

Imunoterapie uroteliálních karcinomů

Alexandr Poprach, Radek Lakomý, Jiří Navrátil

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Imunoterapie checkpoint inhibitory podstatným způsobem rozšířila spektrum léčebných možností pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým uroteliálním karcinomem. U pacientů nevhodných k cisplatině jsou checkpoint inhibitory superiorní nad chemoterapií. U pacientů po selhání platinových derivátů jsou počty léčebných odpovědí a celkové přežití sice obdobné jako u chemoterapie, podstatná je však jednoznačně lepší kvalita života pacientů s imunoterapií ve srovnání s chemoterapií. Navíc, pokud se dosáhne léčebné odpovědi při použití checkpoint inhibitorů, jsou odpovědi často dlouhodobé. Pozoruhodné jsou též pravděpodobnosti délky celkového přežití při použití imunoterapie, ty jsou mnohdy 2–3násobné ve srovnání s chemoterapií. Imunoterapie nově prokazuje svoji účinnost i v neoadjuvanci a taktéž i u svalovinu neinvadujících karcinomů močového měchýře. Je tedy nepochybné, že v brzké době se uroteliální karcinomy zařadí mezi ostatní onkologické diagnózy, kde bude mít imunoterapie svoji nepochybnitelnou roli.

Klíčová slova: imunoterapie, checkpoint inhibitory, celkové přežití.

Immunotherapy in urothelial cancer

The treatment of patients with the locally advanced or metastatic urothelial cancer is enriched by the immunotherapy. The immunotherapy is superior in patients unfit for cisplatin. After the failure platinum based chemotherapy, the immunotherapy provided very similar results in overall survival and overall response rate like the chemotherapy, but we have to emphasize the better quality of life in the patients treated by immunotherapy. And to another point, in patients with responses on the immunotherapy, these responses are often prolonging. The probabilities of being alive are two or three times longer comparing with chemotherapy too. Up to date, the immunotherapy is also efficient in neoadjuvant settings and in non-muscle invasive bladder cancer. It is pretty clear that immunotherapy will have a crucial role in the therapy of patients with urothelial cancer.

Key words: immunotherapy, checkpoint inhibitors, overall survival.

Úvod

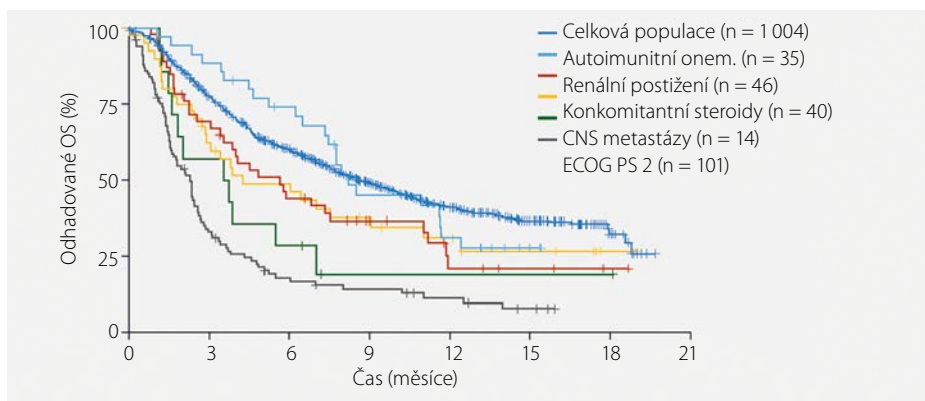
Zhoubné nádory močového měchýře jsou nejčastější urologickou malignitou, v roce 2016 byla incidence v České republice 19,87/100 000 obyvatel, mortalita pak 8,54/100 000 obyvatel. Incidence i mortalita mají v posledních letech spíše setrvalý charakter (1). Imunoterapie se v léčbě karcinomů močového měchýře (bladder cancer, BC) používá již řadu let, jedná se o BCG vakcínu aplikovanou do močového měchýře po radikální transuretrální resekci (TUR) vysoce rizikových nebo rekurentních nádorů. Předpokládá se, že tato vakcína zde způsobí nespecifický zánět výstelky močového mě-

chýře bránící pak dalšímu relapsu onemocnění (2). Ještě před zavedením checkpoint inhibitorů do klinické praxe bylo známo, že hladina C-reaktivního proteinu představuje nezávislý negativní prediktor mortality pacientů s invazivním BC, taktéž bylo prokázáno, že vysoký poměr neutrofilů vůči lymfocytům (tzv. N/L ratio) je spojen s progresí nádorů a vznikem rekurence. Infiltrace CD8+ lymfocyty je signifikantně spojena s delší dobou bez relapsu onemocnění u invazivních karcinomů (pT2–T4), kdy vysoká infiltrace vs. nízká infiltrace znamenala dobu bez relapsu onemocnění 80 měsíců vs. 13 měsíců ($p < 0,001$) (3, 4). Z výše uvedeného je patrné,

