acidificándolo (Vademecum, 2014). No obstante, tejidos sanos también son afectados y explican la toxicidad de este compuesto como, por ejemplo, a nivel pulmonar, hepático y renal.

Mitomicina C es un fármaco autorizado en la terapia del cáncer de vejiga. Suele administrarse por vía intravenosa o intravesical a través de un catéter para la prevención de recidivas tras la resección transuretral del cáncer de vejiga o como tratamiento en aquellos casos en los que no pueda someterse el paciente a cirugía. A pesar de ser un fármaco utilizado en clínica, todavía se sigue estudiando su seguridad y eficacia al combinarlo con otras terapias anticancerosas o valorando nuevas indicaciones. Por ejemplo, en el Hospital Universitario de Aarhus (Dinamarca) se está llevando a cabo un ensayo clínico (NCT03348969) para evaluar la eficacia de mitomicina como tratamiento neoadyuvante, es decir, su administración previa a la resección quirúrgica del tumor frente al uso habitual como adyuvante (tras la cirugía, para evitar recidivas).

También es destacable otro ensayo clínico de mitomicina (NCT03790384) que será detallado en la sección 4.3.3.2.

4.3.2. INMUNOTERAPIA.

En la inmunoterapia contra el cáncer de vejiga destacan los llamados inmunomoduladores. Estos son sustancias que estimulan o deprimen el sistema inmunitario pudiendo servir de ayuda al organismo para combatir el cáncer, infecciones u otras enfermedades (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Existen dos tipos de inmunomoduladores, los específicos (anticuerpos monoclonales, citosinas y vacunas) que afectan a partes específicas del sistema inmunitario; y los inespecíficos (BCG y levamisol) que afectan a todo el sistema inmunitario.

A continuación, se estudian varios grupos de fármacos agrupados según su mecanismo de acción principal.

4.3.2.1. INHIBIDORES DE “PUNTOS DE CONTROL” DEL SISTEMA INMUNE.

En este tipo de terapia se bloquea la acción de ciertas proteínas, llamadas “puntos de control”. Estos “puntos de control” están formados por diferentes proteínas que se encuentran en diferentes células del sistema inmune y cuya finalidad es regular la actividad inmunitaria, activando o inactivando, según las circunstancias. De esta forma, actúan como un control para evitar que el sistema inmune ataque a las células normales del propio organismo.

En los últimos años, el avance del conocimiento del cáncer ha hecho que se descubra que uno de los mecanismos de evasión del sistema inmune del cáncer sean estos “puntos de control” (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Una de las proteínas que regula estos “puntos de control” es la proteína PD-1, la cual se encuentra presente en los linfocitos T. Cuando una célula presenta el ligando natural para PD-1 (PD-L1), se produce la unión PD-L1/PD-1. Esta unión impide que la célula que presenta PD-L1 sea atacada por los linfocitos T. El problema que presenta este tipo de unión con respecto al cáncer es que algunas células cancerosas presentan en su superficie el ligando PD-L1, por lo que en estas células la respuesta inmune es menor al evadir el ataque de los linfocitos T, como se puede observar en la [figura 7](#) (American Cancer Society, 2020).

En base a ello, se han desarrollado fármacos inmunoterápicos cuya función es impedir la unión ligando-receptor, ya sea actuando como anti PD-1 o anti PD-L1. Con esto se pretende que los linfocitos T puedan ejercer su acción contra las células cancerosas y, por tanto, aumentar la capacidad de la respuesta inmune.

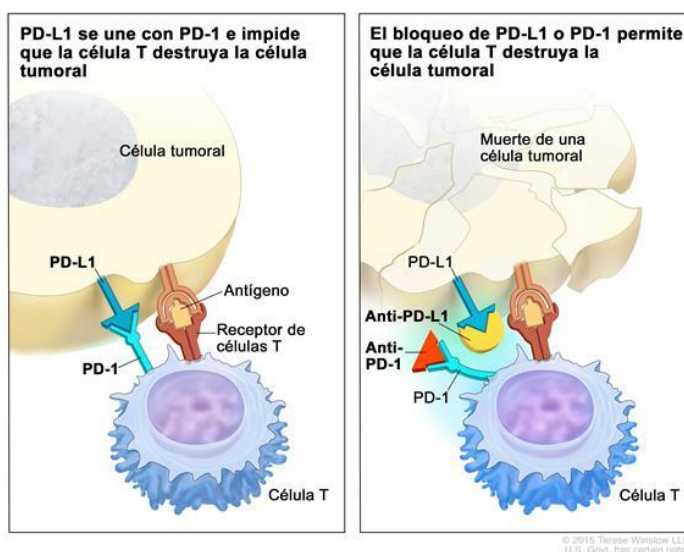


Figura 7. Esquema de la unión del ligando PD-L1 de células tumorales y del receptor PD-1 de células T en ausencia de fármacos inmunoterápicos (imagen izquierda) y bloqueo de dicha unión en presencia de fármacos inmunoterápicos (imagen derecha) (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

Dentro de este grupo, como se comentó anteriormente, se encuentran autorizados en España los anticuerpos atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab. Los tres continúan siendo estudiados en

ensayos clínicos, evaluando su seguridad y eficacia en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer de vejiga.

Atezolizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, farmacológicamente modificado mediante ingeniería genética (AEMPS, 2020a). Atezolizumab se une directamente al PD-L1 de la célula cancerosa y bloquea su unión a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y en las células presentadoras de antígenos (APC) (Vademecum, 2016a). De esta forma se permite la activación de los linfocitos T, aumentando su acción citotóxica y la producción de citoquinas con acción anti-tumoral.

Aunque ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico, actualmente se encuentra en estudio en 4 ensayos clínicos de fase III, para evaluar su seguridad y eficacia en combinación con otros fármacos (NCT03799835, NCT03775265 y NCT02807636) u optimizar el tiempo de tratamiento (NCT04157985).

En un estudio finalizado en el 2018 y llevado a cabo por Hoffman-La Roche (NCT02302807) se comparó la eficacia de atezolizumab frente a tratamientos estándares con antimitóticos (docetaxel o paclitaxel o vinflunina) en pacientes con cáncer avanzado de vejiga que ya no respondían a la terapia con platino. En aquellos pacientes cuyas biopsias mostraban una expresión superior al 5% en PDL-1 en las células inmunes infiltradas en los tumores, los resultados obtenidos mostraron que no había diferencias significativas entre los tratamientos (Powles et al., 2017). Los datos de supervivencia global fueron similares, siendo la mediana para el grupo tratado con atezolizumab de 11,1 meses frente a 10,6 meses con los otros fármacos. Sin embargo, el tratamiento con atezolizumab fue mejor tolerado que los otros, presentando un menor número de reacciones adversas y mayor continuidad del tratamiento. Por ejemplo, solamente el 20% de los pacientes que recibieron atezolizumab presentaron reacciones adversas graves, algunas de las cuáles se muestran en la [tabla 2](#), frente al 43% en el caso de los pacientes que fueron tratados con los quimioterápicos (Powles et al., 2017).

