



Immunotherapy in Bladder Cancer: Present and Future

Immunoterapia en Cáncer Vesical. Presente y Futuro

Marina Poza del Val,¹ Roberto Hugo Martínez-Rodríguez,^{1*} José Heriberto Amón-Sesmero.¹

Abstract

Bladder cancer (BC) continues to be a challenge in current urologic clinical practice. It is the seventh most frequently diagnosed tumor in men worldwide, and the eleventh, if we include both men and women.

The treatment of non-muscle-invasive bladder cancer has limitations, starting with the approach: transurethral resection is not always complete, there can be failures or early recurrence after bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy, and side effects of treatment with BCG can force its suspension.

In cases of muscle-invasive bladder cancer (MIBC), radical cystectomy is not always a treatment option due to important perioperative comorbidity. In patients with metastatic bladder tumors, the side effects of conventional chemotherapy, as well as tumor progression, have resulted in the need for developing new therapies.

Advances in the knowledge of oncologic molecular biology have provided us with new therapeutic targets (such as cell cycle inhibitors), and specific drugs directed at them have been developed, through the use of monoclonal antibodies. At present, five drugs have been approved by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency for the treatment of metastatic MIBC: atezolizumab, nivolumab, and pembrolizumab stand out for their wider use in clinical practice.

The good results obtained in metastatic bladder cancer have led to the development of new lines of research for the use of those molecules at earlier disease stages and in neoadjuvant protocols. Likewise, numerous studies are being conducted on the combination of those new agents with conventional chemotherapy and radiotherapy to determine more adequate treatment regimens.

The present review article concisely describes the current state of immunotherapy in relation to bladder cancer.

Keywords:

Bladder tumor,
Immunotherapy,
Treatments,
Muscle-invasive,
Non-muscle-invasive.

Correspondencia:

*Roberto Hugo
Martínez Rodríguez,
Hospital Universitario
Rio Hortega c/Dulzaina 2; 47012 Valladolid,
España Correo electrónico: dr.rmartinez@yahoo.es

Citación: Poza del Val M., Martínez-Rodríguez R. H., Amón Sesmero J. H. *Immunoterapia en Cáncer Vesical. Presente y Futuro*. Rev Mex Urol. 2020;80(6):pp 1-19

¹Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, España

Recibido: 20 de junio de 2020

Aceptado: 05 de septiembre de 2020



Resumen

El cáncer vesical (BC) continúa siendo un reto en la práctica clínica urológica actual. Es el séptimo tumor más frecuente diagnosticado en varones a nivel mundial y el 11º si tenemos en cuenta ambos sexos.

Ya desde el abordaje del tumor vesical no músculo invasivo (NMIBC) existen limitaciones en el tratamiento: resección transuretral no siempre completa, fracasos o recidivas precoces tras el tratamiento con BCG así como efectos secundarios que obligan a la suspensión de la misma.

En el tratamiento del tumor vesical músculo invasivo (MIBC) la cistectomía radical no es una opción para todos los pacientes debido a la importante comorbilidad perioperatoria. En los pacientes con tumores vesicales metastásicos, los efectos secundarios de la quimioterapia convencional, así como la progresión tumoral, ha suscitado una necesidad de desarrollar nuevas líneas terapéuticas.

Los avances en el conocimiento de la biología molecular oncológica han posibilitado encontrar nuevas dianas terapéuticas (como los inhibidores del ciclo celular) y mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, desarrollar fármacos específicos dirigidos contra ellas. Actualmente hay ya cinco fármacos aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento en el cáncer vesical músculo invasivo metastásico, entre los cuales destacan Atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab por su mayor implantación en la práctica clínica.

Los buenos resultados obtenidos en el cáncer vesical metastásico han provocado el desarrollo de nuevas líneas de investigación para el empleo de estas moléculas en estadios más precoces de la enfermedad y en protocolos de neoadyuvancia. Así mismo, se están realizando múltiples estudios sobre la combinación de estos nuevos agentes con quimioterapia convencional y radioterapia para determinar los esquemas de tratamiento más adecuados.

En este trabajo recogemos de manera sucinta el estado actual de la inmunoterapia en el cáncer vesical.

Palabras clave:
tumor vesical, inmunoterapia, tratamientos, músculo invasivo, no músculo invasivo.

Introducción

El cáncer vesical (BC) continúa siendo un reto en la práctica clínica urológica actual. Es el séptimo tumor más diagnosticado en varones

a nivel mundial, y el 11º si tenemos en cuenta los dos sexos. A nivel mundial, la tasa de mortalidad del carcinoma vesical urotelial estanda-

rizada por edad (100 000 habitantes/año) se sitúa en 3.2 en varones *versus* 0.9 en mujeres en 2012. Tanto la incidencia como la mortalidad varía entre los diferentes países. El 75% presentan enfermedad confinada a la mucosa (Ta o CIS) o submucosa (T1), porcentajes incluso mayores en pacientes menores de 40 años.

Limitaciones de los tratamientos actuales

Cáncer vesical no músculo invasivo (NMIBC) Resección transuretral de vejiga (RTUv)

En el tumor vesical Ta-T1, la RTUv cumple un papel diagnóstico y terapéutico.⁽¹⁾ Recientemente ha sido demostrado en una revisión sistemática que tras la primera RTU hay un 51% de riesgo de persistencia de tumor y un 8% de infraestadaje en tumores T1.

Analizando el lugar de recidiva, la mayoría de las lesiones son detectadas en la localización original del tumor reseado.⁽²⁾ Otro metaanálisis ha demostrado que la prevalencia de tumor residual y el cambio a un estadio superior (enfermedad invasiva) tras la 2ª RTU vesical permanece elevado en el subgrupo con presencia de muscular en la muestra. Se encontró tumor en el 51% de los casos y un infraestadaje en el 11% de los casos.⁽³⁾

En el estudio de Grimm *et al.*, analizaron una cohorte de 124 casos consecutivos, y encontraron tumor residual en el 33% de los pacientes. En el 81% de los casos, la recidiva tenía lugar en el sitio de resección inicial. Tras 5 años de seguimiento, el 63% de los pacientes que se sometieron a una Re-RTUv, el 63% permanecieron libres de enfermedad y la progresión a enfermedad músculo-invasiva fue observada en 2 pacientes (3%) tras un tiempo medio de

seguimiento de 61 m.⁽⁴⁾ Las guías clínicas europeas recomiendan una segunda resección transuretral en casos seleccionados (sospecha de resección inicial incompleta, ausencia de muscular, T1 y todos los tumores de alto riesgo) entre las 2 y 6 semanas posteriores a la primera RTU vesical.

