

Pautado tumores urológicos 2026

Equipo

Dres: Facundo Alonso, Diego Ferreira, Rafaela Godoy, Valeria Pombo, Bruna Yarza, Agustín Rodríguez, Noelia Silveyra, Gabriel Krygier



Cronograma



3/7/26

- **Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración**
 - o CAPItello-281 (Capivasertib + abiraterona)
- **Cáncer de próstata metastásico hormonoresistente**
 - o PEACE-3 (Enzalutamida + Radium 223)
- **CÁNCER DE VEJIGA**
 - **Cáncer de vejiga no músculo invasor de alto riesgo**
 - o POTOMAC (Durvalumab + BCG)
 - **Cáncer de vejiga músculo invasor**
 - o Keynote-905 (Enfortumab vedotin+pembro perioperatorio en no-platino fit)

Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.



ORIGINAL ARTICLE

Capivasertib plus abiraterone in PTEN-deficient metastatic hormone-sensitive prostate cancer: CAPItello-281 phase III study[☆]

K. Fizazi^{1*}, N. W. Clarke², M. De Santis^{3,4}, H. Uemura⁵, A. P. Fay⁶, N. Karadurmus⁷, M. Kwiatkowski⁸, C. Alvarez-Fernandez^{9,10}, S. Jiang¹¹, M. Sotelo¹², D. Parslow¹³, N. Oliveira^{14,15}, T. G. Kwon¹⁶, D. Ye¹⁷, S. Boudewijns¹⁸, P. Danchaivijitr¹⁹, C. Rooney²⁰, C. Gresty²⁰, M. Yeste-Velasco²¹, J. Logan²² & D. J. George²³, for the CAPItello-281 Study Group[†]

Fase III. Global, randomizado, doble ciego. Publicado 19/10/2025.
Disponible en: Annals of Oncology, 2025; 37, 53-68

Contexto

- La deficiencia de PTEN en cáncer de próstata se asocia a enfermedad avanzada, rápida progresión y peores resultados con los tratamientos estándar.
- La activación de la vía de PIK3-AKT es frecuente en el cáncer de próstata mayormente debido a la pérdida de PTEN

CAPItello-281 Study Design

A global, multicentre, randomized, double-blind, Phase 3 study

Patients with PTEN deficient *de novo* mHSPC

- PTEN deficiency: (diagnostic cut-off of $\geq 90\%$ of viable malignant cells with **no specific cytoplasmic staining** by IHC)*
 - i.e. $\leq 10\%$ of cells expressing PTEN by IHC

Of ~6,200 patients submitting tumour tissue **97%** had a valid IHC result and **25%** were **PTEN deficient**

1,012 patients
(R 1:1)

Capivasertib

400 mg BID
4 days on, 3 days off

Abiraterone/pred + ADT

1000 mg/5 mg QD
+ ADT

Placebo

400 mg BID
4 days on, 3 days off

Abiraterone/pred + ADT

1000 mg/5 mg QD
+ ADT

Primary endpoint

- Investigator assessed rPFS

Secondary endpoints

- Overall survival
- Time to first subsequent therapy
- Symptomatic skeletal-event free survival
- Time to pain progression
- Time to castration resistance
- Time to PSA progression

Exploratory *post-hoc* PTEN deficiency subgroups

Stratification factors:[†]

- M1 volume (CHAARTED criteria) and visceral mets
- Geography

Study timeline

Enrolment period
13 July 2020–5 Feb 2024

Current analysis

Primary rPFS DCO
7 Oct 2024
Median rPFS follow-up.[†] ~18 mo

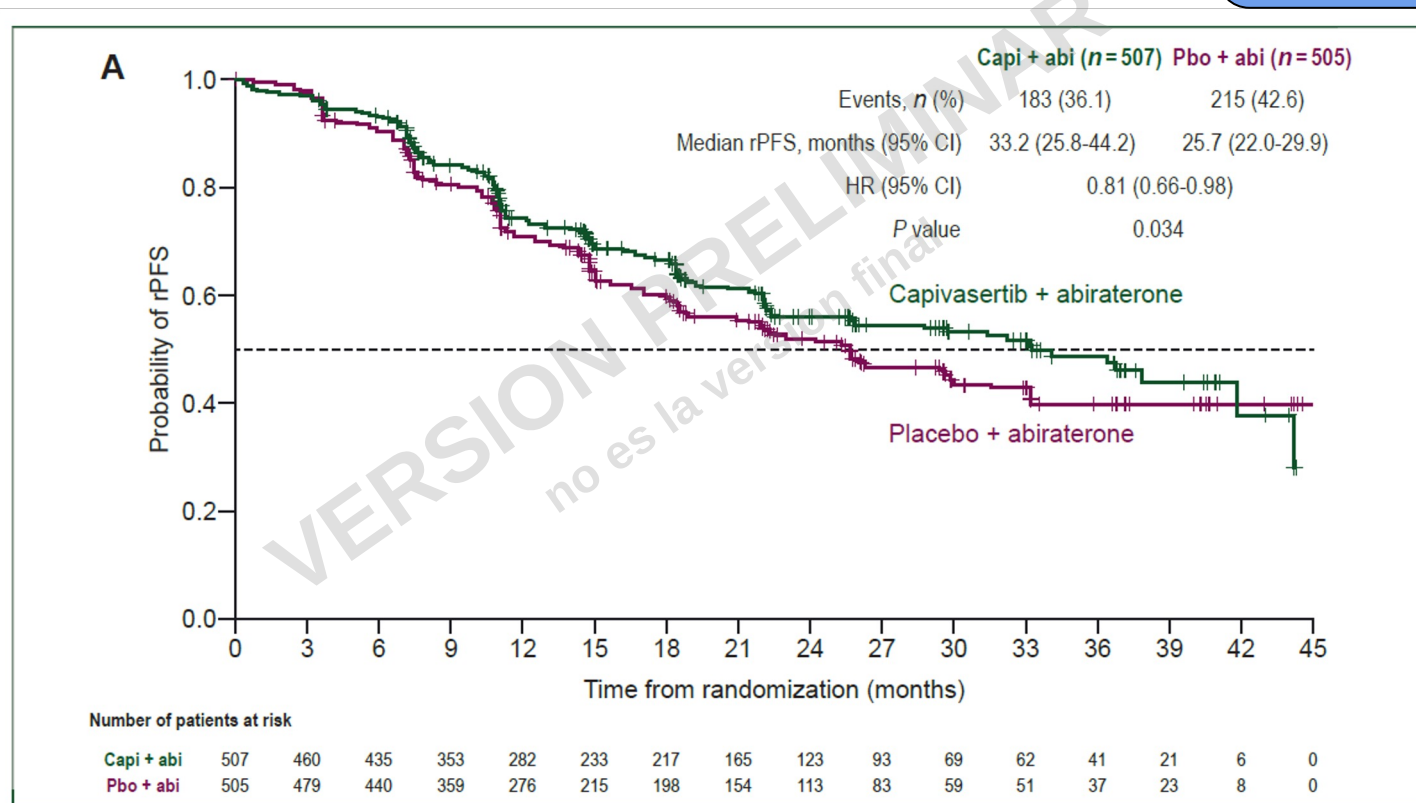
Final OS DCO
Planned for 522 deaths
(52.2% maturity)

CAPItello-281: Baseline characteristics

		Capi + abi (N=507)	Pbo + abi (N=505)
Median age, years (range)		67.0 (42–87)	68.0 (43–88)
'Race', n (%)	White	266 (52.5)	259 (51.3)
	Asian	186 (36.7)	189 (37.4)
	Black or African American	6 (1.2)	6 (1.2)
ECOG PS, n (%)	(0) Normal activity	329 (64.9)	320 (63.4)
	(1) Restricted activity	178 (35.1)	185 (36.6)
Metastases, n (%)	Bone	462 (91.1)	467 (92.5)
	Liver	30 (5.9)	25 (5.0)
	Lung	69 (13.6)	72 (14.3)
	Non-regional lymph node	217 (42.8)	214 (42.4)
Median time from diagnosis to randomization, months (range)		2.46 (0.3–12.8)	2.45 (0.6–27.4)
Total Gleason score at diagnosis, n (%)	<8	94 (18.5)	95 (18.5)
	≥8	398 (78.5)	399 (79.0)
Disease risk, n (%)	High	311 (61.3)	333 (65.9)
	Low	184 (36.3)	164 (32.5)
M1 volume/visceral metastases, n (%)	High vol. disease with visceral mets	98 (18.3)	95 (18.8)
	High vol. disease without visceral mets	276 (54.4)	260 (56.0)
	Low vol. disease	131 (25.8)	126 (25.0)