Tabla 2. Reacciones adversas graves más frecuentes detectadas durante el ensayo clínico NCT02302807 (Powles et al., 2017).

TRATAMIENTO	Neutropenia febril	Estreñimiento	Sepsis	Ileus
Atezolizumab	0.22%	0.44%	1.74%	0.22%
Quimioterápicos	4.97%	4.51%	3.39%	1.35%

Nivolumab: es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 con actividad anti PD-1 en los linfocitos T (AEMPS, 2020b). Como ya se ha comentado, el receptor PD-1 es un regulador negativo de los linfocitos T, por lo que la unión y bloqueo de PD-1 con nivolumab elimina la

capacidad inhibitoria de PD-1 sobre la proliferación de los linfocitos T y potencia la respuesta antitumoral de los mismos.

A pesar de haber sido aprobado como segunda línea en el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado, actualmente se encuentra en 4 ensayos clínicos de fase III, (NCT04209114, NCT04149574, NCT03661320 y NCT04157985), los cuales se encuentran en reclutamiento.

La finalidad común de dichos ensayos se basa en evaluar si la tasa de respuesta y la supervivencia de los pacientes que reciben nivolumab en combinación con otros fármacos antitumorales, se muestra favorable con respecto a la monoterapia de estos en la progresión del cáncer de vejiga invasivo muscular.

También se está evaluando cómo incide la duración del tratamiento, en general con los inhibidores de PD-1/PD-L1, en la supervivencia sin progresión de estos pacientes (NCT04157985).

En este último ensayo clínico, los pacientes no sólo están siendo tratados con nivolumab, también se están administrando otros fármacos inhibidores de los puntos de control, entre ellos, pembrolizumab, fármaco que se comenta a continuación.

Pembrolizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad anti PD-1, y por tanto, potenciador de la respuesta inmune (AEMPS, 2020c). Al igual que nivolumab, pembrolizumab ha sido aprobado como tratamiento de segunda línea para el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado. No obstante, ante la necesidad de obtener más datos de eficacia y seguridad, pembrolizumab se encuentra activo en 6 ensayos clínicos de fase III (NCT03924895, NCT03711032, NCT03924856, NCT04241185, NCT03244384 y NCT04157985). En todos estos ensayos el objetivo principal se basa en evaluar la eficacia, la supervivencia y/o la tasa de respuesta de pembrolizumab en combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia.

También existe un estudio que trata de evaluar el efecto de la administración de pembrolizumab junto a la cistectomía y disección de ganglios linfáticos pélvicos en pacientes con cáncer de vejiga invasivo muscular (NCT03924895).

De todos los estudios anteriores, cabe destacar un ensayo clínico sobre pembrolizumab en combinación con BCG, NCT03711032, el cual se está realizando en pacientes con cáncer de vejiga no invasivo muscular (NMIBC). Esto es debido a que, recientemente, se ha observado que, tanto la alta recurrencia como la resistencia en el tratamiento de BCG podría estar relacionada con las alteraciones en la regulación de los “puntos de control” (Kamat et al., 2020). Por tanto, el bloqueo de estas alteraciones con los inhibidores PD-1/PD-L1 podría mejorar la respuesta de los pacientes tratados con BCG.

A pesar de no tener resultados sobre este estudio, existe un ensayo de fase I con una participación de 9 pacientes con NMIBC a los que se les administró dicha combinación durante 19 semanas y, de los cuáles, 6 no presentaron evidencia de cáncer de vejiga tras finalizar el tratamiento y de estos 6, 5 permanecieron sin recurrencia tras un período de 3 meses (Alanee, 2019). Aunque se necesitan más resultados, con estos datos se puede considerar la administración de pembrolizumab junto a BCG como prometedora en aquellos pacientes con cáncer de vejiga altamente recurrentes o resistentes a BCG.

A continuación, en el apartado 4.3.3.2. se comenta la implicación del tratamiento de BCG en el cáncer de vejiga y la importancia del estudio en combinación con otros fármacos antitumorales para el futuro de esta enfermedad.

PF-06801591 o sasanlimab: es un nuevo anticuerpo contra el receptor PD-1 desarrollado por Pfizer (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). PF-06801591 se une a PD-1 e impide la interacción de éste con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, de esta manera, PF-06801591 evita que PD-1 se active. Su mecanismo de acción es, por tanto, similar a los fármacos anteriores.

La seguridad de este nuevo fármaco fue evaluada en un ensayo de fase I con 40 pacientes con diferentes tipos de tumores (Johnson et al., 2019), en el cual se demostró un perfil de seguridad aceptable en estos pacientes. Las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) más frecuentes observadas fueron similares a otros anticuerpos de este tipo, como infecciones, cansancio y problemas digestivos.

Actualmente, este fármaco se encuentra en ensayo clínico de fase III (NCT04165317) en combinación con BCG para evaluar su actividad como preventivo de recidivas en pacientes tratados mediante cirugía de cáncer de vejiga papilar.

4.3.2.2. VACUNAS ANTITUMORALES.

En el campo de la inmunoterapia también se encuentran las llamadas vacunas antitumorales. En general, el fundamento o actuación de las vacunas antitumorales es similar al de cualquier vacuna, con la diferencia de que las vacunas antitumorales son administradas tras la aparición de la enfermedad, es decir, del cáncer (Chemocare, 2020a).

No obstante, a pesar del amplio conocimiento sobre vacunas, la inclusión de las vacunas antitumorales en el concepto de inmunoterapia resulta ser innovador y desconocido, por lo que se necesitan más estudios y avances en el desarrollo.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG): es una vacuna atenuada de *Mycobacterium bovis* similar a *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria causante de la tuberculosis (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Se preparan a partir de un cultivo de Bacillus Calmette-Guerin. Su importancia en la clínica radica en la prevención de la tuberculosis en personas de alto riesgo o que residen en zonas

endémicas, no obstante, su uso también se ha extendido al tratamiento del cáncer de vejiga. Su administración intravesical provoca una reacción inflamatoria local que atrae y activa leucocitos. Dicha estimulación del sistema inmune de forma local explicaría su actividad anticancerosa.

A pesar de que la vacuna BCG ha sido aprobada como tratamiento del cáncer de vejiga *in situ* tal y como se ha comentado anteriormente, actualmente se encuentra en estudio mediante 12 ensayos clínicos de fase III, con el objetivo de evaluar si la combinación de BCG con otros fármacos antitumorales consigue aumentar significativamente la supervivencia de los pacientes. Dos ejemplos son (NCT04165317 y NCT03528694).

