

ÁREA: CÁNCER

VII REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE CANCER DEL IIS-FJD
ELENA BUENDIA GONZALEZ
Elena.Buendia@quironsalud.es

VII REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE CÁNCER DEL IIS-FJD
18 de junio del 2025

“FGFR3 en Carcinoma Urotelial”

FRFR3 EN CARCINOMA UROTELIAL

- Clasificación Molecular del Carcinoma Urotelial
- Biología del marcador FGFR3
- Relevancia Clínica
 - Biología de la enfermedad
 - Pronóstico
 - Tratamiento

CLASIFICACION MOLECULAR DE CONSENSO (KAMOUN)

- CU es tumor heterogéneo: TNM predecir PCO
- Marcadores Moleculares (Basal/Luminal)
- KAMOUN 2020 CONSENSO
 - 1750 perfiles transcryptómicos de MIBC

ÁREA: CÁNCER

Subtipo molecular	Mutaciones frecuentes	Características Clínicas	Respuesta terapéutica
Luminal Papillary (LumP) -24%	FGFR3 y Nectina 4	Buen pronóstico	Anti-FGFR < QTA / inmuno
Luminal Unstable (LumU) -15%	HER2	Inestabilidad genómica	RTA y AntiPDL-I
Luminal Non-Specified (LumNS) 8%	Variable	Intermedio	QTA y AntiPDL-I
Basal/Squamous (BA/Sq) -35%	TP53, RB1	Agresivo	QTA + ICI
Neuroendocrine-like (NE-like) -3%	TP53, RB1	Muy agresivo	RTA y AntiPDL-I
Stroma rich Basal -15%	Variable	PD-L1 ↑	Inmunoterapia

ÁREA: CÁNCER

Subtipo molecular	Mutaciones frecuentes	Características Clínicas	Respuesta terapéutica
Luminal Papillary (LumP) -24%	FGFR3 y Nectina 4	Buen pronóstico	Anti-FGFR < QTA / Inmuno
Luminal Unstable (LumU) -15%	HER2	Inestabilidad genómica	RTA y AntiPDL-I
Luminal Non-Specified (LumNS) -21%	HER2	Pronóstico medio	QTA y AntiPDL-I
Basal/Squamous (BA/Sq) -15%	HER2	Pronóstico malo	QTA + ICI
Neuroendocrine-like (NE-like) -3%	HER2, RB1	Muy agresivo	RTA y AntiPDL-I
Stroma rich Basal -15%	Variable	PD-LI ↑	Inmunoterapia