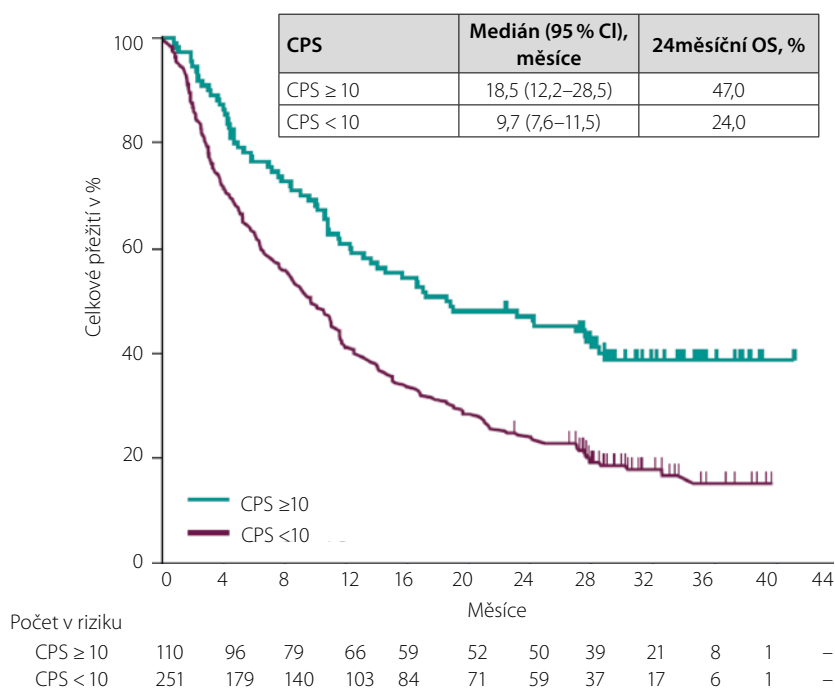
že BC patří mezi imunogenní, a jak se později zjistilo, mutagenní nádory. Moderní imunoterapie checkpoint inhibitory se ukázala účinná i u této diagnózy, a to jak v paliativní léčbě, tak ale i v neoadjuvantní terapii, což bude probráno v našem sdělení.

K léčbě metastatického BC (mBC) jsou FDA a EMA registrovány jak anti-PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab), tak i anti-PD-L1 protilátka (atezolizumab). Svou účinnost ale navíc ještě prokázaly další anti-PD-L1 protilátky – avelumab a durvalumab, slibné výsledky pak přinesla studie kombinující nivolumab s ipilimumabem (anti-CTLA4 – protilátka). Nyní probereme jed-

Obr. 1. Celkové přežití ve studii SAUL



Obr. 2. Kaplan-Meierovy křivky OS ve vztahu k PD-L1 expresi CPS > 10 nebo CPS ≤ 10



notlivé molekuly postupně s ohledem na výsledky studií.

