

# Líneas de investigación en cáncer de vejiga

M. SOTELO<sup>1</sup>, I. DURÁN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.*

<sup>2</sup>*Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander*

## RESUMEN

A pesar de la reciente incorporación de algunos fármacos, el tratamiento de los tumores uroteliales avanzados representa aún una necesidad médica no cubierta. Las líneas de investigación en marcha son múltiples, pero podrían resumirse en tres áreas terapéuticas: la inmunoterapia, los tratamientos dirigidos a nuevas dianas y el empleo de anticuerpos conjugados con citotóxicos. En la primera, la investigación se centra en la identificación y validación de biomarcadores predictivos y en el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia primaria y secundaria. En relación con las nuevas dianas, las alteraciones del gen *FGFR* concentran gran parte del desarrollo terapéutico. Adicionalmente, los anticuerpos conjugados con citotóxicos y dirigidos contra elementos exclusivos o altamente específicos de las células uroteliales representan una alternativa que está siendo testada con éxito. Por último, las combinaciones de varias de estas estrategias han mostrado datos preliminares muy prometedores y podrían representar el tratamiento estándar en el futuro.

**PALABRAS CLAVE:** Vejiga. Investigación. Tratamiento. Inmunoterapia. *FGFR*.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores uroteliales son neoplasias con una elevada incidencia representando unos 550.000 nuevos casos y cerca de 200.000 muertes cada año globalmente (1). A pesar de su elevada tasa de respuesta a la quimioterapia (2), son neoplasias de mal pronóstico siendo la supervivencia a los 5 años en los estadios avanzados de no más de un 15% (3). Adicionalmente los datos de supervivencia global incluyendo todos los estadios no parecen

## ABSTRACT

*Despite the recent incorporation of new compounds, treatment of advanced urothelial tumor still represents an unmet medical need. Research lines are multiple, but they could be summarized in three therapeutic areas: immunotherapy, new targeted therapies and the use of antibody drug conjugates. Regarding the first of them, the research focuses on the identification and validation of predictive biomarkers and a better knowledge of primary and secondary resistance mechanisms. The development of target therapies concentrates on alterations of the *FGFR* gene. Additionally, the alternative of antibody drug conjugates directed against exclusive or highly specific elements of urothelial cells is being tested successfully. Finally, combinations of several of these strategies have shown very promising preliminary results and could be the standard treatment in the near future.*

**KEY WORDS:** *Bladder. Research. Treatment. Immunotherapy. FGFR.*

haber experimentado ninguna mejora evolutiva en las últimas tres décadas. Podemos considerar por tanto que el tratamiento de esta neoplasia es una necesidad médica no cubierta y que una adecuada investigación es crucial para lograr avances en este campo (4).

Las líneas de investigación actuales se centran en la identificación y validación de biomarcadores que pueden seleccionar a aquellos pacientes que con mayor probabilidad puedan beneficiarse de tratamientos vigentes como la inmunoterapia. Existen además otras dianas ya descri-

tas como las alteraciones en el gen FGFR sobre las que hay en marcha terapias dirigidas con resultados prometedores y representan otra interesante línea de investigación (5). Asimismo, el concepto de conjugar citotóxicos con anticuerpos monoclonales contra elementos constitutivos de la célula tumoral ha sido testado con éxito (6). Más recientemente se han evaluado combinaciones de varias de estas estrategias con resultados que sugieren que la administración conjunta de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción pueda ser el tratamiento estándar de esta enfermedad en un futuro cercano (7).

## INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia a través de su desarrollo en segundas líneas (8-10) y en primera en pacientes no candidatos a quimioterapia basada en platino (pacientes *unfit*) (11) ha demostrado ya su capacidad para mejorar la supervivencia alcanzada con esquemas de quimioterapia, disminuyendo en cambio los efectos adversos y mejorando la calidad de vida de estos pacientes bajo esquemas de carácter paliativo. Sin embargo, este beneficio afecta únicamente a un 15-20% de los pacientes siendo hasta ahora infructuosa la búsqueda de adecuados biomarcadores predictores de respuesta con la excepción, si cabe, de la expresión de PD-L1 en pacientes *unfit* en primera línea, donde parece seleccionar pacientes con mayor probabilidad de beneficio.