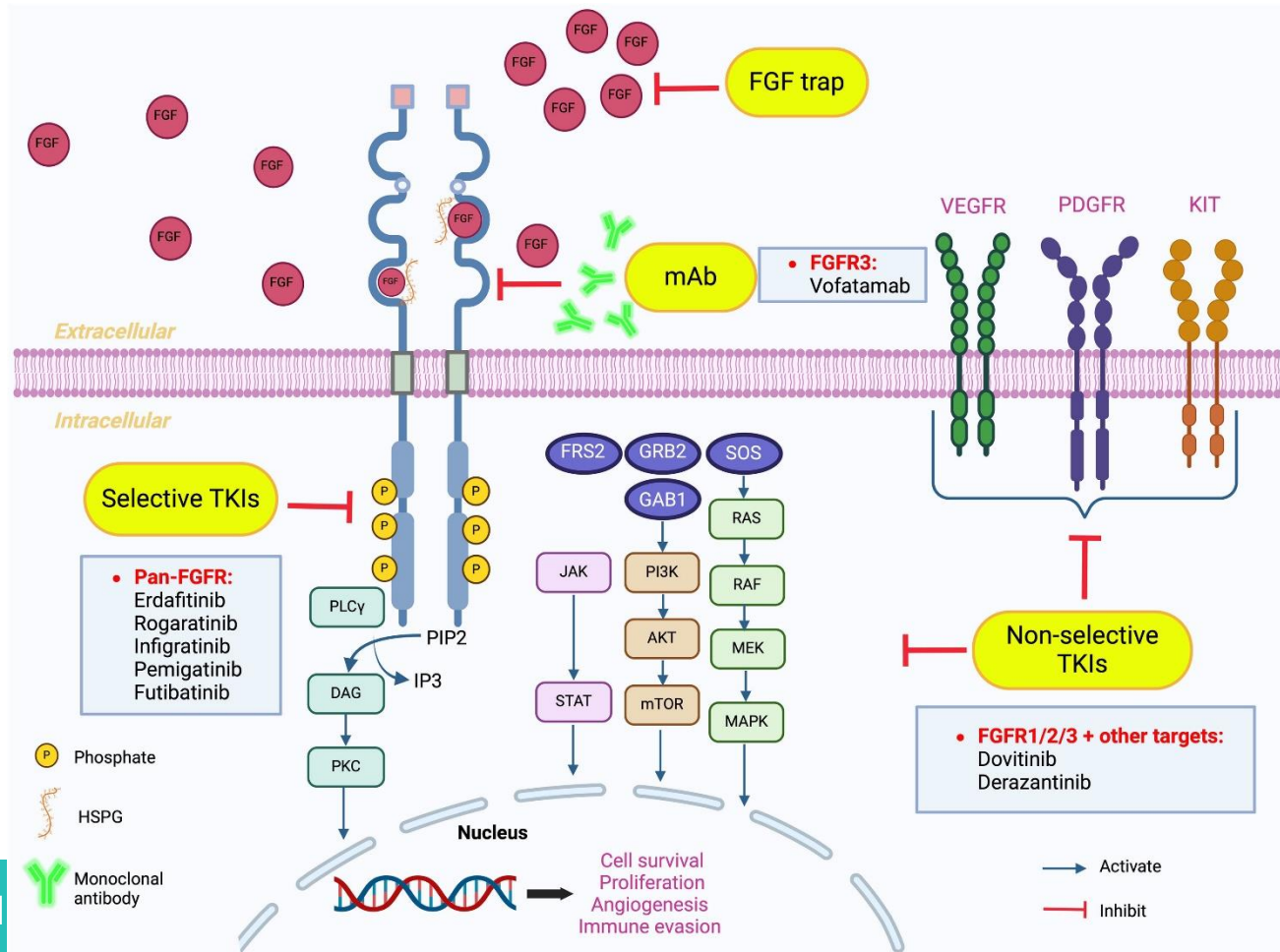
LumP 70% FGFR3+

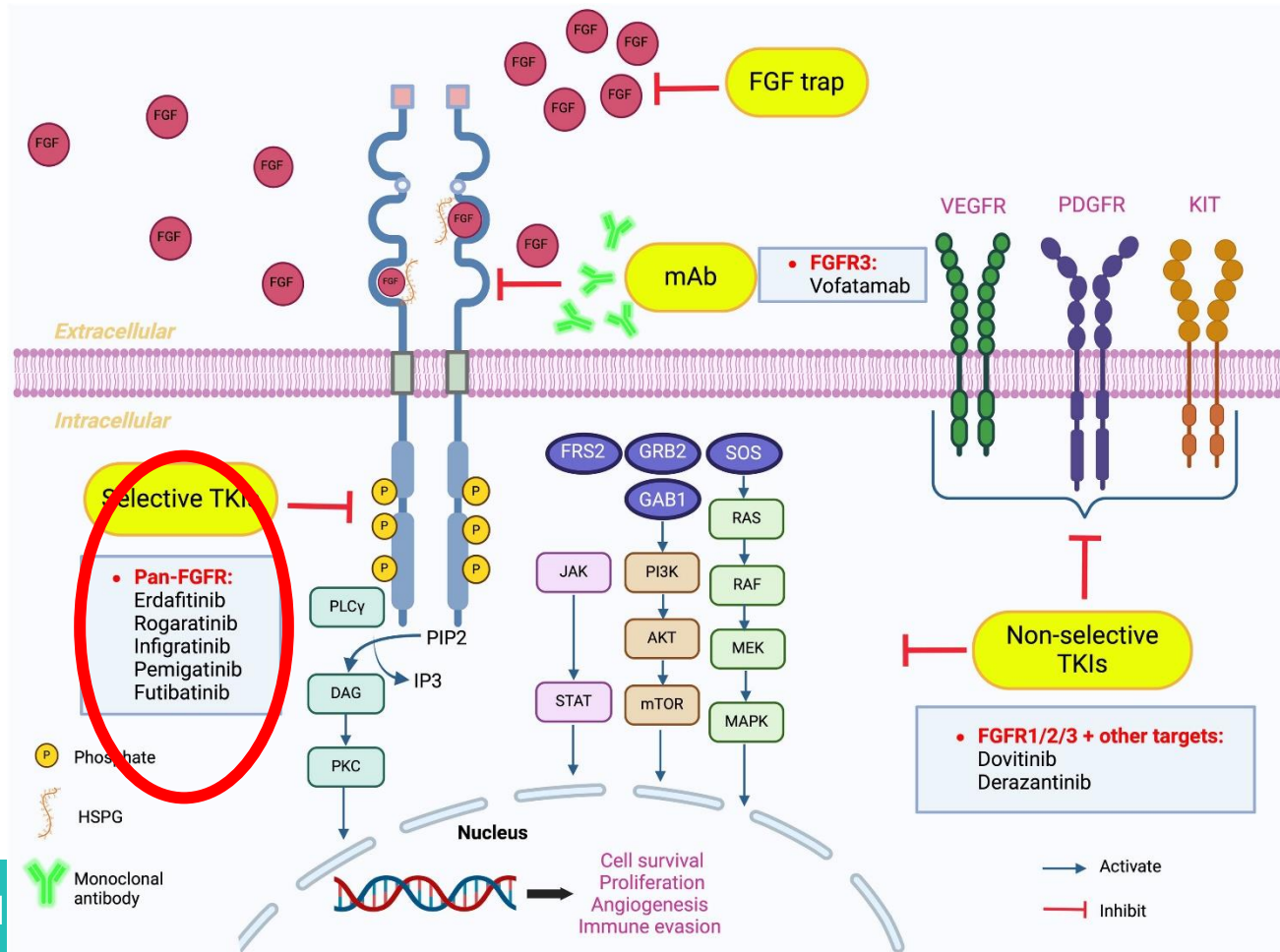
R Tirosina quinasa transmembrana involucrado en el crecimiento celular, la diferenciación y la angiogénesis.

