

Inmunoterapia de mantenimiento en cáncer urotelial avanzado

María T. Bourlon^{1*} y Nora Sobrevilla-Moreno²

¹Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México

Resumen

El carcinoma urotelial avanzado suele responder a la quimioterapia (QT) basada en platino, aunque la supervivencia global (SG) y libre de progresión suelen ser reducidas. La inmunoterapia es una estrategia de tratamiento prometedora, pero los beneficios en primera línea en pacientes elegibles para platino son limitados y su combinación con QT de primera línea no ha demostrado su beneficio en la SG. El mantenimiento con inmunoterapia en pacientes con beneficio clínico es una estrategia que aprovecha los efectos inmunogénicos de la QT, así como la actividad antitumoral y seguridad. El avelumab es el único inhibidor aprobado para el mantenimiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no ha progresado con la QT basada en platino. Las guías internacionales recomiendan avelumab de mantenimiento en primera línea como estándar de tratamiento para el carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no ha progresado con la primera línea de QT.

Palabras clave: Avelumab. Carcinoma urotelial. Inmunoterapia. Mantenimiento. PD-L1.

Maintenance immunotherapy in advanced urothelial cancer

Abstract

Advanced urothelial carcinoma usually responds to platinum-based chemotherapy (CT), although overall survival (OS) and progression-free survival are typically short. Immunotherapy is a promising treatment strategy, but first-line benefits in platinum-eligible patients are limited, and its combination with first-line chemotherapy has not been shown to benefit OS. Maintenance with immunotherapy in patients with clinical benefit is a strategy that takes advantage of the immunogenic effects of CT, as well as its antitumor activity and safety. Avelumab is the only inhibitor approved for first-line maintenance in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has not progressed with platinum-based CT. International guidelines recommend first-line maintenance avelumab as the standard of care for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has not progressed with first-line chemotherapy.

Keywords: Avelumab. Urothelial carcinoma. Immunotherapy. Maintenance. PD-L1.

Correspondencia:

*María T. Bourlon
E-mail: maitebourlon@gmail.com

Fecha de recepción: 01-06-2022
Fecha de aceptación: 27-06-2022
DOI: 10.24875/j.gamo.220000801

Disponible en internet: 02-09-2022
Gac Mex Oncol. 2022;21(3):99-109
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de vejiga es el décimo tipo de cáncer más frecuente y la decimotercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, con una incidencia estimada en 2020 de 573,278 nuevos casos, 212,536 muertes y una prevalencia a cinco años de 1,720,625 casos. Este tipo de cáncer es 3.33 veces más frecuente en hombres que en mujeres (440,864 hombres y 132,414 mujeres) y su incidencia aumenta con la edad y con el consumo de tabaco. En México se estima que en 2020 hubo 3,422 nuevos casos (2,491 hombres y 931 mujeres) y 1,339 muertes (962 hombres y 377 mujeres) por cáncer de vejiga¹. Además, se estima que tanto la incidencia como la mortalidad seguirán aumentando, y en 2030 llegará a haber 766,611 nuevos casos y 291,836 muertes en todo el mundo, de los cuales 4,719 nuevos casos y 1,873 muertes serán en México².

El tipo de cáncer de vejiga más común es el carcinoma urotelial o de células de transición. Se origina en las células de la capa urotelial y representa aproximadamente el 90% de todos los cánceres de vejiga³. Los tumores uroteliales se pueden clasificar según el grado de invasión del músculo en no invasivos de músculo e invasivos de músculo. En el momento del diagnóstico, el 75% de los nuevos casos son tumores uroteliales no invasivos de músculo, mientras que aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer urotelial presentan metástasis⁴.

La histología, el grado y la profundidad de la invasión permiten estimar la probabilidad de recurrencia y progresión de la enfermedad invasora de músculo y determinan el tratamiento a seguir⁴. En general, las guías recomiendan manejar el cáncer urotelial invasivo de músculo con tratamientos más agresivos, como la cistectomía con o sin quimioterapia⁵. De acuerdo con el estadio patológico del tumor y el estado ganglionar, hasta la mitad de los pacientes tiene una recaída después de someterse a una cistectomía radical o nefroureterectomía. Solo entre el 10 y 30% de estos pacientes tendrá una recurrencia local, mientras que en la mayoría de los casos habrá metástasis distante⁴.

El tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico es la quimioterapia basada en platino (Fig. 1)⁶, que presenta tasas de respuesta objetiva del 40-50% y de control de la enfermedad del 75-80%, y se ha asociado con una supervivencia global (SG) mediana de 9 a 15 meses^{4,7}. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico son frágiles⁸, y la

mayoría suele ser de edad avanzada (mayores de 70 años), con comorbilidades y estados funcionales pobres⁹. Esto implica que las opciones de tratamiento sistémico estándar con cisplatino pueden no ser seguras e incluso estar contraindicadas⁹. En los pacientes no elegibles para cisplatino, el tratamiento recomendado es la combinación de gemcitabina más carboplatino^{4,6}, lo cual se ha reportado que tiene un mayor beneficio que el doblete estándar con cisplatino. El carboplatino es un análogo de platino con menor nefrotoxicidad que el cisplatino. El estudio EORTC 30986 asoció la combinación gemcitabina más carboplatino con una tasa de toxicidad aguda grave del 9.3%, y tasas de eventos adversos (EA) de grado 3-4 como la leucopenia del 44.9%, la neutropenia del 52.5%, la neutropenia febril del 4.2%, la trombocitopenia del 48.3% y la infección del 11.8%. Además, el 21.4% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la toxicidad¹⁰.

Sin embargo, es frecuente que aquellos que progresan después de la primera línea tengan una importante carga sintomática y presenten un deterioro rápido en la calidad de vida, lo que implica que solo una pequeña proporción de pacientes pueden recibir una segunda línea de tratamiento. Entre estos pacientes que reciben una segunda línea de quimioterapia la SG mediana desde el inicio de esta es de cinco a ocho meses^{4,7}. Se estima que solo el 5% de los pacientes que desarrollan metástasis distantes sobrevive hasta los cinco años¹¹.