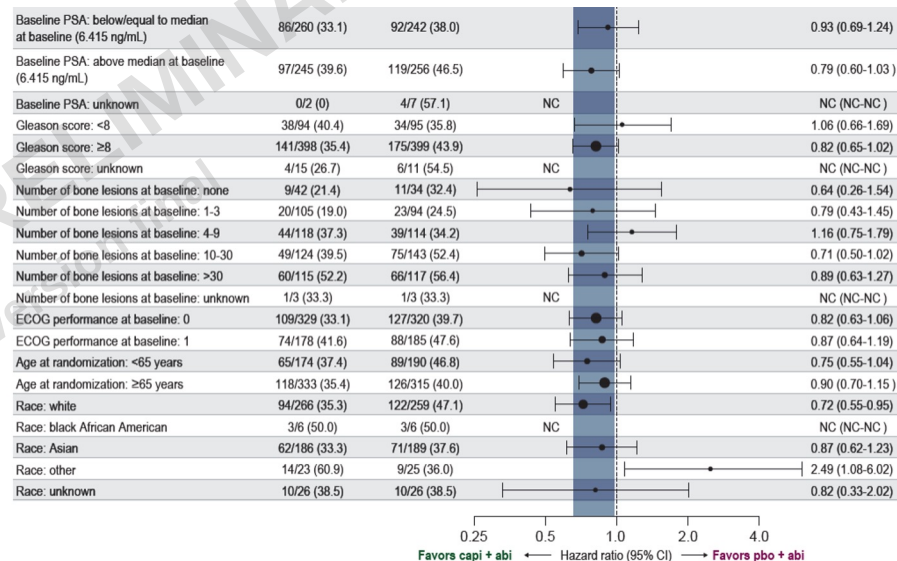
Resultados: SLPr

Mediana seguimiento:
18.4 meses Abi+Capi
18.5 Abi+Pbo

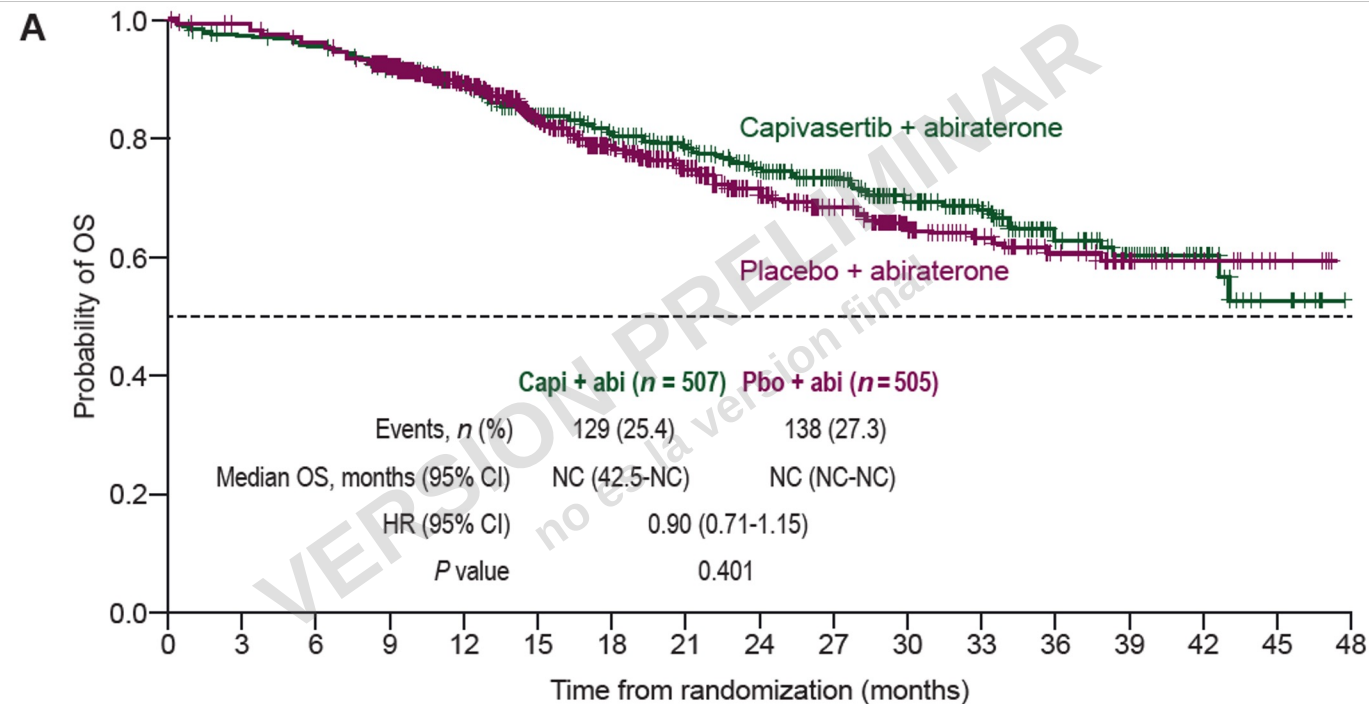


Análisis por subgrupos: SLPr

B	Number of events/number of patients (%)		HR (95% CI)
	Capi + abi	Pbo + abi	
All patients	183/507 (36.1)	215/505 (42.6)	0.81 (0.66-0.98)
Metastatic volume of disease/visceral mets: high with mets	49/98 (50.0)	52/95 (54.7)	0.77 (0.52-1.14)
Metastatic volume of disease/visceral mets: high without mets	110/276 (39.9)	129/283 (45.6)	0.91 (0.70-1.17)
Metastatic vol of disease/visceral mets: low	24/131 (18.3)	34/126 (27.0)	0.67 (0.39-1.12)
Metastatic vol of disease/visceral mets: unknown	0/2 (0)	0/1 (0)	NC (NC-NC)
Geographic location: Western Europe, Australia, plus North America	56/149 (37.6)	62/145 (42.8)	0.89 (0.62-1.28)
Geographic location: Latin America plus Eastern Europe	46/123 (37.4)	57/125 (45.6)	0.79 (0.54-1.17)
Geographic location: Asia	81/235 (34.5)	96/235 (40.9)	0.83 (0.61-1.11)
Disease risk: high-risk disease	132/311 (42.4)	160/333 (48.0)	0.88 (0.70-1.11)
Disease risk: low-risk disease	49/184 (26.6)	50/164 (30.5)	0.88 (0.59-1.31)
Disease risk: unknown	2/12 (16.7)	5/8 (62.5)	NC (NC-NC)
Metastatic volume: high-volume disease	159/374 (42.5)	181/378 (47.9)	0.88 (0.71-1.09)
Metastatic volume: low-volume disease	24/131 (18.3)	34/126 (27.0)	0.67 (0.39-1.12)
Metastatic volume: unknown	0/2 (0)	0/1 (0)	NC (NC-NC)
Prior use of abiraterone: yes	20/56 (35.7)	21/58 (36.2)	0.91 (0.49-1.68)
Prior use of abiraterone: no	163/451 (36.1)	194/447 (43.4)	0.83 (0.67-1.02)
Prior ADT: yes	180/499 (36.1)	212/498 (42.6)	0.83 (0.68-1.01)
Prior ADT: no	3/8 (37.5)	3/7 (42.9)	NC (NC-NC)
Soft tissue disease only: yes	9/44 (20.5)	12/37 (32.4)	0.60 (0.25-1.43)
Soft tissue disease only: no	174/463 (37.6)	203/468 (43.4)	0.87 (0.71-1.06)
Soft tissue disease present: yes	149/380 (39.2)	167/363 (46.0)	0.85 (0.68-1.06)
Soft tissue disease present: no	34/127 (26.8)	48/142 (33.8)	0.76 (0.48-1.17)
Lung or liver metastases: yes	44/90 (48.9)	48/88 (54.5)	0.76 (0.51-1.15)
Lung or liver metastases: no	139/417 (33.3)	167/417 (40.0)	0.84 (0.67-1.06)



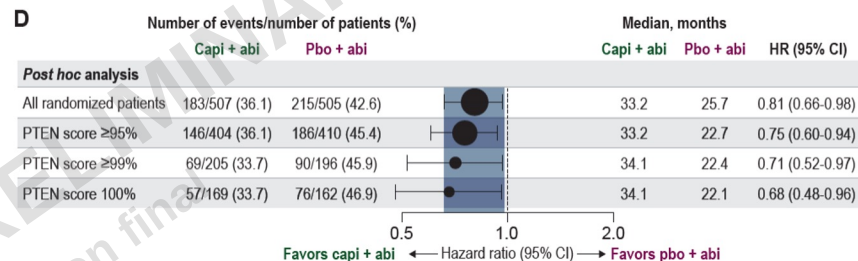
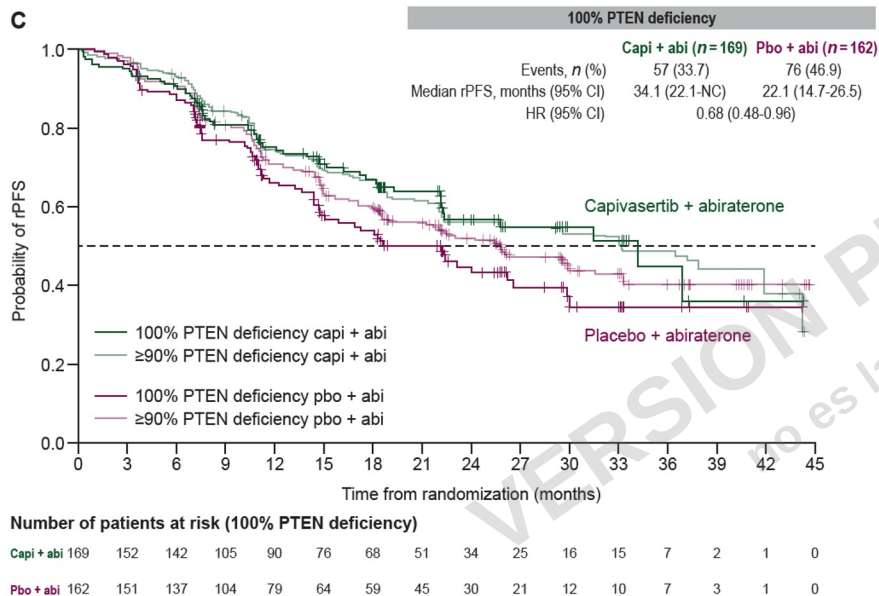
Resultados: SG



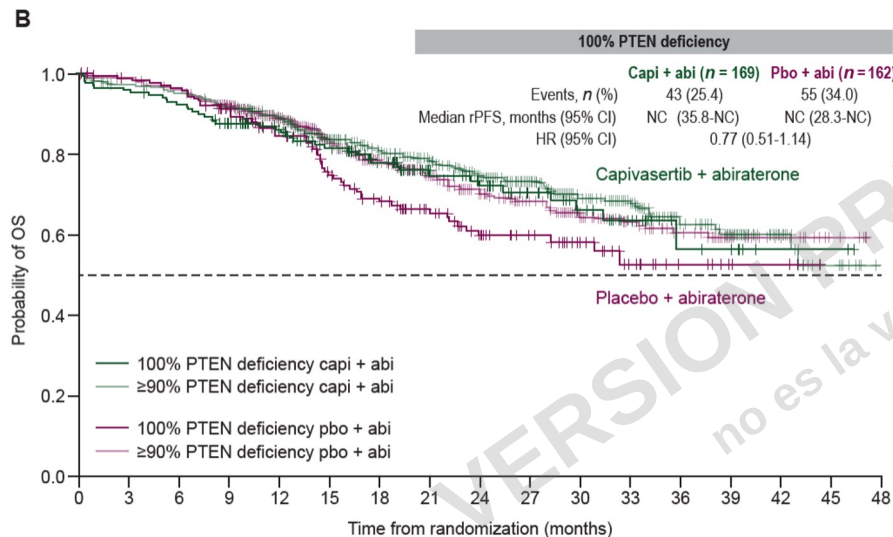
Number of patients at risk

Capivasertib + abi	507	487	476	447	400	335	286	242	199	164	128	96	60	42	22	7	0
Placebo + abi	505	494	479	449	388	330	273	227	188	153	113	88	56	33	19	7	0

Resultados SLPr en PTEN 100% deficiente

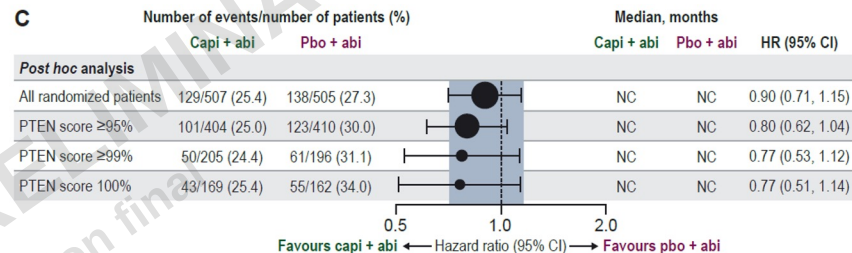


SG en PTEN 100% deficiente

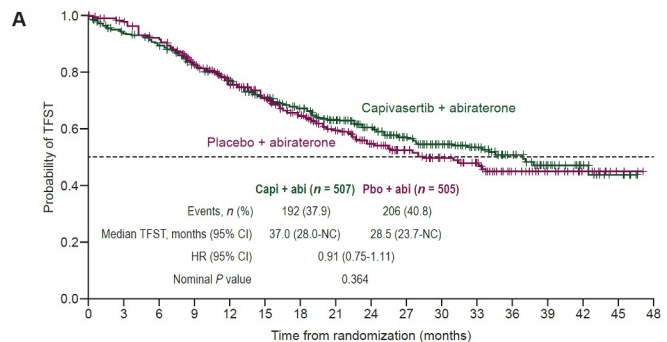


Number of patients at risk (100% PTEN deficiency)

Capi + abi	169	162	155	141	118	100	81	63	52	38	28	19	8	7	2	2	0
Pbo + abi	162	156	152	139	113	92	80	64	50	40	26	15	8	4	3	0	0

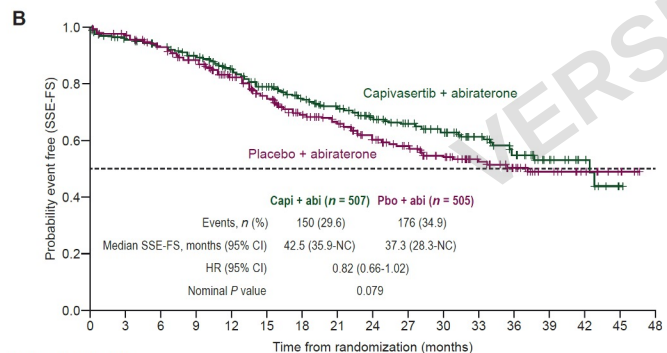


Resultados objetivos secundarios



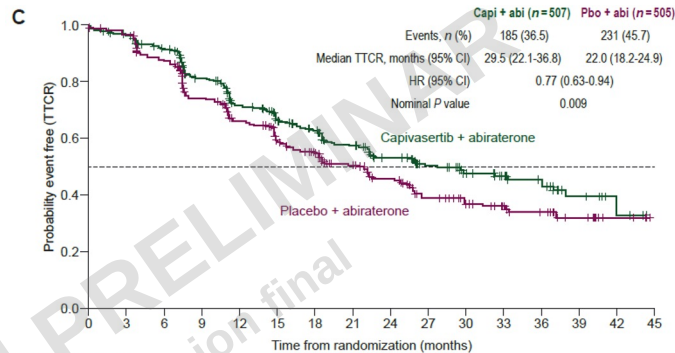
Number of patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Capi + abi	507	463	437	391	338	282	237	191	157	124	96	72	47	31	18	6	0
Pbo + abi	505	486	454	398	331	282	225	178	141	114	86	69	44	26	14	4	0



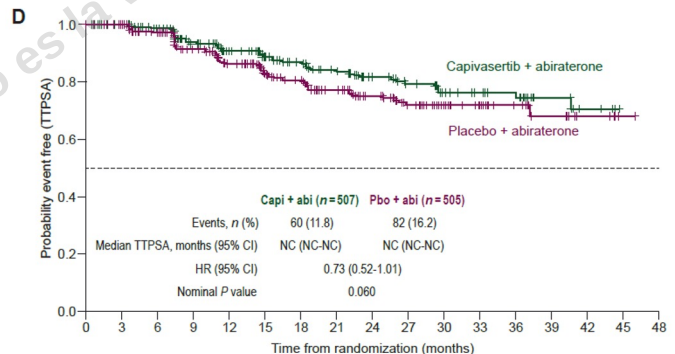
Number of patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Capi + abi	507	458	439	408	346	292	245	206	162	129	104	67	46	26	13	5	0
Pbo + abi	505	479	455	412	336	285	223	190	142	113	85	59	38	26	13	6	0



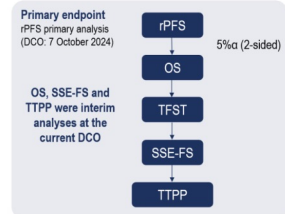
Number of patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Capi + abi	507	440	404	323	251	205	184	144	112	82	57	45	35	18	5	0	0
Pbo + abi	505	468	412	319	249	192	166	128	92	66	48	39	26	16	6	0	0



Number of patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Capi + abi	507	443	403	325	256	218	200	150	117	86	62	56	40	20	6	0	0
Pbo + abi	505	469	420	337	261	208	182	134	99	76	57	48	31	17	6	1	0



A: Tiempo a primer to
subsecuente
B: SLev. esqueléticos
C: Tiempo CPRC
D: Tiempo progresión
PSA

Seguridad

Table 2. Most common treatment-emergent adverse events (frequency of >10% in either treatment arm; safety analysis set)

Adverse event	Capiasertib plus abiraterone (n = 503)		Placebo plus abiraterone (n = 503)	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Any adverse event, n (%)	497 (98.8)	337 (67.0)	463 (92.0)	203 (40.4)
Diarrhea	261 (51.9)	31 (6.2)	40 (8.0)	2 (0.4)
Hyperglycemia ^a	191 (38.0)	52 (10.3)	65 (12.9)	3 (0.6)
Rash ^b	178 (35.4)	62 (12.3)	35 (7.0)	1 (0.2)
Anemia	120 (23.9)	26 (5.2)	64 (12.7)	5 (1.0)
Hypokalemia	111 (22.1)	44 (8.7)	64 (12.7)	24 (4.8)
Hypertension	100 (19.9)	29 (5.8)	120 (23.9)	39 (7.8)
Fatigue	80 (15.9)	2 (0.4)	63 (12.5)	4 (0.8)
ALT increased	71 (14.1)	22 (4.4)	67 (13.3)	17 (3.4)
Urinary tract infection	69 (13.7)	21 (4.2)	51 (10.1)	6 (1.2)
AST increased	65 (12.9)	13 (2.6)	59 (11.7)	10 (2.0)
Nausea	61 (12.1)	3 (0.6)	22 (4.4)	0
COVID-19	59 (11.7)	4 (0.8)	44 (8.7)	3 (0.6)
Asthenia	57 (11.3)	4 (0.8)	25 (5.0)	2 (0.4)
Pyrexia	55 (10.9)	6 (1.2)	14 (2.8)	0
Hot flush	53 (10.5)	1 (0.2)	68 (13.5)	0
Pruritus	53 (10.5)	1 (0.2)	13 (2.6)	0
Back pain	50 (9.9)	3 (0.6)	55 (10.9)	0
Constipation	42 (8.3)	1 (0.2)	60 (11.9)	0
Arthralgia	38 (7.6)	2 (0.4)	51 (10.1)	2 (0.4)

Conclusión de los autores

- El agregado de capivasertib a abiraterona y TDA demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLPr en comparación con el placebo más abiraterone para pacientes con mCPSC con deficiencia de PTEN.
- Estos resultados respaldan el tratamiento dirigido contra AKT y AR con capivasertib más abiraterona como enfoque de tratamiento en mCPSC con deficiencia de PTEN.