Se considera de especial interés la combinación de BCG y mitomicina C. Ambos son fármacos ya aprobados, pero de manera individual, en la terapia contra el cáncer de vejiga. Actualmente, la combinación de ambos fármacos anticancerosos, se encuentra en estudio mediante un ensayo clínico de fase IV (NCT03790384). En dicho ensayo se pretende evaluar la tasa de recurrencia y la toxicidad general en pacientes con cáncer de vejiga T1 recurrentes. Existen publicaciones de estudios previos que apoyan el beneficio de dicha combinación:

- En el ensayo de fase III NCT01442519 se comparó el efecto preventivo de la combinación de BCG con mitomicina C frente a BCG solo de recidivas en pacientes con cáncer de vejiga T1 que habían sido sometidos a resección transuretral (Di Stasi et al., 2006). Los parámetros que se utilizaron para comparar el tratamiento de mitomicina C y BCG versus BCG fueron el intervalo libre de enfermedad (69 meses vs 21 meses), la tasa de recurrencia (41,9% vs 57,9%) y la progresión de la enfermedad (9,3% vs 21,9%). Por tanto, la combinación mostró disminuir el riesgo de recidivas en comparación a BCG como monoterapia. Los autores del ensayo piensan que el beneficio de la combinación podría deberse a que la inflamación inducida por BCG aumentaría la permeabilidad de la mucosa de la vejiga, facilitando la entrada de mitomicina C al tejido maligno y ejercer su efecto anticanceroso.
- En el estudio español denominado CUETO 93009 se comparó la eficacia de la combinación de mitomicina C y BCG frente a BCG en monoterapia como tratamiento profiláctico de recidivas en pacientes sometidos a TURBT (Solsona et al., 2014). Los pacientes incluidos en este estudio eran pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga T1 no invasivo que tras su resección transuretral, presentaban riesgo intermedio-elevado de sufrir recidivas. 211 pacientes recibieron como tratamiento profiláctico mitomicina C y BCG, mientras que 196 recibieron únicamente BCG. La mediana del periodo de seguimiento de los pacientes fue de 7 años. Los resultados fueron beneficiosos para el grupo que recibió la combinación de mitomicina C y BCG. Se observó que el porcentaje de recaída en pacientes con cáncer de vejiga era menor tras la administración de mitomicina C y BCG frente a BCG solo. El

porcentaje de pacientes que presentó recaída de la enfermedad fue del 20,6% en el grupo mitomicina C más BCG frente al 33,9% BCG monoterapia. A pesar de los buenos resultados de la combinación, ésta supuso un aumento de la toxicidad. Debido a ello, se concluyó que dicha combinación sólo se administraría a pacientes con NMIBC, es decir, T1 recurrentes.

A modo resumen, en la [figura 8](#) se detallan los resultados de ambos estudios, [\(8A\)](#) (Di Stasi et al., 2006) y [\(8B\)](#) (Solsona et al., 2014), donde se puede observar el beneficio de la terapia de BCG combinada con mitomicina C en comparación con la monoterapia de BCG.

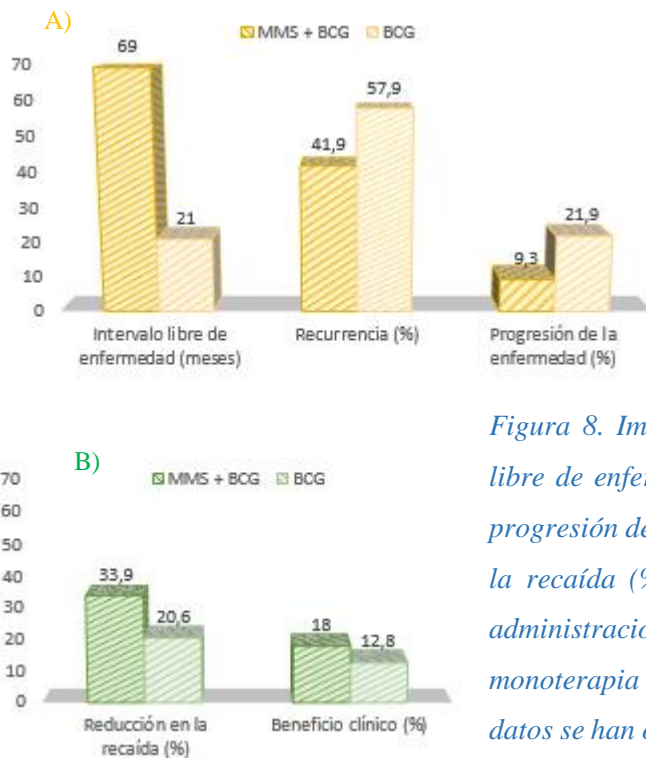


Figura 8. Imagen en la que se compara el intervalo libre de enfermedad (meses), la recurrencia (%) y la progresión de la enfermedad (%) (A) y la reducción en la recaída (%) y el beneficio clínico (%) (B) de la administración de BCG + MMS vs BCG en monoterapia en pacientes con cáncer de vejiga. Los datos se han obtenido de (Solsona et al., 2014; Di Stasi et al., 2006).

Instiladrin (rAd-IFN / Syn-3): es un vector de adenovirus recombinante no replicativo que contiene el gen *IFN alfa-2b* humano (Rayn et al., 2018). El IFN alfa 2b recombinante es un derivado del interferón alfa, una citosina inmunomoduladora (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Tras la administración intravesical, junto con el agente Syn-3 (poliamida que aumenta la transferencia), el gen IFN alfa-2b es incorporado en el ADN celular de las células epiteliales de la vejiga, resultando en la síntesis y expresión de grandes cantidades de IFN alfa 2b, provocando una respuesta inmunitaria local contra el cáncer (Rayn et al., 2018).

Instiladrin se encuentra activo en 1 ensayo clínico de fase III (NCT02773849), en el que se pretende evaluar, usando una dosis alta, la tasa de respuesta y el tiempo de recurrencia en pacientes con carcinoma urotelial *in situ* (CIS) de alto grado. Este estudio de fase III está diseñado para expandir las observaciones recogidas en ensayos previos de fase I y II, en los cuales se

demuestran la seguridad y eficacia de instiladrin en aquellos pacientes con NMIBC refractario y recurrente de BCG que no deberían recibir más BCG intravesical.

En un estudio de fase II (NCT01687244) se obtuvieron resultados sobre la eficacia de instiladrin, en pacientes con NMIBC resistentes al tratamiento con BCG, que demostraron ser prometedores. Estos resultados provienen de la evaluación de dos estrategias de dosificación, resultando ser el grupo beneficioso aquel que recibió dosis altas de instiladrin. El tiempo de recurrencia fue de mediana de 5,88 meses para el grupo de dosis alta y de 3,52 meses para el grupo de dosis bajas (Shore et al., 2017). Los pacientes no mostraron efectos adversos graves, siendo los más frecuentes, urgencia miccional, disuria, fatiga, entre otros.