Inhibidores de puntos de control inmunitario

En los últimos años la inmunoterapia ha surgido como una estrategia de tratamiento prometedora en pacientes con cáncer urotelial metastásico no elegibles para cisplatino, gracias a su perfil de eficacia y seguridad en comparación con la quimioterapia citotóxica. En 2016 y 2017 los inhibidores de muerte programado 1 (PD-1) nivolumab y pembrolizumab y los inhibidores del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) atezolizumab, avelumab y durvalumab recibieron la aprobación para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado después de la progresión con la quimioterapia de primera línea basada en platino (Tabla 1)⁷.

El primero en ser evaluado fue el atezolizumab, en el estudio de fase II IMvigor 210, cuyos resultados llevaron a su aprobación acelerada para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado o metastásico que ha progresado después de la terapia basada en platino.

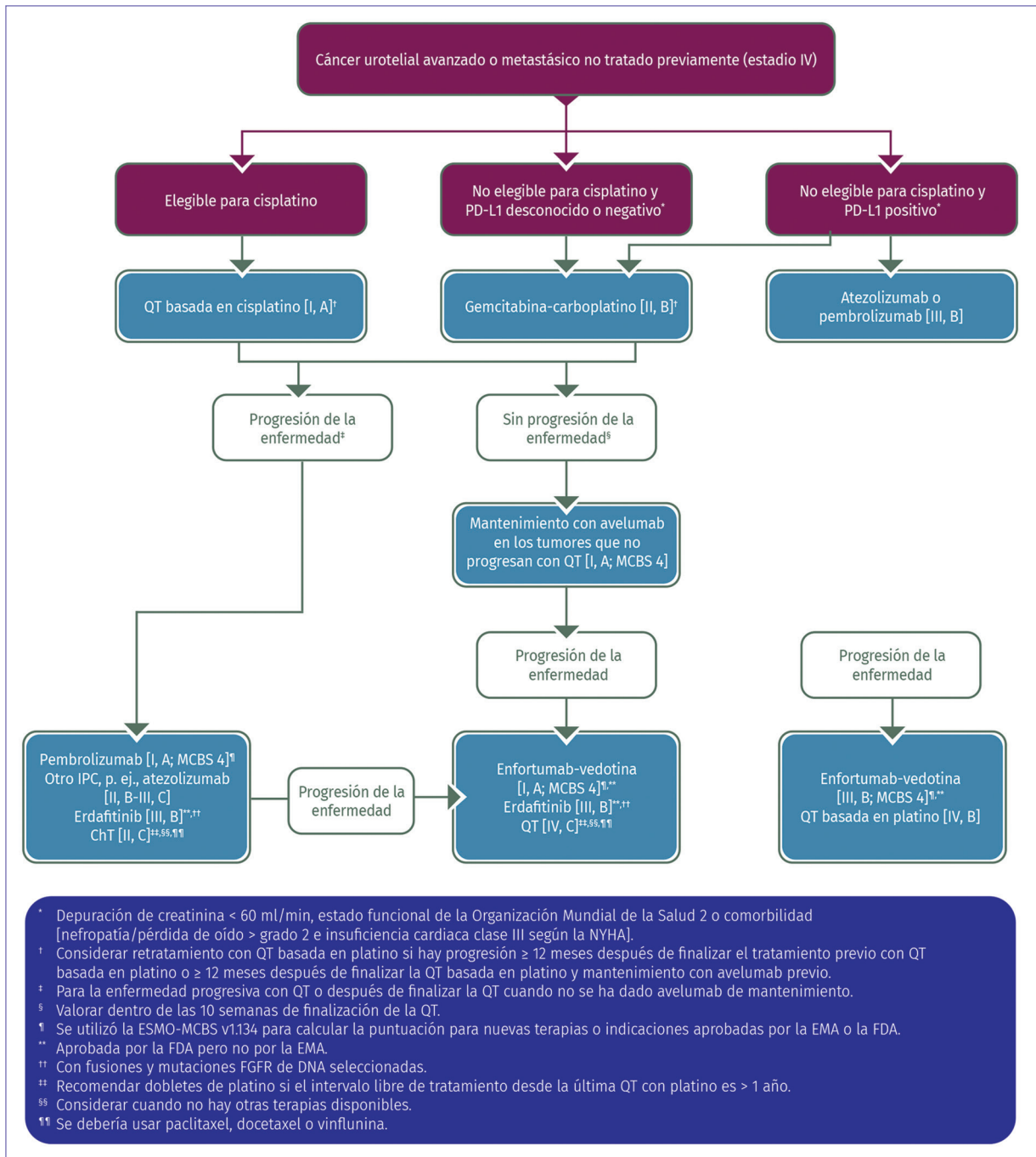


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con cáncer urotelial avanzado o metastásico de la guía ESMO (*European Society for Medical Oncology*) 2022⁶. Granate: categorías generales; azul: terapia sistémica; blanco: otros aspectos del manejo.

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; FGFR: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; IPC: inhibidor de punto de control; MCBS: magnitud de la escala de beneficio clínico ESMO; NYHA: *New York Heart Association*; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; QT: quimioterapia.