Atezolizumab

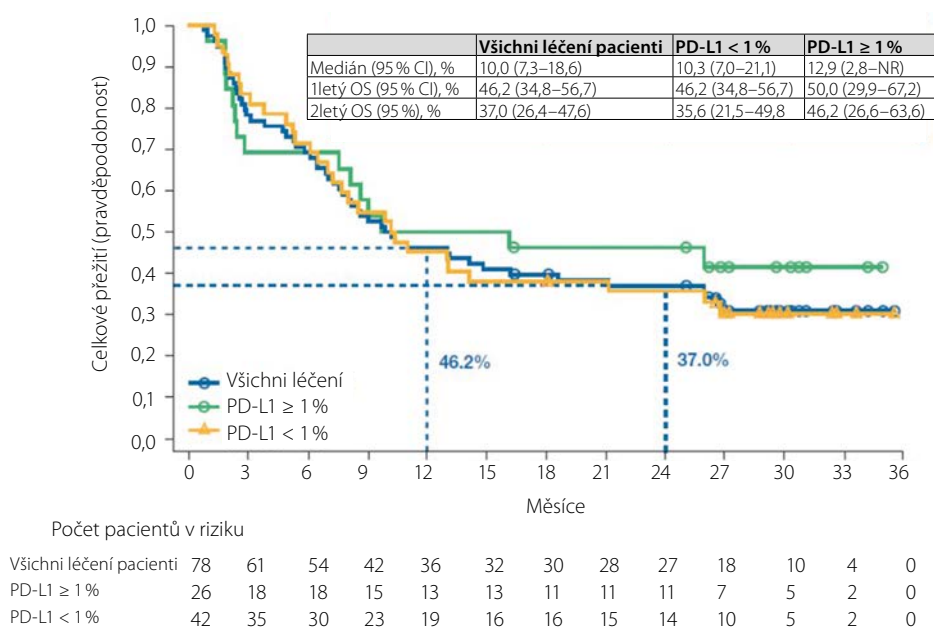
Jedná se o humanizovanou anti-PD-L1 protilátku. Jeho účinnost byla prokázána ve studii II. fáze IMvigor 210, která měla dvě kohorty. V první kohortě se atezolizumab podával pacientům nevhodným k cisplatině (tzv. „unfit“ pacienti – stačilo splnění jednoho faktoru: pacienti s PS ≥ 2, se závažným postižením sluchu stupně 2 a více, s polyneuropatií stupně 2 a více, dále se srdečním postižením NYHA III a více a renální insuficiencí – odhad GFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²). V druhé kohortě pak byli zařazeni pacienti po selhání první linie paliativní léčby na platinové bázi, nebo pacienti s relapsem onemocnění do 12 měsíců po skončení adjuvantní či neoadjuvantní léčby s platinovým derivátem. Důležité je podotknout,

že v první, resp. druhé kohortě mělo 71 %, resp. 74 % pacientů mBC, zbytek pak jiný uroteriální karcinom (nejčastěji umístěný v ledvině pánevičce). Do první kohorty bylo zařazeno celkem 119 pacientů, primárním cílem byl celkový počet léčebných odpovědí (ORR – overall response – rate) dle RECIST 1,1 kritérií s ohledem na míru exprese PD-L1 (PD-L1 – IC0: < 1 %, IC1: 1 % až 5 % a IC2/3: ≥ 5 %). Sekundárními cíli byly doba do progresu onemocnění (PFS – progression free survival), doba trvání léčebné odpovědi (DOR – duration of response) a celkové přežití (OS – overall survival). Ukázalo se, že nejčastějším důvodem pro stanovení „unfit“ pacienta byla renální insuficience (přibližně 70 % pacientů). Mediány OS u celé studiové populace, u pacientů s IC2/3 a IC0/1 byly 15,9 měsíce, 12,3 měsíce a 19,1 měsíce, ORR pak byly 23 %, 28 % a 21 %. Mutační load nádorů byl významně spojen

s vyšším ORR a OS (5). Ve druhé kohortě pak bylo zařazeno 315 pacientů, primárními cíli bylo ORR dle RECIST a ORR dle iRECIST, sekundárními cíli byly PFS, OS, DOR a bezpečnost. Léčebné odpovědi a jejich trvání se vztahovaly k míře exprese PD-L1, podobně jako v první kohortě. V mediánu follow-up 11,7 měsíce byly mediány OS u všech pacientů kohorty, u pacientů s IC2/3, IC1/2/3 a IC0 7,9 měsíce, 11,4 měsíce, 8,8 měsíce a 6,5 měsíce. Pravděpodobnosti 12měsíčního přežití byly 36 %, 48 %, 39 % a 29 %. ORR v celé studiové kohortě byl 15 %, u pacientů s IC0/1, IC0 1/2/3 a 2/3 to pak bylo 8 %, 18 % a 26 % (z toho 11 % pacientů dosáhlo CR!). Pokračující odpovědi byly zaznamenány u 84 % pacientů. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 3+4 byly přítomny jen u 5 % pacientů (pneumonitis, elevace AST, ALT) (6).