Las líneas actuales de investigación en este campo se centran en conocer los mecanismos de resistencia, bien secundaria, tras un tiempo de tratamiento con respuesta favorable, o bien aquella que aparece de forma constitutiva sin beneficio alguno (resistencia primaria).

Para entender estos procesos es necesario entender la biología de la respuesta inmune y el cáncer. Si bien las células tumorales expresan antígenos potencialmente identificables por nuestro sistema inmune, la inmunogenicidad de las células cancerígenas es habitualmente pobre. Existen diversas hipótesis para explicar esta respuesta anómala del sistema inmunológico, una podría ser que la mera presentación de los antígenos tumorales a los linfocitos resulte insuficiente para inducir una respuesta inmune adecuada. Recientemente, se ha establecido, que la interacción entre el receptor del linfocito T (*T cell receptor; TCR*) y el antígeno tumoral presentado a este por las células presentadoras de antígenos (*antigen presenting cells; APC*) es mucho más compleja precisando de señales adicionales tanto coestimuladoras (12) como coinhibitorias (13) que regulan estrechamente este proceso. La coestimulación estaría controlada fundamentalmente por la interacción entre algunos receptores en la superficie del linfocito como es CD28 con sus respectivos ligandos (CD-80; B7-1 y CD-86; B7-2) que se expresan en las APC (12). De forma opuesta a la interacción B7-CD28 existen vías de señalización coin-

hibidoras (13). En concreto un homólogo de CD28 que se denomina *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) y puede unirse a B7-1 y B7-2 con una afinidad superior a la de CD28. Este regulador negativo se activa habitualmente en respuesta a la unión de un antígeno al TCR y la presencia de una señal coestimuladora a través de CD28. Se trata por tanto de un fenómeno fisiológico para limitar el desarrollo de respuestas inmunológicas sostenidas y el desarrollo de reacciones autoinmunes (14,15). Esta regulación estrecha de la respuesta inmune es utilizada por los tumores que mediante la expresión de determinados ligandos y/o receptores modularían negativamente la acción del sistema inmune permitiéndoles su supervivencia. En modular farmacológicamente estos mecanismos, minimizando la acción de los reguladores negativos, se basan los denominados inhibidores de puntos de control o *checkpoint inhibitors* (CPI) que mediante el bloqueo de estos “frenos fisiológicos” buscan desencadenar la respuesta de los linfocitos T hacia los antígenos tumorales (16,17).

Otro elemento en esta cascada moduladora es el denominado *program death-1* (PD-1) (18), un receptor para la apoptosis del linfocito, cuyo ligando es PD-L1 (19), un homólogo a las moléculas de superficie B7 de la célula presentadora de antígenos. Cuando PD-L1 se une a CD28 o a OX-40 estimula la proliferación de los linfocitos y sin embargo al hacerlo a PD-1, inicia una muerte programada del propio linfocito. Los denominados anti-PD1 y anti-PD-L1 actúan bloqueando este regulador negativo y por tanto evitando la muerte del linfocito (17).

Entre los tumores que han demostrado respuesta a los CPI destacan aquellos relacionados con determinados carcinógenos y los defectos de reparación en el ADN que provocan, convirtiéndolos en tumores con una alta carga de mutaciones. Un claro ejemplo son los tumores de estirpe urotelial. Se han aprobado para ellos algunos inhibidores de PD-L1 como atezolizumab, avelumab, durvalumab e inhibidores de PD-1 como pembrolizumab, nivolumab o combinaciones de estos agentes con otras moléculas.

## RESISTENCIAS AL TRATAMIENTO INMUNE: PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Los tratamientos basados en inhibidores de puntos de control no son una opción terapéutica para todos los pacientes ya que existen mecanismos de resistencia que todavía no conocemos con exactitud. Estos pueden deberse a la incapacidad de reconocimiento antigénico del linfocito por mecanismos dependientes de la célula tumoral, a la inducción de la muerte linfocitaria que evita su proliferación clonal y a la incapacidad para generar memoria inmunitaria y persistencia de respuesta. Visto desde otra perspectiva los mecanismos de resistencia podemos dividirlos en primarios o secundarios.