Tratamiento con BCG

El tratamiento con BCG intravesical en el NMIBC, ha sido utilizado durante décadas. La vacuna con BCG fue desarrollada en 1908 y el primer documento de éxito fue publicado en 1921, tras ser administrada a un bebé cuya madre había muerto por tuberculosis. En 1950 comienzan a conocerse los efectos antitumorales de la BCG y en 1976, se realiza el primer estudio en humanos con buenos resultados. En 1990 es aprobada por la FDA para su uso en pacientes con NMIBC de riesgo intermedio o alto. El mecanismo de acción continúa sin ser totalmente aclarado, y probablemente implique tanto a los procesos de la inmunidad innata como adquirida.

Sin embargo, el tratamiento con BCG también presenta limitaciones. En un estudio realizado por Sylvester *et al.* sobre el mantenimiento con BCG, solo el 16 % de los pacientes pudieron recibir todas las instilaciones durante los 3 años de duración del tratamiento debido a los efectos secundarios: fiebre, hematuria, cistitis, infección bacteriana, sepsis, fatiga.⁽⁵⁾

La terapia con BCG está asociado a una tasa de fallos elevada, mayor del 40% según algunos estudios, definida como pacientes con enfermedad recurrente o persistente de alto grado tras la primera inducción con duración de 6 semanas. La no respuesta a la BCG se define como una de

las siguientes; tumor refractario (definido como T1G3 HG que persiste a los 3 meses tras inducción con BCG; si T1G3HG persiste a los 3/6m tras la reinducción o primer ciclo de mantenimiento o CIS sin tumor papilar a los 3 meses y persiste a los 6 meses tras reinducción o primer ciclo de mantenimiento) o recurrencia en los 6 meses siguientes a una exposición adecuada a BCG, o desarrollo de carcinoma in situ en los 12 meses siguientes a una exposición adecuada a BCG.

En aquellos pacientes que presentan fallos de BCG es poco probable que respondan a nuevas terapias con este tratamiento, siendo en estos casos la cistectomía radical la elección terapéutica más habitual. Se puede optar por estrategias de preservación vesical, pero no hay datos suficientes que prueben su superioridad frente a la cistectomía.^(6,7)

Limitaciones en el tratamiento de MIBC

Cistectomía radical

La cistectomía radical es un procedimiento de cirugía mayor con importante morbimortalidad asociada, sobre todo cuanto mayor es la edad de los pacientes, y supone una pérdida relevante de QALYs. No todos los pacientes van a ser candidatos para una cistectomía radical.

Quimioterapia sistémica

Aproximadamente el 50% de los pacientes van a progresar tras una cistectomía radical. La recurrencia local supone un 30% de las recidivas, mientras las metástasis a distancia son la causa más frecuente de progresión.

La quimioterapia basada en cisplatino tiene también una importante tasa de efectos secundarios y en torno al 50% de los pacientes no son aptos para este tratamiento debido a comorbilidades asociadas. Otros esquemas terapéuticos como MCAVI o GEMCARBO han sido estudiadas para el tratamiento en primera línea en pacientes no aptos para terapia con cisplatino. Las terapias sin platinos como gemcitabina/placlitaxel están estudiándose, pero no han sido comparadas en ensayos clínicos aleatorizados por lo que no se recomiendan como primera opción en pacientes no aptos para terapia con cisplatino.

Inhibidores del Ciclo Celular

Inmunoterapia y cáncer

La relación entre el sistema inmune y el cáncer no es algo novedoso.

Activar la respuesta inmunitaria de forma activa ha sido un sueño de inmunólogos y oncólogos. Ya en 1890, William Coley (cirujano en New York) trató de inducir remisiones en sarcomas mediante la inyección intratumoral de toxinas de *Staphylococcus* o *Serratia marcescens* (vivas o inactivadas) ya que se habían observado remisiones en pacientes con sarcoma que habían contraído erisipela.⁽⁸⁾ Las respuestas parciales y no sostenidas, el pobre entendimiento de cómo crear vacunas eficaces y la necesidad de inocular sustancias infecciosas a pacientes ya debilitados, hicieron que durante décadas se abandonase esta línea investigadora y terapéutica, con excepción de la utilización de BCG en el tratamiento del NMIBC.

El ciclo inmunitario y el cáncer.

Los importantes desarrollos que se han producido en genética molecular han permitido un mejor entendimiento de la biología molecular y la inmunología en los procesos tumorales, cambiando totalmente el escenario actual y siendo posible el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas.

Hoy conocemos distintos mecanismos gracias a los cuales los tumores son capaces de evadir al sistema inmunitario.⁽⁹⁾

Puntos de control del ciclo celular “*Check Points Inhibitors*”.

En la interacción de las células tumorales con las células inmunitarias, se producen una serie de cascadas de señalización para desencadenar una respuesta inmunitaria contra las células anómalas y destruirlas. Esta generación de inmunidad contra el cáncer es un proceso cíclico, capaz de auto propagarse gracias a la acumulación de factores inmunoestimuladores que amplifican la respuesta de las células T. Así mismo, se ponen en marcha otra serie de señales inhibitorias, para evitar una amplificación descontrolada que acabe generando daño en el organismo (fenómenos de autoinmunidad).⁽¹⁰⁾

Uno de los puntos clave en esta cascada de señalización, sumamente compleja, en las que se ponen en marcha diversas células y citoquinas, son los conocidos como puntos inhibidores del ciclo celular. Sabemos que en las células inmunitarias se expresan una serie de receptores de membrana que, tras la unión a sus correspondientes ligandos, los cuales de forma natural se expresan en las células del organismo, evitan o disminuyen la respuesta inmunitaria.

Dos de las moléculas más importantes son el receptor PD1 (*Programmed Cell Death Receptor 1*) y su ligando PD1-L y la molécula *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4* (CTLA-4) y su ligando CD80.

Tras la unión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad al receptor de la célula T citotóxica, la célula es reconocida como propia o extraña. Si es reconocida como extraña, pero el linfocito T recibe las señales inhibitorias procedentes de la unión de CTLA-4 o PD1, disminuye la respuesta y evita la destrucción celular.

