



Bladder adjuvant radiotherapy: phase III multicenter randomized controlled trial of adjuvant radiotherapy or observation for postcystectomy muscle-invasive bladder cancer

Mejor control locorregional en pacientes de alto riesgo sin beneficio en supervivencia global

Murthy V et al. Journal of Clinical Oncology 2026; 44:1812–1821 · doi:10.1200/JCO-25-02093

El ensayo fase III multicéntrico BART comparó radioterapia adyuvante (RT, n = 77) y observación (n = 76) después de cistectomía radical y quimioterapia en pacientes considerados de alto riesgo. El 62% tenía pT3–T4 y el 41% afectación ganglionar. Ningún paciente recibió inmunoterapia. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recidiva locorregional a dos años; la mediana de seguimiento fue de 47 meses.¹

Highlights

- Se consiguió demostrar beneficio en el objetivo primario: supervivencia libre de recidiva locorregional a dos años del 87,1% con RT frente al 76,0 % con observación (HR 0,43; IC 95 %: 0,20–0,96; p = 0,04).
- La supervivencia libre de enfermedad, la específica por cáncer de vejiga y la global fueron numéricamente mayores con RT, sin diferencias estadísticamente demostradas.
- El análisis de seguridad publicado posteriormente no identificó un aumento estadísticamente significativo de toxicidad grave aguda ni crónica.
- El ensayo no incluyó inmunoterapia; su integración con tratamientos sistémicos actuales sigue siendo una pregunta abierta.

Material y métodos

BART es un ensayo aleatorizado multicéntrico fase III de RT adyuvante frente a observación en cáncer de vejiga músculo invasivo de alto riesgo tras cistectomía radical y quimioterapia. Reclutó pacientes entre junio de 2016 y mayo de 2024. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recidiva locorregional a dos años; los secundarios incluyeron supervivencia libre de enfermedad, específica por cáncer de vejiga y global. Más del 90% de los pacientes recibieron quimioterapia sistémica (71% neoadyuvante y 20% adyuvante); ninguno inmunoterapia. No se deben trasladar los resultados a la preservación vesical, que responde a otra indicación clínica.¹

Todos los pacientes recibieron RT sobre los ganglios pélvicos (iliacos comunes, iliacos externos e internos, presacos y obturadores) y sobre el lecho de cistectomía, con preservación de la neovejiga. Para el contorno de los volúmenes, se siguieron las guías internacionales de contorno para RT adyuvante. Todos se trataron con IMRT. La dosis fue de 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy. El tratamiento se inició a las 8 semanas de la cirugía o del último ciclo de quimioterapia adyuvante.

Resultados y seguridad

Variable a 2 años	RT	Observación	HR (IC 95 %)
Supervivencia libre de recidiva locorregional	87,1 %	76,0 %	0,43 (0,20–0,96)
Supervivencia libre de enfermedad	71,6 %	58,7 %	0,62 (0,36–1,05)
Supervivencia cáncer específica	79,6 %	65,0 %	0,59 (0,33–1,10)
Supervivencia global	70,4 %	57,4 %	0,78 (0,49–1,26)

El análisis de seguridad de BART comunicó toxicidad de grados 3–4 del 8,4% con RT y 10,5% con observación (p = 0,62). La incidencia acumulada de toxicidad tardía de grado ≥2 fue del 23,3% y 17,5%, respectivamente (p = 0,27). La ausencia de diferencia significativa no equivale a demostrar equivalencia de seguridad.²

Figuras del artículo original y lectura crítica

El artículo de Murthy et al. presenta diagramas de las localizaciones de recaída en los grupos de observación y RT.

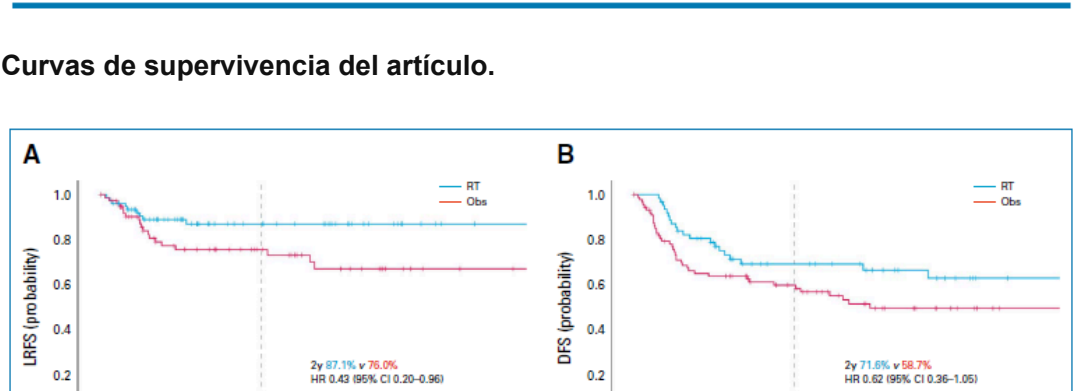


FIG 3. Patterns of recurrence: (A) Obs and (B) RT. Obs, observation; RT, radiotherapy.