## RESISTENCIA PRIMARIA

La resistencia primaria consiste en la ausencia de respuesta al tratamiento inmunoterápico y pudiera estar relacionada con una de las siguientes causas (21):

- Innatas, ligada a factores genéticos que condicionan resistencia los tratamientos (alteraciones en la angiogénesis, modelación tisular o quimiotaxia de células inmunes), que globalmente se conocen bajo el término IPRES (22).
- Del microambiente tumoral, constituido por las células neoplásicas y células inmunes en un contexto inflamatorio crónico; y de la propia célula tumoral.

El estudio de cada uno de estos mecanismos podría orientar distintas líneas de investigación.

## CAUSAS INNATAS: FACTORES GENÉTICOS

El concepto IPRES (*innate anti-PD1 resistance signature*) engloba el resultado de la expresión de una serie de genes que se conocen como mecanismo de resistencia innata a anti-PD-1. Estos genes pueden relacionarse con la inmunosupresión, reparación o remodelación del estroma tisular, cicatrización, transición epitelio-mesénquima, adhesión celular, quimiotaxia de los linfocitos o neovascularización. Por ejemplo, VEGF favorecería la inmunosupresión aumentando la expresión de PD1 en el linfocito, por lo que su inhibición podría revertir este mecanismo de evasión y recuperar la eficacia del tratamiento. Actualmente se testa el papel de algunos antiangiogénicos como bevacizumab o ramucirumab, en combinación ambos con inmunoterapia en distintos trabajos (23), y el segundo ha sido testado en combinación con quimioterapia en el estudio fase III, RANGE, que no pudo confirmar un claro beneficio en supervivencia global (24). Hay en marcha otros estudios empleando inhibidores tirosina-quinasa (TKI) como cabozantinib (25) como posibles efectores frente a estas resistencias.

## Microambiente tumoral

La resistencia al bloqueo de los puntos de control en el ambiente tumoral se establece mediante cuatro mecanismos que podrían suponer nuevas dianas o marcadores (26):

- Escasez de linfocitos infiltrantes tumorales o TIL y baja expresión de PD-L1, ambos factores por separado y su combinación permiten clasificar distintos tipos de ambiente tumoral con mayor posibilidad de respuesta a estas terapias, en función de su riqueza en estas dianas.
- Linfocitos T CD8+ disfuncionales, en los que la exposición continuada al antígeno tumoral agota su capacidad de identificación del mismo, con disminución de su eficacia y alteración en su fun-

cionalidad, aumentando la expresión de PD1 que condiciona una clona apoptótica de la célula inmune. También sobreexpresan TIM3, CTLA-4, LAG3 y BTLA, que de forma conjunta condicionarían la resistencia a los tratamientos. La búsqueda de nuevos tratamientos contra estas dianas de forma combinada con los antiPD1 disponibles podría suponer una nueva línea de trabajo.

- Ausencia de ligandos para las quimoquinas del linfocito T; la baja expresión de CXCL9 y CXCL11 disminuye la migración de linfocitos al tejido tumoral y por tanto las dianas para los fármacos inmunomoduladores.
- Otras células controladoras como los linfocitos T reguladores y las células supresoras mieloides, pueden a su vez modular negativamente la presencia y activación de linfocitos T y así disminuir la eficacia de los tratamientos dirigidos frente a PD1 y su ligando (27). Estas células son capaces de disminuir la respuesta inmune adaptativa pero también la innata disminuyendo la producción de citoquinas por los macrófagos. Esta acción se ve regulada mediante una enzima llamada *indole 2,3-dioxygenase* (IDO) (28).