De esta forma, cuando los tumores logran expresar en sus membranas estas moléculas, a pesar de ser reconocidas como extrañas, logran escapar de la muerte celular.⁽¹¹⁾

Fármacos Inhibidores de *Check Points*

Estos últimos años ha habido una extensa investigación para diseñar moléculas dirigidas contra estos receptores o sus ligandos, a fin de bloquear la señal inhibitoria, y posibilitar que el sistema inmunitario sea capaz de destruir de forma eficaz a las células tumorales.

Diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas moléculas han sido desarrollados. Actualmente hay ya 5 fármacos aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento en el cáncer vesical músculo invasivo metastásico. En este estudio nos centraremos en 3 de ellos.

Inhibidores del Ciclo Celular

Fármacos Inhibidores de *Check Points* aprobados en el tratamiento del Tumor Urotelial avanzado/metastático

Atezolizumab (Tecentriq®)

Anticuerpo monoclonal dirigido contra PD-1. Aprobado por la FDA en mayo 2016 tras el estudio IMvigor 210.^(12,13)

Este estudio en fase II no aleatorizado consta de 2 cohortes. Cohorte 2 (Rosenberg *et al*) en la que se ensayaba atezolizumab en pacientes que habían progresado a una primera línea de terapia con cisplatino, y la Cohorte 1 (Balar *et al*) en la que se testaba atezolizumab en pacientes no elegibles para terapia con cisplatino. En este estudio se midió con carácter prospectivo el nivel de expresión de PDL1 en las células inmunitarias que infiltraban el tumor, estableciéndose 3 subgrupos IC0 PDL1 < 1% IC1 PDL-1 $\geq 1\%$ < 5% IC2/3 PDL-1 $\geq 5\%$.

En la cohorte 2, con N= 316 pacientes, atezolizumab (1200 mg IV) mostró una tasa de respuestas objetivas según criterios RECIST, tolerabilidad, respuestas sostenidas y supervivencia global a 12 meses mejor que una segunda línea de quimioterapia. La tasa de respuestas objetivas era mayor en los subgrupos con mayor expresión de PDL-1 alcanzando en el subgrupo IC2/3 ORR del 28% frente al global del 16%. Se observó también una mejor respuesta a atezolizumab en los tumores de mayor carga mutacional. En la cohorte 1 (N = 122 pacientes) la tasa global de respuestas objetivas (ORR) fue de 22.7%, aumentando hasta el 28.1% en el subgrupo IC2/3. El % de respuestas completas fue del 9.2% aumentando en el grupo IC2/3 hasta 12.5%. La mediana de supervivencia libre de progresión sin tener en cuenta el nivel de expresión de PDL-1 fue de 2.7 meses ascendiendo a 4.1 meses en IC2/3.

Estos datos apoyaron la utilización de atezolizumab en pacientes no candidatos a terapia con platinos.

Posteriormente se realiza el ensayo clínico IMVigor 211, ensayo en Fase III abierto, multicéntrico, aleatorizado en el que se compara atezolizumab (1200 mg IV) frente a una segunda línea de quimioterapia (vinflunina, taxanos) En este no se alcanzó uno de los *endpoints* primarios: Supervivencia Global (OS) mayor en el grupo de expresión PDL-1 $\geq 5\%$. Sin embargo, los pacientes tratados con atezolizumab presentaron una mejor supervivencia global y un mejor perfil de efectos adversos que los pacientes tratados con una segunda línea de quimioterapia clásica.⁽¹⁴⁾

Posteriormente el estudio IMvigor 130 (ensayo clínico en fase III aleatorizado, doble ciego) compara atezolizumab frente a quimioterapia, en pacientes con cáncer urotelial irreseccable o metastásico, que no han recibido quimioterapia previa.

Este estudio consta de tres brazos: A (atezolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino: cisplatino o gemcitabina-carboplatino, B: atezolizumab en monoterapia, C: placebo en combinación con quimioterapia basada en platino, cisplatino o gemcitabina-carboplatino) En una comunicación a los profesionales sanitarios (LA ROCHE, a 9 Julio 2018) junto con la AEMP y la EMA refieren que tras los datos preliminares de este estudio, se restringe la indicación de atezolizumab en el cáncer urotelial avanzado en monoterapia como primera línea de tratamiento frente a cisplatino, a aquellos pacientes con alta expresión de PDL-1 $\geq 5\%$, ya que comparado con la rama de monoterapia con cisplatino se ha observado una reducción de la supervivencia en aquellos pacientes con baja expresión de PDL-1.⁽¹⁵⁾

Nivolumab (Opdivo®)

Se trata también de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra PDL-1. aprobado por la FDA en febrero 2017 en el tratamiento de segunda línea en el cáncer urotelial avanzado o metastásico tras los resultados del estudio Checkmate 275.

Este ensayo en fase II, de un solo brazo, N=270, incluye pacientes con tumor urotelial avanzado o metastásico, en progresión tras una primera línea de terapia con cisplatino. La ORR fue de 19.9% y la mediana de supervivencia 8.74 meses.

En este estudio, el tratamiento con nivolumab demostró beneficio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Mostró un adecuado perfil de tolerabilidad observándose efectos adversos grado 3-4 en el 18% de los casos, el más frecuente fatiga y diarrea. 3 casos de muerte fueron atribuidos al tratamiento (neumonitis, fallo respiratorio agudo y fallo cardiovascular).⁽¹⁶⁾

Pembrolizumab (Keytruda®)

Anticuerpo monoclonal dirigido contra PDL-1. Aprobado por la FDA y EMA en 2017 tras los

resultados del estudio KEY-Note 045. Ensayo clínico en fase III, aleatorizado y multicéntrico, N=542. Este estudio compara pembrolizumab frente a una segunda línea de quimioterapia clásica (vinflunina, docetaxel o placlitaxel) en pacientes con cáncer urotelial metastásico avanzado o metastásico en progresión tras primera línea con quimioterapia basada en platino.

En este estudio se demostró una mejor ORR, PFS y mediana de supervivencia global, en el grupo de pembrolizumab, independientemente del nivel de expresión de PDL-1. Se objetivó también un mejor perfil de tolerabilidad, con una menor tasa de efectos adversos (60% en el grupo de pembrolizumab frente a 90% en el grupo de quimioterapia clásica) (ver Tablas 1 y 2).⁽¹⁷⁾

Tabla 1.

