

CAPÍTULO 31 - TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER UROLÓGICO



Capítulo 31

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER UROLÓGICO

- Dr. Diego Reyes O., Dr. Juan Carlos Román S., Dr. Roberto Vilches P.
- Instituto Nacional del Cáncer - Clínica Bupa Santiago

Cáncer de próstata

La terapia de deprivación androgénica (TDA) ha sido la base del tratamiento del cáncer de próstata avanzado desde hace 80 años¹. Se utiliza como tratamiento primario en pacientes regionalmente avanzados o metastásicos, así como tratamiento concomitante a radioterapia en pacientes con intención curativa.

TDA de primera línea en pacientes “vírgenes” a castración (o sensible a castración CPSC)

Se refiere al tratamiento de pacientes que no están recibiendo TDA previo a la progresión de la enfermedad, se incluye a aquellos que debutan metastásicos al diagnóstico, y aquellos que recibieron TDA concomitante a radioterapia y que hayan recuperado niveles de testosterona al momento de la progresión.

Entre de las alternativas de TDA está orquiectomía bilateral y el uso de agonistas o antagonistas LHRH, no existiendo evidencia que demuestre superioridad de una estrategia por sobre otra en términos de sobrevida².

En pacientes no metastásicos (M0) con recidiva bioquímica no candidatos a tratamiento local debe indicarse seguimiento con PSA y no iniciar TDA: pacientes con PSADT mayor a 12 meses y expectativas de vida menor de 5 años deberían mantener el seguimiento; pacientes M0 con tiempo de duplicación menor de 12 meses debería iniciar tratamiento con TDA, privilegiando tratamiento

intermitente³.

Los pacientes M1 deberían iniciar TDA continua; la mediana de supervivencia general (SG) de un paciente metastásico tratado con TDA exclusiva es 42 meses⁴.

Nuevas terapias sistémicas en cáncer de próstata

Docetaxel: Docetaxel es un taxano que tiene dos mecanismos antineoplásicos: 1, induce la estabilización de microtúbulos, arrojando a las células en la fase G2M del ciclo celular y 2, induce la fosforilación de bcl-2, un oncogen, desencadenando una cascada de eventos que llevan a apoptosis⁵.

Cabazitaxel: Es otro taxano cuyo mecanismo también es estabilización de microtúbulos. Tiene la misma actividad antineoplásica que docetaxel, pero menor afinidad por la glicoproteína P (P-gp), una bomba dependiente de ATP que actúa como mecanismo de resistencia a drogas⁶.

Acetato de abiraterona: Inhibe la α -hidroxilasa/C17 17, 20 liasa (CYP17A1) a nivel suprarrenal, impidiendo la producción de dihidrotestosterona desde de colesterol, por vías clásica y puerta trasera⁷.

Inhibidores del receptor de andrógenos de segunda generación: Enzalutamida, apalutamida y darolutamida comparten 3 características: 1. Tienen una afinidad por el receptor de andrógenos 4 a 10 veces mayor que bicalutamida. 2. Inhiben la traslocación del receptor de andrógenos activado hacia el núcleo; y 3, bloquean la unión del receptor de andrógenos al DNA, bloqueando la transcripción de genes respondedores a andrógenos⁸.

Tratamiento sistémico del cáncer de próstata metastásico virgen a tratamiento (CPSCm)

Los últimos resultados de estudios clínicos muestran que el tratamiento estándar del CPSCm, debe ser un tratamiento combinado basado en la TDA, y no monoterapia.

TDA asociada a Docetaxel

Tres estudios a la fecha han sido centrales en demostrar la utilidad de la asociación de docetaxel junto a TDA. El estudio GETUG-AFU 15 aleatorizó 385 pacientes con CPSCm a recibir TDA o TDA asociada a docetaxel (hasta 9 ciclos). Este estudio no mostró una mayor SG del tratamiento

combinado sobre TDA exclusiva⁹.

El estudio CHARTED aleatorizó a 790 pacientes con CPSCm a recibir TDA o TDA asociada a docetaxel (hasta 6 ciclos)¹⁰. Notablemente, en este estudio se estratificó a los pacientes según carga de enfermedad metastásica en alto volumen (4 o más metástasis óseas con al menos 1 extra axial, o la presencia de metástasis viscerales) o bajo volumen (si no cumplían estos criterios). La terapia combinada aumentó la SG en 16 meses en pacientes con enfermedad de alto volumen (mediana SG 49,2 meses para TDA + docetaxel versus 32,2 para TDA, HR 0,60), sin diferencias en pacientes con enfermedad de bajo volumen¹⁰.

El estudio STAMPEDE (estudio multirramas), comparó TDA asociada a docetaxel (hasta 6 ciclos) versus TDA exclusiva. El análisis final de este estudio mostró el beneficio en SG para pacientes con alto y bajo volumen de metástasis tratados con TDA + Docetaxel¹¹.

TDA asociada a Abiraterona

Dos estudios han evaluado la combinación de TDA y abiraterona en pacientes con CPSCm. El estudio LATITUDE incluyó a pacientes denominados de alto riesgo, que cumplieran con al menos 2 de los siguientes criterios: 3 o más lesiones óseas, Gleason 8 o mayor, o metástasis viscerales¹². Se aleatorizó a 1200 pacientes con CPSCm de alto riesgo 1:1 a recibir TDA más abiraterona más prednisona versus TDA exclusiva. La mediana de supervivencia no fue alcanzada por el grupo de tratamiento asociado (70% de los pacientes vivos a 36 meses, versus mediana de 34,7 para TDA exclusiva, HR 0,61)¹².