## Célula tumoral

La propia célula presenta una serie de características constitutivas que definen la respuesta inmune desarrollada y por tanto la susceptibilidad a estos tratamientos. Las dividiríamos en:

- Inmunogenicidad condicionada por los factores desencadenantes de la proliferación neoplásica, a través de exposición a factores de riesgo como la radiación ultravioleta en melanoma (29) o la exposición a tabaco en los carcinomas de pulmón (30) que desencadena mutaciones en el ADN que dan lugar a proteínas identificables como antígenos. Se conoce incluso mayor número de mutaciones asociadas, distinto espectro de alteraciones y dianas alteradas diferentes, además de mutaciones puntuales se identifican variaciones estructurales y genes de fusión que todavía requieren estudios que aporten mayor conocimiento al respecto (31).
- Estas mutaciones son importantes por sí mismas, ya que la alteración inicial y su proliferación clonal favorecen su identificación por las células inmunes; no así las sucesivas alteraciones que desdiferencian a las células neoplásicas en el curso de la enfermedad, o mutaciones subclonales.
- La carga mutacional o *somatic mutations per Mb*, que parece que cuanto mayor, condiciona mejor respuesta (32) por aumentar las dianas de reconocimiento y acción de los tratamientos, si bien esto aún es controvertido en cáncer urotelial siendo los datos algo contradictorios.

- Expresión de PD-L1 no inducible. Estudiado en tumores con ALK y EGFR mutados.
- Activación de la ruta PI3K en ausencia de PTEN, desencadenando la ruta completa a través de AKT y mTOR sin un regulador que frene la invasión tumoral.
- Activación de otros mecanismos de resistencia, a través de WNT/ $\beta$ -catenina (33).

#### RESISTENCIA SECUNDARIA

Se trata en este caso de pacientes que aunque responden inicialmente a terapias que actúan sobre los puntos de control terminan desarrollando resistencia a estos tratamientos.

#### Pérdida de neoantígenos

Los neoantígenos son el producto de las mutaciones tumorales y su expresión. Cuanto mayor es su número, se postula que más potenciales dianas encontrará el sistema inmune y mayor será la acción que ejerce frente a las células neoplásicas (35), de ahí la importancia de su identificación que incluso podría concebir estos productos como biomarcadores si su identificación resulta posible (36). La respuesta a los tratamientos puede hacer que las clonas iniciales que indujeron la respuesta inmune desaparezcan y que las subclonas no sean identificables o presenten mecanismos de resistencia adquirida a los tratamientos.

#### Mutación en quinasas JAK

En pacientes que desarrollan resistencia a tratamientos anti-PD1 se han encontrado mutaciones en JAK-1 y JAK-2 que impiden la activación de la cascada inmune a pesar de la presencia de linfocitos TIL e IFN-gamma (37). Incluso se postula que algunas de estas alteraciones podrían justificar mecanismos de resistencia primaria a dichas terapias (38).

#### Mutación en $\beta$ -2-microglobulina

El mal funcionamiento de este elemento constitutivo del complejo mayor de histocompatibilidad impide la correcta presentación de antígenos al linfocito.

#### BIOMARCADORES

Tal y como venimos reflejando en este texto, son pocos los pacientes que se benefician de los tratamientos

con inhibidores de puntos de control, alrededor de un 15-20%, de los cuales un 30% perderán su sensibilidad a estos fármacos. Pese a los intentos de reconocimiento no han surgido todavía marcadores que los identifiquen. Se desconoce aún el rol de PD-L1 como predictor de respuesta a los tratamientos (39); además se trata de una técnica no exenta de dificultades en su determinación y en la que influye la manipulación de la propia muestra. La variabilidad de las técnicas que se refleja en los distintos estudios o en los propios pacientes de forma intrínseca o secundaria a los tratamientos recibidos podría influir en su expresión, lo que nos ubica en un escenario con múltiples posibles situaciones. Por estos motivos cualquier paciente debe ser considerado candidato a estos tratamientos independientemente de la expresión de PD-L1, ya que no existe consenso al respecto de su significado con la excepción de los pacientes que no han recibido quimioterapia y que se consideran “unfit” para cisplatino. En este grupo de pacientes la recomendación actual es usar inmunoterapia solo en aquellos que presentan una elevada expresión de PD-L1.