Curvas de supervivencia del artículo.

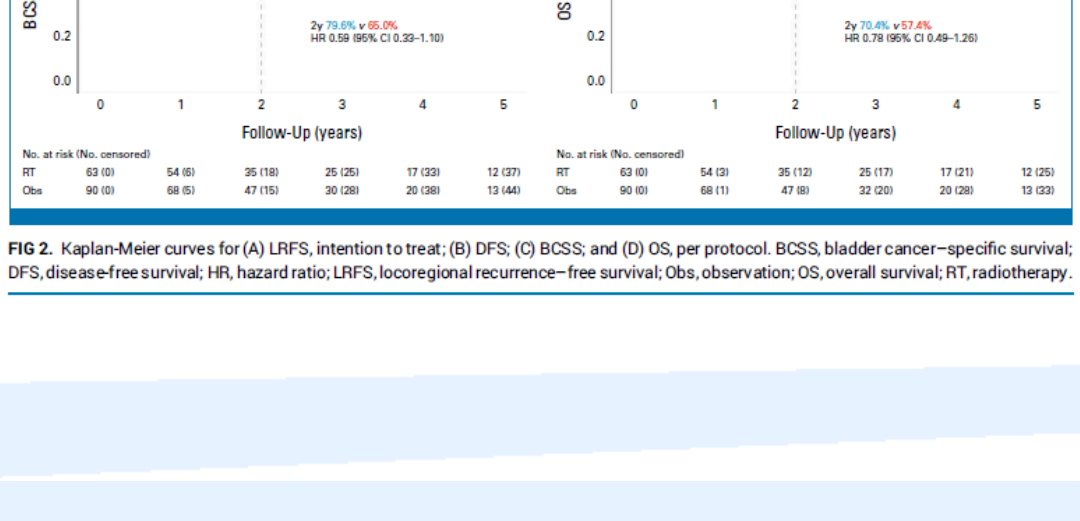


FIG 2. Kaplan-Meier curves for (A) LRFS, intention to treat; (B) DFS; (C) BCSS; and (D) OS, per protocol. BCSS, bladder cancer–specific survival; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; LRFS, locoregional recurrence–free survival; Obs, observation; OS, overall survival; RT, radiotherapy.

La evidencia en perspectiva

Estudio	Diseño	Control locorregional	Lectura
Zaghloul 2018	Fase II aleatorizado; quimioterapia y RT frente a quimioterapia	96 % vs 69 % a 2 años	Mejora locorregional; sin beneficio significativo en supervivencia global
Fonteyne 2022	Fase II, un solo brazo	83 % ± 5 % libre de recidiva local a 2 años	Sin comparador; toxicidad gastrointestinal ≥G3: 17 % a 2 años
Zaghloul 2024	Aleatorizado; RT frente a cistectomía sola	81 % vs 71 % a 3 años	Beneficio locorregional, p = 0,0457
Murthy 2026	Fase III; RT frente a observación tras cistectomía y quimioterapia	87,1 % vs 76,0 % a 2 años	Objetivo primario positivo; sin inmunoterapia

Qué aporta BART frente a los estudios previos

El ensayo fase II de Zaghloul de 2018 encontró una ganancia de control locorregional al añadir RT a la quimioterapia, pero la secuencia «sándwich» y la población difieren de BART. El estudio de Fonteyne permitió evaluar prospectivamente RT moderna, aunque sin brazo comparador y con una señal de toxicidad gastrointestinal que exige atención. El ensayo de Zaghloul de 2024 también comunicó mejor control locorregional tras RT. En todos los estudios de adyuvancia con RT, la localización más frecuente de la recurrencia fue la afectación a distancia. En el estudio BART, también, aunque a diferencia con los estudios de QT adyuvante o neoadyuvante, ningún paciente en el ensayo BART presentó una recurrencia locorregional aislada. BART añade una comparación fase III después de quimioterapia en una población con alta proporción de pT3–T4 y pN+; la concordancia de dirección entre estudios fortalece la hipótesis de beneficio pélvico, sin contraindicar la posibilidad de emplear tratamiento sistémico adyuvante.³⁴⁵

Limitaciones y controversias del ensayo BART

Todos los pacientes reciben la misma dosis de irradiación en los mismos volúmenes, sin considerar la selección de las áreas ganglionares en base al riesgo de fracaso pélvico y/o la presencia de márgenes positivos⁶