Una rama del estudio STAMPEDE incluyó 960 pacientes a recibir TDA más abiraterona más prednisona versus 957 pacientes de TDA exclusiva. La población incluida en estudio STAMPEDE fue heterogénea e incluyó pacientes M0, N1 y metastásicos. En pacientes CPSCm, hubo una mayor SG en el grupo de tratamiento combinado (HR 0,61). Un análisis posterior mostró que el beneficio es útil para los pacientes de alto riesgo como para aquellos que no cumplen estos criterios¹³.

TDA asociada a Enzalutamida

La combinación de TDA más enzalutamida fue evaluada en 2 estudios: el estudio ENZAMET reclutó 1125 pacientes con CPSCm, aleatorizados a recibir TDA más enzalutamida versus TDA exclusiva. A 3 años de seguimiento, un 80% de los pacientes con tratamiento asociado seguían vivos versus un 76% con TDA exclusiva (HR 0,67); el beneficio fue mayor para pacientes con bajo volumen metastásico¹⁴.

El estudio ARCHES reclutó 1150 pacientes con CPSCm, alta y bajo volumen, se incluyó a pacientes que habían recibido docetaxel. El seguimiento aún es corto (mediana de seguimiento de 14,4 meses) el grupo de tratamiento asociado mostró una mejor sobrevida libre de progresión (HR 0,19)¹⁵.

TDA asociada a Apalutamida

El estudio TITAN aleatorizó a 1052 pacientes con CPSCm a recibir TDA junto con apalutamida 240 mg al día o TDA exclusiva. Un 82% de los pacientes del tratamiento asociado continuaba vivo a los 24 meses, versus un 73% de los pacientes con TDA exclusiva, (HR 0,67). El beneficio se observó para pacientes con alto y bajo volumen metastásico¹⁶.

No existen estudios que comparen directamente las distintas alternativas de terapia combinada. La elección de la combinación debe considerar la preferencia del paciente, la duración del tratamiento, los costos y los efectos adversos.

Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)

La resistencia a la castración se define como progresión clínica, bioquímica o radiológica en pacientes en TDA y testosterona en niveles de castración (< 50 ng/dL)³. Los pacientes resistentes a la castración pueden o no ser metastásicos, según evaluación con estudio de imágenes convencionales (cintigrafía ósea, TC y/o RM) y los tratamientos serán distintos dependiendo del estatus metastásico.

El PET-PSMA no ha sido utilizado en los distintos estudios clínicos de terapias sistémicas, por lo que no debería ser utilizado en esta etapa.

Terapia sistémica en CPRC no metastásico (CPRCnm o Mo)

Los pacientes con CPRCnm presentan ascenso progresivo del PSA sobre 2 ng/ml y no tienen evidencias de metástasis en imágenes convencionales³. Se ha determinado que aquellos pacientes con un tiempo de duplicación del PSA (PSADT) menor de 10 meses tienen una rápida progresión a metástasis y/o mortalidad¹⁷. Para este grupo de pacientes (CPRCnm con PSADT menor de 10 meses) se ha evaluado el uso de nuevos antiandrógenos. Estos estudios utilizan la sobrevida libre de metástasis (MFS) como objetivo primario, la cual representa una etapa precoz de la sobrevida general¹⁷.

Estudio	Droga	n pacientes	MFS droga (meses)	MFS placebo (meses)	HR
---------	-------	-------------	-------------------	---------------------	----

SPARTAN ¹⁸	Apalutamida	1200	40,5	16,2	0,28
PROSPER ¹⁹	Enzalutamida	1400	36,6	14,7	0,28
ARAMIS ²⁰	Darolutamida	1500	40,4	18,4	0,41

Tabla 1. Nuevos inhibidores de receptor de andrógenos en CPRCnm

Se observa que las 3 alternativas muestran un significativo aumento de MFS (alrededor de 24 meses). La sobrevida general muestra una tendencia a una mayor sobrevida, aunque aún no se alcanza la mediana en ninguno de los estudios al momento de su publicación.

Terapia sistémica en CPRC metastásico (CPRCm)

Docetaxel en CPRCm

Docetaxel en CPRCm fue evaluado en los estudios TAX-327 y SWOG 9916, donde se aleatorizaron pacientes con CPRCm a recibir quimioterapia basada en docetaxel o mitoxantrona. En ambos estudios, el uso de docetaxel mejoró la SG, con una mediana 1,9 a 2,4 meses mayor que mitoxantrona (HR 0,76-0,80)^{21,22}. Con estos resultados, el uso de docetaxel se convirtió en estándar de tratamiento en CPRCm.

Cabazitaxel en CPRCm

El estudio TROPIC incluyó a 755 pacientes con CPRCm progresores a docetaxel, los que fueron aleatorizados a recibir como terapia de segunda línea cabazitaxel o mitoxantrona. El grupo tratado con cabazitaxel mostró una mayor SG, con una mediana de 15,1 meses, versus 12,7 meses para mitoxantrona (HR 0,72)²³. El principal problema es la toxicidad hematológica de cabazitaxel, por lo que debe ser indicado a pacientes muy seleccionados.

Acetato de abiraterona en CPRCm

Abiraterona fue evaluada como terapia de segunda línea en CPRCm post docetaxel, en el estudio COU-AA-301. Se aleatorizó a 1195 pacientes progresores a docetaxel, a recibir abiraterona más prednisona versus placebo más prednisona. El grupo de abiraterona mostró una mediana de SG de 14,8 meses, contra 10,9 meses de placebo (HR 0,65)²⁴.