La carga mutacional tumoral o TMB parece correlacionarse con la respuesta (40), puesto que podría suponer una mayor presencia de neoantígenos; sin embargo los resultados de los distintos estudios (enfermedad localizada versus avanzada) no son coincidentes y aún existe cierta incertidumbre al respecto en tumores uroteliales.

En estudios de neoadyuvancia con CPI se han identificado factores como la presencia de linfocitos activados y algunos perfiles genéticos como predictores de respuesta: factores relacionados con el estroma como TGF-beta y la activación de fibroblastos se relacionaron con resistencia (41).

Algunas marcas genéticas relacionadas con interleucinas como IFN $\gamma$  podrían ser predictores que en combinación a otros biomarcadores como PD-L1 tratasen de aclarar la sensibilidad predecible a los tratamientos. Por otro lado, si se conoce que el subtipo histológico podría condicionar la respuesta a tratamientos citotóxicos versus inmunoterápicos; es así como tumores de estirpe papilar luminal tipo I se caracterizan por alta expresión de alteraciones en FGFR3 lo que favorece la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, pero los convierte en “tumores fríos” para la inmunoterapia.

La microbiota es otro de los elementos en boga a la hora de buscar una mayor capacidad de inmunomodulación (42). Se cree que determinados microorganismos podrían generar un ambiente más antigénico donde los linfocitos T fueran más sensibles al reconocimiento de todo tipo de antígenos.

#### INHIBIDORES DE FGFR

El receptor del factor de crecimiento fibroblástico (*Fibroblast Growth Factor Receptor*; FGFR) participa en la carcinogénesis mediante la proliferación, supervivencia

e invasión tisular de las células tumorales, y sus mutaciones están presentes en alrededor de un 10-20% de los pacientes con carcinomas uroteliales músculo invasivos avanzados. Las alteraciones en el mismo parecen estar asociadas a una menor respuesta a la inmunoterapia y por ello su interés como diana terapéutica.

El desarrollo terapéutico en esta área ha supuesto una novedad terapéutica en investigación clínica en los tumores uroteliales. Erdafitinib (Balversa™; Janssen) es el fármaco cuyo desarrollo clínico está más avanzado. Los resultados de los estudios fase I y fase II recientemente publicados revelan actividad notable con tasas de respuesta que superan las hasta ahora obtenidas con algunos fármacos de última generación y con beneficio en poblaciones tradicionalmente de pobre pronóstico como aquellos pacientes con metástasis viscerales (5). Esta molécula se está testando en combinación con algunos inmunoterápicos con resultados prometedores. Erdafitinib ya ha sido aprobado en Estados Unidos en aquellos pacientes con alteraciones de FGFR que hayan progresado a una primera línea con platino o a los doce meses de una neoadyuvancia o adyuvancia con este citotóxico (43).

En relación con el resto de los inhibidores de FGFR hay más de una docena de moléculas en diferentes estados de desarrollo clínico bien solos o en combinación. Es el caso de los inhibidores tirosina quinasa de FGFR infigratinib, pemigatinib, rogaratinib, TAS-120, derazantinib, debio 1347, o AZD4547 entre otros, así como el anticuerpo monoclonal anti FGFR-3 vofatamab, bien como agentes únicos o asociados a otras moléculas.

Esta estrategia en carcinoma urotelial músculo invasivo tiene algunas limitaciones como la escasa prevalencia de las mutaciones de FGFR, la duración de la respuesta que en términos generales no es muy prolongada y algunas cuestiones relativas al perfil de seguridad. Los resultados de estudios randomizados comparando estos agentes con otras alternativas válidas en este contexto clarificarán el papel real de estos fármacos en cáncer de vejiga avanzado.

De manera paralela, ensayos en el ámbito de los tumores localizados no músculo invasivos se están iniciando con varios inhibidores de FGFR. Esta área es de elevado interés por la alta prevalencia de mutaciones en estos tumores y la escasez de alternativas en los pacientes refractarios al tratamiento convencional con BCG.