El estudio reportó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 15% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 11-19) para el global de los pacientes. Al

estratificar según los niveles de expresión de PD-L1, la TRO fue del 9.0% para aquellos con expresión baja, definida como un porcentaje de células inmunitarias

Tabla 1. Resumen de los estudios que evalúan inhibidores de punto de control inmunológico de segunda línea

Estudio	Régimen	N.º pacientes	Mediana de seguimiento (meses)	TRO (%)	SLP media (meses)	SG media (meses)
Fase III KEYNOTE-045 Bellmunt et al., 2017 ¹²	Pembrolizumab vs. quimioterapia elegida por el investigador	270 vs. 272	14.1	Global de pacientes 21.1 vs. 11.4 (p = 0.001) PD-L1 ≥ 10% 21.6 vs. 6.7% (p = 0.017)	Global de pacientes 2.1 vs. 3.3 HR: 0.98 (IC 95%: 0.81-1.19; p = 0.42) PD-L1 ≥ 10% HR: 0.89 (IC 95%: 0.61-1.28; p = 0.24)	Global de pacientes 10.3 vs. 7.4 HR: 0.73 (IC 95%: 0.59-0.71; p = 0.002) PD-L1 ≥ 10% 8.0 vs. 5.2 HR: 0.57 (IC 95%: 0.37-0.88; p = 0.005)
Fase III IMvigor 211 Powles et al., 2018 ¹³	Atezolizumab vs. quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel)	467 vs. 464	17.3	Global de pacientes 13.4 vs. 13.4 PD-L1 ≥ 5% 23.0 vs. 21.6	Global de pacientes 2.1 vs. 4.0 HR: 1.01 (IC 95%: 0.75-1.34) PD-L1 ≥ 5% 2.4 vs. 4.2	Global de pacientes 11.1 vs. 10.6 HR: 0.87 (IC 95%: 0.63-1.21; p = 0.41)
Fase II IMvigor 210 Rosenberg et al., 2016 ¹⁴	Atezolizumab	310	11.7	Global de pacientes 15 PD-L1 ≥ 5% 26 PD-L1 ≥ 1% 18 PD-L1 < 1% 8	Global de pacientes 2.1 PD-L1 ≥ 5% 2.1 PD-L1 ≥ 1% 2.1	Global de pacientes 7.9 PD-L1 ≥ 5% 11.4 PD-L1 ≥ 1% 8.8
Fase II CheckMate 275 Sharma et al., 2017 ¹⁵	Nivolumab	270	7	Global de pacientes 19.6 PD-L1 ≥ 5% 28.4 PD-L1 ≥ 1% 23.8 PD-L1 < 1% 16.1	Global de pacientes 2.0 PD-L1 ≥ 1% 11.3 PD-L1 < 1% 5.95	Global de pacientes 8.7 PD-L1 ≥ 1% 11.3 PD-L1 < 1% 5.95
Fase I/II 1108 Powles et al., 2017 ¹⁶	Durvalumab	191	5.78	Global de pacientes 17.8 PD-L1 ≥ 25% 27.6 PD-L1 < 25% 5.1	Global de pacientes 1.5 PD-L1 ≥ 25% 2.1 PD-L1 < 25% 1.4	Global de pacientes 18.2 PD-L1 ≥ 25% 20.0 PD-L1 < 25% 8.1
Fase Ib JAVELIN Solid Tumor Apolo et al., 2020 ¹⁷	Avelumab	249	31.9	Global de pacientes 16.5 PD-L1 ≥ 5% 23.8 PD-L1 < 5% 12.3	Global de pacientes 1.6 PD-L1 ≥ 5% 2.2 PD-L1 < 5% 1.5	Global de pacientes 7.0 PD-L1 ≥ 5% 8.41 PD-L1 < 5% 6.5

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de enfermedad; TRO: tasa de respuesta objetivo.

PD-L1 positivas en el microambiente del tumor < 1% (IC0) o ≥ 1% pero < 5% (IC1), mientras que en los que tenían niveles de expresión altos (expresión de PD-L1 ≥ 5%: IC2/3) la TRO fue del 26%. El atezolizumab se asoció con una SG de 7.9 meses (IC 95%: 6.6-9.3) y respuestas sostenidas en el 84% de los pacientes. Solo el 5% de los pacientes presentó EA de grado 3-4, siendo la neumonitis, la elevación en los niveles de las

aminotransferasas, la erupción y la disnea los más frecuentes¹⁴. Sin embargo, el estudio confirmatorio de fase III IMvigor 211 no consiguió mostrar una mejora significativa en la SG de los pacientes tratados con atezolizumab respecto a la quimioterapia (11.1 vs. 10.6 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.87; IC 95%: 0.63-1.21; p = 0.41), lo que llevó, en 2021, a retirar la indicación de atezolizumab para los pacientes con cáncer urotelial

metastásico refractario al platino^{13,18}. El uso de atezolizumab de primera línea fue evaluado en los pacientes no elegibles para la primera línea con cisplatino del estudio IMvigor 210. Después de 17.2 meses de seguimiento, la TRO fue del 23% (IC 95%: 16-31), la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 2.7 meses (IC 95%: 2.1-4.2) y la SG de 15.9 meses (IC 95%: 10.4-no estimable). El atezolizumab de primera línea mostró una buena tolerabilidad, con la fatiga, la diarrea y el prurito como principales EA¹⁹.