Na základě této studie byla provedena studie III. fáze IMvigor 211, kde došlo k přímému srovnání atezolizumabu se standardní léčbou chemoterapií (paklitaxel, docetaxel, vinflunin) ve druhé linii paliativní léčby u pacientů s metastatickým uroteriálním karcinomem (mUC – metastatic urothelial carcinoma). Pacienti byli stratifikováni dle míry exprese PD-L1 a Bellmuntových rizikových faktorů (přítomnost jaterních metastáz, PS ECOG ≥ 1, hemoglobin pod 100 g/l). Ukázalo se, že atezolizumab není superiorní oproti chemoterapii, medián PFS a OS byly v rameni s atezolizumabem vs. chemoterapií 2,1 měsíce vs. 4 měsíce a 8,6 měsíců vs. 8 měsíců, ORR byly totožné 13,4 %. Jednoznačný rozdíl byl v mediánech DOR – 21,7 měsíce vs. 7,4 měsíce, pokračující odpovědi byly zaznamenány u 63 % pacientů s atezolizumabem, u chemoterapie to pak bylo jen u 21 % pacientů. Samotná míra exprese PD-L1 neměla signifikantní vliv na PFS, OS a ORR, ale v případě kombinace s mutačním loadem bylo zjištěno, že pokud je přítomna exprese PD-L1 IC2/3 a zároveň vysoký mutační load, jsou mediány OS 17,8 měsíců vs. 10,6 měsíce (7). I přes prohlášení firmy ROCHE, že tato studie nenaplnila očekávání (primární cíl byl OS), se předpokládá, že by měl být atezolizumab schválen do druhé linie paliativní léčby.

Poměrně nedávno byly publikovány výsledky studie SAUL, která byla inovativní. Zařazeno bylo do ní celkem 1 004 pacienti s uroteriálním, ale i „neuroteriálním“ karcinomem močového traktu (např. se skvamózním karcinomem, glandulárním, Belliniho karcinomem a neuro-

Obr. 3. Pravděpodobnosti 1 a 2 letého celkového přežití při monoterapii nivolumabem u pacientů ve studii CHECKMATE 032

endokrinním karcinomem), kteří měli progresi při nebo po první až třetí linii paliativní léčby. Navíc do ní mohli být zařazeni pacienti s ECOG PS 2, s renální insuficiencí (odhad GFR ≥ 15 ml/min), dialyzovaní, s mozkovými metastázami, autoimunitními onemocněními a pacienti s pozitivitou HIV. V mediánu follow-up 12,7 měsíce byl medián OS celé populace pacientů 8,7 měsíce, pravděpodobnost 12měsíčního OS pak byla 41 %. ORR byl 13 %, CR dosáhlo 3 % pacientů a SD 26 % pacientů, DCR byl 40 %. Medián DOR nebyl zatím v daném follow-up dosažen (95 % CI-13,2-NR!!!). Jen 6 % pacientů muselo léčbu přerušit pro nežádoucí účinky, stupeň toxicity 3+4 se vyskytoval u 43 %, 7 pacientů zemřelo v souvislosti s léčbou. Na obrázku číslo 1 vidíme křivky přežití celé populace a jednotlivých podskupin. Autoři studie provedli subanalýzu, ve které zkoumali pacienty s podobnými charakteristikami jako ve studii IMvigor 211, a poté byly medián OS a počty ORR podobné. Tato studie je naprosto unikátní právě zastoupením značně specifických populací, jejich výsledky přežití a spektra toxicity nám v budoucnu umožní další zpřesnění indikací imunoterapie u pacientů např. s autoimunitami či renální insuficiencí (8).

Atezolizumab však byl úspěšně testován i v rámci neoadjuvance před radikální cystektomií. Jednalo se o studii II. fáze (ABACUS), celkem bylo zařazeno 68 pacientů s T2-T3b+T4b onemocněním, bez postižení uzlin. Všichni pacienti studie museli být „unfit“ pro cisplatinu. Dávka

atezolizumabu byla 1 200 mg à 3 týdny, celkem dva cykly. Počet kompletních patologických remisí (pCR) byl 29 %, u pacientů s pozitivní expresí PD-L1 to bylo 40 % (9).