#### MODULACIÓN DE CITOQUINAS

Otras líneas de investigación clínica en carcinoma urotelial tienen que ver con la modulación de la respuesta inmune a través de la modificación de las citoquinas (44). Bempegaldesleukin (NKTR-214) es una interleuquina 2 (IL-2) pegilada que actúa preferentemente como agonista

de CD122. La activación de esta vía induce la activación y proliferación de linfocitos T CD8+ y células *natural killer*. El estudio fase I-II PIVOT mostró que NKTR-214 en combinación con Nivolumab es capaz de inducir hasta un 17% de respuestas completas en pacientes con carcinoma urotelial metastásico no aptos para cisplatino. De forma relevante este estudio puso de manifiesto que en un 70% de los pacientes de los que se disponía de muestras pareadas este fármaco indujo la conversión de PD-L1 negativo a positivo.

Actualmente existen otros estudios que testan su eficacia en combinación con terapias con CPI tanto en cáncer urotelial músculo invasivo avanzado como en tumores localizados no músculo infiltrantes.

Otro modulador de citoquinas es CYT-107, una IL-7 glicosilada recombinante de segunda generación. Diversos estudios con esta molécula están en marcha actualmente.

#### CONJUGADOS DE FÁRMACOS Y ANTICUERPOS

Una última línea de investigación clínica en carcinoma urotelial son los denominados conjugados de fármacos y anticuerpos (*antibody drug conjugates*; ADC) (45), resumidos en la tabla I. Los ADC son fármacos cuya acción se basa en la combinación de tres elementos: un anticuerpo monoclonal dirigido frente a una diana específica, un compuesto de perfil citotóxico, y una molécula ligando (*linker*) que une el anticuerpo al citotóxico e impide que este último se libere fuera de su destino. Estos fármacos funcionan con la premisa de unirse a dianas específicas, internalizar el compuesto citotóxico en la célula tumoral y provocar su liberación in situ. Para avalar su eficacia deben cumplirse las premisas de alta expresión de la diana en células tumorales y especificidad que permita diferenciación frente a células sanas (45).

Múltiples fármacos de este tipo han sido testados en tumores uroteliales. De ellos el que tiene un desarrollo clínico más avanzado es enfortumab vedotin (ASG-22CE/ASG-22M6E) (46). Enfortumab vedotin (EV) es un ADC con un anticuerpo cuya diana es la nectina-4 (una proteína transmembrana con alta expresión en tumores de mama y uroteliales [alcanzando el 53 y 60% respectivamente]) (47), asociado a un agente antimetabólico, MMAE. Datos en un estudio fase II en paciente post quimioterapia y post CPI revelaron tasas de respuestas de hasta un 44% con un 12% de respuestas completas. Con alta actividad en pacientes con metástasis hepáticas y en aquellos no respondedores a CPI. Su perfil de toxicidad incluye la neuropatía y algunas alteraciones metabólicas en el ámbito de la regulación de la glucemia. El reclutamiento de un estudio fase III comparando esta estrategia con quimioterapia acaba de concluir y se esperan resul-

TABLA I  
ANTICUERPOS CONJUGADOS CON CITOTÓXICOS

<i>ADC</i>	<i>Enfortumab vedotin</i>	<i>ASG-15ME</i>	<i>Tisotumab vedotin</i>	<i>RC-48</i>	<i>Sacituzumab govitecan</i>
Diana	Nectina-4	SLITRK6	Tromboplastina	Her2	Trop-2
Citotóxico	MMAE	MMAE	MMAE	MMAE	SN-38
Estudio	Fase II	Fase I	Fase I	Fase II	Fase II
N	125	42	15	43	35
ORR-CR	44%-12%	37,5%-2%	26,7%	53%	29%-6%
PFS	5,8	4	-	6,9	-
OS	11,7	-	-	12	-

tados en los próximos meses que puedan definir el valor real de este prometedor fármaco (NCT03474107).

Más llamativos resultan los datos recientemente comunicados en ESMO 2019 de la combinación de EV con Pembrolizumab donde las tasas de respuestas superaron el 70% (48). Esto ha dado lugar al desarrollo de estudios randomizados con esta combinación que iniciaran su reclutamiento en breve.