Otras vacunas antitumorales en estudio: resulta de interés nombrar otras dos vacunas antivirales, CADEVEC y coxsackievirus, con posibles actividades estimulantes sobre el sistema inmune y antineoplásicas. Éstas actualmente se encuentran en ensayos clínicos de fase I (NCT03740256) y II (NCT04152863) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad tras su administración en pacientes con cáncer de vejiga.

4.3.2.3. AGONISTAS DE INTERLEUCINA-2.

La interleucina-2 (IL-2) es un tipo de citocina con función sobre la cascada de señalización del sistema inmune (MiSistemaInmune, 2016). Esta cascada comienza con la presencia de un cuerpo extraño o dañino que es detectado por células del sistema inmune como los linfocitos T, células NK o las células dendríticas. Tras la detección, estas células se activan e inmediatamente inducen la síntesis de IL-2 que, posteriormente, se unirá a sus receptores presentes en la superficie de otros linfocitos T (Rebollo et al., 1994). Estos receptores están formados por tres subunidades, p55, p70 y p64. La importancia de estas subunidades radica en que para que la IL-2 sea capaz de llevar a cabo su función de estimular la proliferación y activar a otros linfocitos T (inclusive los de memoria), el receptor debe ser de media o alta afinidad. Esto se consigue con combinaciones de p70/p64 o p55/p70/p64. Además, si en algún momento la proliferación de estos linfocitos se descontrola, la IL-2 también se encarga de promover la síntesis de los linfocitos T reguladores. Es por todo ello, que la IL-2 se ha creado un hueco en la inmunoterapia contra el cáncer, y en concreto en el cáncer de vejiga con el estudio de un fármaco agonista de la IL-2.

Bempegaldesleukin: o también denominado NKTR-214, es un agonista de la vía IL-2, preferente para CD122 (p64 o subunidad beta del receptor de interleucina-2) (Nektar, 2020). CD122, como se ha comentado anteriormente, es un receptor de IL-2 presente en la superficie de las células del sistema inmune, siendo clave para aumentar la proliferación de las células T efectoras. Por tanto, bempegaldesleukin activa a receptores específicos de CD122 en la superficie de células T efectoras CD8+ y células NK, estimulándolas. Estas células son clave en la actividad anticancerosa del sistema inmune.

Actualmente, bempegaldesleukin se está estudiando en el cáncer de vejiga mediante un ensayo clínico de fase III (NCT04209114). En dicho ensayo, se pretende comprobar la efectividad de la combinación de bempegaldesleukin con nivolumab vs nivolumab en monoterapia frente a la cirugía sola en pacientes con cáncer de vejiga invasivo muscular que no pueden recibir cisplatino como quimioterapia.

No obstante, la tolerabilidad y actividad clínica de bempegaldesleukin ya ha sido demostrada en un estudio de fase I mediante la observación de biopsias (Bentebibel et al., 2019). Los pacientes que fueron sometidos a bempegaldesleukin efectivamente mostraron un aumento en los niveles de células inmunes pero lo más interesante de este estudio fue que bempegaldesleukin mantuvo su actividad tras varios ciclos de repetición. Además, como consecuencia de ello se observó una disminución en el tamaño del tumor y una mayor estabilidad de la enfermedad. Debido a esto, se consideró interesante el seguir avanzando en los estudios sobre bempegaldesleukin en pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos.

4.3.2.4. INMUNOTOXINAS.

Una inmunotoxina es una sustancia inmunitaria unida mediante un enlace químico a una toxina (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Las inmunotoxinas se unen a proteínas o receptores específicos presentes en las células cancerosas permitiendo la entrada de la toxina a su interior. Una vez que la toxina se encuentra dentro de la célula cancerosa da lugar a su destrucción. Lo interesante de este tipo de terapia es que no causa daño en las células sanas.

Oportuzumab monatox o Vicinium: es una inmunotoxina de proteína de fusión, constituida por un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena sencilla específico para EpCAM (molécula de adhesión celular epitelial) conjugada con una forma truncada de exotoxina A de pseudomonas, con potencial actividad antineoplásica (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). EpCAM es una proteína de la superficie celular, expresada en diferentes células tumorales, como en el cáncer de vejiga y en cáncer de cabeza y cuello. Oportuzumab se une a las células tumorales positivas para EpCAM y, tras su endocitosis, libera el resto de la exotoxina A específicamente, y dicho resto inactiva al EF-2 (factor de elongación 2), dando lugar a la inhibición irreversible de la síntesis de proteínas en la célula diana y, por tanto, a la muerte celular (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

Viventia Bio estudia, en un ensayo de fase III, el posible tratamiento con Vicinium en sujetos con cáncer de vejiga invasivo no muscular previamente tratado con BCG (NCT02449239). Dicho estudio se encuentra actualmente activo, y tiene como objetivo proporcionar una alternativa a la cistectomía en pacientes con cáncer de vejiga de alto grado y recurrencia tras fracaso del tratamiento preventivo con BCG. En los datos publicados en un congreso internacional de cáncer, los autores del estudio muestran que el tratamiento fue bien tolerado en los primeros tres meses,

siendo las RAMs más frecuentes las infecciones urinarias, disuria y hematuria (Dickstein et al., 2015).

Anterior a este estudio, Viventia bio llevó a cabo un estudio de fase II, NCT00462488, en el que evaluó la eficacia y tolerabilidad de Vicinium intravesical en CIS previamente tratados con BCG. Los pacientes que formaron parte del estudio eran pacientes que habían sido sometidos a TURBT para la eliminación de CIS, recibiendo posteriormente BCG, resultando éste ineficaz y presentado recidiva en el momento del inicio del estudio. De los 46 pacientes que iniciaron el estudio, 20 (40%) alcanzaron una remisión completa a los tres meses y una mediana de tiempo libre de recidiva de 408 días en el grupo de pacientes que recibieron inicialmente mayor número de ciclos de tratamiento. Al finalizar el estudio, 7 pacientes (16%) seguían libres de enfermedad. Estos resultados positivos de oportuzumab motivaron a Viventia bio a continuar evaluando este nuevo fármaco (Kowalski et al., 2012).

4.3.3. TERAPIA DIRIGIDA.

La terapia dirigida destaca frente a la quimioterapia por la selectividad de ataque hacia las células tumorales que hace que los efectos secundarios derivados de ella sean menores. A continuación, se van a describir las alteraciones más frecuentes en el cáncer de vejiga y cómo se han desarrollado fármacos para el ataque específico de las mismas.

4.3.3.1. INHIBIDORES DE FGFR.

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son un tipo de receptores de tirosina quinasas (Casadei et al., 2019). La activación de estos receptores se produce ante la presencia de su ligando natural (FGF). Esta unión ligando-receptor provoca la fosforilación de múltiples proteínas de señalización como PI3K-AKT y RAS encargadas de estimular, según el tipo de célula, el crecimiento celular, la diferenciación, la supervivencia, la angiogénesis y la organogénesis. Existen 3 isoformas de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3) independientes desde el punto de vista de su expresión en los distintos tejidos y células.