El uso del inhibidor de PD-1 pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial metastásico previamente tratados con quimioterapia basada en platino fue evaluado en el estudio aleatorizado fase III KEYNOTE-045, en el cual se comparó la eficacia del pembrolizumab frente a la quimioterapia elegida por el investigador. El pembrolizumab se asoció con una SG de 10.3 meses frente a los 7.4 meses de la quimioterapia (HR: 0.73; IC 95%: 0.59-0.71; $p = 0.002$), mientras que en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ fue de 8.0 y 5.2 meses, respectivamente. Asimismo, los pacientes tratados con pembrolizumab presentaron una mayor TRO comparado con la quimioterapia sola (21 vs. 11%). En cambio, no se observaron diferencias significativas en la duración de la SLP entre grupos de tratamiento en el global de pacientes (2.1 vs. 3.3 meses; HR: 0.98; IC 95%: 0.81-1.19; $p = 0.42$) ni en el grupo con expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ (HR: 0.89; IC 95%: 0.61-1.28; $p = 0.24$). El pembrolizumab mostró una menor toxicidad que la quimioterapia, con menos EA de cualquier grado (60.9 vs. 90.2%), así como de grado 3 o superior (15 vs. 49.4%)¹². Actualmente, el pembrolizumab se considera el estándar de tratamiento de segunda línea para pacientes que progresaron con la quimioterapia basada en platino. Por otro lado, el estudio KEYNOTE-052 evaluó el uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no podían recibir cisplatino. El pembrolizumab mostró una TRO del 24%, que incluso fue mayor para los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ (38%), y una tasa de control de la enfermedad del 47%. El 16% de los pacientes presentó EA de grado 3 o superior, siendo los más frecuentes la fatiga (2%), el aumento de la fosfatasa alcalina (1%), la colitis (1%) y la debilidad muscular (1%)²⁰. Los resultados de eficacia de este estudio llevaron a la aprobación acelerada del pembrolizumab para la primera línea en pacientes no elegibles para quimioterapia con cisplatino.

Posteriormente, los resultados de los estudios KEYNOTE-361²¹ e IMvigor130²² no mostraron beneficio en la SG o SLP en los pacientes que habían recibido

pembrolizumab o atezolizumab, respectivamente, en combinación con quimioterapia basada en platino de primera línea o en monoterapia comparados con los pacientes tratados con terapia basada en platino. Esto llevó a limitar la indicación de atezolizumab y pembrolizumab a la primera línea en pacientes con cáncer urotelial metastásico no elegibles para cisplatino y con alta expresión de PD-L1 o en pacientes no elegibles para cualquier quimioterapia basada en platino con independencia de la expresión de PD-L1^{4,7,23}.

Los estudios CheckMate 032 y CheckMate 275 evaluaron la eficacia del nivolumab. El primero fue de fase I/II e incluyó pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. El tratamiento con nivolumab se asoció con una TRO después de 15.2 meses de seguimiento del 24.4%, con una duración mediana de la respuesta de 9.4 meses, que fue independiente de la expresión de PD-L1. La SG mediana fue de 9.7 meses para el global de pacientes, mientras que los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ presentaron una SG mediana de 16.2 meses, frente a los 9.9 meses de aquellos con expresión de PD-L1 $< 1\%$. El 22% de los pacientes presentaron EA de grado 3-4, siendo los más frecuentes la elevación de la lipasa y la amilasa, la fatiga, la erupción maculopapular, la disnea y la disminución en el recuento de linfocitos y neutrófilos²⁴. El estudio CheckMate 275 evaluó el uso de nivolumab en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado no resecable, que habían progresado después de al menos un régimen de una quimioterapia basada en platino. La TRO después de siete meses de seguimiento fue del 19.6%. En los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ la TRO fue del 28.4%, en aquellos con expresión PD-L1 $\geq 1\%$ fue del 23.8% y en los pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ fue del 16.1%. La SG mediana fue de 8.7 meses, siendo de 11.3 meses para aquellos con expresión PD-L1 $\geq 1\%$ y de 5.95 meses para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$. El nivolumab fue bien tolerado, con EA de grado 3-4 en el 18% de los pacientes, y la fatiga y la diarrea fueron los EA de grado 3 más frecuentes¹⁵.

El anticuerpo anti-PD-L1 durvalumab mostró su eficacia y seguridad en el estudio de fase I/II 1108. Los resultados del estudio mostraron una TRO del 17.8% para el global de los pacientes que correlacionó con la expresión de PD-L1, con una TRO del 27.6% para aquellos pacientes con expresión elevada de PD-L1 ($\geq 25\%$) frente al 5.1% de aquellos sin expresión o con expresión baja ($< 25\%$). Se documentó una SLP mediana de 1.5 meses y la SG fue de 18.2 meses. El 60.7% de los

pacientes reportaron EA de cualquier grado, con la fatiga, la pérdida de apetito, la diarrea y la erupción como EA más frecuentes. Asimismo, el 6.8% de los pacientes presentaron EA de grado 3-4¹⁶. Sin embargo, el no cumplimiento de los objetivos primarios en el estudio confirmatorio DANUVE llevó a retirar la indicación de durvalumab para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico previamente tratado con quimioterapia basada en platino^{25,26}.

El estudio de fase Ib JAVELIN fue el primero en demostrar la eficacia y seguridad del avelumab en carcinoma urotelial, con una TRO del 16.5% (IC 95%: 12.1-21.8) después de 31.9 meses de seguimiento. La SLP mediana fue de 1.6 meses (IC 95%: 1.4-2.7) y la SG mediana fue de 7.0 meses (IC 95%: 5.9-8.5), con una tasa de SG a los 24 meses del 20.1% (IC 95%: 15.2-25.4). Los pacientes con respuesta objetiva en los primeros tres meses se asociaron con una SG mayor (no alcanzada vs. 7.1 meses) comparado con los que no respondieron en los tres primeros meses. Se reportaron EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado en el 71.1% de los pacientes y EA de grado ≥ 3 en el 11.6% de los pacientes, con la fatiga como EA más frecuente (1.6%). El 20.5% de los pacientes presentó EA relacionados con el sistema inmunitario, como la erupción y los trastornos tiroideos¹⁷. La fase Ib del estudio JAVELIN mostró que después de más de dos años de seguimiento el avelumab presentaba una eficacia prolongada y un perfil de seguridad aceptable en pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastásico tratados con platino, con una mayor supervivencia en los pacientes que respondieron de forma temprana¹⁷.

Mantenimiento a la primera línea

En 2020 los resultados del estudio JAVELIN Bladder 100 llevaron a la aprobación del avelumab como terapia de mantenimiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado y metastásico que no han progresado con la quimioterapia basada en platino²⁷.