ASG-15ME, es un conjugado asociado al mismo compuesto citotóxico, MMAE. Su diana pertenece a una amplia familia de proteínas transmembrana, es SLITRK6, y se expresa en 88% de los tumores vesicales y en el 100% de los metastásicos, además de que está presente tanto en aquellos de vía urinaria alta como baja. Los datos comunicados hasta la fecha si bien apuntan en una dirección similar a EV provienen de apenas 42 pacientes en un fase I. Otros fármacos de esta familia que usan MMAE son tisotumab vedotin cuya diana es la tromboplastina y del que tenemos resultados preliminares de un estudio fase I recientemente comunicado. Por último, RC-48 es un ADC conjugado también con MMAE y cuyo ligando es HER2. En un estudio en pacientes con tumores uroteliales previamente tratados mostró actividad notable en aquellos pacientes con alta expresión de HER-2neu. Alrededor de esta diana existen otros fármacos en desarrollo, trastuzumab-deruxtecán es una nueva molécula que asociada a nivolumab se testa actualmente en un estudio fase I (NCT03523572).

Sacituzumab govitecan (IMMU-132) es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal cuya diana es Trop-2, una glicoproteína presente en muchos tumores de estirpe epitelial y sobreexpresada en la neoplasia vesical urotelial, conjugado con SN-38, el metabolito activo de irinotecán (49). Recientemente se han comunicado resultados preliminares de la cohorte 1 del estudio Trophy-01 que testa esta molécula en una población de pacientes similar al de los estudios con EV con tasas de actividad parecidas (50,51).

#### CONCLUSIONES

El cáncer urotelial metastásico sigue siendo un reto clínico al albergar un pronóstico pobre y unas tasas de supervivencia a los 5 años inferiores al 15% a pesar de su conocida sensibilidad a la quimioterapia. Sin duda una patología en la que una investigación clínica de peso es altamente necesaria. En el último lustro hemos sido testigos de avances notables con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en este contexto como la inmunoterapia, los anti-FGFR y los ADC. Estos fármacos han mejorado la calidad y la cantidad de vida de nuestros pacientes, aunque sin embargo existen múltiples interrogantes con relación a los mismos. Las áreas de máximo interés en investigación clínica en este momento incluyen: a) la identificación de biomarcadores que seleccionen a pacientes con una mayor probabilidad de respuesta a las estrategias inmunomoduladoras; b) la profundización en el conocimiento de los mecanismos de resistencia primaria y secundaria a estas terapias como generador de posibles oportunidades terapéuticas; c) la consolidación de tratamientos dirigidos a nuevas dianas (como FGFR) y de nuevas modalidades de tratamiento como son los ADC; y d) la exploración de estrategias de combinación de varias de las modalidades de tratamiento que se han mostrado activas como agentes únicos. Por otra parte, las líneas de investigación en cáncer urotelial no músculo-invasivo están tomando mayor fuerza y aumentan cada año los estudios dirigidos a esta población con nuevos fármacos solos o en combinación. Sin duda el cáncer urotelial vive uno de los momentos de mayor desarrollo en investigación clínica y es probable que en la próxima década podamos hablar por primera vez de una mejora franca en los datos de supervivencia y quizá podamos aproximarnos a una medicina más personalizada en esta neoplasia tan relevante epidemiológicamente en nuestro entorno como letal cuando se convierte en enfermedad metastásica.