Los FGFR se consideran dianas interesantes de estudiar en el tratamiento del cáncer de vejiga debido a que, en la vejiga, sobre todo a nivel luminal-papilar, se han observado ciertos cambios en el comportamiento de los FGFR, como mutaciones, fusiones, amplificación genética, aumento de ligandos circulantes o translocaciones, involucrados con la aparición de células cancerosas.

Infigratinib: es un inhibidor selectivo de las 3 isoformas de FGFR con biodisponibilidad por vía oral (Casadei et al., 2019). La actividad antitumoral de infigratinib ha sido demostrada a partir de estudios en modelos de cáncer preclínico que presentaban alteraciones genéticas en el FGFR. En base a ello, se sigue ampliando el estudio de infigratinib en aquellos pacientes con tumores sólidos, entre ellos el cáncer de vejiga invasivo muscular, positivos en dichas alteraciones.

Actualmente, existe un estudio en fase III, activo, sobre infigratinib, (NCT04197986) cuyo objetivo es evaluar la supervivencia libre de enfermedad y la eficacia del tratamiento adyuvante de infigratinib tras la cirugía. Este ensayo se está realizando a aquellos pacientes con carcinoma urotelial invasivo que presentan alteraciones genéticas susceptibles de FGFR3 y con alto riesgo de recurrencia tras la cirugía.

Pemigatinib: es un tipo de inhibidor de la tirosin-quinasa que bloquea el FGFR, impidiendo que las células cancerosas se multipliquen (Instituto Nacional del Cáncer, 2020). Pemigatinib ha sido aprobado para tratar el colangiocarcinoma localmente avanzado y que no es posible extirpar por cirugía.

Actualmente, se está evaluando, mediante un estudio de fase II (NCT03914794), la actividad antineoplásica de pemigatinib en pacientes con NMIBC recurrentes de riesgo bajo o intermedio.

4.3.3.2. INHIBIDORES DEL VEGF.

El factor de incremento endotelial vascular (VEGF) es una proteína formadora de la transmisión de señales encargadas de favorecer la formación de nuevos vasos sanguíneos (Mandal, 2019). La función de VEGF es restablecer el abastecimiento de sangre a las células y a los tejidos después de algún daño. El papel de VEGF en los tumores sólidos radica en que es el mediador clave en la angiogénesis, esencial para el desarrollo y crecimiento de las células cancerosas. Para el crecimiento del tumor, es necesario la formación de nuevos vasos sanguíneos que aporten el oxígeno y todos los nutrientes necesarios tanto para la proliferación celular como para mantener las funciones celulares (Carmeliet, 2005). Es por ello que, en la terapia dirigida contra el cáncer, destacan los fármacos que tienen como objetivo el bloqueo tanto de VEGF como de sus receptores.

Ramucirumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) (Vademecum, 2016b). Este anticuerpo ha sido desarrollado para inhibir a los receptores del VEGF, en concreto al receptor de VEGF tipo 2, en tumores sólidos. Para inhibir dichos receptores, ramucirumab no hace otra cosa que unirse a ellos impidiendo así la interacción con su ligando natural. De esta forma, al inhibir dicha interacción, se interrumpe la transmisión de señales que favorecen la angiogénesis provocando que las células tumorales no puedan crecer al no tener un suministro de sangre y nutrientes adecuado (Chemocare, 2020b). Esto ayuda a controlar o ralentizar el crecimiento de un tumor.

Actualmente, ramucirumab está aprobado para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Para el cáncer de vejiga, se están llevando a cabo estudios para determinar si es candidato a su autorización.

La seguridad y eficacia de ramucirumab ha sido evaluado en un estudio clínico de fase III (NCT02426125) en pacientes con cáncer de vejiga metastásico previamente tratados con derivados de platino (Petrylak et al., 2017). Los pacientes fueron divididos en dos grupos, un grupo recibieron el tratamiento con ramucirumab junto con docetaxel, mientras que el otro grupo solamente docetaxel. Los resultados de dicho estudio, tal y como se observa en la [figura 9](#), indican que la combinación de ramucirumab más docetaxel muestra una supervivencia libre de progresión superior al tratamiento único con docetaxel. Las medianas de supervivencias globales fueron de 9.4 meses para el grupo que recibió la combinación frente a 7.9 meses del grupo que recibió únicamente docetaxel. Los efectos adversos de grado 1-2 más frecuentes en los participantes, de ambos grupos, fueron fatiga, alopecia, diarrea, disminución del apetito y náuseas. Los efectos adversos de grado 3 también fueron similares en los pacientes asignados a ramucirumab y placebo (60% vs 62%).

Debido a la escasez de recursos terapéuticos que presenta el cáncer de vejiga en estadio avanzado, ramucirumab se considera prometedor al representar nuevas opciones de tratamiento.

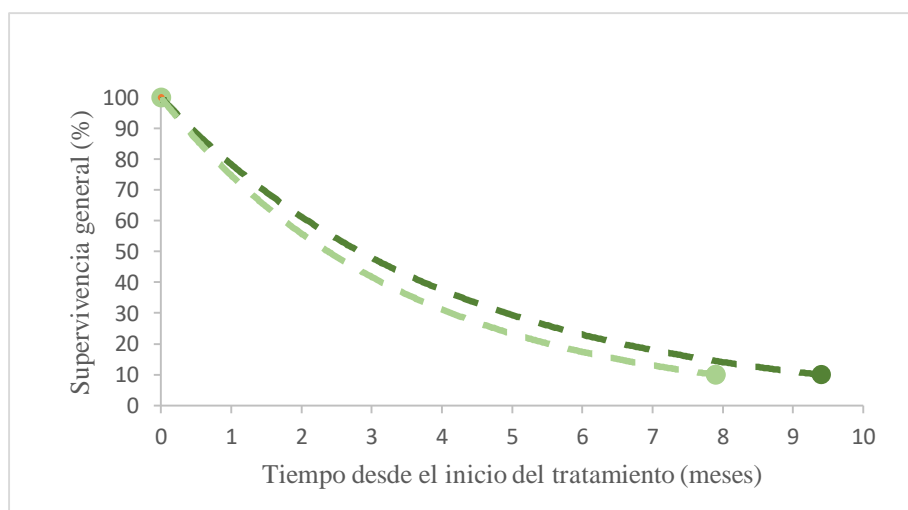


Figura 9. Gráfico en el que se compara la supervivencia, en meses, de la combinación de ramucirumab más docetaxel vs placebo más docetaxel. Gráfico realizado a partir de los resultados obtenidos en el ensayo clínico NCT02426125 (Petrylak et al., 2017).