El uso de un inhibidor de punto de control inmunitario como estrategia de mantenimiento de cambio después de la quimioterapia citotóxica es una aproximación terapéutica que se basa en el uso de diferentes mecanismos de acción para evitar la progresión temprana de la enfermedad posterior a una respuesta favorable a quimioterapia basada en platino. La quimioterapia puede ayudar al sistema inmunitario a recuperar la capacidad de controlar la proliferación del tumor, lleva a una fase de equilibrio entre la célula tumoral y el

sistema inmunitario y reduce la carga tumoral. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes estos efectos son solo temporales hasta que aparecen mecanismos de resistencia. La administración de una inmunoterapia de mantenimiento puede mejorar la actividad del sistema inmunitario, prolongar la fase de equilibrio, retrasar la progresión del tumor y alargar la supervivencia (Fig. 2)²⁸⁻³⁰.

Estudio JAVELIN Bladder 100

JAVELIN Bladder 100³¹ fue un estudio de fase III que incluyó pacientes con carcinoma urotelial no reseccable localmente avanzado o metastásico que no habían progresado después de recibir una primera línea de quimioterapia, consistente en cuatro a seis ciclos de gemcitabina más cisplatino o carboplatino. Después de 4 a 10 semanas desde la última dosis de quimioterapia, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir el mejor tratamiento de soporte solo (grupo control) o con avelumab de mantenimiento. El objetivo primario del estudio fue valorar el beneficio de la terapia de mantenimiento con avelumab respecto al tratamiento de soporte sobre la SG en todos los pacientes aleatorizados y en el subgrupo con tumores positivos para PD-L1, mientras que los objetivos secundarios incluyeron la SLP y la seguridad. Los tumores fueron clasificados como positivos para PD-L1 cuando cumplieron uno de los tres criterios siguientes: $\geq 25\%$ de las células tumorales expresaban PD-L1, $\geq 25\%$ de las células inmunitarias expresaban PD-L1 cuando $> 1\%$ del área tumoral contenía células inmunitarias, o si el 100% de las células inmunitarias expresaban PD-L1 cuando $\leq 1\%$ del área tumoral contenía células inmunitarias³¹.

El estudio incluyó 700 pacientes (350 pacientes en cada grupo de tratamiento), de los cuales el 51.1% presentó tumores positivos para PD-L1. El mejor tratamiento de soporte más avelumab mejoró significativamente la SG mediana respecto al grupo de control. La SG fue de 21.4 meses en el brazo de tratamiento con avelumab frente a 14.3 meses en el brazo de control (HR: 0.69; IC 95%: 0.56-0.86; $p = 0.001$) (Fig. 3A) y la tasa de SG a un año fue del 71.3 y el 58.4%, respectivamente. El avelumab también prolongó significativamente la SG en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivos comparado con el control. Mientras que la SG mediana no se alcanzó en el grupo de pacientes tratados con avelumab y fue de 17.1 meses en el grupo de control (HR: 0.56; IC 95%: 0.40-0.79; $p < 0.001$) (Fig. 3B). La tasa de

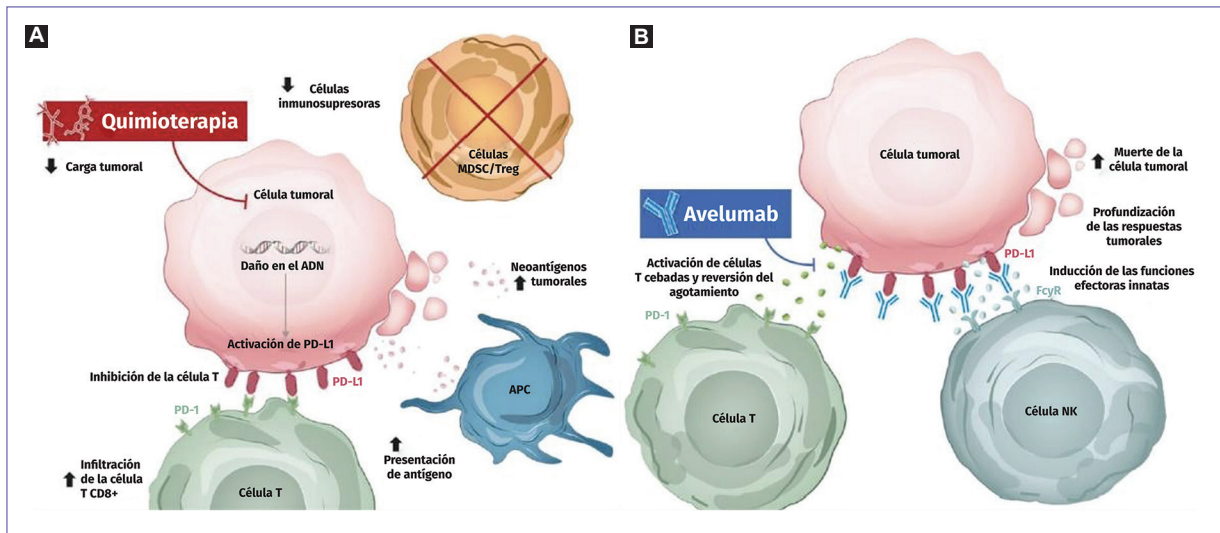


Figura 2. Mecanismo potencial que lleva a la actividad antitumoral aditiva de **(A)** la quimioterapia de primera línea más **(B)** el mantenimiento con avelumab (*adaptada de Grivas et al., 2021*³⁰).

APC: célula presentadora de antígeno; FcγR: región del fragmento cristalizante; MDSC: células mieloides supresoras; NK: asesinas naturales; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; Treg: célula T reguladora.

SG a un año en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivos fue del 79.1% (IC 95%: 72.1-84.5) y 60.4% (IC 95%: 52.0-67.7), respectivamente. En cambio, los pacientes con tumores PD-L1 negativos presentaron SG menores que los PD-L1 positivos en los dos brazos de tratamiento, sin diferencias significativas entre los pacientes tratados con avelumab respecto al control (18.8 vs. 13.7 meses; HR: 0.85; IC 95%: 0.62-1.18)³¹.