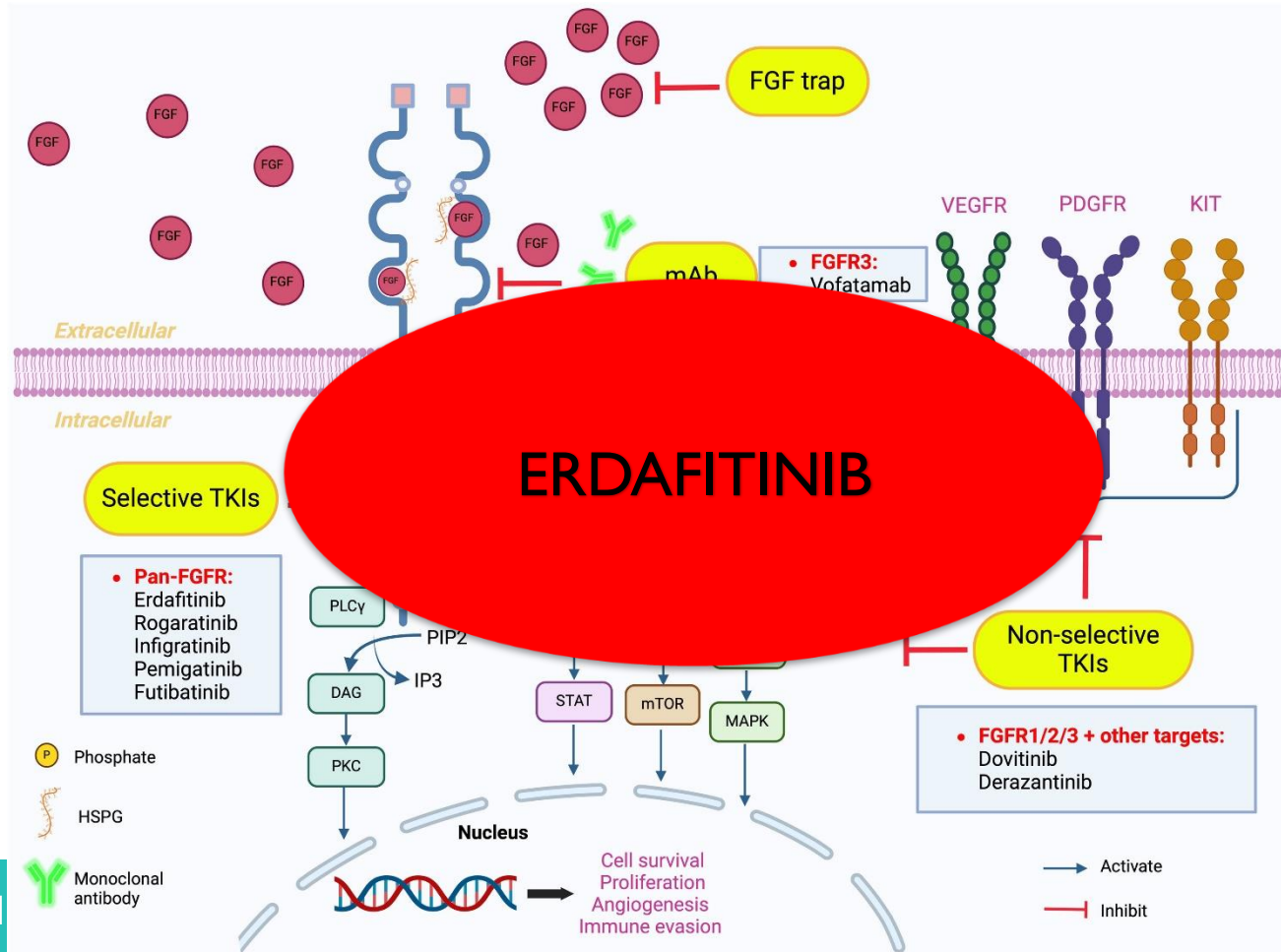
- Mutaciones puntuales: 85%
S249C* / R248C / G370C
- Fusiones génicas 3-6%
FGFR3/TACC3
FGFR3/BAIAP2L1

RAS-MAPK
PI3K-AKT →
JAS-STAT

Inhibe la apoptosis, promueve proliferación celular y angiogénesis







FRECUENCIA ESTIMADA DE ALTERACIONES EN FGFR3 POR TIPO DE CU

- **BLADDER CANCER 30%**
- **LUMP 70%**

Tipo de tumor	Frecuencia de alteraciones en FGFR3	Tipos de alteraciones comunes
Ta de bajo grado	60-80%	Mutaciones puntuales (S249C, Y373C)
T I de alto grado	20-30%	Mutaciones y fusiones
MIBC	15-20%	Mutaciones, fusiones FGFR3-TACC3
Metastásico	10-15%	Fusiones y mutaciones

FRECUENCIA ESTIMADA DE ALTERACIONES EN FGFR3 POR TIPO DE CU

- *UTUC* > *FCIA* 40%

Asociado con enfermedades <T y LG

UTUC alto riesgo < FGFR3+

Tasas de respuesta más bajas a la quimioterapia basada en platino

Tipo de tumor	Frecuencia de alteraciones en FGFR3
Bajo grado	60-80%
Alto grado	20-30%