Propuesta de redacción

INHIBICIÓN DUAL DE LA VÍA PI3K/AKT Y DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE CON DEFICIENCIA DE PTEN

La deficiencia de PTEN —presente en aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPmHS)— activa constitutivamente la vía PI3K/AKT, proporcionando un estímulo proliferativo independiente que no puede ser suprimido por los inhibidores del receptor de andrógenos (ARPI), y que se asocia a peores resultados con los tratamientos estándar. Sobre esta base biológica, el ensayo CAPItello-281 evaluó la adición de capivasertib —inhibidor selectivo de AKT— a abiraterona más TDA en pacientes con CPmHS con deficiencia de PTEN. (Fizazi K et al., 2026; 37(1): 53-68; DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.004).

Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron pacientes con CPmHS de novo y deficiencia de PTEN confirmada por inmunohistoquímica (IHQ) centralizada, definida como ausencia de tinción para PTEN en $\geq 90\%$ de las células tumorales viables. De 6.003 pacientes con resultado válido de IHQ, el 25,3% presentaba tumores PTEN-deficientes. Un total de 1.012 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir capivasertib 400 mg dos veces al día (4 días activo / 3 días de descanso) más abiraterona, prednisona y TDA, o placebo más el mismo esquema. La población era de alto riesgo: 74,3% con enfermedad de alto volumen metastásico y 78,8% con Gleason ≥ 8 . El punto primario fue la sobrevida libre de progresión radiográfica (SLPr); la sobrevida global (SG) fue el punto secundario clave.

Propuesta de redacción

El estudio alcanzó su punto primario, demostrando una mejora estadísticamente significativa en la SLPr con capivasertib (mediana 33,2 vs. 25,7 meses; HR 0,81; IC 95%: 0,66-0,98; $p=0,034$), con una ganancia de 7,5 meses. El beneficio fue consistente en los subgrupos preespecificados. Los análisis exploratorios post hoc mostraron una tendencia a mayor beneficio a medida que se aplicaban umbrales más estrictos de deficiencia de PTEN: los HR para SLPr fueron 0,75 al $\geq 95\%$, 0,71 al $\geq 99\%$, y 0,68 al 100%, observándose que este gradiente se explicaba principalmente por el peor desempeño progresivo del brazo control, mientras la eficacia de capivasertib se mantuvo constante. Los datos de SG eran inmaduros al momento del análisis primario (HR 0,90; IC 95%: 0,71-1,15; $p=0,401$), con análisis final planificado a mayor seguimiento. Entre los puntos secundarios, se observaron mejoras numéricas en el tiempo hasta la resistencia a la castración (mediana 29,5 vs. 22,0 meses; HR 0,77; IC 95%: 0,63-0,94) y en el tiempo hasta la progresión del PSA (HR 0,73; IC 95%: 0,52-1,01).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos grado ≥ 3 fueron más frecuentes con capivasertib (67,0% vs. 40,4%). Los eventos adversos más comunes de cualquier grado fueron diarrea (51,9%), hiperglucemia (38,0%) y rash (35,4%). La discontinuación del tratamiento por toxicidad ocurrió en el 18,3% de los pacientes del brazo experimental, con la mayoría de los casos dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Se reportaron muertes atribuibles a eventos adversos en el 7,2% del brazo de capivasertib frente al 5,2% del control, incluyendo un caso de cetoacidosis diabética fatal.

Propuesta de redacción

CAPItello-281 es el primer ensayo fase III en validar la vía PI3K/AKT como diana accionable en el CPmHS, demostrando que la inhibición dual de esta vía y la señalización androgénica aporta beneficio en pacientes con tumores PTEN-deficientes. No obstante, la magnitud del beneficio en SLPr es moderada, la SG permanece inmadura, y la definición robusta del biomarcador predictivo —tanto en metodología como en umbral de corte— es aún un área en desarrollo. Los análisis post hoc sugieren que los pacientes con mayor grado de deficiencia de PTEN ($\geq 99\%$ o 100%) podrían ser quienes más se benefician, aunque esta población representa apenas el 8-10% de los pacientes con enfermedad avanzada. Es relevante destacar además que los tumores PTEN-deficientes tienden a progresar clínica o radiográficamente antes que por PSA, por lo que el seguimiento de estos pacientes no debe basarse exclusivamente en la cinética del PSA. La ausencia de beneficio demostrado en SG y las limitaciones en la identificación del biomarcador establecen que la adición de capivasertib a abiraterona más TDA no constituye el estándar de tratamiento actual en el CPmHS. A esto se suma que estamos hablando de una enfermedad metastásica de intención curativa, en la que el perfil de toxicidad cobra especial relevancia: los eventos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en el 67% de los pacientes del brazo experimental, con una tasa de discontinuación por toxicidad del 18,3% y muertes atribuibles a eventos adversos en el 7,2% de los casos, incluyendo un evento fatal por cetoacidosis diabética. En este escenario, la incorporación de un agente con este perfil de toxicidad debe sopesarse cuidadosamente frente a la ausencia de beneficio en supervivencia. Su uso no debe generalizarse, y cualquier consideración debe ser individualizada en el marco de una discusión multidisciplinaria. Se aguardan los datos finales de SG para definir el lugar de esta estrategia en la secuencia terapéutica.

BRIEF TRIAL UPDATE

Final overall survival results from EORTC 1333/PEACE-3 trial of enzalutamide plus radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer

S. Gillesen^{1,2*}, E. Gallardo³, A. Choudhury^{4,5}, F. Saad⁶, A. Soares⁷, Y. Loriot⁸, R. McDermott⁹, A. Rodriguez-Vida¹⁰, P. Isaacsson Velho¹¹, F. Nolè¹², F. Cruz¹³, T. Roumeguere¹⁴, G. Daugaard¹⁵, R. Yamamura¹⁶, E. Bompas¹⁷, P. Maroto¹⁸, F. Gomez Veiga¹⁹, I. Skoneczna²⁰, K. Martins da Trindade²¹, F. Mavignier Carcano²², F. Lecouvet²³, C. Coens²⁴, C. Poncet²⁴, B. Fournier²⁴ & B. Tombal²³

Fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado.

Publicado el 30 de mayo de 2025.

Actualización de SG publicada en 26 de febrero de 2026.

Disponible en: Annals of Oncology, 2026; 37, 736-742

Study population

- Patients with mCRPC and bone metastases
- Asymptomatic or mildly symptomatic*
- WHO PS of 0 or 1
- No prior treatment with enzalutamide or Ra223
- No known visceral metastases
- Ongoing ADT

N=446**

1:1
Randomisation

Enzalutamide 160 mg od

+

Ra223 55 kBq/kg iv
every 4 weeks for 6 cycles

Stratification factors

- Country
- Baseline pain (BPI worst pain 0-1 vs 2-3)
- Prior docetaxel (yes vs no)
- Use of bone protecting agents
- Prior abiraterone (yes vs no)

Enzalutamide 160 mg od

Primary endpoint

- rPFS

Key secondary

• Overall Survival

- Time to next treatment
- Time to pain progression
- Time to first SSE (symptomatic skeletal event)

Safety

- Treatment emergent CTCAE

*defined as brief pain inventory WP24 score < 4

** original target accrual N=560, adapted for slow accrual

**Use of bone protecting agents (BPA)
made mandatory**
(March 2018 after inclusion of 119 patients)

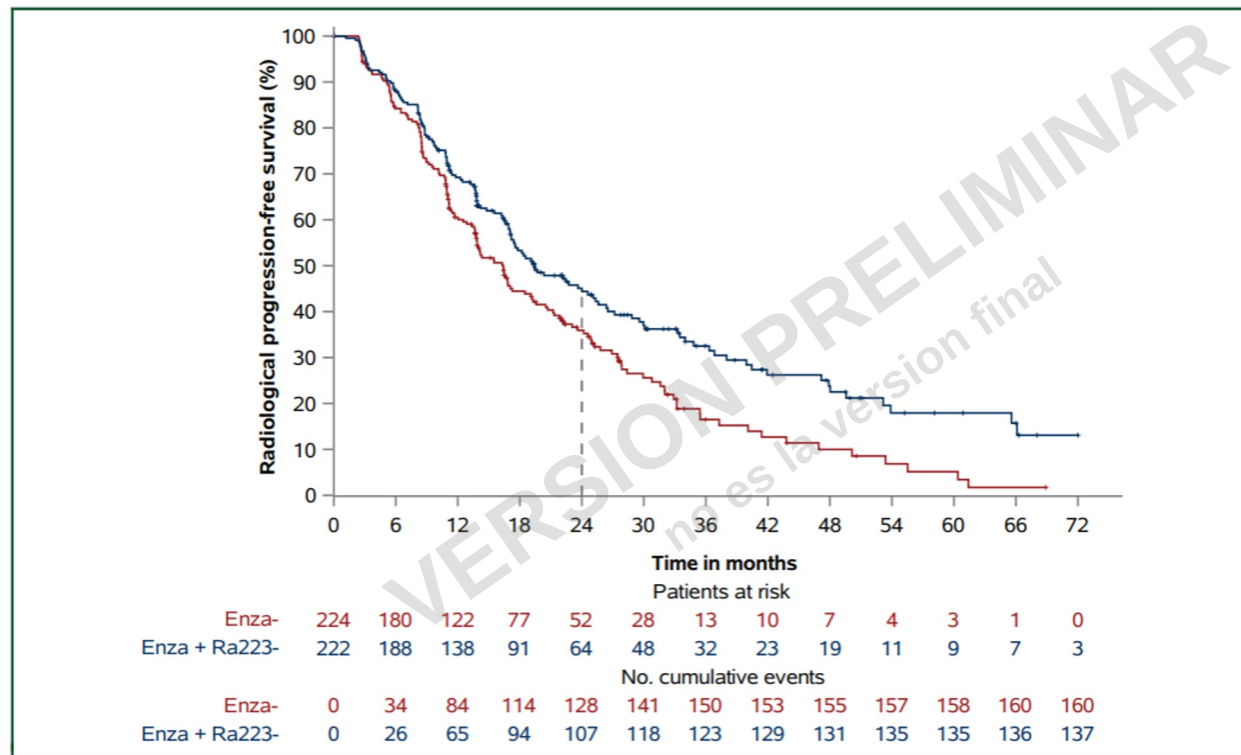
IDMC recommendation (Sep 2024): OS at primary analysis considered significant but conduct a final OS analysis to confirm the magnitude of benefit.

	Enza+Ra223 (N=222)	Enza (N=224)
	N (%)	N (%)
Age, Median (range) years	70.0 (43.0 - 90.0)	70.0 (47.0 - 90.0)
PSA, Median (Q25-Q75) ng/mL	24.5 (7.8-68.8) N = 190	21.2 (7.9-53.1) N = 191
WHO Performance status 0	153 (69)	154 (69)
Prior docetaxel ⁽¹⁾	67 (30.2)	66 (30)
Prior abiraterone ⁽¹⁾	4 (2)	7 (3)
Bone lesions⁽²⁾		
<10	109 (49)	105 (47)
≥10	93 (42)	99 (44)
Missing or diffuse lesions	20 (9)	20 (9)
Alkaline phosphatase		
≤ULN	127 (57)	109 (49)
>ULN	82 (37)	109 (49)
Missing	13 (6)	6 (3)
Extra-skeletal disease at baseline	77 (35)	73 (33)

(1) Prior docetaxel or abiraterone was allowed for mHSPC

(2) Per imaging guidelines, the type of bone lesions is reported by a radiologist and classified into focal, diffuse or equivocal. Only focal bone lesions can be counted.

Sobrevida libre de progresión radiográfica (end point primario)- reporte inicial

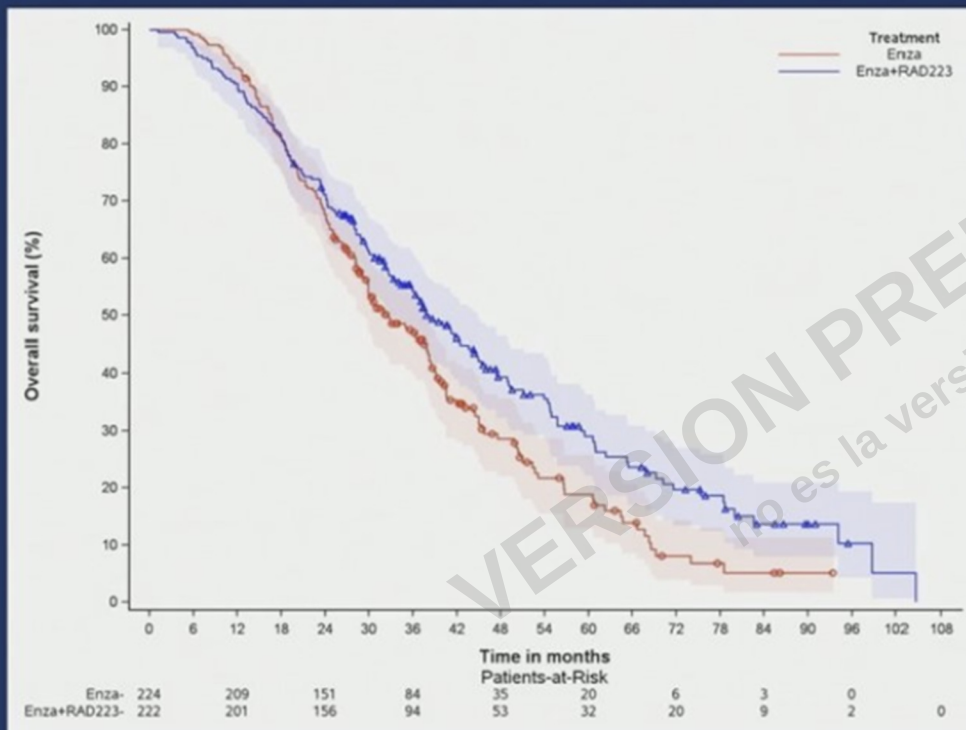


SLPr mediana:

19,4 meses vs 16,4 meses
(HR 0.69 IC 95% 0.54-
0.87, p=0.0009)

Figure 1. Radiological progression-free survival was assessed by the local investigator in the ITT population. The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) for all patients are based on a Cox model stratified by baseline pain score, prior docetaxel, and bone-protecting agent use at randomization. Enza, enzalutamide; ITT, intent-to-treat; Ra223, radium-223.