Los beneficios en la SG de la mejor terapia de soporte más avelumab, se observaron en los subgrupos preespecificados, siendo comparables en los pacientes con respuesta completa/parcial (HR: 0.69; IC 95%: 0.53-0.89) y en aquellos con enfermedad estable (HR: 0.70; IC 95%: 0.46-1.05), y mostrando beneficio tanto en los pacientes con enfermedad visceral (HR: 0.82; IC 95%: 0.62-1.09) como aquellos sin enfermedad visceral (HR: 0.54; IC 95%: 0.38-0.76). Los análisis exploratorios también mostraron un mayor beneficio en la SG con avelumab en varios subgrupos de pacientes, como los ≥ 65 años, tanto quienes presentaban enfermedad renal crónica como los que no, aquellos con respuesta completa o parcial con la quimioterapia de primera línea o los que no padecían de lesión en el pulmón o el hígado (Fig. 4)³².

La SLP también fue mayor para los pacientes tratados con avelumab comparado con el control tanto en el conjunto de la población estudiada (3.7 vs. 2.0 meses; HR: 0.62; IC 95%: 0.52-0.75) como en la

subpoblación con tumores PD-L1 positivos (5.7 vs. 2.1 meses; HR: 0.56; IC 95%: 0.43-0.73) y en aquellos pacientes con tumores PD-L1 negativos (3.0 vs. 1.9 meses; HR: 0.63; IC 95%: 0.47-0.85). Asimismo, los pacientes tratados con avelumab presentaron mayores TRO que los del grupo de control, tanto en el global de la población de estudio (9.7 vs. 1.4%; *odds ratio* [OR]: 7.46; IC 95%: 2.82-24.45) como en el subgrupo de pacientes con tumores positivos para PD-L1 (13.8 vs. 1.2%; OR: 12.70; IC 95%: 3.16-114.12)³¹.

Los pacientes del grupo de tratamiento con avelumab presentaron una mayor incidencia de EA de cualquier grado (98.0%) y EA de grado 3 o superior (47.4%) que los del grupo de control (77.7 y 25.2%, respectivamente). En el grupo tratado con avelumab los EA llevaron a la interrupción del tratamiento en el 11.9% de los pacientes. Los EA de grado 3 o superior más frecuentes fueron la infección del tracto urinario, observada en el 4.4% de los pacientes tratados con avelumab frente al 2.6% del grupo control, la anemia, presente en el 3.8 y 2.9% de los pacientes, respectivamente, y la fatiga, en el 1.7 y 0.6% de los pacientes. Además, entre los pacientes tratados con avelumab el 29.4% presentó EA relacionados con el sistema inmunitario y un 7% de los pacientes fue de grado 3. Los EA relacionados con el sistema inmunitario más frecuentes fueron los trastornos de la tiroides, que se observó en el 12.2% de los pacientes, seguidos por erupciones relacionadas con el sistema inmunitario. Un 9.0% de los pacientes tratados