Fármaco	Mecanismo de acción
Atezolizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti PDL-1
Nivolumab	Anticuerpo monoclonal IgG4 dirigido contra PD-L1 y PD-L2.
Pembrolizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado Anti PD-1

Tabla 2. Inmunoterapia en el cáncer vesical metastásico

Fármaco	Estudios principales	Recomendaciones Guías Europeas 2020
Atezolizumab Tecentric®	IMvigor 210 IMvigor 130 IMvigor 211	Ofrecer atezolizumab en 1ª línea en pacientes no candidatos a terapias con platino y si PDL-1>5% Ofrecer atezolizumab en 2ª línea de tratamiento en pacientes que hayan progresado a terapias con Platino y mantengan adecuada función renal Ofrecer atezolizumab como 3ª línea de tratamiento si no ha sido utilizada inmunoterapia previamente, PS 0-1

Continúa...

Fármaco	Estudios principales	Recomendaciones Guías Europeas 2020
Nivolumab Opdivo®	Checkmate 275	Ofrecer nivolumab en 2ª línea de tratamiento en pacientes que hayan progresado a terapias con platino y mantengan adecuada función renal Ofrecer nivolumab como tercera línea de tratamiento si no ha sido utilizada inmunoterapia previamente, PS 0-1
Pembrolizumab Keytruda®	Key-note 045	Ofrecer pembrolizumab en 1ª línea en pacientes no candidatos a terapias con platino y si PDL-1>5% Ofrecer pembrolizumab en 2ª línea de tratamiento en pacientes que hayan progresado a terapias con Platino y mantengan adecuada función renal Ofrecer pembrolizumab como 3ª línea de tratamiento si no ha sido utilizada inmunoterapia previamente y PS 0-1

Inmunoterapia en el cáncer vesical no músculo invasivo

En el tratamiento del NMIBC se está desarrollando también una extensa investigación para desarrollar terapias alternativas a la BCG, buscando tasas de eficacia similar y mejor perfil de efectos adversos y también como alternativa a la cistectomía en los casos de fracaso de BCG. Actualmente ninguna estrategia ha demostrado superioridad frente a BCG.⁽¹⁸⁾

Terapias Intravesicales

-Interferón-alfa

Esta citoquina cuyo efecto inmunomodulador es bien conocido, con capacidad antiproliferativa, ha demostrado en el cáncer vesical no músculo invasivo una respuesta significativa en las instilaciones intravesicales.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, su eficacia en prevenir la recurrencia en los tumores de intermedio y alto grado es muy limitada. Su utilización como única instilación inmediata tras la RTU vesical no ha podido demostrar la reducción del riesgo de recurrencia para el cáncer vesical no músculo invasivo de bajo riesgo.

Es más, comparado con un grupo control con mitomicina C durante 12 meses, las respuestas clínicas fueron significativamente más bajas en los pacientes de riesgo intermedio. También se ha objetivado menor eficacia comparada con BCG en la inducción en pacientes de alto riesgo. Quizá para pacientes de alto riesgo que no han tolerado de forma adecuada la dosis completa de BCG un tratamiento combinado podría ayudar a disminuir la dosis de BCG y sus efectos adversos. Se necesitan mejores estudios prospectivos comparativos para poder obtener mejores conclusiones. Por el momento IFN-alfa en monoterapia no se contempla como una alternativa a mitomicina C o BCG.^(20,21)

-*Micobacterium phlei cell Wall –nucleic acid complex (MCNA, Urocidin™)*

Es una sustancia con efecto inmunomodulador y antineoplásico. Al igual que la BCG muestra un efecto indirecto que genera una producción de citoquinas con efecto antineoplásico a través de células inmunes efectoras. No se han observado efectos patogénicos asociados. En un reciente ensayo clínico multicéntrico en pacientes con cáncer vesical metastásico de alto riesgo, tras refractariedad en terapia con BCG,

ha mostrado una respuesta global favorable, comparado con otros tratamientos intravesicales en poblaciones de características similares.⁽²²⁾ Así mismo ha mostrado un mejor perfil de efectos adversos.⁽²³⁾

- Inhibidores de *Check Points*

Los resultados en el cáncer vesical urotelial metastásico, ha generado el interés por testar estas moléculas para el tratamiento en estadios más precoces.

Existen diferentes ensayos clínicos sobre tratamientos con Inhibidores de *Check Points*, tanto intravesicales en monoterapia como en combinación con BCG. La lista se puede encontrar en clinicaltrials.gov *Novel Therapeutic Agents for Non Muscle Invasive Bladder Cancer*.⁽²⁴⁾

- Interleukina 10

Se está estudiando el uso de interleukina 10 unida a un anticuerpo monoclonal (anti IL-100R1) en ensayos con animales. La interleukina 10 inhibe la respuesta Th1 y se asocia con fallos de BCG. La combinación de esta molécula con BCG mejoró las tasas de remisión en un 22% respecto a un 6% en el grupo solo tratado con BCG.⁽²⁵⁾

-Terapias basadas en vacunas (MAGE, PAN-VAC)

Esta línea de tratamiento también está siendo evaluada en diferentes ensayos clínicos. El empleo de vacunas antitumorales es una prometedora línea de investigación, aunque se necesitan aún ensayos clínicos para poderlo trasladar a la práctica clínica.⁽²⁶⁾

- α -emitter-Bi213-anti-EFGR-monoclonal antibody

En un ensayo piloto se ha estudiado la instilación intravesical de esta molécula en cinco pacientes con fallo tras BCG en casos de Ca in situ. No se objetivaron efectos adversos. En 2 de los casos no se objetivó no persistencia de tumor y en tres se observó recurrencia tras el periodo de vigilancia. No se describieron efectos adversos.⁽²⁷⁾

Combinaciones

Se está desarrollando una gran cantidad de estudios para determinar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos (BGG junto a inhibidores de *Check Points*, BCG y Radioterapia, BCG e inmunoterapia.)

Queda mucho camino por determinar cuáles son los esquemas óptimos de tratamiento Se pueden encontrar los diferentes ensayos clínicos en marcha en clinicaltrials.gov.

Papel de la Inmunoterapia en la neoadyuvancia en el cáncer vesical metastásico.