Final OS results



Database locked on 12 January 2026 (cut off date: 01 May 2025)

Treatment	Event/ Total	Median (95%CI) (months) ¹	Hazard Ratio (95% CI) ²	1-sided P- value
Enza	165/224	32.62 (29.31-38.24)	0.76 (0.60-0.96)	Logrank: 0.0096 ³ Permutation:0 .0105
Enza+Ra223	152/222	38.21 (33.08-44.75)		

¹Kaplan-Meier method; ²Cox model; ³Stratified Logrank test

	Enza+Ra223 (N=222)	Enza (N=224)
	(95% CI)	(95% CI)
6 mths	96.8 (93.5-98.5%)	99.1 (96.5-99.8%)
12 mths	90.5 (85.9-93.7%)	92.9 (88.6-95.6%)
18 mths	81.1 (75.3-85.6%)	80.8 (74.9-85.3%)
24 mths	71.1 (64.7-76.6%)	67.7 (61.2-73.4%)
36 mths	54.2 (47.1-60.6%)	47.4 (40.6-54.0%)

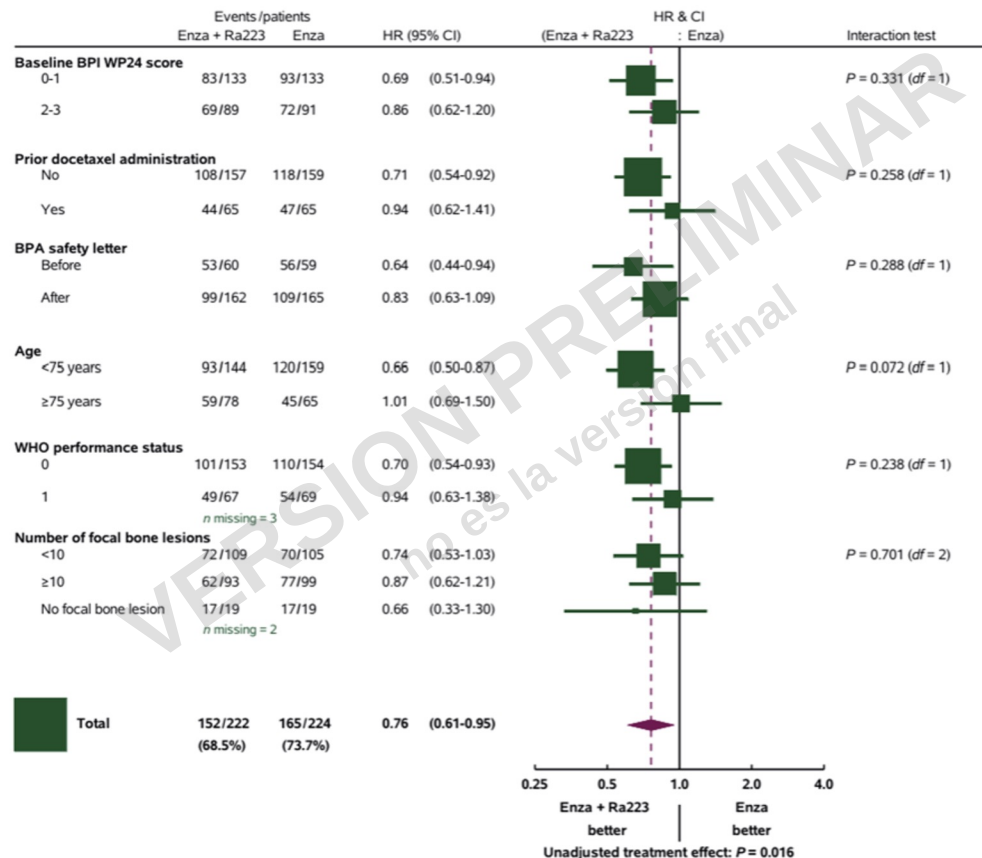
Preset level of significance at final analysis: **<0.0248**

Crossing of the curves (still) present at month 18

Only 3 patients censored < 24 months

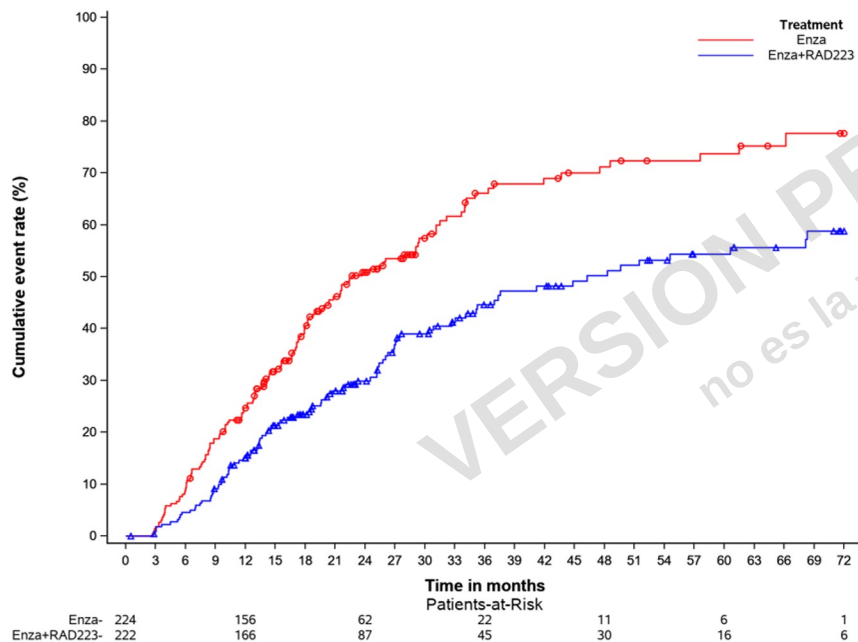
Overall survival

ITT population

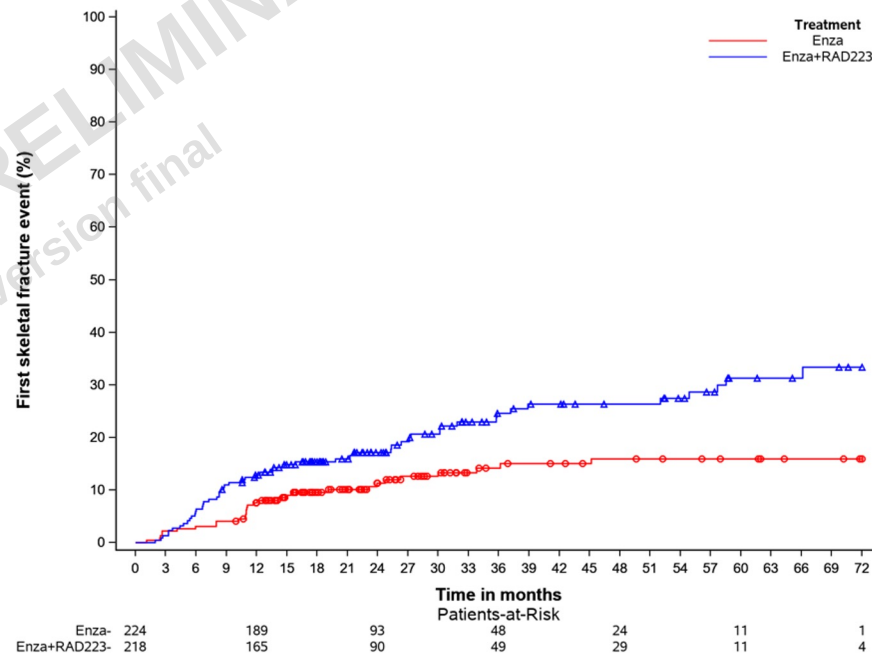


<i>Number of patients (%) with grade 3-5 TEAE</i>		Enza+RAD223 (N=218)	Enza (N=224)
		N (%)	N (%)
All		151 (69.3%)	129 (57.6%)
Hypertension		78 (35.8)	80 (35.7)
Fatigue		12 (5.5)	4 (1.8)
Fracture		12 (5.5)	3 (1.3)
Anemia		13 (6)	5 (2.2)
Neutropenia		10 (4.6)	0
Bone pain		13 (6)	12 (5.4)
Weight decreased		10 (4.6)	2 (0.9)
Spinal cord compression		7 (3.2)	8 (3.6)
Drug-related		63 (28.9%)	42 (18.8%)
Hypertension		26 (11.9)	27 (12.1)
Fatigue		9 (4.1)	3 (1.3)
Anemia		6 (2.8)	0
Neutropenia		7 (3.2)	0

Tiempo hasta próximo tratamiento sistémico antineoplásico (TTNT)



Tiempo hasta primera fractura



Conclusión de los autores:

Los resultados del estudio EORTC 1333/PEACE-3 respaldan el uso de la combinación de enzalutamida y radio-223, junto con un agente protector óseo, como tratamiento de primera línea en pacientes adecuadamente seleccionados con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico y metástasis óseas.

VERSION PRELIMINAR
no es la version final

Propuesta de redacción

Radium-223 (alpharadin): Radio-223 es un radiofármaco α -emisor capaz de inducir roturas dobles en el ADN en las células cancerosas. Un ensayo de fase III con radio-223 (Parker et al., The New England Journal of Medicine, 2013; 369: 213-23) en los hombres sintomáticos con mCpHR con enfermedad progresiva con o sin exposición previa al docetaxel, reportaron una mejoría en la supervivencia media, 14,9 meses vs. 11,3 meses (HR 0,695, IC 95%, 0,581-0,832, $p = 0,00007$) a favor de radio-223 sobre el placebo. El tiempo hasta el primer evento esquelético mejora de 9,8 meses con placebo a 15,6 meses, con el radio-223 (HR 0,658, IC 95%, 0,522-0,830, $p = 0,00037$). Los parámetros de calidad de vida también mostraron mejoría significativa con radio-223. Las tasas de grado 3 o 4 de neutropenia y trombocitopenia fueron bajas en el 2,2% y el 6,3%, respectivamente (dosis: 50 KBq/kg, cada 4 semanas por 6 inyecciones).

Un estudio académico más reciente, el ensayo fase 3 PEACE-3, evaluó el beneficio del agregado de radio-223 a enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) con metástasis óseas. Los pacientes incluidos eran asintomáticos o presentaban síntomas leves, tenían dos o más metástasis óseas, con o sin compromiso ganglionar, y podían haber recibido previamente docetaxel o abiraterona en el contexto de enfermedad sensible a la castración. Los pacientes con metástasis viscerales fueron excluidos del estudio.

Se incluyeron un total de 446 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir enzalutamida en monoterapia o en combinación con seis ciclos de radio-223.

Tras los primeros reportes que evidenciaron un aumento en la incidencia de fracturas, se realizó una enmienda del protocolo que estableció como obligatorio el uso concomitante de un agente protector óseo (ácido zoledrónico o denosumab). Posteriormente, se observó que la incidencia acumulada de fracturas disminuyó de manera significativa con el uso sistemático de estos fármacos.

En el análisis inicial, el estudio alcanzó su objetivo primario, demostrando un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La mediana de SLPr fue de 19,4 meses en el grupo tratado con radio-223 más enzalutamida, frente a 16,4 meses en el grupo de enzalutamida sola (HR 0,69; IC 95%: 0,54-0,87; p=0,0009). (Annals of Oncology, 2025; 36: 1058-1067)

Posteriormente, con una mediana de seguimiento de 50 meses, la combinación también demostró un beneficio significativo en supervivencia global (SG), con una mediana de 38,2 meses en el brazo de combinación y de 32,6 meses en el brazo de enzalutamida en monoterapia (HR 0,76; IC 95%: 0,60-0,96; p=0,0096).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron más frecuentes en el brazo de combinación que en el de enzalutamida sola (69,3% frente a 57,6%), siendo la hipertensión el evento adverso grave más frecuentemente reportado. (Annals of Oncology, 2026; 37: 736-742)

En conclusión, consideramos que el agregado de radio-223 a enzalutamida constituye una opción terapéutica válida en pacientes con CPRCm y metástasis óseas que no hayan recibido previamente tratamiento para la fase resistente a la castración, siempre asociado al uso de un agente protector óseo para minimizar el riesgo de eventos esqueléticos.

Durvalumab in combination with BCG for BCG-naïve, high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer (POTOMAC): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial

Maria De Santis, Joan Palou Redorta, Hiroyuki Nishiyama, Michał Krawczyński, Artur Seyitkuliev, Andrey Novikov, Félix Guerrero-Ramos, Ruslan Zukov, Minoru Kato, Takashi Kawahara, Lieven Goeman, Javier Puente, Eva Hellmis, Thomas Powles, Piotr Radziszewski, Kilian M Gust, Paul Vasey, Pierre Bigot, Yves Fradet, Jarmo Hunting, Jon Armstrong, Suliman Boulos, Stephan Hois, Neal D Shore, on behalf of the POTOMAC Investigators*

Publicado online el 17 de octubre de 2025.