4.3.3.3. INHIBIDORES DE LA mTOR

La proteína mTOR es una serina/treonina quinasa encargada de regular la vía de señalización de fosfatilinositol-3-quinasa (PI3K)/Akt involucrada en la regulación del crecimiento y proliferación celular (Salido-Vallejo et al., 2016). Cuando se activa la vía PI3K / Akt, por activación de receptores tirosina-quinasa, se produce la fosforilación de la proteína tuberina TSC2 y, como consecuencia de la fosforilación, se produzca la ruptura del complejo que forma TSC2 con la proteína hamartina TSC1. El complejo TSC1/TSC2 se encuentra implicado en

funciones como la inhibición del paso de Rheb-GDP a Rheb-GTP por lo que su ruptura da lugar a la formación de Rheb-GTP que a su vez activa a mTORC1 y mTORC2.

El impedir que se active mTORC1 se considera el objetivo principal de los fármacos inhibidores de mTOR. Esto es debido a que mTORC1 se encuentra principalmente implicado en la regulación del crecimiento y proliferación de las células, así como en la homeostasis celular. De mTORC2 no se tiene tanto conocimiento, pero se piensa que puede tener función reguladora en la supervivencia celular.

Los fármacos inhibidores de mTOR han sido aprobados como tratamiento contra el cáncer de mama (González Espinosa et al., 2015). Los motivos por lo que estos inhibidores se abrieron camino en este tipo de cáncer fueron:

- La vía PI3K/Akt/mTOR es la vía de señalización más frecuentemente activada en cáncer de mama, especialmente los receptores hormonales-positivos (RH+).
- La activación de la vía PI3K se inicia temprano y conduce a una transformación maligna, crecimiento celular, invasión, angiogénesis.
- Se han observado múltiples conexiones de PI3K/Akt/mTOR con otras cascadas de transducción de señales implicadas en la progresión tumoral y resistencia a tratamientos.
- La activación aberrante de la vía PI3K/Akt/mTOR se asocia con la progresión del cáncer de mama RH+ y con la resistencia a las terapias estándar (hormonales, trastuzumab, quimioterapia).

A partir de ello, se comenzó a observar que efectivamente, la vía de señalización PI3K / Akt se encuentra desregulada en distintos tipos de cáncer y no sólo en el de mama (Pinzón, 2009). Por ejemplo, en el cáncer de vejiga se ha detectado que también existen alteraciones de la vía PI3K/Akt/mTOR por lo que se considera una nueva posible diana terapéutica en este cáncer (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019).

Sapanisertib: es un inhibidor oral de mTORC1 y mTORC2 con potente actividad antineoplásica (PubChem, 2020). Sapanisertib se une a los complejos mTORC1 y mTORC2 dando lugar a apoptosis y disminución de la proliferación de las células tumorales.

Actualmente, se encuentra en ensayo clínico fase II (NCT03047213), en reclutamiento, con el objetivo de evaluar la actividad y tolerabilidad de sapanisertib en pacientes con carcinoma de células de transición localmente avanzado o metastásico.

También se encuentra en otro ensayo clínico de fase II (NCT03745911), en reclutamiento, con el objetivo principal de estudiar la tasa de respuesta objetiva y el impacto de la combinación de TAK-228 con paclitaxel sobre las alteraciones en la vía PI3K/mTOR en pacientes con carcinoma metastásico de células de transición.

Sapanisertib ha mostrado inducir un fuerte efecto sobre la proliferación celular, crecimiento tumoral y angiogénesis en estudios preclínicos (Hernández-Prat et al., 2019) por lo que se considera un agente prometedor para el futuro de la terapia contra el cáncer de vejiga que presenten alteraciones en la vía PI3K/Akt/mTOR. No se espera otra cosa que buenos resultados en el avance de los estudios sobre sapanisertib debido al apoyo en referencias de otros modelos de fármacos inhibidores de mTOR que han mostrado ser una revolución en el tratamiento contra el cáncer, como es en el caso del cáncer de mama.

4.3.4. OTROS FÁRMACOS EN ENSAYO CLÍNICO DE FASES I/II.

A pesar de que esta revisión bibliográfica está enfocada a aquellos estudios más avanzados, fase III o IV, resulta de interés nombrar a algunos fármacos (tabla 3) que se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase I o II en pacientes con cáncer de vejiga y que se consideran prometedores para el futuro de esta enfermedad.

Tabla 3. Fundamento de fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase I/II en pacientes con cáncer de vejiga. La información se ha obtenido de (Instituto Nacional del Cáncer, 2020) y de la base de datos Clinicaltrials.gov.

FÁRMACO/TERAPIA	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO
ALPHA 1H	Es un complejo formado por la alfa 1 de la lactoalbúmina con ácido oleico. Se encuentra en estudio para el NMIBC (NCT03560479) por mostrar capacidad de inducción de la apoptosis en las células tumorales.
CÉLULAS DENDRÍTICAS	Son un tipo de células propias de los tejidos con capacidad de estimular al sistema inmune por la presentación de antígenos en su superficie al resto de células inmunitarias. Se encuentran en estudio (NCT04184232) en pacientes con cáncer de vejiga recurrente para evaluar la eficacia de dicha estimulación en el tratamiento de la enfermedad.
CAR T	Es un tipo de técnica que consiste en la modificación de las células T del paciente a partir de su extracción en suero e incorporación de CAR <i>in vitro</i> . Estas células T con CAR se introducen en el paciente y CAR se encarga de dirigir a la célula T hacia el tumor debido a su capacidad de unión a antígenos presentes en la superficie de las células tumorales. Se encuentra en estudio (NCT03185468) para la evaluación de eficacia y seguridad en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

IPI - 549	Es un inhibidor selectivo de la isoforma gamma de la fosfoinositida 3 quinasa (PI3K). Se encuentra en estudio (NCT03980041) para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con cáncer de vejiga avanzado cuyas células tumorales expresen PI3K gamma.
ENZALUTAMIDA	Es un fármaco antiandrogénico utilizado en la terapia contra el cáncer de próstata invasivo o metastásico. En el cáncer de vejiga avanzado, se encuentra en estudio (NCT02300610) para determinar la dosis adecuada y segura para poder ser administrado junto a otros quimioterápicos.
OLAPARIB	Es un inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Esta enzima se encarga, entre otras funciones, de la reparación celular ante un daño en el ADN. Un estudio trata de evaluar la eficacia de olaparib (NCT03375307) en aquellos pacientes con cáncer de vejiga avanzado que presenten defectos en la reparación del ADN. También aparece en otro estudio (NCT03534492) en el cual se pretende evaluar el impacto de olaparib como terapia neoadyuvante a durvalumab en el cáncer de vejiga invasivo muscular.