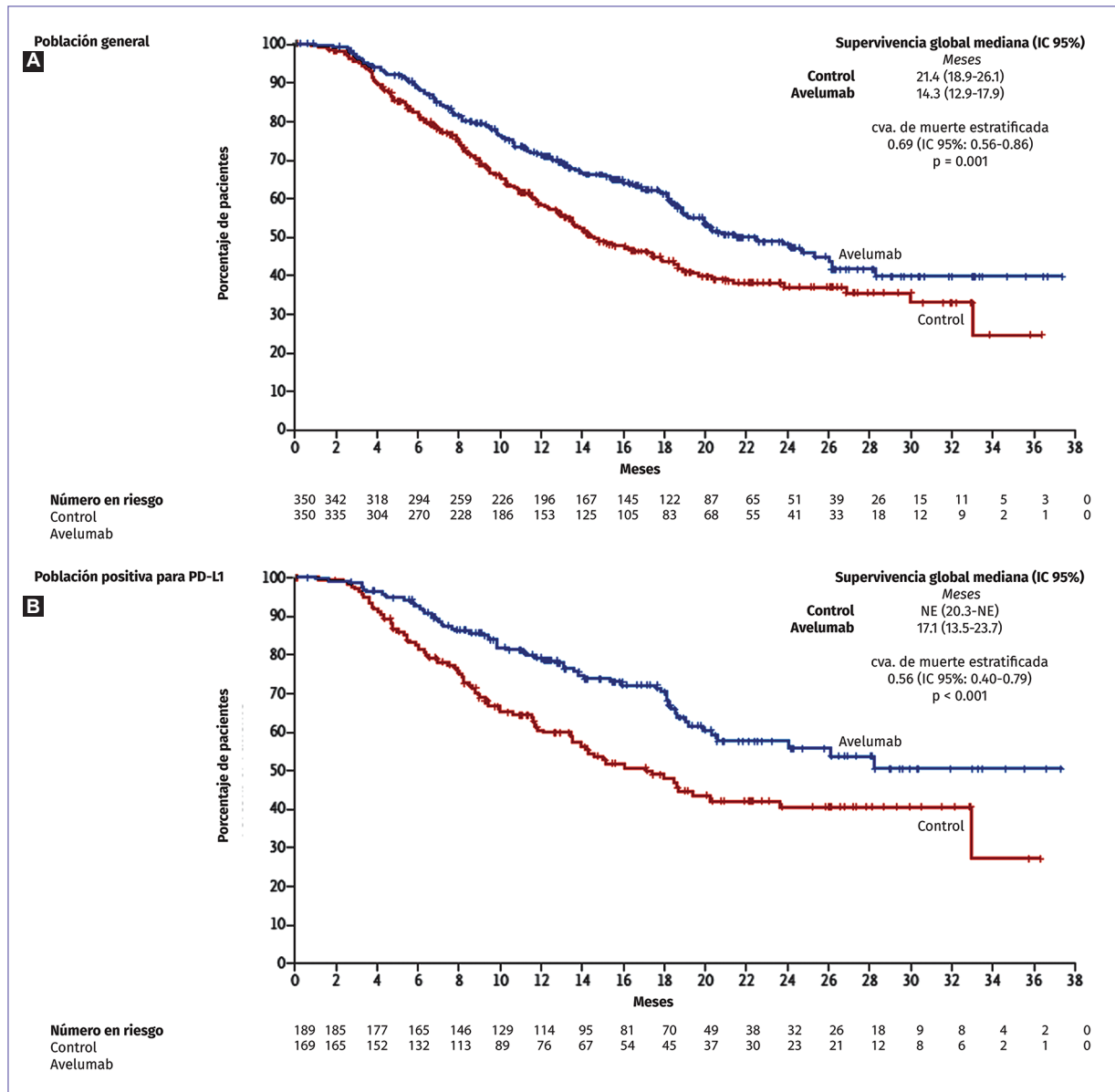


Figura 3. Supervivencia global en el conjunto de la población estudiada **(A)** y en la subpoblación de pacientes positivos para PD-L1 **(B)** (adaptada de Grivas et al., 2020³²).

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NE: no estimable; PD-L1: ligando 1 de muerte programada;

con avelumab recibió glucocorticoides en alta dosis (≥ 40 mg diarios de prednisona o equivalente) después de presentar los EA relacionados con el sistema inmunitario³¹.

El pembrolizumab también se evaluó como terapia de mantenimiento de primera línea en el estudio de fase II HCRN Gu14-182, sin embargo, aunque los resultados mostraron una mejora significativa en la SLP (5.4 vs. 3.0 meses; HR: 0.65; $p = 0.04$), respecto al placebo, el pembrolizumab no consiguió una mejora significativa

de la SG (22 vs. 18.7 meses; HR: 0.91; IC 95%: 0.52-1.59; $p = 0.748$)³³. En la actualidad el pembrolizumab no está aprobado como terapia de mantenimiento para el carcinoma urotelial.

Actualmente las guías consideran el uso de avelumab como terapia de mantenimiento de cambio en aquellos pacientes que presentan respuesta o enfermedad estable después de la quimioterapia basada en platino como esquema de tratamiento de primera línea preferido (Fig. 1)^{4,6}.

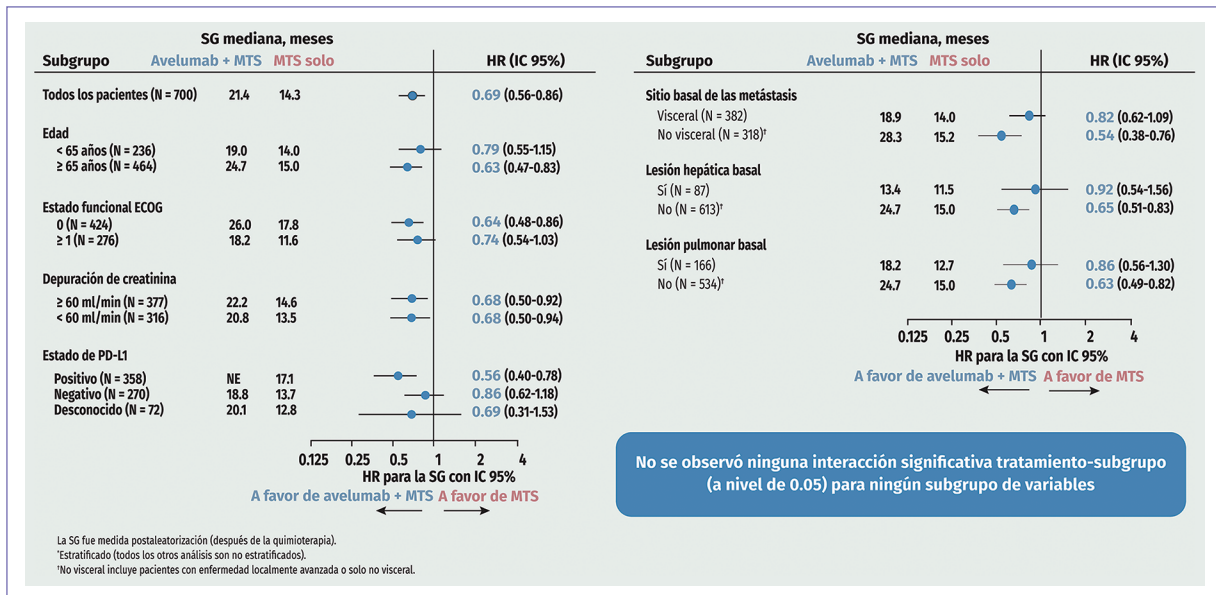


Figura 4. Supervivencia global de la terapia de mantenimiento de primera línea con avelumab en los subgrupos preespecificados.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MTS: mejor terapia de soporte; NE: no estimable; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; SG: supervivencia global (*adaptada de Grivas et al., 2020*³²).

Discusión

Los pacientes con carcinoma urotelial avanzado tienen un pronóstico pobre. Aproximadamente el 5% de los pacientes presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico⁴.

Según las guías internacionales, el estándar de tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico consiste en una combinación de quimioterapia basada en platino (nivel de evidencia [NE] I; grado de recomendación [GR] A), seguido de inmunoterapia de mantenimiento con avelumab en aquellos tumores sin progresión después de la quimioterapia (NE I; GR A) (*Figura 1*)^{4,6}.