Igual que en el cáncer vesical no músculo invasivo, los buenos resultados obtenidos en el cáncer vesical metastásico han generado interés para testarlos en fases más tempranas de la enfermedad. El mejor perfil de efectos secundarios frente a la quimioterapia clásica es uno de los principales factores que lo ha motivado.

Dos de los ensayos clínicos más importantes son el Ensayo ABACUS y el PURE-01.

El ensayo clínico fase II, ABACUS (N=68 pacientes) evalúa atezolizumab en régimen de neoadyuvancia en cáncer urotelial cT2-T4N0-N1, en pacientes no aptos para cisplatino. Se han observado unas tasas de respuesta completa en la pieza del 29%, que aumenta en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 5\%$. El efecto adverso más comúnmente encontrado ha sido la fatiga.⁽²⁸⁾

El ensayo clínico PURE 01, estudio en fase II con N=43 pacientes, estudia Pembrolizumab en el cáncer vesical \leq cT3bN0. La tasa de respuesta completa global fue del 39.5% y en el grupo de expresión de PDL-1 $\geq 5\%$. de hasta el 50%. El efecto adverso más frecuentemente encontrado fue hipertirodismo (11%).(ver Tabal 3).⁽²⁹⁾

Tabla 3. Inmunoterapia en neoadyuvancia

Fármaco	Principales estudios	Recomendaciones Guías Clínicas Europeas 2020
Atezolizumab	ABACUS	No ofrecer salvo dentro de ensayo clínico
Pembrolizumab	PURE-01	No ofrecer salvo dentro de ensayo clínico

Terapia con inhibidores de Tirocin Kinasas, terapias con otros anticuerpos dirigidos

En algunos subtipos moleculares de tumores vesicales se produce con gran frecuencia mutaciones a nivel del receptor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), lo que puede consistir una buena diana terapéutica con terapias dirigidas mediante moléculas pequeñas.

Algunas de ellas son rogaratinib y erdafitinib y enfortumab.⁽³⁰⁾

- **Rogaratinib:** en un reciente ensayo clínico fase II N=51 pacientes con progresión de al menos 1 línea de quimioterapia (estando permitida la inmunoterapia), objetivó mutaciones en el FGFR3 en más del 87% y en FGFR1 en el 8%. Las ORR globales fueron del 24% con tasas de hasta el 30.5% si habían recibido inmunoterapia previa. El efecto secundario más observado fue la diarrea.⁽³¹⁾
- **Erdafitinib:** en un ensayo clínico fase II, testaron erdafitinib en 99 pacientes con progresión al menos 1 línea de quimioterapia o pacientes no aptos para cisplatino. Se buscaron mutaciones en FGFR1-4, con una frecuencia de mutaciones en FGF3 del 75% y FGFR2-4 del 25%. Se objetivó ORR del 40 % que ascendían al 59% si habían recibido inmunoterapia previa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron alteraciones cutáneas (45%) e hiperfosfatemia (73%).⁽³²⁾

Para tumores que expresan Nectinas se ha ensayado enfortumab.

Este ensayo clínico fase I, incluye pacientes con cáncer urotelial metastásico y progresión de al menos 1 línea de quimioterapia o bien pacientes no aptos para cisplatino. Permite la inclusión de pacientes tratados con inmunoterapia previa. Se estudió el biomarcador: expresión de Nectina. Objetivaron ORR de 41% que en pacientes con inmunoterapia previa se situaba en 40%. Los efectos más observados fueron fatiga en 54% de los pacientes. Efectos adversos de grado 3 o más fueron poco frecuentes, entre ellos: anemia (8%) hiponatremia (7%) y UTI (7%), hiperglucemia (6%).⁽³³⁾

Efectos secundarios de los nuevos fármacos inmunoterápicos.

-Efectos adversos de los fármacos inhibidores de *Check Points*

Este tipo de moléculas terapéuticas, presentan un perfil de efectos adversos muy variable, ya que pueden afectar casi a cualquier órgano del cuerpo.

Respecto al mecanismo de acción, la inhibición de los puntos de control de ciclo celular puede conducir a la disminución de la tolerancia de los Linfocitos-T, a la activación de linfocitos T autorreactivos, el aumento del nivel de citoquinas proinflamatorias, de los niveles de autoanticuerpos preexistentes, provocando efectos secundarios similares a los observados en las enfermedades autoinmunes. Además, ciertos órganos sanos expresan en las membranas celulares de sus tejidos estas moléculas (CTLA-4 y PD-L1) para autoprotgerse de la respuesta inmunitaria.

Problemas por toxicidad gastrointestinal, endocrina y dermatológica son los más comúnmente descritos en la literatura. Clínica por neurotoxicidad, cardiotoxicidad o toxicidad pulmonar suele ocurrir de forma poco frecuente, pero puede ser fatal. La inflamación gastrointestinal, neurológica, dermatológica e hipofisaria, parece más relacionada con el empleo de agentes anti-CTLA4 (ipilimumab). La toxicidad pulmonar, tiroidea y de tipo miastenia gravis, es más común con el uso de inhibidores de PD-1 (pembrolizumab/nivolumab)/PD-L1(atezolizumab, durvalumab y avelumab).

En una revisión sistemática reciente realizada por Bajwar *et al.*, describen que el fármaco con mayor tasa de efectos adversos fue nivolumab y los más observados fueron colitis, hepa-

titis, deficiencia adrenocorticotropa, hipotiroidismo, diabetes tipo I, nefritis y miocarditis.⁽³⁴⁾

Los efectos adversos no suelen aparecer de forma inmediata con la primera dosis, sino que tiene lugar a las semanas de haber iniciado el tratamiento.

La gravedad oscila desde formas inflamatorias leves a reacciones potencialmente mortales. Se han descrito casos de muerte atribuidos a estos tratamientos (la mayor parte con relación a problemas cardiovasculares y respiratorios).