4.3.5. DISCUSIÓN GLOBAL.

El cáncer de vejiga, tal y como se ha comentado en la introducción, presenta una supervivencia del 5% cuando se encuentra en estadio avanzado o metastásico. Esto se debe a que actualmente no existe un tratamiento eficaz que mejoren dichos datos, siendo la quimioterapia el tratamiento de referencia en estos pacientes. La quimioterapia se considera un tratamiento muy invasivo debido a su escasa selectividad por las células cancerosas. Esto se presenta como un inconveniente ya que los pacientes con cáncer de vejiga en estadio avanzado, como consecuencia, pueden no disponer de una salud adecuada para soportar los efectos adversos de la quimioterapia, causa fundamental relacionada con la baja supervivencia.

Es por ello, que la mayoría de los ensayos clínicos que se están realizando en pacientes con cáncer de vejiga avanzado se encuentran enfocados en el estudio de fármacos inmunoterápicos y de terapia dirigida.

La inmunoterapia con BCG forma parte de las estrategias terapéuticas en pacientes con cáncer de vejiga avanzado desde hace más de 20 años, no obstante, como se puede observar en diversos estudios, no todos los pacientes responden de manera adecuada a este tipo de terapia. Es por ello, que se está investigando una posible mejora de la eficacia y supervivencia de BCG en combinación con otros fármacos anticancerosos.

Las recientes aprobaciones de fármacos inhibidores de los “puntos de control” del sistema inmune han mostrado ser una revolución en el desarrollo de la terapia contra el cáncer de vejiga avanzado. No obstante, estos fármacos se siguen estudiando para evaluar una posible mejora de respuesta del paciente, por ejemplo, en combinación con otras terapias. También se están estudiando otros grupos de fármacos inmunoterápicos como la inmunotoxina oportuzumab monatox o el agonista de la IL-2 bempedalesleukin.

Por otro lado, la terapia dirigida destaca sobre la quimioterapia por su selectividad hacia las células cancerosas. Como se ha comentado anteriormente, el mecanismo de acción de los fármacos de terapia dirigida se basa en bloquear ciertas vías específicas que favorecen el crecimiento y propagación del tumor. Uno de los principales inconvenientes de este tipo de terapia es que no todos los pacientes son aptos para su administración, ya que estos fármacos solamente son eficaces frente a células cancerosas que presentan unas características específicas.

La terapia dirigida se ha introducido recientemente en las estrategias terapéuticas del cáncer de vejiga avanzado con la aprobación de erdafitinib y enfortumab. No obstante, el futuro de esta terapia para el cáncer de vejiga avanzado se muestra esperanzador debido a que se está ampliando el conocimiento de los cambios celulares causantes de este tipo de cáncer, hecho que se puede ver reflejado en los estudios sobre nuevos fármacos como inhibidores de la mTOR o de VEGF.

5. CONCLUSIONES.

De esta revisión bibliográfica se puede concluir:

- ❖ En los estadios iniciales del cáncer de vejiga, las terapias no farmacológicas son las más adecuadas. De las terapias no farmacológicas, el tratamiento de elección es la cirugía, pudiéndose combinar con quimioterapia, la cual normalmente se administra con fines adyuvantes o neoadyuvante.
- ❖ La radioterapia, en concreto de haces externo, sólo se considera de elección en aquellos pacientes con cáncer en estadio inicial que no pueden someterse a cirugía.
- ❖ La quimioterapia no suele utilizarse en los estadios iniciales del cáncer de vejiga, salvo la quimioterapia intravesical que permite focalizar el tratamiento en el cáncer localizado.
- ❖ En estados más avanzados del cáncer de vejiga, se utilizan tratamientos farmacológicos tales como la quimioterapia, la inmunoterapia o la terapia dirigida.
- ❖ En la quimioterapia destacan las combinaciones de compuestos de platino con antimitóticos, antibióticos citotóxicos o antimetabolitos.

- ❖ La quimioterapia, a pesar de mostrar buenos resultados, también produce elevada toxicidad y no todos los pacientes cuentan con la salud adecuada para su administración, por lo que el futuro del tratamiento contra el cáncer de vejiga se encamina hacia la especificidad con la terapia dirigida e inmunoterapia.
- ❖ Las recientes aprobaciones de fármacos inmunoterápicos en el cáncer de vejiga, en concreto, con los inhibidores de los puntos de control, han mostrado ser una revolución terapéutica. De hecho, existen numerosos ensayos clínicos que están evaluando nuevos fármacos inmunoterapéuticos para el cáncer de vejiga.
- ❖ La vacuna de Bacilo de Calmette y Guérin (BCG), a pesar de llevar en clínica para el cáncer de vejiga más de 20 años, continúa siendo una estrategia terapéutica en investigación por su capacidad para potenciar el efecto de otros fármacos antitumorales.
- ❖ A pesar de que la terapia dirigida ha mostrado gran utilidad en el tratamiento del cáncer por su selectividad hacia las células cancerosas, en el cáncer de vejiga es actualmente cuando ha empezado a evaluarse su posible aplicación.
- ❖ Recientemente se han aprobado por la FDA los dos primeros fármacos de terapia dirigida contra el cáncer de vejiga, erdafitinib y enfortumab, y están siendo evaluados nuevos fármacos con esta estrategia terapéutica, como inhibidores de VEGF y mTOR. Sin embargo, se necesitan más estudios que demuestren la efectividad de los mismos en pacientes con cáncer de vejiga avanzado.
- ❖ En resumen, las opciones terapéuticas actuales cuando el cáncer de vejiga es diagnosticado en estadios avanzados, son escasas. No obstante, el reciente progreso en estudios muestra un futuro esperanzador en la lucha contra esta enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). [En línea]. [Consultado en marzo-mayo 2020]. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Alanee S, El Zawahry A, Sana S, McVary K, Robinson K, Rao KA. Phase I Trial of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Combined with Intravenous Pembrolizumab in High Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. Cancer Res. 2019; 79 (13 Suppl): Abstract nr CT047.
- American Cancer Society. Cáncer de vejiga 2019. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/pruebas/endoscopia/cistoscopia.html>