## CORRESPONDENCIA:

Ignacio Durán  
 Servicio de Oncología Radioterápica  
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
 (Edificio Sur. Despacho 277)  
 Paseo de Valdecilla, s/n 39008 Santander  
 e-mail: ignacioduranmartinez@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

- Global Cancer Observatory [Online]. 2018 [cited 2019 Noviembre]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- Bellmunt J, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25:40-8.
- Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6).
- Berdik C. Unlocking bladder cancer. *Nature* 2017;551(7679).
- Loriot Y, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *NEJM* 2019;381:338-48.
- Rosenberg JE, 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(29).
- Hoimes CJ, et al. EV-103: Initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30.
- Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *NEJM* 2017;376:1015-26.
- Powles T, 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. *The Lancet* 2018;391:748-57.
- Sternberg C, et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019;76:73-81.
- Balar AV, 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;18:1483-92.
- Lenschow DJ, et al. CD28/B7 system of T cell co-stimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233-58.
- Braumeister SH, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer. *Annu Rev Immunol* 2016;34:539-73.
- Marengere LEM, et al. Regulation of T cell receptor signaling by tyrosine phosphatase SYP association with CTLA-4. *Science* 1996;272(5265).
- Leach DR, et al. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734-6.
- Chambers CA, et al. CTLA-4-Mediated inhibition in regulation of T-cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001;19:565-96.
- Ribas T, et al. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350-5.
- Ozakaki T, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013;14:1212-8.
- Freeman GJ, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192.
- Wang Q, et al. Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment. *Int Immunopharmacol* 2017;46:210-9.
- Bai J, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PDL1 blockade. *Oncotarget* 2017;8:110693-707.
- Hugo W, et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy. *Cell Press* 2016;165:35-44.
- Petrylak DP, et al. A multicohort phase I study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P): Interim safety and clinical activity in patients with urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:349.
- Petrylak DP, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2266-77.
- Apolo AB, et al. A phase I study of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) and ipilimumab (CaboNivoIp) in patients (pts) with refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC) and other genitourinary (GU) tumors. *J Clin Oncol* 2017;35:293.
- O'Donnell JS, et al. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition. *Cancer Treat Rev* 2017;52:71-81.
- Gabrilovich DI, et al. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:162-74.
- Liu M, et al. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside. *J Hematol Oncol* 2018;11.
- Pfeifer GP, et al. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 2005;19-31.
- Pfeifer GP, et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking associated cancers. *Oncogene* 2002;7435-51.
- Govindan R, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell Press* 2012;1121-34.
- Rizvi NA, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol* 2016;124-8.
- Mohammed MK, et al. WNT/ $\beta$ -catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance. *Genes Dis* 2016;3:11-40.
- Kovacs D, et al. The role of WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway in melanoma mesenchymal to epithelial like switching: evidences from patients-derived cells lines. *Oncotarget* 2016;7:43295-314.
- Brown SD, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Research* 2014;24:743-50.
- Schumacher TN, et al. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69-74.
- García-Díaz A, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Reports* 2017;19:1189-201.
- Shin DS, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov* 2017;7:188-201.
- Davis AA, et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7.
- Powles T, et al. Atezolizumab (atezo) vs. chemotherapy (chemo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): immune biomarkers, tumor mutational burden (TMB), and clinical outcomes from the phase III IMvigor 211 study. *J Clin Oncol* 2018;36:409.
- Powles T, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nature* 2019;25.
- Pitt JM, et al. Targeting the tumor microenvironment: removing obstruction to anticancer immune response to immunotherapy. *Ann Oncol* 2016;27.
- Hanna KS. Erdafitinib to treat urothelial carcinoma. *Drugs Today* 2019;5:495-501.
- Zarabi K, et al. Emerging therapeutic agents for genitourinary cancer. *J Hematol Oncol* 2019;12:1-25.
- Vlachostergios PJ, et al. Antibody-drug conjugates in bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018;4:247-59.
- Rosenberg JE, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase I (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2018;377.
- Challita-Eid PM, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple pre-clinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.
- Vano Y, et al. NIVOREN GETUG-AFU 26 translational study: CD8 infiltration and PD-L1 expression are associated with outcome in patients (pts) with metastatic clear. *Ann Oncol* 2019;30.
- Starodub AN, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Research* 2015;21:3870-8.
- Tagawa STT, et al. Initial results from TROPHY-U-01: a phase 2 open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) after failure of platinum-based regimens or immunotherapy. 2019. ESMO Congress.
- Faltas B, et al. Sacituzumab Govitecan, a novel antibody-drug conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;4:75-9.