Pembrolizumab

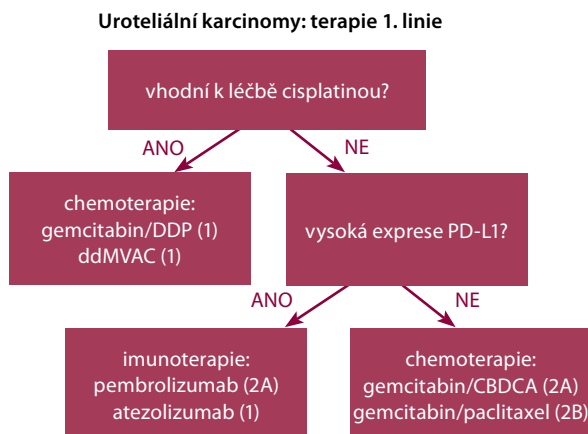
Jedná se o velmi nadějný checkpoint inhibitor blokující PD-1 receptor. Úspěšně byl testován ve studii II. fáze KEYNOTE 052, kde byl podáván „unfit“ pacientům pro cisplatinu v rámci první linie paliativní léčby mUC. Do studie mohli být zařazeni pacienti po selhání adjuvantní či neoadjuvantní platinové léčby, podmínkou ale byl více než 12 měsíční interval od jejího ukončení. Celkem bylo v této studii 370 pacientů. Dávka pembrolizumabu byla 200 mg à 3 týdny (maximální doba podávání 24 měsíců). Primárním cílem studie bylo ORR, stratifikace pacientů probíhala dle exprese PD-L1 stanovené dle CPS (combined positive score). Sekundárními cíli byly PFS, OS a DOR. Ve studii bylo 29 % pacientů starších 80 let, 19 % mělo primární nádor v horních cestách močových a 21 % pacientů mělo jaterní metastázy. Na konferenci ASCO 2019 byly zveřejněny aktualizované výsledky – ORR byl 29 %, z toho 9 % pacientů dosáhlo CR, dalších 23 % pacientů pak mělo stabilizaci onemocnění (SD – stable disease), tedy kontrola onemocnění (DCR – disease control rate) byl 52 %. Medián DOR byl 30,1 měsíce! Pacienti s expresí PD-L1 nad 10 % měli ORR 47 %, pokud byla exprese ≤ 10 % byl ORR 20 %. Medián nástupu

léčebné odpovědi byl 2 měsíce a více než 78 % léčebných odpovědí trvalo déle než 6 měsíců. Medián OS byl 11,3 měsíce a pravděpodobnost 12 a 24 měsíčního OS byla 47 % a 31 % (obrázek 2). U pacientů s expresí PD-L1 nad 10 % a expresí ≤ 10 % byly mediány OS 18,5 měsíce a 9,7 měsíce, pravděpodobnost 24měsíčního přežití pak 47 % a 24 %. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 3+4 byly přítomny u 16 % pacientů (10).