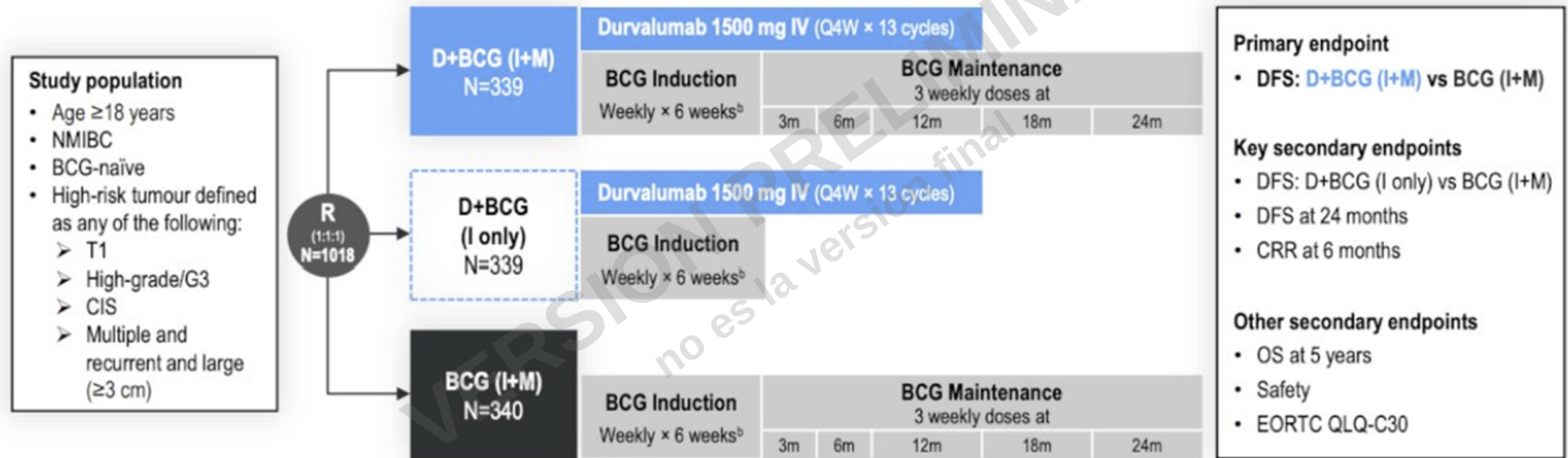
Disponible en: The Lancet, 2025; 406, 2221-2234

Contexto clínico

- 75% de los tumores de vejiga debutan como tumores superficiales, de los cuales 50% tienen características de alto riesgo.
- Tratamiento estándar: RTU + BCG inducción/mantenimiento.
- A pesar de la alta tasa de respuestas iniciales al BCG, la recurrencia temprana es habitual (30-40% en próximos 2 años).
- Existe una necesidad no cubierta: evitar recurrencia, progresión y cistectomía.
- Los inhibidores de Checkpoint han mostrado eficiencia en cáncer de vejiga músculo invasor.

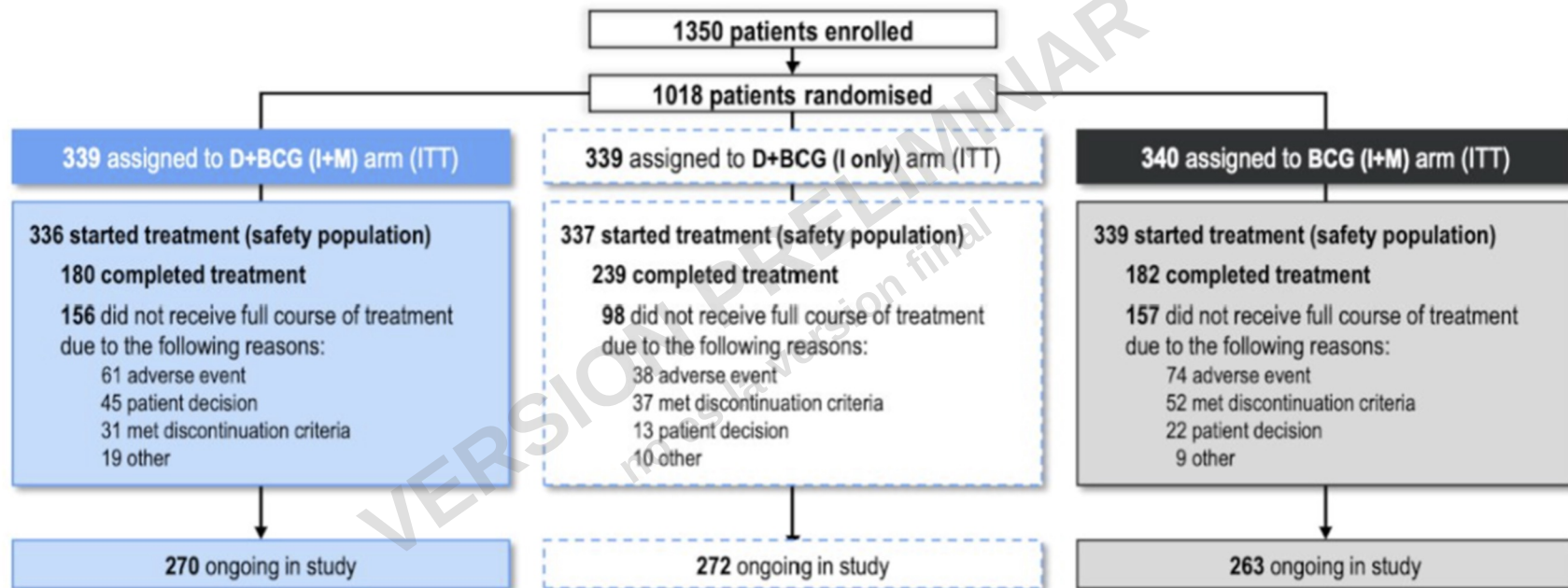
Diseño:

Fase III, Abierto, Randomizado, Multicéntrico.



Stratification factors:

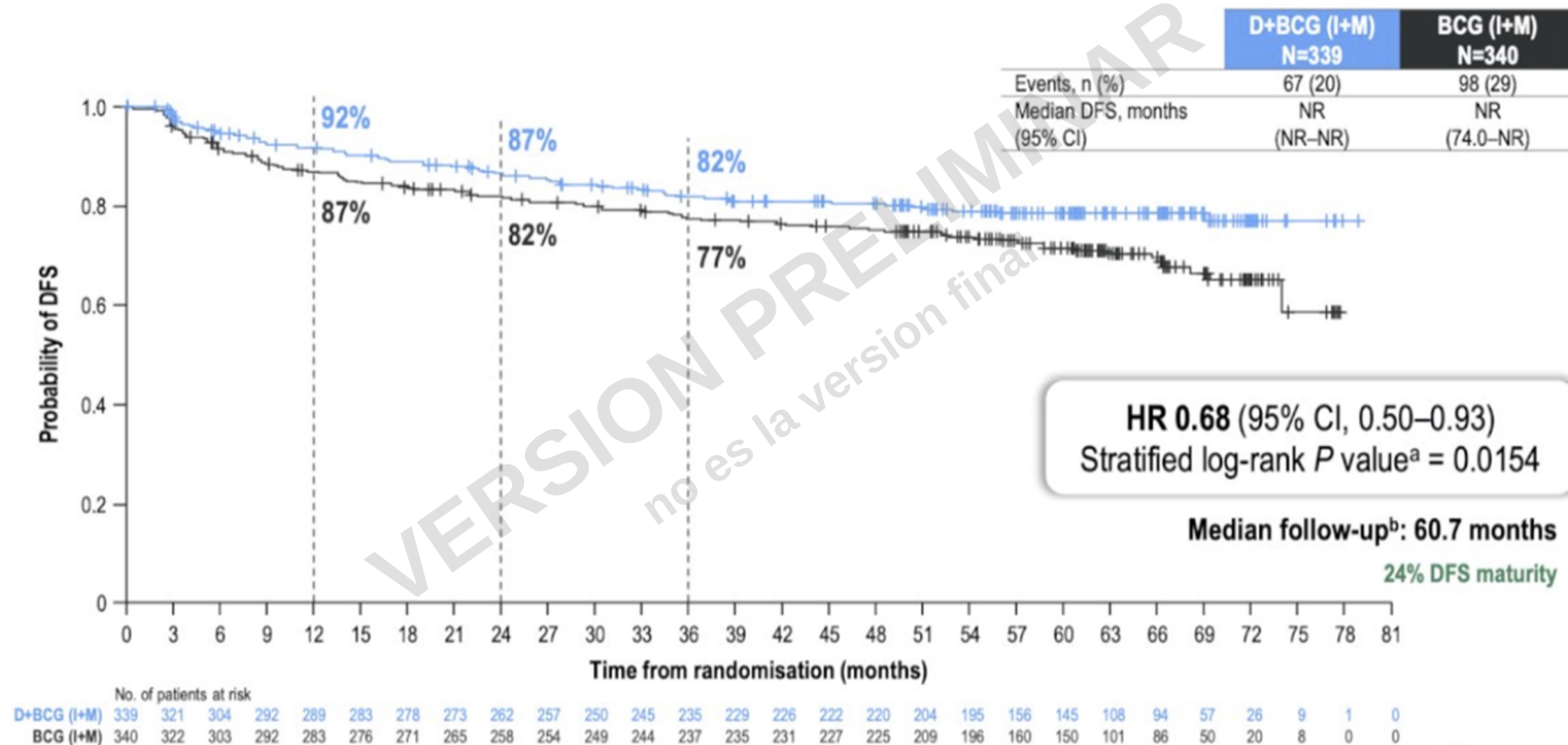
- Higher risk papillary disease (yes vs no)^a
- CIS (yes vs no)



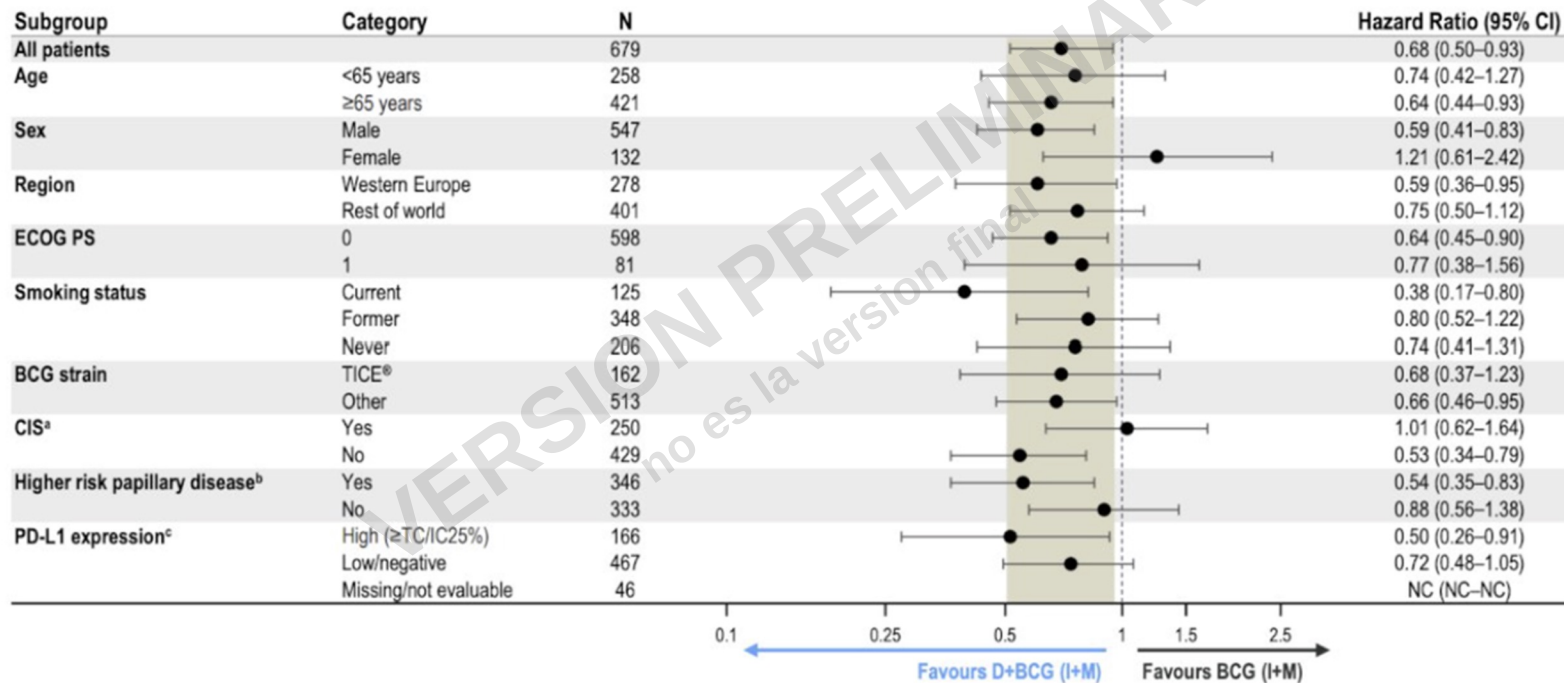
Characteristics		D+BCG (I+M) N=339	D+BCG (I only) N=339	BCG (I+M) N=340
Age, median (range), years		68 (24–90)	68 (21–87)	67 (32–86)
Sex, n (%)	Male	276 (81)	272 (80)	271 (80)
Region, n (%)	Western Europe	143 (42)	126 (37)	135 (40)
	Rest of world	196 (58)	213 (63)	205 (60)
ECOG PS, n (%)	0	294 (87)	305 (90)	304 (89)
	1	45 (13)	34 (10)	36 (11)
Smoking, n (%)	Current	62 (18)	60 (18)	63 (19)
	Former	175 (52)	182 (54)	173 (51)
	Never	102 (30)	97 (29)	104 (31)
Disease stage, n (%)	T1 ^a	195 (58)	191 (56)	211 (62)
	Ta ^a	112 (33)	114 (34)	99 (29)
	CIS ^b	125 (37)	125 (37)	125 (37)
Papillary disease only, n (%)	Yes	217 (64)	222 (65)	220 (65)
Higher risk papillary disease, ^c n (%)	Yes	173 (51)	173 (51)	173 (51)
PD-L1 expression, ^d n (%)	High (≥TC/IC25%)	81 (24)	90 (27)	85 (25)
	Low/negative	235 (69)	228 (67)	232 (68)
	Missing/not evaluable	23 (7)	21 (6)	23 (7)