Con este resultado, abiraterona fue evaluado como terapia de primera línea en CPRCm; el estudio COU-AA-302 reclutó a 1088 pacientes con CPRCm sin tratamiento previo, candidatos a docetaxel, que recibieron abiraterona más prednisona o placebo más prednisona previo a quimioterapia. La

mediana de SG para abiraterona no fue alcanzada (análisis posterior alcanzó 34,7 meses) versus 27,2 meses para placebo (HR 0,75)²⁵.

Enzalutamida en CPRCm

El estudio AFFIRM evaluó, en segunda línea post quimioterapia, enzalutamida versus placebo en 1199 pacientes con CPRCm progresores a docetaxel, aleatorizados 2:1. Los pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una mediana de SG 18,4 meses versus 13,6 meses (HR 0,63)²⁶.

En primera línea previo a quimioterapia, el estudio PREVAIL incluyó a 1717 pacientes que fueron tratados con enzalutamida o placebo. La mediana de SG para enzalutamida fue 32,4 meses y 30,2 meses para placebo (HR 0,71)²⁷.

Resumen

- El tratamiento sistémico del CPSCm debe ser combinado con TDA. La TDA en estos pacientes debiera ser continua. Para definir el uso de docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida, se debe evaluar volumen metastásico o riesgo, beneficio de la terapia, toxicidad, condición del paciente y costos.
- Los pacientes con CPRCnm o M0, y PSADT menor de 10 meses, deberían ser tratados con inhibidores del receptor de andrógenos de nueva generación (apalutamida, enzalutamida, darolutamida).
- En CPRCm en primera línea de tratamiento, debiera usarse abiraterona, enzalutamida o docetaxel, de acuerdo a beneficio de la terapia, toxicidad, condición del paciente y costos.
- En CPRCm en segunda línea o posteriores, debiera usarse abiraterona, enzalutamida, docetaxel o cabazitaxel, dependiendo de la primera línea utilizada, y de acuerdo a beneficio de la terapia, toxicidad, condición del paciente y costos.
- Los pacientes con CPRC deben continuar TDA para mantener la testosterona en niveles de castración e iniciar terapia de prevención de eventos óseos (ácido zoledrónico o denosumab).

Cáncer de células renales

El cáncer de células renales (CCR) ocupa el noveno lugar en mortalidad en nuestro país, con 981 muertes anuales²⁸. La mortalidad por este cáncer ha aumentado en Chile y llegará duplicarse el año 2040²⁸.

Tratamiento sistémico adyuvante

El estudio S-TRAC²⁸, utilizando sunitinib versus placebo posterior a nefrectomía en CCR de alto riesgo sin metástasis, mostró una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (HR: 0,76). Sin embargo, un 60% de los pacientes tratados con sunitinib (versus 19% en el grupo placebo) experimentó toxicidad grado 3 o mayor²⁹.

Actualmente, no se recomienda tratamiento adyuvante en CCR posterior a nefrectomía.

Clasificación pronóstica del CCRm

Los criterios actualmente utilizados fueron descritos por Heng y colaboradores, y son conocidos también como criterios del *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium's* (IMDC)³⁰. Los pacientes deben ser categorizados para definir su tratamiento más adecuado, en pronóstico favorable, pronóstico intermedio y mal pronóstico.

Factor de riesgo	Límite
Estatus performance de Karnofsky	< 80%
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento	< 12 meses
Hemoglobina	< al límite mínimo de referencia
Calcio sérico corregido	> 10.0 mg/dL
Recuento absoluto de neutrófilos	> al límite máximo de referencia
Plaquetas	> al límite normal

Tabla 2. Factores pronósticos de Heng (IMDC)³⁰.

Grupo de riesgo	Sobrevida general a 2 años
Favorable (0 factores de riesgo)	75%
Intermedio (1-2 factores de riesgo)	53%
Mal pronóstico (3-6 factores de riesgo)	7%

Tabla 3. Grupos de riesgo según factores pronósticos de Heng³⁰.

Tratamiento sistémico del CCR metastásico

Inhibidores de Tirosin Kinasa (ITK)

Sunitinib: Fue el estándar de tratamiento sistémico durante una década. En 2007 se publicó estudio con 750 pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo, de riesgo favorable o intermedio, aleatorizados a recibir sunitinib en ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de descanso, esquema 4:2) versus interferón-alfa³¹. Sunitinib demostró mejor sobrevida libre de progresión (SLP) (mediana 11 meses versus 5 meses, HR 0,41). El seguimiento mostró una mayor sobrevida general (SG) para el grupo tratado con Sunitinib (mediana SG 26,4 versus 21,8 meses, HR 0,81), aunque no fue significativa ($p=0,051$)³².

Pazopanib: Fue comparado con placebo, en un estudio aleatorizado 2:1 con 435 pacientes sin tratamiento sistémico previo³³. Pazopanib tuvo mayor SLP, con una mediana de 11,1 versus 2,8 meses. No hubo diferencias en SG (mediana 22,9 para pazopanib versus 20,5 meses para placebo, $p=0,224$). El estudio COMPARZ fue un estudio de no inferioridad para comparar pazopanib con sunitinib³⁴. Se incluyó a 1110 pacientes; pazopanib fue no inferior a sunitinib tanto en SLP (mediana 8,4 meses para pazopanib versus 9,5 meses para sunitinib) como en sobrevida general (pazopanib mediana 28,4 meses versus 29,3 meses para sunitinib, $p=0,275$).