- American Cancer Society. Cáncer de vejiga 2020. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-vejiga/acerca/que-es-cancer-de-vejiga.html>
- Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de vejiga: Todo lo que Necesitas Saber. AECC 2020. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-vejiga/que-es-cancer-vejiga>
- Benedí J, Gómez del Río MA. Fármacos antineoplásicos. ELSEVIER. 2006; 20(3): 42-47.
- Bentebibel SE, Hurwitz ME, Bernatchez C, Haymaker C, Hudgens CW, Kluger HM et al. A First-in-Human Study and Biomarker Analysis of NKTR-214, a Novel IL2R β -Biased Cytokine, in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Cáncer Discov.* 2019; 9(6): 711-21.
- Bot Plus Web. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacuticos. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>
- Cancer.Net. Cáncer de vejiga: Diagnóstico. Cancer.Net. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-vejiga/diagnóstico>
- Cancer.Net. Cáncer de vejiga: tipos de tratamiento. Cáncer.Net. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-vejiga/tipos-de-tratamiento>
- Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005; 69 (3 Suppl): 4–10.
- Casadei C, Dizman N, Schepisi G, Concetta Cursano M, Basso U, Santini D, et al. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncology.* 2019; 11, doi: [10.1177 / 1758835919890285](https://doi.org/10.1177/1758835919890285)
- Chemocare. Acerca de la inmunoterapia (Modificadores de la respuesta biológica - Factores estimulantes de colonias y vacunas antitumorales). 2020b. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/acerca-de-la-inmunoterapia.aspx>
- Chemocare. Ramucirumab (CYRAMZA) Información de Medicamentos. 2020a. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/ramucirumab.aspx>
- Dickstein R, Wu N, Cowan B, Dunshee B, Francos M, Belkoff, et al. Vista, phase 3 trial of vicinium, an epcam-targeted pseudomonas exotoxin, in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *Global congress on bladder cancer (Mad).* 2018. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://abstracts.mirrorsmed.org/abstracts/vista-phase-3-trial-vicinium-epcam-targeted-pseudomonas-exotoxin-bcg-unresponsive-non>
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and Electromotive Mitomycin Versus BCG Alone for High-Risk Superficial Bladder Cancer: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(1): 43-51.
- Flórez. Quimioterapia antineoplásica. En: Flórez, editor. *Farmacología humana.* 6ª ed. España: Elsevier; 2014. p.905-941.
- Fundación Femeba. Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. 2016. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/pioglitazona-la-fda-advierete-sobre-aumento-de-riesgo-de-cancer-de-vejiga-44000>

- González del Alba A, De Velasco G, Lainez N, Maroto P, Morales-Barrera R, Muñoz-Langa J, et al. SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(1): 64–74.
- González Espinoza IR, Villareal Garza C, Juárez León OA, Adel Álvarez LA, Cruz López JC, Téllez Bernal E. Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR). *GAMO*. 2015; 14(5): 277-92.
- Hernández-Prat A, Rodríguez-Vida A, Juanpere-Rodero N, Arpi O, Menéndez S, Soria-Jiménez L, et al. Novel Oral mTORC1/2 Inhibitor TAK-228 Has Synergistic Antitumor Effects When Combined with Paclitaxel or PI3K α Inhibitor TAK-117 in Preclinical Bladder Cancer Models. *Mol Cancer Res*. 2019; 17(9): 1931-44.
- Instituto Nacional del Cáncer. Sustancias en el ambiente que causan cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/sustancias/acidos-aristoloquicos>
- Instituto Nacional del Cáncer. Sustancias en el ambiente que causan cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/sustancias/arsenico>
- Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. [En línea]. [Consultado en marzo-mayo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>.
- Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de vejiga-Versión para pacientes. Instituto Nacional del Cáncer. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/paciente/tratamiento-vejiga-pdq>
- Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de vejiga-Versión para profesionales de la salud. Instituto Nacional del Cáncer. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/pro/tratamiento-vejiga-pdq>
- Instituto Nacional del Cáncer. Se aprueba el enfortumab para el cáncer de vejiga recidivante. Instituto Nacional del Cáncer. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/aprueba-fda-enfortumab-vedotina-cancer-vejiga>
- Instituto Valenciano de Microbiología. Pruebas genéticas – Cáncer de vejiga – Genes FGFR3, HRAS, RB1, TP53, TSC1 y cromosoma 9. Instituto Valenciano de Microbiología. 2020. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1803-pruebas-geneticas-cancer-de-vejiga-genes-kras-hras-y-nras>
- Johnson ML, Braithe F, Grilley-Olson JE, Chou J, Davda J, Forgie A, et al. Assessment of Subcutaneous vs Intravenous Administration of Anti-PD-1 Antibody PF-06801591 in Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5(7): 999-1007.
- Kamat AM, Shore N, Hahn N, Alanee S, Nishiyama H, Shariat S, et al. KEYNOTE-676: Phase III study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC. *Oncología future*. 2020; 16(10): 507-516.

- Koprowski C, Newmark MD, Delaware, Salmasi A. Cáncer de vejiga y la vanguardia - ¿En dónde estamos parados ahora?. American Urological Association. 2019. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.urologolaserfranciscousubillaga.com/cancer-de-vejiga-y-la-vanguardia-en-donde-estamos-parados-ahora/>
- Kowalski M, Guindon J, Brazas L, Moore C, Entwistle J, Cizeau J, et al. A Phase II Study of Oportuzumab Monatox: An Immunotoxin Therapy for Patients With Noninvasive Urothelial Carcinoma in Situ Previously Treated With Bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2012; 188(5): 1712-8.
- Mandal A. ¿Cuál es VEGF? *News Medical Life Sciences*. 2019. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-VEGF-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-VEGF-(Spanish).aspx)
- MedlinePlus. Prueba genética del PTEN. [En línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-genetica-del-pten/>
- MiSistemaInmune. La Interleucina-2: Una citoquina con múltiples funciones. *MiSistemaInmune*. 2016. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/la-interleucina-2-una-citoquina-con-multiples-funciones/>
- NEKTAR. About Bempegaldesleukin (NKTR-214), Nektar's Lead Immuno-oncology Candidate. NEKTAR. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.nektar.com/pipeline/rd-pipeline/nktr-214>
- Petrylak D, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10109): 2266–77.
- Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev. Cien. Salud*. 2009; 7(2): 47-66.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab Versus Chemotherapy in Patients With Platinum-Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor211): A Multicentre, Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2017; 391(10122): 748-57.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Sapanisertib. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sapanisertib>
- Rayn KN, Hale GR, Pena-La Grave G, Agarwal PK. New therapies in nonmuscle invasive bladder cancer treatment. *Indio Urol*. 2018; 34(1): 11–19.
- Rebollo A, Silva A. Estructura y función de IL-2. *Inmunología*. 1994; 13(2): 39-42
- Roche Pacientes. Objetivos de un ensayo clínico. 2020. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://rochepacientes.es/objetivos-de-un-ensayo-clinico/>
- Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Vélez A. Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología. *Actas Dermo-Sifiliog*. 2016; 107(5): 379-390.
- Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh L, Downs TC, et al. Intravesical rAd-IFN α /Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin–Refractory or Relapsed Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3410-16.

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020; 70(1), <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de vejiga. 2019. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?start=1>
- Solsona E, Madero R, Chantada V, Fernández JM, Zalaba JA, et al. Sequential Combination of Mitomycin C Plus Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Is More Effective but More Toxic Than BCG Alone in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer in Intermediate- And High-Risk Patients: Final Outcome of CUETO 93009, a Randomized Prospective Trial. Eur Urol. 2015; 67(3): 508-16.
- Vademecum – Su fuente de conocimiento farmacológico. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
- Wallerand H, Robert G, Bernhard JC, et al. Tirosin kinase inhibitor in the treatment of muscle-invasive bladder cancer and hormone refractory prostate cancer. Arch. Esp. Urol. 2010; 63(9): 773-87.
- World Health Organization. Cancer Today. 2018. [En línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>