La toxicidad de grado I debe ser tratada de forma conservadora. En función de los síntomas y el órgano afectado, se valorará la suspensión del fármaco. En casos de toxicidad grado 2 se valorará mantener el tratamiento si es posible y se administrará prednisona oral. Los grados 3-4 implican suspender el tratamiento y precisarán del empleo de dosis mayores de corticoides, con uso frecuente de la administración por vía parenteral. Las formas graves de toxicidad así mismo requerirán de equipos multidisciplinarios y apoyo de UCI. Si no hay buena respuesta a los agentes esteroideos, se utilizarán otros agentes inmunomoduladores. En los casos de fallo de los agentes inmunomoduladores, el empleo de inmunoglobulina IV o plasmaféresis debe ser considerado, sobre todo en casos de toxicidad grado 4. (ver tabla 4)

Tabla 4. Principios de tratamiento

<i>Principios de tratamiento</i>
toxicidad grado I-II - mantener tratamiento - corticoides v.o.
toxicidad grado III-IV - suspender tratamiento, corticoides sistémicos, UCI, soporte vital - fallo de corticoterapia i.v máx → Inmunomoduladores/Inmunoglobulina/plasmaféresis

-Toxicidad gastrointestinal

Ocurre típicamente a las 6-8 semanas del inicio del tratamiento. Más relacionada con el empleo de anti CTLA-4, y en estos casos pueden ocurrir varios meses tras la suspensión del tratamiento, debido a que el efecto molecular de estos agentes se mantiene tras el aclaramiento del fármaco. Las medidas iniciales comprenden hidratación y empleo de corticoides orales. Infliximab puede ser utilizado en casos en los que no hay buena respuesta a los corticoides sistémicos. Se debe consultar al gastroenterólogo. El correcto manejo de los electrolitos y el uso de antidiarreicos deben ser considerados para tratamiento conservador.

El papel del microbiota intestinal en la interacción con estos tipos de agentes está siendo activamente estudiado.

- Hepatitis

El aumento en las enzimas hepáticas (ALT/AST) dos veces sobre el límite superior de normalidad implica la realización de pruebas para descartar hepatitis. Habrá que descartar otros fármacos que puedan generar hepatotoxicidad, así como infecciones víricas asociadas. Se realizarán pruebas de imagen para descartar metástasis. Las tasas de incidencia de hepatitis inmunomediada por inhibidores de *check points* oscilan entre el 2%-15% y se asocia más a los Anti CTLA-4 que a los anti PD1/PD-L1.

El tratamiento se basa en corticoides. Tacrolimus, mycophenolato mofetil, azatioprina pueden iniciarse o añadirse en casos de mala respuesta a esteroides. No debe emplearse infliximab ya que puede aumentar el daño hepático.

-Nefrotoxicidad

La forma más frecuente de presentación es la nefritis intersticial aguda. En los casos inmunomediados, es similar a la forma autoinmune. La biopsia renal muestra infiltrados de linfocitos CD4 y CD8 en el intersticio renal.

La tasa de insuficiencia renal severa que precise diálisis es del 0.5%. Las formas más leves ocurren en torno al 2%. En las combinaciones nivolumab más ipilimumab la incidencia de insuficiencia renal aguda asciende hasta el 5%. Ipilimumab se ha asociado a síndrome nefrótico. La incidencia real de la insuficiencia renal en la práctica clínica habitual podría situarse en torno al 30% según algunos estudios.

Respecto al tratamiento: se deben suspender fármacos nefrotóxicos, administrar corticoides sistémicos y si se precisa diálisis, el tratamiento con inhibidores de *check points* debe ser suspendido. Existen estudios que indican suspender los inhibidores de la bomba de protones y los AINES pues son factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal inmunomediada.

Los fármacos inhibidores de *check points* no deben emplearse en pacientes trasplantados renales.⁽³⁵⁾

- Toxicidad endocrina

Es muy frecuente, sobre todo la hipofisitis, hipo o hipertiroidismo, insuficiencia adrenal primaria, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus. Implica una alta sospecha diagnóstica pues muchos de los síntomas son poco específicos (fatiga, diarrea, náuseas, anorexia, astenia, hipotensión, fatiga). Cuando se relacionan con anti CTLA-4 los síntomas son dosis dependientes

La toxicidad endocrina a menudo es irreversible en comparación con otros tipos de toxicidad, y el tratamiento se basará en la reposición de la hormona deficitaria.

La hipofisitis es más común con anti CTLA-4. La disfunción del tiroides está más asociada a los anti PD1/PD-L1 y es más común en mujeres. El tratamiento con levotiroxina se recomienda cuando la TSH supera los 10mUI/l. Los fármacos betabloqueantes pueden ser útiles para paliar los síntomas de hipertiroidismo.

-Complicaciones hematológicas

Poco frecuentes, pero con alta mortalidad (>10% en purpuras trombocitopénicas y anemias hemolíticas inmunomediadas). Los anti CTLA-4 causan toxicidad hematológica de forma más precoz que los antiPD-1/PD-L1. El tratamiento con esteroides sistémicos es el pilar clave. Las transfusiones deben ser realizadas como tratamiento de soporte.

- Toxicidad cutánea

La toxicidad dermatológica es la más común de los efectos adversos de la inmunoterapia. Diferentes tipos de irritación en tronco y extremidades es la forma más precoz de aparición. La afectación de palmas, cabeza y suelas es más tardía. Los casos más severos son reacciones tipo síndrome Stevens-Johnson, vasculitis y necrólisis tóxica epidérmica. El síndrome de Sweet, formas de psoriasis y trastornos bullosos han sido descritos de forma muy poco frecuente.

El tratamiento se basa en corticosteroides tópicos y/o antihistamínicos, ya que la mayoría de los casos son leves. Para toxicidad grado 2, se

empleará prednisona oral 1mg/kg peso. Ante fracasos se utilizarán otros fármacos inmunomoduladores como infliximab, ciclofosfamida y micofenolato mofetil. La gabapentina puede utilizarse en casos de prurito severo.

- Toxicidad neurológica

Debe clasificarse como inflamatoria (encefalitis, mielitis, vasculitis y meningitis) y trastornos neuromusculares periféricos (Guillain-Barré). Si se sospechan fenómenos de autoinmunidad se debe suspender el tratamiento y descartar otras posibles causas (infecciones, clínica compresiva por metástasis).

La incidencia es baja (1%) pero muy grave. Fenómenos tipo miastenia gravis, encefalitis y mielitis son más comunes con anti PD1/PD-L1 a diferencia de síndrome de Guillain-Barré y meningitis, que se asocian más a anti CTLA-4.

El tratamiento se basará en corticoides sistémicos. La dosis debe mantenerse hasta observar respuesta. Si los músculos respiratorios están afectados puede ser necesario soporte de unidad de cuidados intensivos. Si no se objetiva respuesta, se administrará inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y fármacos inmunomoduladores (infliximab, micofenolato mofetil y ciclosporina).