	D+BCG (I+M) N=336		BCG (I+M) N=339	
	BCG I N=336	BCG M N=301	BCG I N=339	BCG M N=318
Number of BCG instillations				
Median (IQR)	6.0 (6.0–6.0)	14.0 (8.0–15.0)	6.0 (6.0–6.0)	14.0 (9.0–15.0)
BCG cumulative exposure, n (%)				
≥12 months	220 (65)		235 (69)	
≥18 months	181 (54)		208 (61)	

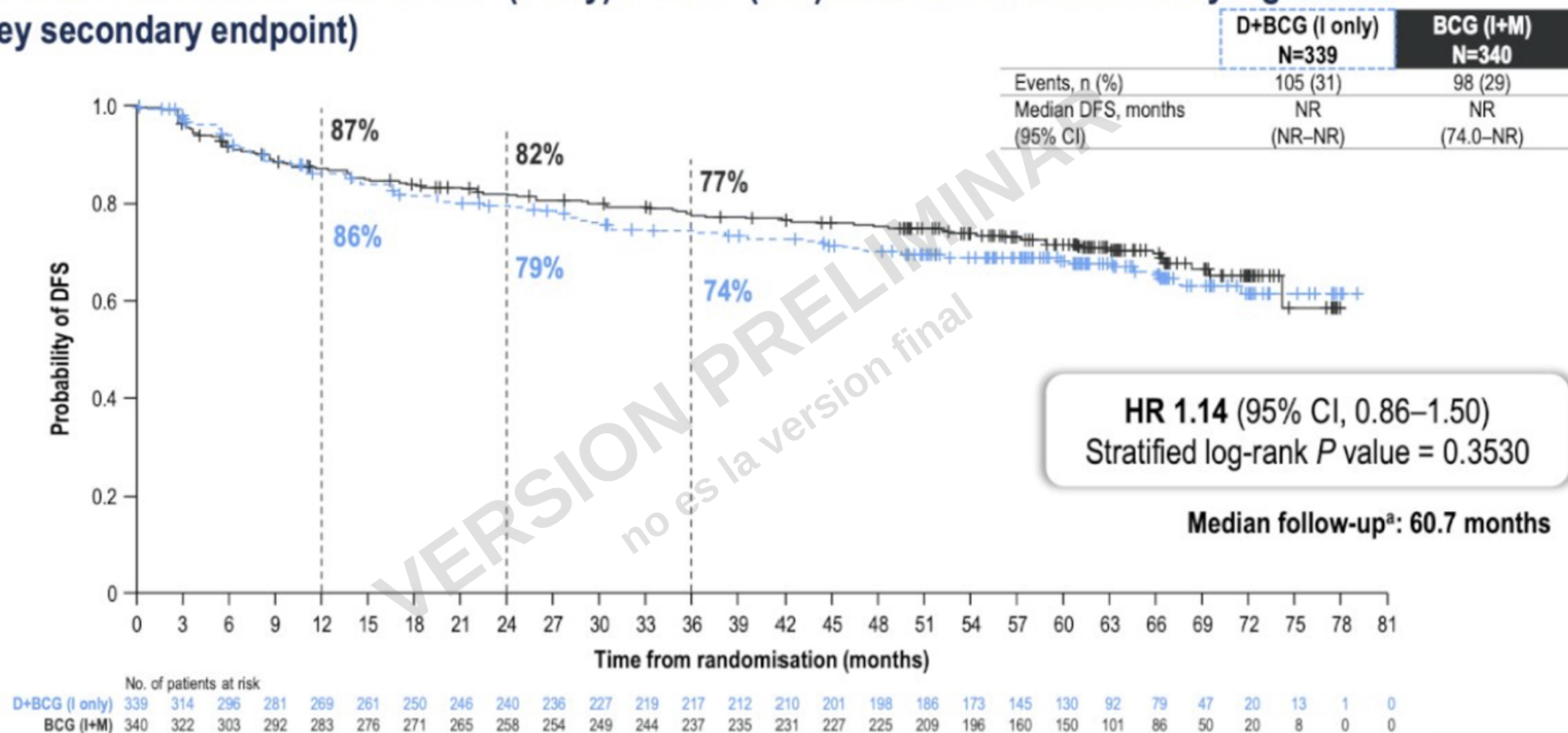
Sobrevida libre de enfermedad



Análisis de subgrupos

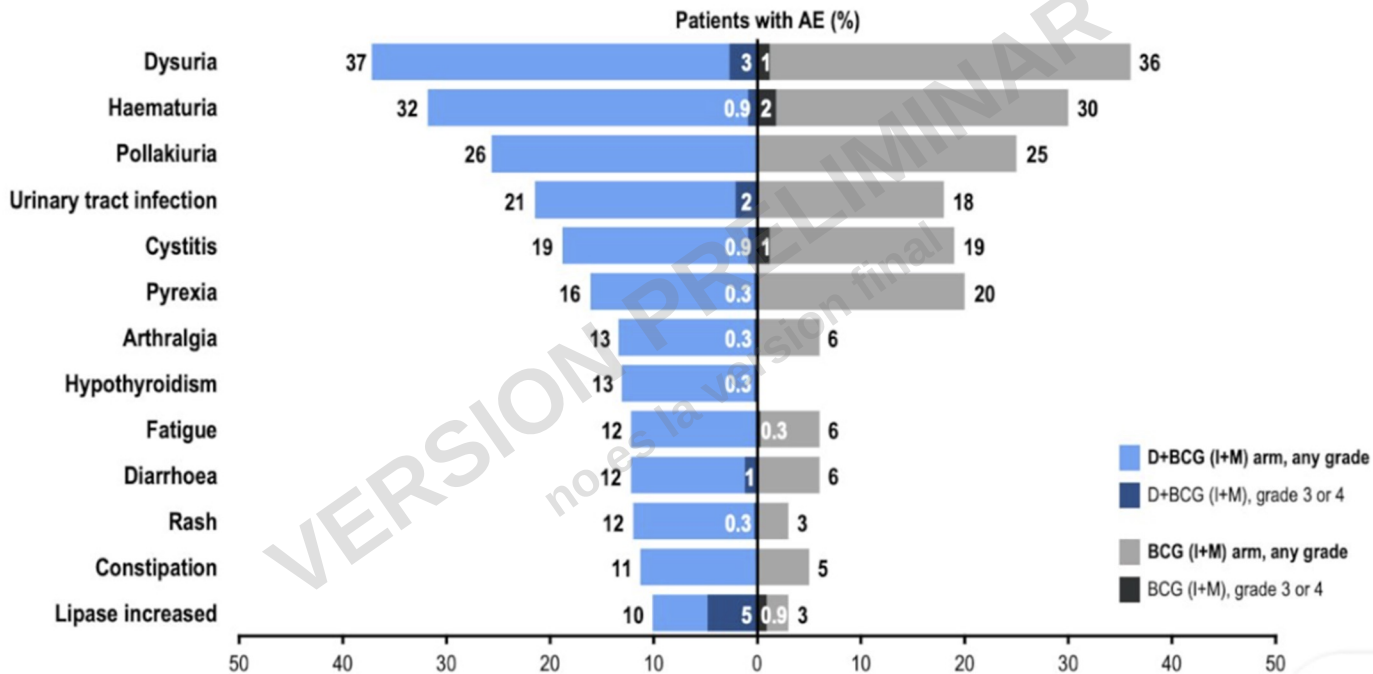


Difference in DFS between D+BCG (I only) vs BCG (I+M) arms was not statistically significant (key secondary endpoint)



Seguridad

Events, n (%)	D+BCG (I+M) n=336	D+BCG (I only) n=337	BCG (I+M) n=339
AEs of any cause	325 (97)	322 (96)	307 (91)
Possibly related to any treatment	298 (89)	269 (80)	245 (72)
Maximum grade 3 or 4 AEs	113 (34)	90 (27)	56 (17)
Possibly related to any treatment	71 (21)	52 (15)	13 (4)
Serious AEs	108 (32)	82 (24)	63 (19)
Possibly related to any treatment	45 (13)	38 (11)	13 (4)
AEs leading to death	6 (2)	4 (1)	4 (1)
Possibly related to any treatment	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study treatment	105 (31)	65 (19)	68 (20)
Possibly related to durvalumab	54 (16)	44 (13)	1 (0.3)^a
Possibly related to BCG	55 (16)	15 (4)	55 (16)
Any-grade immune-mediated AEs	91 (27)	113 (34)	4 (1)
Maximum grade 3 or 4	27 (8)	27 (8)	1 (0.3)
Leading to death	0	0	0



Conclusión de los autores:

En pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo, sin tratamiento previo con BCG, agregar durvalumab durante 1 año a BCG de inducción y mantenimiento mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad frente a BCG de inducción y mantenimiento sola. Estos resultados respaldan esta combinación como una potencial nueva opción terapéutica.

Propuesta de redacción

INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON BCG INTRAVESICAL EN EL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASOR DE ALTO RIESGO

El cáncer de vejiga no músculo invasor (CVNMI) de alto riesgo —que incluye tumores T1, carcinoma in situ (CIS) y carcinoma papilar de alto grado (Ta)— presenta tasas de recurrencia de hasta el 50% luego del tratamiento estándar con resección transuretral vesical (RTUV) seguida de BCG en esquema de inducción y mantenimiento. Los pacientes con recurrencia temprana o enfermedad BCG-no respondedora tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad músculo invasora o metastásica. El ensayo POTOMAC (NCT03528694) evaluó la adición de durvalumab —inhibidor del punto de control PD-L1— a este esquema en pacientes BCG-naive con CVNMI de alto riesgo, en un diseño fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico (De Santis M et al., *The Lancet* 2025; 406: 2221-34; DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01897-5).

Se aleatorizaron 1.018 pacientes en proporción 1:1:1 a: durvalumab (1.500 mg IV cada 4 semanas por 13 ciclos) más BCG inducción y mantenimiento; durvalumab más BCG inducción solamente; o BCG inducción y mantenimiento como comparador. El endpoint primario fue la SLE en el primer brazo versus el comparador, con una mediana de seguimiento de 60,7 meses. La población era representativa del CVNMI de alto riesgo: 37% con CIS, 59% con T1 y 65% con enfermedad papilar solamente.

Propuesta de redacción

La adición de durvalumab a BCG inducción y mantenimiento redujo el riesgo de recurrencia de alto riesgo o muerte en un 32% (HR 0,68; IC 95%: 0,50-0,93; $p=0,015$), con pacientes vivos y libres de enfermedad a los 24 meses de 86,5% vs. 81,6%. El beneficio fue consistente en los subgrupos preespecificados. El brazo de durvalumab más BCG inducción solamente no mostró diferencia significativa respecto al comparador (HR 1,14; IC 95%: 0,86-1,50; $p=0,35$), subrayando la importancia de mantener la fase de mantenimiento del BCG. La supervivencia global no mostró diferencia entre los grupos (HR 0,80; IC 95%: 0,53-1,20), con la mediana no alcanzada en ningún grupo.

Los eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con durvalumab más BCG inducción y mantenimiento (21% vs. 4%). Los eventos inmunomediados ocurrieron en el 27% de los pacientes, siendo los más frecuentes hipotiroidismo (10%), hipertiroidismo (9%) y hepatitis (2%), en su mayoría de bajo grado, sin muertes relacionadas al tratamiento en ningún grupo.

El estudio POTOMAC demuestra que la adición de durvalumab al esquema estándar de BCG inducción y mantenimiento mejora la SLE en pacientes con CVNMI de alto riesgo BCG-naïve. Sin embargo, al momento de considerar esta estrategia es fundamental tener presente que se trata de pacientes con enfermedad no invasora, muchos de los cuales tienen una expectativa de vida prolongada y una calidad de vida preservada con el tratamiento estándar. En este contexto, el incremento de toxicidad asociado a la inmunoterapia sistémica debe ponderarse cuidadosamente frente a la magnitud del beneficio en SLE, que no se ha traducido en mejora de supervivencia global. Por todo lo anterior, esta combinación no debe adoptarse como nuevo estándar universal para todos los pacientes de alto riesgo, y la decisión debe tomarse en el marco de un abordaje multidisciplinario que incluya al urólogo y al oncólogo médico.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 2, 2026

VOL. 394 NO. 13

Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer

C. Vulsteke,^{1,2} N. Adra,³ P. Danchaivijitr,⁴ M. Sabadash,⁵ A. Rodriguez-Vida,⁶ Z. Zhang,⁷ V. Atduev,⁸ Y.E. Göger,⁹
S. Rausch,¹⁰ S.-H. Kang,¹¹ Y. Loriot,¹² J. Bedke,¹³ M.D. Galsky,¹⁴ P.H. O'Donnell,¹⁵ G. von Amsberg,¹⁶
N. Alimohamed,¹⁷ G. Sulimka,¹⁸ S. Gupta,¹⁹ V. Paramonov,²⁰ K. Nakane,²¹ M. Mihm,²² C. Meng,²³ C.D. Huang,²⁴
C. Ramamurthy,²⁴ B. Homet Moreno,²⁴ and A. Ullén,^{25,26} for the KEYNOTE-905/EV-303 Investigators*