Axitinib: El estudio AXIS reclutó pacientes progresores a sunitinib, bevacizumab + IFN-alfa, temsirolimus o citoquinas³⁵. Se aleatorizó a 723 pacientes a recibir axitinib o sorafenib. Axitinib mostró mayor SLP (mediana 6,7 versus 4,7 meses). No hubo diferencias para SG.

Cabozantinib: Cabozantinib fue evaluado como terapia de segunda línea en el estudio METEOR³⁶. Se incluyó a 658 pacientes que progresaron a una línea de ITK, tratados con Cabozantinib o con Everolimus. Cabozantinib demostró una mediana de SLP de 7,4 meses versus 3,9 meses para Everolimus. Cabozantinib también demostró una mayor SG, con una mediana de 21,4 meses, mientras que los pacientes tratados con Everolimus alcanzaron sólo 16,5 meses.

Inhibidores de mTOR

Everolimus: Fue la primera terapia de segunda línea eficaz post ITK. El estudio RECORD-1 reclutó a 416 pacientes que progresaron a ITK, aleatorizados a recibir everolimus o placebo³⁷. El grupo tratado con everolimus mostró una mediana de SLP de 4,9 meses, versus 1,87 meses para placebo, sin diferencias en SG.

Inhibidores de checkpoint (ICP)

Nivolumab: El estudio CheckMate 025 incluyó a 821 pacientes que habían sido tratados 1 o 2 líneas previas de ITK; fueron aleatorizados a recibir nivolumab versus everolimus. Nivolumab mostró una significativa mayor SG que el grupo de everolimus (mediana de SG de 25 versus 19,6 meses HR 0,73)³⁸. No hubo diferencias en SLP.

Ipilimumab + Nivolumab: El estudio CheckMate 214 comparó, en primera línea de tratamiento, la combinación de ipilimumab más nivolumab con sunitinib: 847 pacientes con CCRm de riesgo intermedio o pobre, fueron tratados con nivolumab más ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, continuando con nivolumab cada 2 semanas, versus sunitinib ciclos 4:2³⁹. En un seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SG no fue alcanzada para ipilimumab más nivolumab, versus 26 meses para sunitinib (HR 0,61). Por el contrario, en riesgo favorable, ipilimumab más nivolumab mostró una menor sobrevida SLP (15,3 meses versus 25,1 meses, respectivamente); ambos grupos aún no alcanzan la mediana de SG.

Pembrolizumab + Axitinib: El estudio KEYNOTE-426 combina un ICP con un ITK⁴⁰. En primera línea, 861 pacientes recibieron pembrolizumab cada 3 semanas más axitinib cada 12 horas o sunitinib en ciclos 4:2. Para pacientes de riesgo intermedio o pobre, con un seguimiento de 12,8 meses, la combinación pembrolizumab más axitinib mostró una mayor proporción de pacientes vivos que sunitinib, aunque ambos grupos no han alcanzado la mediana de SG. Para el grupo de riesgo favorable, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Riesgo	1º Línea	2º Línea	3º Línea
Favorable	- Sunitinib - Pazopanib	- Nivolumab - Cabozantinib - Axitinib - Sunitinib	- Nivolumab - Cabozantinib - Everolimus - Sunitinib
Intermedio o Pobre	- Ipilimumab + Nivolumab - Pembrolizumab + Axitinib	- Pazopanib - Cabozantinib - Axitinib	- Pazopanib - Cabozantinib - Everolimus

Tabla 4. Esquema sugerido de tratamiento sistémico en CCRm

Cáncer urotelial de vejiga

El cáncer urotelial de vejiga (CV) tiene alta mortalidad, con 600 muertes al año en nuestro país²⁸. En CV músculo invasor (CVMI) tratado con intención curativa, hasta un 35% de pacientes presentan progresión y muerte por cáncer⁴¹. Los pacientes con CVMI no tratados desarrollan metástasis 14 meses desde el diagnóstico⁴², por lo que una importante proporción de pacientes progresa a enfermedad sistémica y mortalidad en un corto tiempo.

Cisplatino, la droga estándar de tratamiento

Desde el año 1985, la combinación de metotrexato, vinblastina, doxorubicina (adriamicina) y cisplatino (MVAC), mostró resultados en regresión tumoral locorregional y a distancia⁴³. Sin embargo, tiene una alta toxicidad hematológica; se ha utilizado la combinación de gemcitabina cisplatino (GC), mostrando resultados en regresión tumoral similares, con menor toxicidad⁴⁴. Diversos estudios respaldan al tratamiento combinado basado en cisplatino como estándar de terapia sistémica en cáncer urotelial. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes no puede recibir cisplatino, debido a comorbilidades que contraindican su uso (Tabla 5)⁴⁵. Se ha utilizado carboplatino en reemplazo, pero es claramente inferior a cisplatino, no mejorando la sobrevida general de los pacientes⁴⁶.