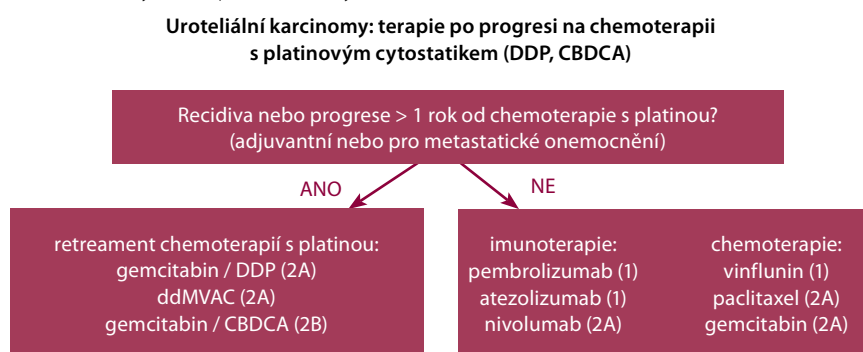
Druhou významnou studií byla KEYNOTE 045, jednalo se o studii III. fáze, pembrolizumab byl zde porovnáván v kombinaci se standardní chemoterapií po progresi na chemoterapii založené na platinovém derivátu (paklitaxel, docetaxel, vinflunin). Jednalo se v 70 % o druhou linii léčby, v 20 % pak o třetí linii paliativní léčby a u 10 % to bylo do 12 měsíců od selhání perioperační chemoterapie. Do studie bylo zařazeno celkem 542 pacientů, pembrolizumab byl podáván v dávce 200 mg à 3 týdny (maximálně 24 měsíců). Medián OS byl v rameni s pembrolizumabem signifikantně prodloužen ve srovnání s chemoterapií samotnou 10,3 měsíce vs. 7,4 měsíce (HR 0,73; $p = 0,002$). Pokud měli pacienti PD-L1 expresi dle CPS nad 10 % byly mediány OS 8 měsíců vs. 4,9 měsíce ($p = 0,002$), u pacientů s expresí pod 10 % to bylo pak 10,8 měsíce vs. 7,7 měsíců ($p = 0,009$). Pravděpodobnosti 1 a 2letého OS byly 44 % a 27 % vs. 29,8 % a 14,3 %. Mediány PFS byly pak 2,1 vs. 3,3 měsíce, ale ORR byly 21,1 % (7,1 % CR!) vs. 11 % (CR u 3,3 %), navíc mediány DOR byly: nedosaženo vs. 4,4 měsíce. Pozoruhodnými jsou však počty odpovědí trvající rok a déle – u pembrolizumabu to bylo odhadem 71 %, u chemoterapie pak 35 %, přičemž opakující se odpověď byla zaznamenána u 63 % pacientů s pembrolizumabem a jen u 6 % pacientů s chemoterapií. U pacientů s vyšším mutačním loadem a kuřáků (kteří mají vyšší mutační load) byl pembrolizumab vysoce účinný. Toxicita všech stupňů byla pak 62 % vs. 91 %, stupeň 3 a více pak 16,5 % vs. 50 %, což jistě souvisí s lepší kvalitou života pacientů v rameni s pembrolizumabem (11, 12).

Podobně jako atezolizumab i pembrolizumab byl testován v neoadjuvantním podání před radikální cystektomií (studie II. fáze, PURE-01). V této studii bylo celkem 43 pacientů s T2-T3b onemocněním, pacienti (cisplatinu vhodní i nevhodní) mohli být zařazeni i cN1 postižením, ale pacienti s T4b postižením byli ze studie vyloučeni. Pembrolizumab se podával

Obr. 4. První linie léčby



Obr. 5. Druhá a vyšší linie paliativní léčby



dávce 200 mg à 3 týdny, celkem 3x 42 % pacientů dosáhlo pCR (u PD-L1 pozitivních pacientů to bylo 54,3 %), u standardně používané chemoterapie jsou počty pCR mezi 26–43 % (13).

Další zajímavou studií je KEYNOTE-057, pembrolizumab se zde podával pacientům se svalovinu neinvadujícím BC, kteří zrelabovali při BCG vakcíně a odmítli, nebo nebyli schopni radikální cystektomie. Dávka byla opět 200 mg à 3 týdny. Nedávno byla publikována data kohorty pacientů s karcinomem in situ. Kompletní remise dosáhlo u této skupiny 38,8 % pacientů a 72,5 % má pokračující odpověď a navíc ani jeden pacient zatím nemá v mediánu follow-up metastatické či svalovinu invadující onemocnění (14).

Nivolumab

Jedná se o humánní protilátku proti PD-1 receptoru, jeho účinnost byla potvrzena u mnoha onkologických onemocnění (maligní melanom, renální karcinom a jiné). U mUC byl testován ve studii II. fáze CHECKMATE 275 celkem u 270 pacientů. Dávka byla 3 mg/kg à 3 týdny. Podáván byl po selhání první linie paliativní léčby obsahující platinový derivát (více linií léčby mělo 29 % pacientů – ti však nemohli mít jaterní metastázy), 29 % pacientů dostalo nivolumab do 12 měsíců