La miastenia gravis inmunomediada es una forma muy grave, con alta mortalidad y que precisa soporte en UCI. Se acompaña frecuentemente de miocarditis y miositis, y es típico que aparezca al mes del inicio de tratamiento.

Los inhibidores de *Check Point* podrían estar relacionados con ciertos trastornos cognitivos y sintomatología depresiva debido a cambios en la microglía y niveles de citokinas. Estos cambios han sido demostrados en el hipocampo.

-Toxicidad ocular

Muy poco frecuente (<1%), con uveítis como forma más común. Mayor incidencia con el empleo de anti CTL-A4. La uveítis tipo Vogt-Koyanagi-Harada ha sido asociada como un posible predictor de buena respuesta al tratamiento.⁽³⁶⁾

Puede generar pérdida permanente de visión. Debe ser sospechada ante inicio de sintomatología ocular y puede ser tratada con corticoides tópicos, y/o sistémicos según el grado de toxicidad.

-Toxicidad articular

Inflamación, derrame, eritema y dolor suelen ser los síntomas más frecuentes de aparición. Los casos más severos con artritis erosiva, pueden progresar de forma rápida y conducir a deformidades. Estos efectos secundarios suelen requerir tratamientos largos. Se debe consultar al reumatólogo. El tratamiento se basará en AINES y corticoides intraarticulares. Los casos más graves se beneficiarán de tratamiento con fármacos antirreumáticos, para prevenir deformidades y daño permanente.

- Toxicidad pulmonar

La presentación clínica a menudo es anodina y algunos pacientes pueden no experimentar síntomas. El diagnóstico diferencial va a ser fundamental, así como el alto nivel de sospecha. Los patrones radiológicos así mismo pueden ser muy variados, siendo el más frecuente el de neumonía organizada.

La incidencia es baja (2.5 al 5%) y se asocia más a anti PD-1/PD-L1. La neumonitis inmunomediada es la responsable del 35% de las muertes en relación con el tratamiento con estos fármacos en monoterapia. Las patologías pulmonares de base son consideradas factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis. El tratamiento se basará en la suspensión del fármaco, esteroides sistémicos y terapias inmunosupresoras. No se deberá volver a emplear estos fármacos.

- Toxicidad cardiológica

Poco frecuente, aunque puede ser letal. Incluye trastornos como miocarditis, arritmias, trastornos de la conducción, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva.

El trastorno más común es la miocarditis. La incidencia estimada es de 0-09% al 2.4%, pero el riesgo de muerte es elevado (27%-60%), siendo el efecto adverso más peligroso. La incidencia es mayor cuando se emplean combinaciones de inhibidores de *check points* más inhibidores de tirosin-kinasas. La mayor parte de los casos aparecen durante el mes tras el primer ciclo, muchos casos son asintomáticos y la sospecha es baja, por lo que será importante estar alerta. Se recomienda suspender el tratamiento, corticoides sistémicos, 1g/iv/día si existe alteración hemodinámica. En casos refractarios mycofenolato mofetil, abatacept y alentuzumab han sido empleados. Si la función ventricular izquierda es menor del 50%, la enzima convertidora de la angiotensina puede ser útil (ver tabla 5).

Tabla 5.

Efectos adversos (E.A) más frecuentes en inmunoterapia (IT)	E.A más graves IT
cutáneos: rash, psoriasis, articulares: artritis endocrinos: hipofisitis, disfunción tiroidea, hipoparatiroidismo gastrointestinales: diarrea, hepatitis renales: nefritis intersticial oculares: uveítis neurológicos: encefalitis, mielitis, meningitis/ Guillen-Barre, MG. cardiológicos: miocarditis, trastornos de conducción, arritmias, IC pulmonares: neumonitis, distrés respiratorio hematológicas: anemia, trombocitopenia, púrpura	Steven-Johnson artritis erosiva hipofisitis Guillain-Barre/MG miocarditis neumonitis trombocitopenia

Efectos secundarios de inhibidores de tirosin kinasas

- Erdafitinib

- Hiperfosfatemia: es un efecto secundario conocido de los inhibidores de tirosin-kinasas, y tiene una incidencia de un 77% de los pacientes.
- Eventos oculares: son también frecuentes con este tipo de terapias (21% de incidencia descrita, aunque la mayoría son grado 2 o menor, resolviéndose mediante la reducción de dosis o la interrupción del fármaco)
- Alteraciones de la piel y las uñas (49% y 52% de incidencia, la mayor parte de los efectos con severidad grado 2 o menor)

-Rogaratinib:

Los efectos adversos más frecuentes descritos en el ensayo clínico fueron hiperfosfatemia (77%) y diarrea (52%), anorexia (38%), insufi-

ciencia renal aguda, hiperglucemia, retinopatía y vómitos.⁽³⁷⁾

Conclusiones

Los nuevos avances en genética molecular e inmunología están permitiéndonos conocer las características de los tumores a nivel molecular y entender mejor los fenómenos que tienen lugar en el microambiente tumoral y que permiten a las células neoplásicas evadir al sistema inmunitario.

Los fármacos inhibidores de *check points* han sido los que mayor implantación han tenido en la práctica clínica del tratamiento del cáncer vesical urotelial metastásico y han supuesto una nueva línea muy prometedora para tratar estas neoplasias, con una aceptable tasa de respuesta y mejor perfil de efectos adversos respecto a la quimioterapia convencional.⁽³⁸⁾

La terapia con moléculas dirigidas hacia el FGFR (que se encuentra mutado en algunas variantes de tumores uroteliales) también genera nuevas expectativas, aunque aún faltan datos sólidos para su implantación en la clínica habitual.

Un gran número de ensayos clínicos están siendo desarrollados para diseñar los esquemas más adecuados, y para validar estas nuevas moléculas en estadios más precoces de la enfermedad.

Así mismo, se están ensayando múltiples combinaciones entre distintos tipos de terapias, para intentar determinar los protocolos más eficaces.

En los próximos años seremos testigos de todos los descubrimientos que actualmente se encuentran en fase de investigación, y probablemente se enriquezca el abanico de tratamientos disponible en el cáncer vesical.