ECOG PS 2 o mayor o Karnofsky PS 60%-70% o menor
Clearance de creatinina menor de 60 ml/min (estimado o medido)
Hipoacusia grado 2 o mayor
Neuropatía periférica grado 2 o mayor
Insuficiencia cardíaca III-IV según NYHA

Tabla 5. Criterios de pacientes no candidatos a cisplatino⁴⁵

Terapia sistémica neoadyuvante

El objetivo de usar quimioterapia neoadyuvante (QTnad) en CVMI es mejorar los resultados oncológicos de la cirugía, tratando las probables micrometástasis, sin afectar la morbilidad perioperatoria. La QTnad no debe retrasar la realización de la cirugía, ya que la demora en el tratamiento quirúrgico empeora el pronóstico oncológico⁴⁷.

En 2003, Grossman y cols., publicaron un estudio que por primera vez mostró el beneficio de QTNA en mejoría en sobrevida⁴⁸: 307 pacientes fueron aleatorizados a MVAC junto con cistectomía radical (153 pacientes) o sólo cistectomía radical (154 pacientes). Los pacientes que recibieron QTnad tuvieron una mediana de SG de 77 meses, versus 46 meses para los pacientes sometidos exclusivamente a cirugía ($p = 0,05$). El uso de QTnad disminuyó en un 33% el riesgo de muerte⁴⁸. El esquema utilizando GC, ha mostrado resultados similares al esquema tradicional MVAC, en cuanto a regresión tumoral⁴⁹. También se ha descrito un esquema de dosis densa de MVAC (MVACdd), con mayor proporción de respuesta patológica completa (pT0) y menor toxicidad que MVAC tradicional⁵⁰.

Un metaanálisis en dos pasos analizó pacientes tratados con QTnad utilizando cisplatino, incluyó 15 estudios, con un total de 3285 pacientes⁵¹. El uso de QTnad mejora la SG a 5 años en un 8% (45% a 53%), con un NNT de 12,5 pacientes. El segundo paso de este metaanálisis fue comparar los esquemas de MVAC y GC. Se analizaron 13 estudios retrospectivos que incluían a 1766 pacientes. Los esquemas MVAC y GC son comparables en respuesta completa patológica (25.7% para GC versus 24,3% para MVAC). Sin embargo, GC parece tener menor SG que MVAC (HR 1,31), aunque esta diferencia no es significativa.

Sólo los pacientes candidatos a cisplatino deben utilizar QTnad, ya que otras combinaciones son inferiores y no tienen evidencia para ser utilizados como QTnad.

Quimioterapia adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante (QTad) es disminuir el riesgo de recidiva o progresión posterior a terapia con intención curativa. La QTad puede ser indicada post cistectomía radical, basado factores patológicos de riesgo de recidiva (pT3-T4, pN+).

El estándar de tratamiento sistémico perioperatorio es QTnad; si un paciente no fue candidato a ésta, es muy poco probable que pueda ser candidato a adyuvancia. Tampoco existe evidencia de la utilidad de otras drogas que no consideren cisplatino.

La QTad es una alternativa útil en pacientes de riesgo de recidiva, y que no hayan recibido neoadyuvancia. Un metaanálisis incluyó a 5 estudios fase III, con 350 pacientes, que recibieron distintas combinaciones de quimioterapia basadas en cisplatino, mostró un beneficio de QTad en SG, con un riesgo relativo de 0,74, y mejor SLP (RR 0,65) en pacientes que recibieron QTad

comparados con aquellos que no recibieron⁵².

Quimioterapia en primera línea para cáncer urotelial de vejiga metastásico

Sternberg y colaboradores publicaron en 1985, un estudio con 25 pacientes con cáncer de vejiga irresecable o metastásico (CVm), tratados con el esquema MVAC⁴³. Un 71% de los pacientes mostró reducción significativa tumoral, con un 50% alcanzado respuestas completas. Con estos resultados, el esquema MVAC comenzó a ser utilizado de manera rutinaria en el tratamiento del CVm, logrando sobrevividas en pacientes estadio IV de hasta casi 15 meses⁵³. El mayor problema es la toxicidad hematológica y de mucosas, incluso llegando a un 3% de mortalidad asociado al tratamiento⁵⁴, lo que se ha intentado de solucionar adicionando G-CSF o GM-CSF al esquema de tratamiento.

Con el fin de disminuir la toxicidad asociada a la terapia, se utilizó la combinación de cisplatino con gemcitabina (GC), que estudios Fase II mostró respuestas en hasta un 41% de los pacientes⁵⁵. Un estudio Fase III, aleatorizado comparando GC versus MVAC, reclutó a 405 pacientes con cáncer de vejiga avanzado. La mediana de sobrevida fue comparable para ambos grupos (14 meses para GC, 15,2 meses para MVAC, $p = 0,66$), demostrando que GC no es inferior a MVAC en pacientes etapa IV, con una menor toxicidad⁵⁶.

Quimioterapia post-platino para cáncer urotelial de vejiga metastásico

Múltiples esquemas de quimioterapia se han utilizado como terapia de segunda línea en pacientes progresores a platino (incluyendo cisplatino y carboplatino), principalmente taxanos (paclitaxel o docetaxel), pemetrexed o gemcitabina. Ninguno de estos esquemas muestra mejoría en la sobrevida de los pacientes. Un estudio fase III aleatorizado 2:1 a recibir vinflunina y cuidados paliativos versus solo cuidados paliativos, reclutó 370 pacientes con CVm progresores a tratamiento con platino⁵⁷. Vinflunina mostró una mejor SG con una mediana de 6,9 meses (versus 4,6 meses para cuidados paliativos), pero no fue estadísticamente significativa ($p 0,283$).