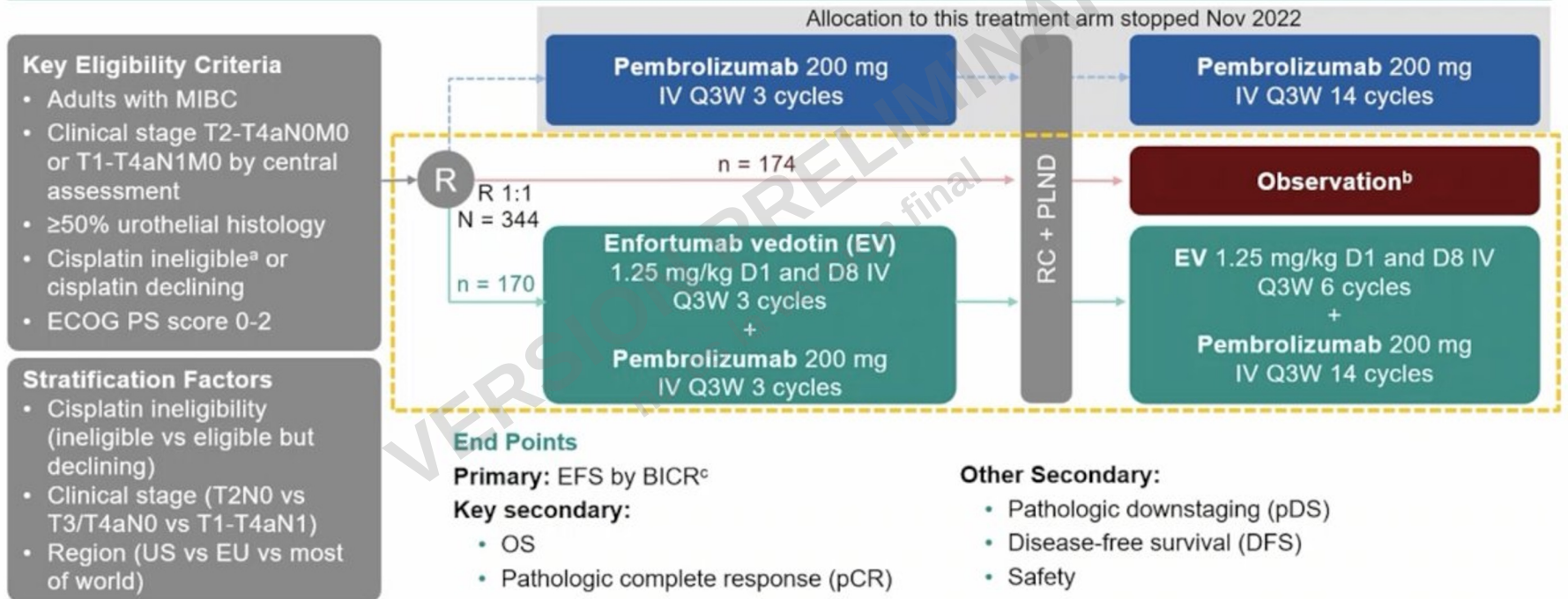
KEYNOTE 905 / EV 303: Fase III, abierto, multicéntrico.

Disponibile en: N Engl J Med 2026;394:1257-69. DOI: 10.1056/NEJMoa2511674

Contexto

- El tratamiento neoadyuvante en base a cisplatino +/- durvalumab seguido de cistectomía radical se considera el estándar de tratamiento actual
- Aproximadamente 50% de los pacientes son inelegibles a platinos (criterios de Galsky) y proceden a cirugía radical de inicio.
- La combinación de EV- Pembrolizumab ha demostrado actividad robusta en carcinoma urotelial locorregionalmente avanzado y metastásico independiente de la elegibilidad a cisplatino.

Diseño de estudio



Características de la población

Table 1. Participant Demographics and Disease Characteristics at Baseline.*

Characteristic	Enfortumab Vedotin– Pembrolizumab (N=170)	Control (N=174)
Age		
Median (range) — yr	74.0 (47–87)	72.5 (46–87)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	29 (17.1)	29 (16.7)
65 to <75 yr	63 (37.1)	77 (44.3)
≥75 yr	78 (45.9)	68 (39.1)
Male sex — no. (%)	137 (80.6)	131 (75.3)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	102 (60.0)	95 (54.6)
1	47 (27.6)	53 (30.5)
2	21 (12.4)	26 (14.9)
Region — no. (%)		
United States	21 (12.4)	23 (13.2)
European Union	78 (45.9)	77 (44.3)
Rest of the world	71 (41.8)	74 (42.5)
Race or ethnic group — no. (%)‡		
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.6)
Asian	31 (18.2)	25 (14.4)
Black	2 (1.2)	2 (1.1)
Multiple	4 (2.4)	7 (4.0)
White	132 (77.6)	136 (78.2)
Missing	1 (0.6)	3 (1.7)

Cisplatin eligibility status — no. (%)

Ineligible	142 (83.5)	139 (79.9)
Eligible but declined	28 (16.5)	35 (20.1)

PD-L1 status — no. (%)§

CPS <10	87 (51.2)	90 (51.7)
CPS ≥10	80 (47.1)	83 (47.7)
Missing	3 (1.8)	1 (0.6)

Tumor stage — no. (%)¶

T2N0	30 (17.6)	32 (18.4)
T3N0 or T4aN0	133 (78.2)	132 (75.9)
T1 to T4a with N1	7 (4.1)	10 (5.7)

Creatinine clearance — no. (%)

<30 ml/min	0	1 (0.6)
30 to <60 ml/min	102 (60.0)	101 (58.0)
≥60 ml/min	68 (40.0)	72 (41.4)

Histologic features — no. (%)

Urothelial carcinoma with no variant histologic features	152 (89.4)	161 (92.5)
Urothelial carcinoma with glandular differentiation	6 (3.5)	3 (1.7)
Urothelial carcinoma with squamous differentiation	9 (5.3)	6 (3.4)
Urothelial carcinoma with other variant histologic features	3 (1.8)	4 (2.3)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Enfortumab Vedotin– Pembrolizumab (N=170)	Control (N=174)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	55 (32.4)	44 (25.3)
Former smoker	82 (48.2)	86 (49.4)
Current smoker	33 (19.4)	44 (25.3)

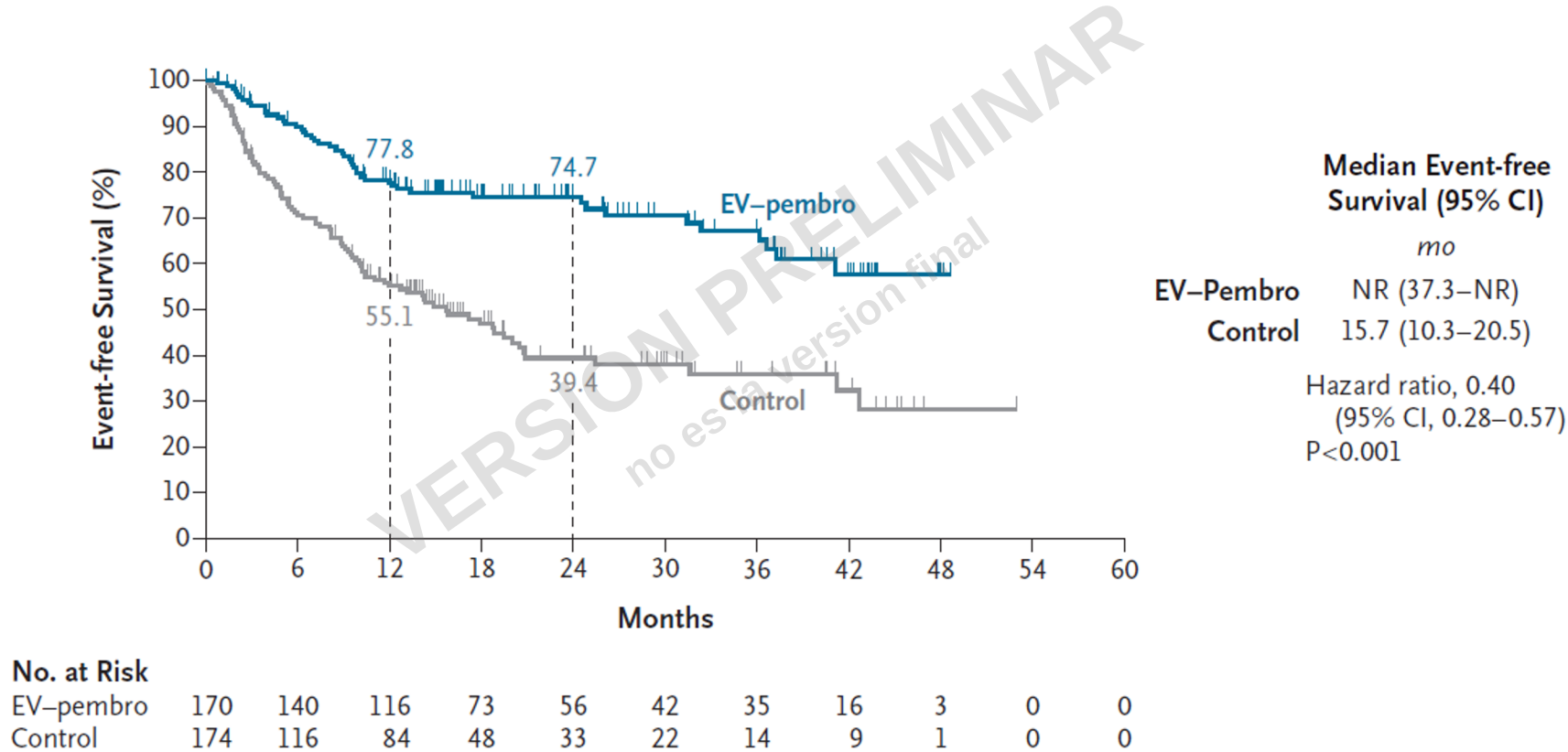
Resultados

Entre los participantes del grupo enfortumab vedotina–pembrolizumab, 167 pacientes (98,2%) recibieron tratamiento neoadyuvante y 149 pacientes (87,6%) fueron sometidos a cirugía.

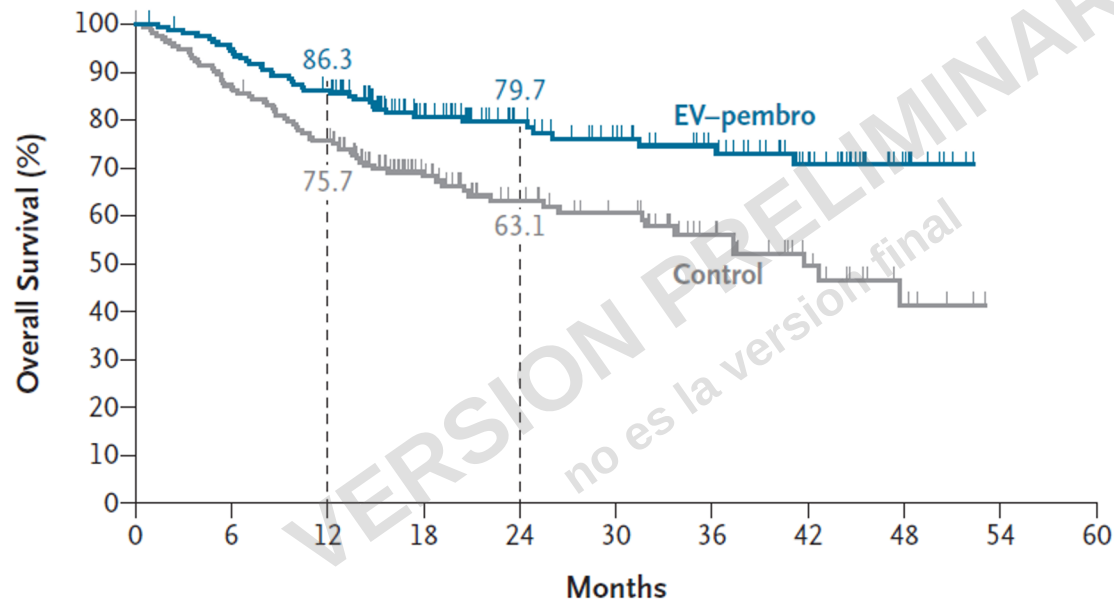
De los 149 pacientes que fueron sometidos a cirugía en el grupo enfortumab vedotina–pembrolizumab:

- 100 pacientes (67,1%) iniciaron el tratamiento adyuvante.
- 43 pacientes (28,9%) completaron todo el tratamiento planificado del estudio.
- 11 pacientes (7,4%) continuaban recibiendo tratamiento en el momento del corte de datos.