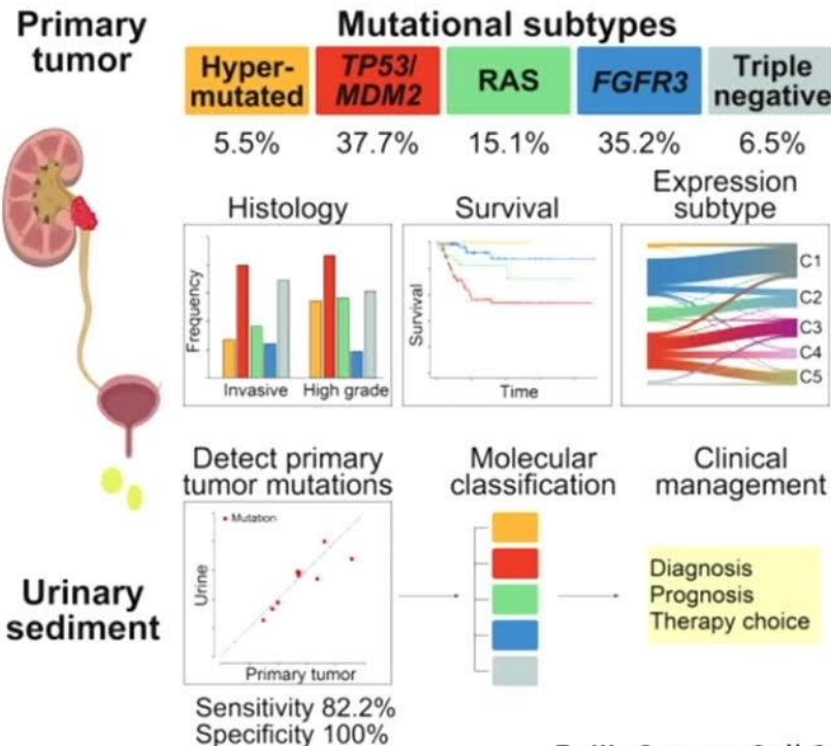
UTUC NO ES UNA ENTIDAD ÚNICA

FRECUENCIA EST

POR TIPO DE CU

Upper urinary tract urothelial carcinoma

- *UTUC > FCIA 40*
- Asociado con enf
- UTUC alto riesgo
- Tasas de respuest



Tipo de

Bajo gra

Alto gra

Urinary sediment

ino

RELEVANCIA CLÍNICA

- Conocer la biología molecular de la enfermedad
- Valor pronóstico
- Valor terapéutico

PRONOSTICO

- *NMIBC bajo riesgo*
 - Alta recurrencia
 - Bajo riesgo de progresión
 - Menor respuesta a la QTA convencional
- *Alto riesgo y mCU FGFR3+ no mejor pco . Desarrollo Terapias Diana*

RESPUESTA A TRATAMIENTO

ERDAFITINIB

- Principal inhibidor selectivo. Fármaco oral 6-8 mg. 2ª línea
- **BLC2001** fase II Erda oral localmente avanzado/ mCU FGFR3+ progresión a Platinos. (fase II, ORR 40%, PFS 5,5 meses y OS 13,8 meses

Aprobación FDA 2019. EMA 2024 Fase III THOR

- THOR fase III. mCU FGFR+ progresión a PDI/PDL. Erda 8mg Cohorte 1 erdafitinib vs QTA (Doce/Vinflunina) OS (12.1 vs. 7.8 meses, **HR 0.64**, $p < 0.001$) y PFS (5.6 vs. 2.7 meses). Cohorte 2 erda vs pembrolizumab (fue negativa).
 - *30% en brazo ERDAFITINIB eran UTUC. PDL-I bajo. 10 % Qta Naive

EA: Hiperfosfatemia, retinopatía, diarrea, toxicidad ungueal.

RESPUESTA A TRATAMIENTO

ERDAFITINIB

Rationals planteables FGFR +

Sobreexpresión de Nectina4 (EV)

Asociación con TROP 2 Sacituzumab

Excluyente con p53

< infiltrado inmunitario < Respuesta a Inmuno



RESPUESTA A TRATAMIENTO

mUC: combinaciones terapéuticas

- ETCTN I0483 fase Ib localmente avanzado o mCU FGFR+ con progresión a QTa y/o PD-I/LI Erda +EV. ORR 55%
- Por el contrario....inmunologicamente fríos?
 - NORSE: fase I/ II localmente avanzado o mUC 1º línea unfit cisplatino. FGFR+. Erda vs. Erda+ CETRELIMAB (Anti PD-I) no se consideró PDL-I. ORR combinación 68% vs 33%

RESPUESTA A TRATAMIENTO

mUC

- BLC2001
- THOR
- **SURF301**: fase I/II mCU FGFR3+ TYRA300 oral altamente selectivo.

Fase I a pacientes que han agotado QTA e inmuno. NO es imprescindible que hayan recibido INHIB de FGFR3.