Inhibidores de checkpoint (ICP) en cáncer urotelial de vejiga: PD-1 y PD-L1

La racionalidad de utilizar ICP en el tratamiento del CVm se basa en la expresión del ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1) en tejido tumoral. La expresión de PD-L1 se ha correlacionado con un mayor estadio patológico y un mayor grado histológico en CVNMI y CVMI⁵⁸. Existen anticuerpos dirigidos contra el receptor PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) o contra el ligando PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab).

Atezolizumab: Ha sido aprobado para su uso en mCU basado en el estudio IMvigor 210, estudio fase II de dos cohortes. La cohorte 2 incluyó a 310 pacientes que recibieron atezolizumab como tratamiento de segunda línea post platino. Los pacientes fueron estratificados según la expresión de PD-L1 en tejido tumoral⁵⁹. El grupo completo de pacientes tuvo una mediana de SG de 7,9 meses; sin embargo, el grupo con mayor expresión de PD-L1 (30% de los pacientes) mostró una mediana de sobrevida de 11,4 meses. Un 16% de todos los pacientes mostró respuestas objetivas medibles, las cuales fueron aun mayores en el grupo con alta expresión de PD-L1 (28% de respuestas medibles, 15% de ellas respuestas completas). Con estos resultados superiores a quimioterapia post platino, la FDA realizó una aprobación acelerada para el uso de atezolizumab post platino⁶⁰. Sin embargo, el estudio IMvigor 211, fase III aleatorizado a recibir atezolizumab o quimioterapia según elección del tratante (vinflunina, paclitaxel o docetaxel), no hubo diferencias entre ambos grupos en sobrevida general⁶¹.

Pembrolizumab: En segunda línea post platino, ha mostrado resultados satisfactorios: el estudio Keynote-045 fue un estudio fase III, para pacientes progresores a platino, aleatorizados a recibir pembrolizumab o quimioterapia según elección del tratante (vinflunina, paclitaxel o docetaxel). Los pacientes tratados tuvieron una sobrevida significativamente mayor que aquellos que recibieron quimioterapia (mediana de sobrevida 10,3 meses para pembrolizumab, 7,4 meses para quimioterapia, $p=0,002$, HR 0,73)⁶². Estas respuestas fueron independientes de la expresión de PD-L1 en el tejido tumoral.

Nivolumab: Ha sido utilizado en terapia de segunda línea post platino, con un estudio fase II (CheckMate 275) que reclutó a 270 pacientes con CVm progresores a platino, tratados con nivolumab. Se observaron respuestas medibles en 19,6% de pacientes, siendo mayores las respuestas en aquellos pacientes con expresión moderada o alta de PD-L1. Este grupo de pacientes además presentó una mediana de sobrevida de 11,3 meses⁶³.

ICP como alternativas en primera línea

En primera línea, tanto atezolizumab como pembrolizumab tienen estudios Fase II, para no candidatos a recibir cisplatino. La cohorte 1 del estudio IMvigor 210 incluyó a 119 pacientes con CV avanzado sin tratamiento previo, quienes recibieron atezolizumab. Un 24% de los pacientes mostró respuesta medible, incluyendo 7% de respuesta completas, independiente de la expresión de PD-L1, con una mediana de SG de 15,9 meses⁶⁴.

El estudio Keynote-052 incluyó a 370 pacientes con CV avanzado sin tratamiento previo, quienes recibieron pembrolizumab. Hubo un 29% de respuestas medibles, y la mediana de sobrevida fue positiva exclusivamente para el grupo con alta expresión de PD-L1, quienes alcanzaron una mediana de sobrevida de 18,9 meses⁶⁵.

Ambas drogas fueron aprobadas aceleradamente por la FDA en 2017 para pacientes no candidatos a cisplatino; sin embargo, los estudios fase III de ambas mostraron que la SG en baja expresión de PD-L1 era menor que para quimioterapia, incluyendo carboplatino. Por esto, el año 2019 la FDA restringió el uso de atezolizumab y pembrolizumab en primera línea a pacientes no candidatos a recibir cisplatino ni carboplatino, o a pacientes no candidatos a recibir cisplatino y que tengan alta expresión de PD-L1.

Erdatfinib en CVm

La vía de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) se ha relacionado con peor pronóstico en CV. La expresión del receptor de FGF (FGFR) mutado se correlaciona con mayor estadio patológico y grado histológico⁶⁶. Erdatfinib es un inhibidor de tirosin kinasa que actúa sobre FGFR1-4. Un estudio Fase II con 99 pacientes con CVm, progresores a cisplatino o no candidatos a recibir cisplatino y que presentaban mutación del FGFR. Los pacientes recibieron erdatfinib hasta la progresión. La mediana de SG fue 13,8 meses, con una tasa de respuestas medibles de 40,4%⁶⁷.

Enfortumab Vedotin en CVm

Recientemente, un estudio Fase II con 125 pacientes con CVm, progresores a platino y a ICP, utilizó enfortumab vedotin, anticuerpo conjugado con un disruptor de microtúbulos, dirigido contra la proteína de adhesión Nectina-4; su acción provoca la disrupción de microtúbulos, generando arresto en ciclo celular y apoptosis. Como terapia de tercera línea, hubo un 44% de respuestas objetivas,

12% de respuesta completas, y una mediana de SG de 12,3 meses⁶⁸, lo que generó una aprobación acelerada de la FDA como tratamiento en CVm de tercera línea post platino y post ICP.