En el ensayo BART, no se incluyeron pacientes que hayan recibido inmunoterapia. Los estudios con nivolumab adyuvante (Checkmate-274), pembrolizumab (Ambassador) o nurvalumab (Niagara), sin RT pélvica, han demostrado un beneficio a dos años en la supervivencia global Checkmate-274 y Niagara), con toxicidad grado 3-4 elevada (17-51%), discontinuidad del tratamiento en el 15-20% de los casos y sin reportar información sobre la supervivencia libre de fracaso locorregional. Aunque la combinación de radioterapia adyuvante con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) es biológicamente prometedora, la secuencia óptima (concurrente o secuencial) no está definida. La radioterapia puede ser inmunomoduladora o inmunosupresora según dosis, fraccionamiento y volumen. No se ha evaluado prospectivamente la seguridad de la radioterapia pélvica IMRT combinada con inmunoterapia adyuvante en este contexto. Aunque metaanálisis sugieren que la toxicidad de la combinación es comparable a la de los ICIs solos, no existen estudios dedicados a la administración concurrente tras cistectomía. Futuros ensayos deben incluir biomarcadores para seleccionar mejor a los pacientes que más se beneficiarían de la combinación.^{7,8}

No está claro si los pacientes que lograron una reducción significativa del estadio tumoral (downstaging a ypT0–T2N0) tras neoadyuvancia realmente se benefician de la radioterapia adyuvante. En el subgrupo de estos pacientes, el hazard ratio para la supervivencia libre de recurrencia locorregional fue 0.02, pero con un intervalo de confianza muy amplio (0.0 a 4.63), lo que refleja un tamaño muestral pequeño y pocos eventos, impidiendo conclusiones firmes. Las guías actuales recomiendan inmunoterapia adyuvante solo para enfermedad ypT2 y/o ypN+ tras NAC, por lo que el beneficio adicional de la radioterapia en pacientes con downstaging significativo sigue siendo una incógnita⁹.

El 27.5% de los pacientes del ensayo presentaban variantes histológicas (escamosa, sarcomatoide, plasmocitoide, etc.), pero no se realizó un análisis de subgrupos para evaluar si el beneficio de la radioterapia adyuvante varía según la variante histológica. Esto es relevante porque diferentes subtipos pueden tener comportamientos biológicos y respuestas al tratamiento distintas⁹.

Conclusiones

Interpretación clínica. BART apoya considerar RT adyuvante en pacientes seleccionados con alto riesgo de recaída pélvica, mediante escusión multidisciplinar. No demuestra una mejora de supervivencia global. Por este motivo, el nivel de evidencia de su recomendación sigue siendo 2b en la NCCN¹⁰. La extrapolación a pacientes tratados con inmunoterapia perioperatoria requiere evidencia con nuevos ensayos clínicos donde se integren ambos tratamientos. La selección debe considerar el riesgo anatomopatológico, el tratamiento sistémico recibido, la anatomía postoperatoria, el subtipo histológico y la valoración conjunta del equipo multidisciplinar.

Puntos abiertos: identificar mejor a los pacientes con beneficio neto, medir calidad de vida y toxicidad tardía en poblaciones más amplias, y evaluar la RT junto con las estrategias sistémicas contemporáneas. Las diferencias numéricas de supervivencia de BART generan hipótesis; no constituyen una prueba de beneficio en supervivencia.

Bibliografía

- Murthy V, Maitre P, Pal M, et al. Bladder adjuvant radiotherapy: phase III multicenter randomized controlled trial of adjuvant radiat herapyorbservationforpostcystectomymuscle-invasivebladdercancer. J Clin Oncol. 2026;44:1812–1821. doi:10.1200/JCO-25-02093.
- Murthy V, Maitre P, Bakshi G, et al: Bladder adjuvant radiation therapy (BART): Acute and late toxicity from a phase III multicenter randomized controlled trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 121: 728-736, 2025
- Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al: Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: A randomized phase 2 trial. JAMA Surg 153:e174591, 2018.
- Fonteyne V, Dirix P, Van Praet C, et al: Adjuvant radiotherapy after radical cystectomy for patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer: Results of a multicentric phase II trial. Eur Urol Focus 8:1238-1245, 2022
- Zaghloul MS, et al. The Value and Safety of Adjuvant Radiation Therapy After Radical Cystectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;120:658–666.
- Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al: Development and validation of consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy. Int J Radiat Oncol 96:78-86, 2016
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med2021;384:2102–14.
- Maish P, Koll F, Bolenz C, Chun FKH ,GschwendJE,SchmidSC .Combination of radiation and immunotherapy in the treatment of genitourinary malignancies: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2023;41:219–32.
- Miao J, Yi X. R. Re: Murthy V, Maitre P, Pal M, et al. Bladder Adjuvant Radiotherapy: Phase III Multicenter Randomized Controlled Trial of Adjuvant Radiotherapy or Observation for Postcystectomy Muscle-Invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2026, in press.
- NCCN guidelines. Bladder cancer. V3.2026.



Carmen González San Segundo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Patrocina:

Johnson & Johnson
Innovative Medicine



GORC

Más información sobre GORC

Grupo de Oncología Radioterápica Zona Centro.

gorc.es

C/ Ríos Rosas, 44 A Portal A, 28003, Madrid, España.