Resultados: EFS



Resultados: SG



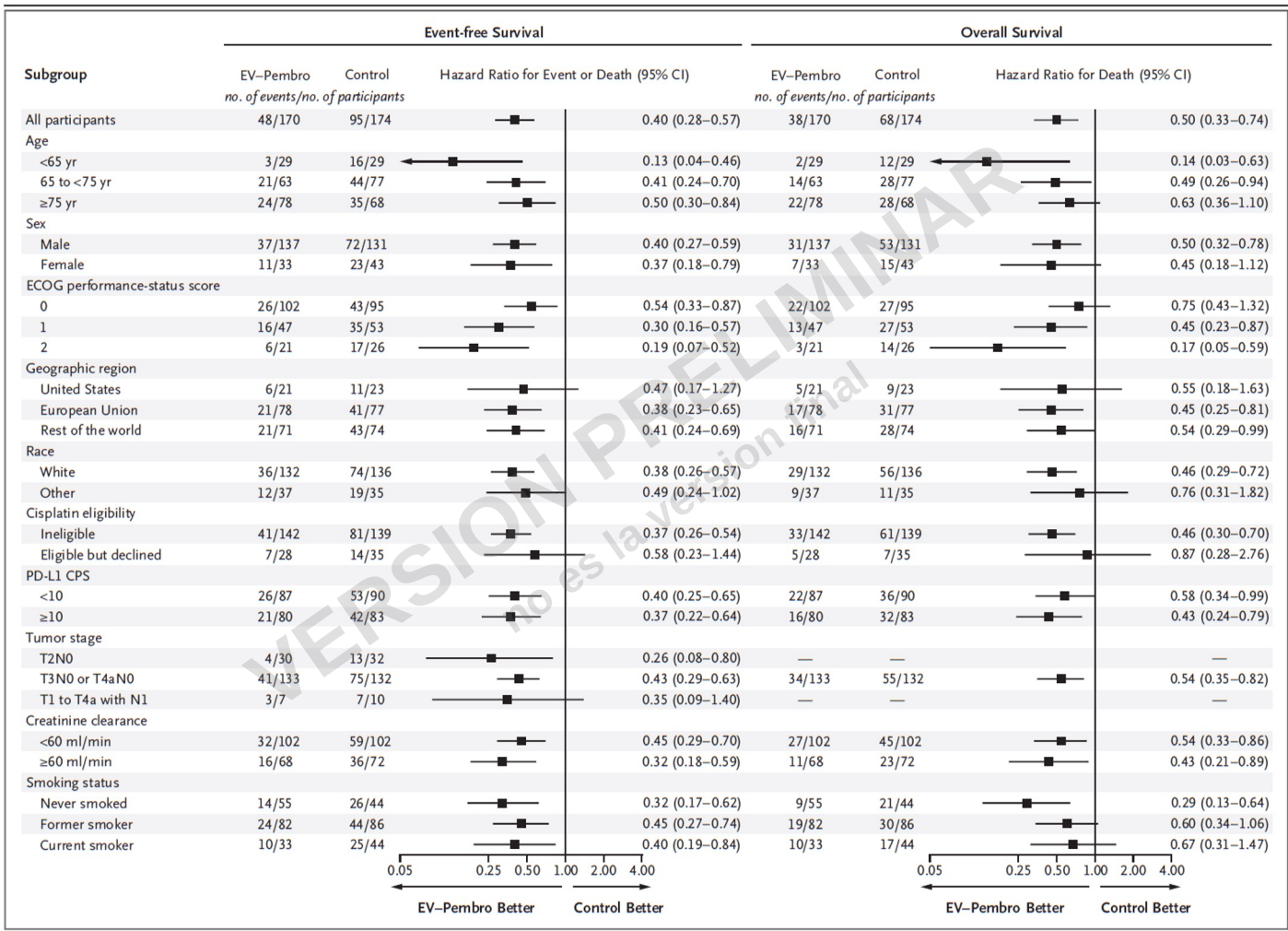
Median Overall Survival (95% CI)
mo

Group	Median Overall Survival (95% CI)
EV-Pembro	NR (NR–NR)
Control	41.7 (31.8–NR)

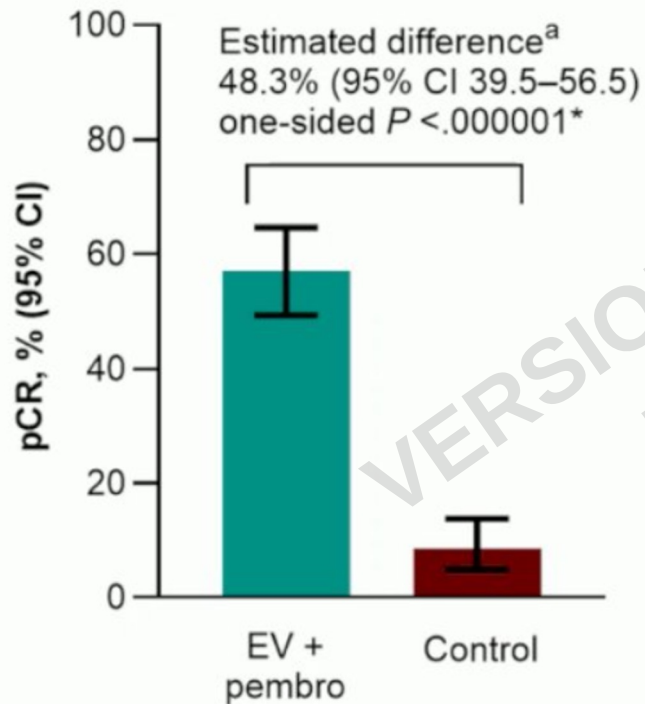
Hazard ratio, 0.50
(95% CI, 0.33–0.74)
P<0.001

No. at Risk

EV-pembro	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0	0
Control	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0	0



Resultados: pCR



	EV + pembro (N = 170)	Control (N = 174)
pCR, n	97	15
pCR rate, % (95% CI)	57.1 (49.3–64.6)	8.6 (4.9–13.8)

- **pCR:** absence of viable tumor (pT0N0) in examined tissue from RC + PLND
- Pts who did not undergo surgery, including those with clinical complete response after neoadjuvant therapy, were considered non-responders

Tratamientos subsecuentes

Table S6: Subsequent Therapies, Intention-to-Treat Population.

	Enfortumab vedotin– pembrolizumab N = 170	Control N = 174
Any subsequent therapy	24 (14.1)	85 (48.9)
Participants who did not undergo surgery	9 (5.3)	7 (4.0)
Anti-PD-1 + chemotherapy	0	1 (0.6)
Anti-PD-(L)1	2 (1.2)	0
Chemotherapy	5 (2.9)	5 (2.9)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)
Radiation therapy	6 (3.5)	4 (2.3)
Participants who underwent surgery	15 (8.8)	78 (44.8)
Adjuvant	7 (4.1)	34 (19.5)
Anti-PD-1 + chemotherapy	1 (0.6)	0
Anti-PD-(L)1	1 (0.6)	29 (16.7)
Avelumab	1 (0.6)	0
Nivolumab	0	29 (16.7)
Pembrolizumab	0	1 (0.6)
Chemotherapy	6 (3.5)	3 (1.7)
Other	0	2 (1.1)
Radiation therapy	2 (1.2)	0
Recurrence/metastatic	8 (4.7)	46 (26.4)
Anti-PD-(L)1	1 (0.6)	21 (12.1)
Chemotherapy	5 (2.9)	34 (19.5)
Enfortumab vedotin	0	9 (5.2)
Enfortumab vedotin + pembrolizumab	0	1 (0.6)
Other	0	3 (1.7)
Radiation therapy	2 (1.2)	11 (6.3)
Other	0	15 (8.6)
Chemotherapy	0	15 (8.6)

Seguridad

Table 2. Adverse Events.^a

Adverse Event	Enfortumab Vedotin– Pembrolizumab (N = 167)	Control (N = 159)
<i>no. of participants with one or more events (%)</i>		
Adverse events of any cause		
Any grade	167 (100)	103 (64.8)
Grade ≥3	119 (71.3)	73 (45.9)
Led to enfortumab vedotin dose reduction	28 (16.8)	NA
Led to discontinuation of any trial drug	81 (48.5)	NA
Led to death	13 (7.8)	9 (5.7)
Serious†	97 (58.1)	65 (40.9)
Drug-related adverse events as determined by the investigator		
Any grade	154 (92.2)	NA
Grade ≥3	76 (45.5)	NA
Led to enfortumab vedotin dose reduction	26 (15.6)	NA
Led to discontinuation of any trial drug	62 (37.1)	NA
Led to death	2 (1.2)	NA
Serious†	33 (19.8)	NA
Adverse events of special interest		
Any grade for pembrolizumab‡	72 (43.1)	NA
Grade ≥3 for pembrolizumab‡	30 (18.0)	NA
Drug-related any grade for enfortumab vedotin	123 (73.7)	NA
Drug-related grade ≥3 for enfortumab vedotin	27 (16.2)	NA

Table S15B: Drug-Related Adverse Events of Special Interest Grouped by Terms for Enfortumab Vedotin, All Randomized Participants Who Received ≥1 Dose of Study Drug.

	Enfortumab vedotin–pembrolizumab N = 167	
	Any grade	Grade ≥3
Skin reactions	96 (57.5)	18 (10.8)
Peripheral neuropathy	61 (36.5)	5 (3.0)
Ocular disorders	29 (17.4)	0
Hyperglycemia	16 (9.6)	5 (3.0)
Infusion-related reactions	2 (1.2)	1 (0.6)

Table S8A: Most Common (≥10% of Participants in Either Group) Any-Grade All-Cause Adverse Events, As-Treated Population.*

	Enfortumab vedotin– pembrolizumab N = 167	Control N = 159
Total	167 (100.0)	103 (64.8)
Pruritus	79 (47.3)	0 (0.0)
Alopecia	58 (34.7)	0 (0.0)
Diarrhea	57 (34.1)	5 (3.1)
Fatigue	54 (32.3)	7 (4.4)
Anemia	51 (30.5)	19 (11.9)
Decreased appetite	47 (28.1)	3 (1.9)
Dysgeusia	47 (28.1)	0 (0.0)
Constipation	46 (27.5)	13 (8.2)
Nausea	43 (25.7)	12 (7.5)
Rash	42 (25.1)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	40 (24.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	40 (24.0)	20 (12.6)
Weight decreased	33 (19.8)	5 (3.1)
Alanine aminotransferase increased	32 (19.2)	2 (1.3)
Asthenia	29 (17.4)	3 (1.9)
Rash maculopapular	27 (16.2)	0 (0.0)
Dry skin	25 (15.0)	1 (0.6)
Hypothyroidism	24 (14.4)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy	23 (13.8)	0 (0.0)
Hyperglycemia	21 (12.6)	1 (0.6)
Blood creatinine increased	19 (11.4)	6 (3.8)
Prostate cancer	19 (11.4)	15 (9.4)
Pyrexia	19 (11.4)	4 (2.5)
Dry mouth	18 (10.8)	1 (0.6)
Insomnia	18 (10.8)	7 (4.4)
Abdominal pain	17 (10.2)	9 (5.7)
Neuropathy peripheral	17 (10.2)	0 (0.0)

Conclusión de los autores

El tratamiento perioperatorio con enfortumab vedotin más pembrolizumab produjo mejoras significativas en la SLE, la SG y la pCR en pacientes que no eran candidatos a quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino o que la rechazaron, con un perfil de eventos adversos consistente con el previamente asociado a esta terapia combinada.

VERSION PRELIMINAR
no es la versión final

Propuesta de redacción

Tratamiento Perioperatorio en pacientes NO elegibles a platinos.

Cerca del 50% de los pacientes con carcinoma urotelial músculo-invasor (MIBC) son inelegibles para quimioterapia basada en cisplatino según los criterios de Galsky, generalmente por mayor edad, fragilidad y comorbilidades significativas. Este grupo históricamente carece de alternativas neoadyuvantes efectivas. En este escenario, el ensayo fase 3 KEYNOTE-905/EV-303 (NCT03924895) evaluó una estrategia perioperatoria basada en enfortumab vedotin (EV) más pembrolizumab en comparación con el estándar de cistectomía radical (RC) + linfadenectomía pélvica (PLND) seguida de observación.

El estudio incluyó adultos con MIBC con $\geq 50\%$ de histología urotelial, inelegibles para cisplatino por criterios de Galsky o que habían declinado su uso, con ECOG PS 0–2 y enfermedad T2–T4aN0M0 o T1–T4aN1M0. En el brazo experimental se administraron tres ciclos neoadyuvantes de pembrolizumab en combinación con EV, seguidos de RC + PLND, y posteriormente seis ciclos adyuvantes de EV junto con 14 ciclos de pembrolizumab.

~~En ESMO 2025 se presentaron los resultados del primer análisis provisional del estudio, comparando la estrategia perioperatoria de EV + pembrolizumab con el brazo control.~~ La supervivencia libre de eventos (EFS) por revisión central independiente ciega (BICR) fue el criterio de valoración primario, mientras que los criterios secundarios clave incluyeron supervivencia global (SG), respuesta patológica completa (pCR) y seguridad.

El análisis primario demostró un beneficio significativo en SLE para EV + pembrolizumab, con una mediana no alcanzada frente a 15,7 meses en el brazo control (HR 0,40; IC95% 0,28–0,57; p unilateral < 0,0001). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron separación temprana y sostenida. Los eventos de SLE incluyeron progresión que impidiera la cirugía, enfermedad residual o recurrente, aparición de metástasis o muerte. En el brazo control, 16,7% de los pacientes recibió nivolumab adyuvante según directrices locales.

El beneficio de SLE fue consistente en todos los subgrupos preespecificados (edad, ECOG, CPS PDL1, estadio tumoral), tanto en pacientes inelegibles para cisplatino (80%) como en aquellos que lo declinaron.

En cuanto a SG, la mediana fue de 41,7 meses con el manejo estándar y no alcanzada con EV + pembrolizumab (HR 0,50; IC95% 0,33–0,74; p unilateral = 0,0002). La respuesta patológica completa (pCR) alcanzó 57,1% en el brazo EV + pembrolizumab versus 8,6% en el control (p unilateral < 0,000001). La mediana de duración de la terapia neoadyuvante fue de 1,6 meses y la de la terapia adyuvante fue de 8 meses, con seis ciclos de EV y doce ciclos de pembrolizumab.

El perfil de seguridad fue consistente con lo conocido para ambos agentes. No se evidenció un incremento en las complicaciones perioperatorias pese a la fragilidad de la población tratada. Los eventos adversos más frecuentes durante la fase quirúrgica fueron anemia y hallazgo incidental de cáncer de próstata, con incidencias similares entre los grupos. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

En el brazo EV + pembrolizumab destacaron: reacciones cutáneas (57,5%), neuropatía periférica (36,5%), trastornos oculares (17,4%), además de eventos inmunomediados asociados a pembrolizumab (hipotiroidismo 14,4%, reacciones cutáneas severas 13,8%, neumonitis 3,6%). (NEJM, 2026; 394: 1257-1269)

~~A la fecha de redacción de este documento, la publicación en texto completo aún no está disponible. Sin embargo, dada la magnitud y consistencia del beneficio en SLE, SG y pCR, En función de estos resultados consideramos enfortumab vedotin + pembrolizumab perioperioperatorio constituye la opción estándar para los pacientes plantino no elegibles que cumplen con los criterios de inclusión de este estudio. del estudio KEYNOTE 905/EV 303 constituyen un cambio relevante en la práctica clínica y podrían considerarse en~~
~~pacientes con MIBC inelegible para cisplatino que cumplan criterios de selección concordantes con el ensayo.~~