Fase II Naive vs Resistencia a inhibidores

Control molecular con ctDNA

RESPUESTA A TRATAMIENTO

NMIBC

- WOO (window of opportunity) fase II 2023 ERDA oral IR-HR NMIBC tras fracaso BCG o QTA FGFR+ previa a RTUV. Objetivo CR.2022
- THOR-2 fase II ERDA oral vs Qta intravesical (Gem/MMC). Objetivo RFS (supervivencia libre de recurrencia) HR 0.28

1.BCG treated HR NMIBC (no Cis) FGFR+
2. Cis +/- papilar
3. R-NMIBC

- Pemigatinib oral en LR reucrrente ó IR previo a la TURB
- Dovitinib NMIBC BCG refractario con FGFR+ carece de eficacia

RESPUESTA A TRATAMIENTO

NMIBC

- MoonRise I TAR210: comenzamos reclutamiento . Jun 2025 Fase II Parte 4

Fase I/II LG recurrentes, IR NMIBC FGFR +/- Tm residual al menos 5 mm

TAR 210 intravesical libera de forma lenta y prolongada ERDAF, recambios cada 3 meses

Complete response (CR) y duración CR

RESPUESTA A TRATAMIENTO

NMIBC

- MoonRise I TAR210: comenzamos reclutamiento .Jun 2025 Fase II Parte4

Fase I/II LG recurrentes, IR NMIBC FGFR +/- .Tm residual al menos 5 mm

TAR 210 intravesical libera de forma lenta y prolongada ERDAF, recambios cada 3 meses

Complete response (CR) y duración CR

RESPUESTA A TRATAMIENTO

Ensayo / Código	Fármaco	Estadio	Población FGFR3+	Estado / Resultados
BLC2001	Erdafitinib (oral)	Metastásico	mUC	ORR 40%, OS 13.8m
THOR	Erdafitinib vs quimio/pembro	Metastásico	mUC	OS 12.1 vs 7.8m
TAR-210	Erdafitinib intravesical	Localizado	LG recurrente IR NMIBC	CR 88.9%, buen perfil de seguridad
TAR-210 2.0	Erdafitinib intravesical	Localizado	LG recurrente IR NMIBC	Fase Ib; en reclutamiento
THOR-2	Erdafitinib o vs Qta intravesical (MMC/GEM	Localizado	HR-NMIBCG FR2/3+ Tto BCG	SPF HR 0.28
WOO	Erdafitinib oral hasta RTU	localizado	IR-NMIBC refract BCG o QTA	CR

RESPUESTA A TRATAMIENTO

UTUC

- Podemos extrapolar THOR: Erdafitinib
2ª línea mCU FGFR+
- PROOF 302 Infigratinib oral adyuvante en
pacientes 85%UTUC 15% BC FGFR+ tras
cirugía. Bajo reclutamiento, estudio fútil.

CONCLUSIONES

- CU enfermedad heterogénea cuya biología cambia a lo largo de la enfermedad
- Mutaciones de FGFR3 están relacionadas en estadios iniciales con un mejor pronóstico, pero también con < respuesta a QTA e Inmuno
- ERDAFITINIB es el único inhibidor de FGFR3 aprobado para el mCU FGFR+ en 2ª línea
- Actualmente, MoonRISe-I está evaluando TAR210 IR-NMIBC FGFR+
- Los marcadores moleculares nos acercan a una medicina personalizada.

RESPUESTA A TRATAMIENTO

- FORT -I Estudio fase II/III con 175 pacientes con UC avanzado/metastásico con sobreexpresión de FGFR1/3 mRNA. Comparó rogaratinib con quimioterapia. La ORR fue similar (20,7% vs 19,3%) y no hubo diferencias significativas en OS. No avanzó a aprobación. [JCO 2022, DOI: 10.1200/JCO.21.02303]
- FIGHT-201 Estudio fase II abierto de pemigatinib en 204 pacientes con mUC o UC irresecable con alteraciones en FGFR3. Las tasas de respuesta fueron modestas (17,8–23,3%) pero con buen perfil de seguridad. Ofrece alternativa en segunda línea o en pacientes no aptos para platino. [Annals of Oncology 2024, DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.794]