Debemos, como urólogos, conocer el perfil de efectos adversos que presentan estos fármacos y estar familiarizados con los aspectos básicos del tratamiento de los mismos, ya que cada vez es más frecuente su empleo en numerosos procesos oncológicos.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002;41(5):523–31. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00068-4
2. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018;73(6):925–33. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.014
3. Naselli A, Hurlle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2018;4(4):558–67. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.011
4. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):433–7. doi: 10.1097/01.ju.0000070437.14275.e0
5. Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168(5):1964–70. doi: 10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c
6. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):790–7. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.017
7. Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL, O'Donnell MA. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Treatment Failures with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Data-Driven Definition for BCG Unresponsive Disease. *Bladder Cancer.* 2016;2(2):215–24. doi: 10.3233/BLC-150039
8. Nathanson MJ, Conley AP, Sausville E. Immunotherapy: A New (and Old) Approach to Treatment of Soft Tissue and Bone Sarcomas. *Oncologist.* 2018;23(1):71–83. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0025
9. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011;480(7378):480–9. doi: 10.1038/nature10673
10. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1–10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012

11. Doyle E, Crew J, Mostafid H, Tuthill M, Cerundolo V, Gerristen W, et al. Urothelial cancer: a narrative review of the role of novel immunotherapeutic agents with particular reference to the management of non-muscle-invasive disease. *BJU Int.* 2019;123(6):947–58. doi: 10.1111/bju.14643
12. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
13. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67–76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
14. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748–57. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
15. Gabriele A. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios Cotellic® (Cobimetinib): Advertencias Adicionales en relación con el riesgo de hemorragia y Rabdomiólisis. Nuevas recomendaciones de Modificación de dosis. España: Roche Farma S.A.; 2017.
16. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312–22. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
17. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(11):1015–26. doi: 10.1056/NEJMoa1613683
18. Jokisch J-F, Karl A, Stief C. Intravesical immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Indian J Urol.* 2015;31(4):304–11. doi: 10.4103/0970-1591.166452
19. Glashan RW. A randomized controlled study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 1990;144(3):658–61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39547-2
20. Shepherd AR, Shepherd E, Brook NR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guérin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012112. doi: 10.1002/14651858.CD012112.pub2
21. Lamm D, Brausi M, O'Donnell MA, Witjes JA. Interferon alfa in the treatment paradigm for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2014;32(1):35. e21-30. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.02.010
22. Morales A, Herr H, Steinberg G, Given R, Cohen Z, Amrhein J, et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 2015;193(4):1135–43. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.109
23. Morales A. Evolution of intravesical immunotherapy for bladder cancer: mycobacterial cell wall preparation as a promising agent. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2008;17(7):1067–73. doi: 10.1517/13543784.17.7.1067

24. **National Library of Medicine.** Novel Therapeutic Approaches for Recurrent Non Muscle invasive Bladder Cancer. Clinical Trials.gov. [accessed 3 Oct 2020] Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Novel+Therapeutic+Approaches+for+Recurrent+Non+Muscle+invasive+Bladder+Cancer&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
25. **Newton MR, Askeland EJ, Andresen ED, Chehval VA, Wang X, Askeland RW, et al.** Anti-interleukin-10R1 monoclonal antibody in combination with bacillus Calmette-Guérin is protective against bladder cancer metastasis in a murine orthotopic tumour model and demonstrates systemic specific anti-tumour immunity. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(1):261–8. doi: 10.1111/cei.12315
26. **Malmström P-U, Agrawal S, Bläckberg M, Boström PJ, Malavaud B, Zaak D, et al.** Non-muscle-invasive bladder cancer: a vision for the future. *Scand J Urol.* 2017;51(2):87–94. doi: 10.1080/21681805.2017.1283359
27. **Autenrieth M, Kurtz F, Horn T, Seidl C, Morgenstern A, Bruchertseifer F, et al.** Intravesikale α -Strahler-Radioimmuntherapie mit Bi-213-anti-EGFR-mAb beim Carcinoma in situ-Rezidiv nach BCG-Therapie: eine Alternative zur Zystektomie? In *German Medical Science* GMS Publishing House; 2015. p. DocFV06. doi: 10.3205/15oegu06
28. **Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, Font Pous A, et al.** A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *JCO.* 2018;36(15_suppl):4506–4506. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4506
29. **Necchi A, Briganti A, Bianchi M, Raggi D, Giannatempo P, Luciano' R, et al.** Preoperative pembrolizumab (pembro) before radical cystectomy (RC) for muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (MIUC): Interim clinical and biomarker findings from the phase 2 PURE-01 study. *JCO.* 2018;36(15_suppl):4507–4507. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4507
30. **Joerger M, Cassier P, Penel N, Cathomas R, Richly H, Schostak M, et al.** Rogaratinib treatment of patients with advanced urothelial carcinomas prescreened for tumor FGFR mRNA expression. *JCO.* 2018;36(6_suppl):494–494. doi: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.494
31. **Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al.** First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). *JCO.* 2018;36(15_suppl):4503–4503. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4503
32. **Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, Smith DC, Ruether JD, Flaig TW, et al.** Updated results from the enfortumab vedotin phase 1 (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *JCO.* 2018;36(15_suppl):4504–4504. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4504
33. **Bajwa R, Cheema A, Khan T, Amirpour A, Paul A, Chaughtai S, et al.** Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2019;11(4):225–36. doi: 10.14740/jocmr3750
34. **Choi J, Lee SY.** Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Immune Network.* 2020;20(1):e9. doi: 10.4110/in.2020.20.e9

35. **Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al.** Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *American Journal of Nephrology.* 2017;45(2):160–9. doi: 10.1159/000455014
36. **Diem S, Keller F, Rüesch R, Maillard SA, Speiser DE, Dummer R, Siano M, Urner-Bloch U, Goldinger SM, Flatz L.** Pembrolizumab-triggered Uveitis: An Additional Surrogate Marker for Responders in Melanoma Immunotherapy? *J Immunother.* 2016 Nov/Dec;39(9):379-382. doi: 10.1097/CJI.000000000000143. PMID: 27662340.
37. **Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, Navarro A, Soo RA, Richly H, et al.** Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet Oncology.* 2019;20(10):1454–66. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30412-7
38. **Poza del Val, M et al.** Actualización de la inmunoterapia en cáncer de Vejiga.Futuro. En: Lorenzo Gómez Mf, editor. *Memoria Urológica San Zoilo VI. Salamanca.*2019 p 37-54