Resumen

- Todos los pacientes con CVMI candidatos a cistectomía radical debieran recibir QTnad, siempre que puedan recibir cisplatino, y que la QTnad no retrase el tratamiento quirúrgico. Los esquemas a considerar deberían ser MVACdd, GC o en menor medida MVAC.
- Pacientes sometidos a cistectomía radical con factores de riesgo de recidiva (pT3, pT4, N1) y que no recibieron QTnad, deberían recibir QTad, siempre que sean candidatos a cisplatino.
- El esquema de terapia sistémica de primera línea para CV irresecable o metastásico debe ser quimioterapia con cisplatino en combinaciones (MVACdd, GC o MVAC).
- Pacientes irresecables o metastásicos no candidatos a cisplatino, con alta expresión de PD-L1, deben ser tratados en primera línea con ICP atezolizumab o pembrolizumab.
- Pacientes irresecables o metastásicos no candidatos a cisplatino, con baja expresión de PD-L1, deben ser tratados en primera línea QT combinada basada en carboplatino.
- Pacientes progresores a platino en primera línea, deben ser tratados con ICP en segunda línea (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab).

Cáncer testicular

El cáncer de testículo corresponde al cuarto cáncer urológico en frecuencia, siendo la neoplasia sólida más frecuente en hombres jóvenes⁶⁹. La mortalidad es baja y la sobrevida a 5 años alcanza el 95%. Esta elevada sobrevida tiene explicación en parte gracias a la terapia sistémica, quimioterapia basada en cisplatino, que a fines de la década de 1970 mostró importantes respuestas en enfermedad metastásica⁷⁰. La quimioterapia tiene un rol tanto adyuvancia, como tratamiento curativo en pacientes metastásicos. Previo al inicio de terapia sistémica, se debe aconsejar al paciente sobre la criopreservación de espermios si esta no fue realizada previo a la orquiectomía, ya que hasta un 50% de los pacientes no recuperan fertilidad posterior a quimioterapia⁷¹.

Adyuvancia en seminoma estadio I

Un 85% de los seminomas debutan en estadio I. La tasa de recidiva es de 15-20%, pero la sobrevida cáncer específica es cercana al 100% a 5 años⁷²; por esta razón, la recomendación para la mayoría de

los casos es seguimiento. La terapia adyuvante está indicada en pacientes con baja adherencia a seguimiento o considerados de mayor riesgo de recidiva por tamaño o compromiso de rete testis⁷³; se les debe ofrecer radioterapia o quimioterapia en base a carboplatino por 1 o 2 ciclos. Carboplatino en 1 ciclo demostró ser no inferior a radioterapia, con una SLP cercana a 95% para ambos grupos a 5 años, con mejor tolerancia y menor toxicidad para carboplatino⁷⁴.

Adyuvancia en no seminoma estadio I

Sólo un tercio de los pacientes no seminoma se presenta en estadio I, y de estos un tercio tiene enfermedad residual oculta. La indicación adyuvancia se determina por la presencia de factores de riesgo de recaída: invasión linfovascular (ILV), compromiso de cordón espermático o de escroto y presencia de más de 50% de carcinoma embrionario⁷⁵. Las alternativas de terapia adyuvante en este grupo incluyen seguimiento, linfadenectomía lumboaórtica o quimioterapia adyuvante con Bleomicina, Etopósido y Cisplatino (BEP) por 1 ciclo. El riesgo de recidiva con 1 ciclo de BEP es de 1,6-3,2% y la sobrevida a 5 años es 100%⁷⁶.

Seminoma estadio IIA y IIB

Los pacientes con seminoma IIA y IIB pueden ser tratados con BEP por 3 ciclos o EP por 4 ciclos. La tasa de recidiva es menor de 10%, y la sobrevida global es de 92-93% a 5 años. La radioterapia es una alternativa en estos pacientes, especialmente en paciente con adenopatías menores a 3 cm⁷⁷.

No seminoma estadio IS, IIA y IIB

El tratamiento de elección en estos pacientes es la quimioterapia con esquemas de BEP por 3 ciclos o EP por 4 ciclos⁷⁸. Los tumores no seminoma IIA, y casos muy seleccionados de tumores IIB pueden ser candidatos a LALA primaria, en centros de alto volumen.

Seminoma y no seminoma estadio IIc y III

Quimioterapia basada en BEP es el tratamiento de elección tanto en seminomas como no seminomas, de acuerdo a la clasificación de riesgo del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG)⁷⁹.

Grupo buen pronóstico

Todos los criterios:

No-seminoma (56% de los casos)

SLP 5 años 89%

SG 5 años 92%

- Primario Testicular o retroperitoneal
- Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares
- AFP < 1,000 ng/mL
- hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL)
- LDH < 1.5 x ULN

Todos los criterios:

Seminoma (90% de los casos)

SLP 5 años 82%

SG 5 años 86%

- Cualquier sitio primario
- Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares
- AFP normal
- Cualquier BHCG/LDH

Grupo de riesgo intermedio

Cualquiera de los siguientes criterios:

No-seminoma (28% de los casos)

SLP 5 años 75%

SG 5 años 80%

- Primario testicular o retroperitoneal
- Ausencia metástasis viscerales no pulmonares
- AFP 1,000 - 10,000 ng/mL o
- hCG 5,000 - 50,000 IU/L o
- LDH 1.5 - 10 x ULN

Todos los criterios

Seminoma (10% de los casos)

SLP 5 años 67%

SG 5 años 72%

- Cualquier sitio primario
- metástasis viscerales no pulmonares
- AFP normal
- Cualquier BHCG/LDH