Después de la progresión con la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino solo una pequeña proporción de los pacientes pueden recibir una segunda línea de tratamiento, ya que a menudo presentan una carga sintomática importante y tienen un rápido deterioro de la calidad de vida y la función física⁷. Tanto atezolizumab como pembrolizumab, nivolumab y avelumab se encuentran aprobados para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado después de la progresión con la quimioterapia basada en platino^{4,28}. Las guías recomiendan atezolizumab o pembrolizumab como alternativas de

tratamiento para pacientes con tumores PD-L1 positivos no elegibles para quimioterapia con cisplatino, aunque el nivel de evidencia es relativamente bajo (NE III; GR B)⁶.

Para prolongar los beneficios del tratamiento de primera línea a la vez que se evita la resistencia y la toxicidad acumulativa se puede seguir una estrategia de tratamiento alternativa que consiste en la terapia de mantenimiento de cambio con un inhibidor de punto de control después de la quimioterapia citotóxica^{34,35}. Esta estrategia aprovecha los diferentes mecanismos de acción de la quimioterapia y la inmunoterapia, con el objetivo de activar el sistema inmunitario, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia²⁸.

El inhibidor de PD-L1 avelumab es el primer y único agente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea para el carcinoma urotelial localmente avanzado y metastásico que no ha progresado con la quimioterapia basada en platino. El estudio JAVELIN Bladder 100 mostró los beneficios de la combinación de avelumab más el mejor tratamiento de soporte, con una reducción del 31% en el riesgo de muerte respecto al mejor tratamiento de soporte solo³¹.

La quimioterapia basada en platino seguida de inmunoterapia de mantenimiento con avelumab en aquellos tumores sin progresión después de la quimioterapia es

la estrategia de tratamiento que ha reportado mayor SG en pacientes con carcinoma urotelial y, por lo tanto, es el estándar actual de tratamiento.

Nota aclaratoria

Las sugerencias y/o conclusiones planteadas en el presente manuscrito son opinión de las autoras y no representan una opinión o recomendación oficial de alguna sociedad o compañía editorial.

Financiamiento

La editorial Permanyer facilitó el trabajo de *medical writing*, el cual fue financiado de forma irrestricta por Pfizer México.

Conflicto de intereses

La Dra. María T. Bourlon declara que ha recibido honorarios por conferencias y asesorías por parte de Astellas, Gilead, Janssen, MerckSerono, MSD y Pfizer, mientras que la Dra. Nora Sobrevilla-Moreno declara que ha recibido honorarios por conferencias y asesorías por parte de Astellas, Janssen, MerckSerono, MSD y Pfizer, ambos no relacionados con la realización del presente manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Las autoras declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Las autoras declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Las autoras declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today [sede web]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2020 [consultado: 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow [sede web]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2020 [consultado: 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
3. Dick B, Olubowale O, Kim J, Krane S. Urothelial carcinoma: Highlights and reviews on various pathologies. *EMJ Urol.* 2020;8(1):46-53.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 6.2021. National Comprehensive Cancer Network; diciembre 2021.
5. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Premiers.* 2017;3:17022.
6. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(3):244-58.

7. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol.* 2019;60:121-7.
8. Ommundsen NM, Wyller TB, Nesbakken A, Jordhøy MS, Bakka A, Skovlund E, et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. *Oncologist.* 2014;19(12):1268-75.
9. Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res Rep Urol.* 2018;10:7-16.
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
11. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/uribn.html>
12. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
13. 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.
14. 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;387:1909-20.
15. 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.
16. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411.
17. Apolo AB, Ellerton JA, Infante JR, Agrawal M, Gordon MS, Aljumaily R, et al. Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN Solid Tumor study: 2-year updated efficacy and safety analysis. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e001246.
18. Sternberg A. Atezolizumab indication in US withdrawn for previously treated metastatic urothelial cancer [Internet]. Cancer Network; 8 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.cancernetwork.com/view/atezolizumab-indication-in-us-withdrawn-for-previously-treated-metastatic-urothelial-cancer>
19. 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;389:67-76.
20. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, 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.
21. Powles T, Csőszi T, Özgüro lu M, Matsuabara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:931-45.
22. Galsky MD, Ariba JAA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57.
23. US Food and Drug Administration. FDA alerts health care professionals and oncology clinical investigators about an efficacy issue identified in clinical trials for some patients taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as monotherapy to treat urothelial cancer with low expression of PD-L1 [Internet]. US Food and Drug Administration; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>
24. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1590-98.
25. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, Galsky MD, Loriot Y, Petrylak DP, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1574-88.
26. Broderick JM. Durvalumab FDA indication for bladder cancer voluntarily withdrawn [Internet]. *Urology Times;* 22 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.urologytimes.com/view/durvalumab-fda-indication-for-bladder-cancer-voluntarily-withdrawn>

27. Doshi GK, Bhanegaonkar A, Kearney M, Bharmal M, Cislo P, Kim R, et al. Treatment sequencing patterns in patients with metastatic urothelial cancer treated in the community practice setting in the United States: SPEAR-Bladder (Study informing treatment Pathway dEcision in bladder cAnceR). *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:645-56.
28. Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic urothelial cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211047352.
29. Collins JM, Gulley JL. Product review: avelumab, an anti-PD-L1 antibody. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:891-908.
30. Grivas P, Agarwal N, Pal S, Kalebasty AR, Sridhar SS, Smith J, et al. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer Treat Rev.* 2021;97:102187.
31. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218-30.
32. Grivas P, Park S, Voog E. Avelumab 1L maintenance + best supportive care (BSC) vs. BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: Subgroup analyses from JAVELIN bladder 100. Presentado en: European Society for Medical Oncology Virtual Congress, 18 de septiembre de 2020, virtual.
33. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, Fleming MT, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:1797-806.
34. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-66.
35. Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, Reck M, Foley G, Guenther S, et al. Immune checkpoint inhibitors as switch or continuation maintenance therapy in solid tumors: rationale and current state. *Target Oncol.* 2019;14:505-25.