Grupo de mal pronóstico

Cualquiera de los siguientes criterios:

No-seminoma (16% de los casos)

SLP 5 años 41%

SG 5 años 48%

- Primario mediastínico
- metástasis visceral no pulmonar
- AFP > 10,000 ng/mL o
- BHCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) o
- LDH > 10 x ULN

Seminoma

No hay seminomas de mal pronóstico

Buen pronóstico: Para seminoma, los tratamientos sugeridos son BEP por 3 ciclos cada 21 días o EP por 4 ciclos cada 21 días. La SG es de 94% y SLP 92% a 5 años⁸⁰. Para no seminoma, se debe preferir

BEP por 3 ciclos; la SLP a 4 años es 91%, versus 86% para EP por 4 ciclos, por lo que este último esquema debería preferirse exclusivamente en pacientes con contraindicación a uso de bleomicina⁸¹.

Pronóstico intermedio: El tratamiento para tanto seminoma como no seminoma de pronóstico intermedio, es BEP por 4 ciclos. En pacientes con contraindicación a bleomicina, debe utilizarse el esquema VIP (Vinblastina, Etopósido, Ifosfamida, Cisplatino) por 4 ciclos⁸².

Mal pronóstico: El esquema de elección es BEP por 4 ciclos, en estos pacientes la sobrevida libre de progresión es entre 45 y 50%⁸³.

Terapia sistémica de segunda línea

Existen diversos esquemas de quimioterapia de segunda línea, pero todos basados en el uso de ifosfamida y cisplatino: TIP (utiliza paclitaxel), VIP (Vinblastina, Etopósido, Ifosfamida, Cisplatino), VeIP (Vinblastina, Ifosfamida, Cisplatino) o GIP (Gemcitabina, Ifosfamida, Cisplatino) con respuestas completas entre 30-40% de los pacientes y estabilidad de enfermedad en un 15-20% adicional⁸⁴. Por último, se puede utilizar quimioterapia con carboplatino y etopósido en altas dosis, asociado a trasplante autólogo de células madre, con un 63% de pacientes con respuestas completas a 4 años⁸⁵.

Bibliografía

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
2. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1670-4.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Version 1.2020 — March 16, 2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Consultado el 22 de marzo de 2020).
4. Tangen CM, Hussain MH, Higano CS, et al. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346). *J Urol*

2012; 188:1164-9.

5. Pienta KJ. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:3-7.
6. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5:117-24.
7. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; 26:4563-71.
8. Heidegger I, Brandt MP, Heck MM. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: What is the best? *Urol Oncol*. 2020 Jan 15.pii: S1078-1439(19)30480-6.
9. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:149-58.
10. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737-46.
11. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; 30:1992-2003.
12. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352-360.
13. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 76:719-728.
14. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:121-131.
15. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:2974-2986.
16. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:13-24.

17. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2918-25.
18. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1408-1418.
19. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2465-2474.
20. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:1235-1246.
21. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-12.
22. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-20.
23. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-54.
24. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
25. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48.
26. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-97.
27. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-33.
28. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today>, consultado el 8 de noviembre de 2019.
29. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375:2246-2254.
30. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with

metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-9.

31. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.

32. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-90.

33. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-8.

34. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-31.

35. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931-9.

36. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814-23.

37. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-56.

38. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-13.

39. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-1290.

40. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116-1127.

41. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61:1039-47.

42. Martini A, Sfakianos JP, Renström-Koskela L, et al. The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2020; 125:270-275.

43. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine,

- doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133:403-7.
44. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068-77.
45. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12:211-4.
46. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30:191-9.
47. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003; 169:110-5.
48. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859-66.
49. Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008; 113:2471-7.
50. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014; 32:1889-94.
51. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* 2016; 21:708-15.
52. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer* 2006; 106:783-8.
53. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 2012; 39:598-607.
54. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068-77.

55. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(9):1921-7.
56. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602-8.
57. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27:4454-61.
58. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* 2007; 109:1499-505.
59. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-20.
60. Ning YM, Suzman D, Maher VE, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *Oncologist* 2017; 22:743-749.
61. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, 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* 2018; 391:748-757.
62. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1015-1026.
63. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:312-322.
64. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389:67-76.
65. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a

multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18:1483-1492.

66. Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, Knowles MA. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol* 2007; 213:91-8.

67. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381:338-348.

68. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37:2592-2600.

69. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, et al. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1151-9.

70. Stoter G, Sleijfer DT, Vendrik CP, et al. Combination chemotherapy with cis-diammine-dichloro-platinum, vinblastine, and bleomycin in advanced testicular non-seminoma. *Lancet* 1979; 1:941-5.

71. Parekh NV, Lundy SD, Vij SC. Fertility considerations in men with testicular cancer. *Transl Androl Urol* 2020; 9:S14-S23.

72. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:241-9.

73. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. *Urol Oncol* 2018; 36:448-458.

74. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:293-300.

75. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, et al. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy. *Diagn Pathol* 2013; 8:57.

76. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 2014; 25:2167-72.

77. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015; 26:657-68.

78. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular

cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5597-602.

79. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594-603.

80. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 2004; 91:683-7.

81. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation

of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; 18:917-24.

82. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008; 299:672-84.

83. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1287-93.

84. Voss MH, Feldman DR, Bosl GJ, Motzer RJ. A review of second-line chemotherapy and prognostic models for disseminated germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25:557-76.

85. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357:340-8.