po selhání perioperační léčby. Stratifikace pacientů probíhala dle Bellmuntových rizikových faktorů a dle exprese PD-L1 (stanovené dle DAKO, $\geq 5\%$ a $\geq 1\%$). Primárním cílem byl ORR, který byl v celé studiové populaci 19,6 %, u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 5\%$, $\geq 1\%$ a $< 1\%$ to bylo pak 28 %, 24 % a 6 %. Medián doby do léčebné odpovědi byl 1,87 měsíce, medián DOR zatím nebyl dosažen. Mediány PFS byl 2 měsíce (nevhodný parametr k posouzení účinnosti imunoterapie při hodnocení dle RECIST) a medián OS 8,7 měsíce (u pacientů s expresí PD-L1 $< 1\%$ byl medián OS 6 měsíců a u pacientů s expresí $\geq 1\%$ to bylo 11,3 měsíce). Z léčby nivolumabem benefitovali pacienti všech předdefinovaných rizikových skupin, kromě pacientů s třemi rizikovými faktory dle Bellmunta. Navíc se ukázalo, že pacienti s vysokou expresí interferonu γ , dále podtypem UC basal 1 a s vyšší expresí CD8, CXCL9 nebo CXCL10 mají vyšší pravděpodobnost léčebné odpovědi na nivolumab. Nežádoucí účinky všech stupňů byly přítomny u 64 % pacientů, stupeň 3 + 4 byl zaznamenán u 18 % pacientů – nejčastěji únava a průjem (15). Nivolumab se podobně jako jiné checkpoint inhibitory ještě zkouší s chemoterapií (CHECKMATE 901, IMvigor 131, KEYNOTE 361 a jiné). První výsledky však

známe ze studie CHECKMATE 032, kde došlo ke srovnání kombinace nivolumabu (dávka 1 mg/kg nebo 3 mg/kg à 3 týdny, poté 3 mg/kg à 3 týdny) a ipilimumabu (dávka 3 mg/kg nebo 1 mg/kg à 3 týdny 4x) vs. nivolumabu samotného. Pacienti tuto léčbu dostávali po selhání první linie paliativní léčby založené na platinovém derivátu (přibližně 65 % pacientů mělo 2 a více linií léčby). V celé studiové populaci byly ORR a OS v rameni nivolumab v monoterapii, resp. nivolumab v dávce 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg, reps. nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg: 25,6 %, resp. 26,9 %, resp. 38 % a 9,9 měsíce, resp. 7,4 měsíce, resp. 15,3 měsíců. U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ byly ORR 26,9 %, resp. 35,5 % a 58,1 %. K dispozici jsou již data o pravděpodobnosti 1 a 2letého celkového přežití u pacientů s monoterapií nivolumabem – 46 % a 37 % !!! – viz obrázek číslo 3 (16). Je to další jednoznačný důkaz účinnosti check-point inhibitorů, jak již bylo řečeno, v této studii mělo více než 65 % pacientů studiovou léčbu v rámci druhé a vyšší paliativní linie a přesto je pravděpodobnost 2letého přežití celé studiové populace 37 %! Například v registrační studii s vinfluninem je pravděpodobnost 2letého přežití 11 % (17).

Avelumab

Jedná se o humánní protilátku anti-PD-L1, která byla testována u pacientů v rámci druhé a vyšší paliativní linie léčby s mUC ve studii fáze I (resp. jejím rozšíření), mohli být i zařazeni pacienti unfit pro cisplatinu či s progresí perioperační léčby do 12 měsíců od jejího ukončení. Do studie bylo celkem zařazeno 249 pacientů, dávka avelumabu byla 10 mg/kg à 2 týdny. Zatím byla publikována data o účinnosti a přežití pacientů po selhání chemoterapie s platinovým derivátem – ORR byl 17 %, SD byla přítomna u 23 % pacientů. Opět proběhla analýza efektivity avelumabu u pacientů dle exprese PD-L1 (cutoff byl stanoven $\geq 5\%$), u pacientů s expresí PD-L1 byl ORR 24 % vs. 13 % u pacientů bez exprese. Pravděpodobnost 6měsíčního OS byla 53 %. Na základě této studie nyní probíhá studie fáze III (NCT02603432) (18).

Durvalumab

Durvalumab byl testován ve studii fáze 1/2, do které bylo zařazeno celkem 191 pacientů s metastatickým či lokálně pokročilým UC, kteří chemoterapii odmítli, zprogreďovali ne-

bo jí nebyli schopni. Dávka durvalumabu byla 10 mg/kg à 2 týdny do progresu či celkem do 12 měsíců. ORR byl 17,8 %, medián nástupu léčebné odpovědi byl 1,41 měsíce a medián DOR zatím nebyl dosažen (medián follow-up jen 5,78 měsíce). U pacientů s vysokou expresí PD-L1 byl ORR 27,6 % vs. 5,1 % s nízkou expresí. Mediány PFS a OS byly 1,5 měsíce a 18,2 měsíce. Pravděpodobnost 12měsíčního OS byla 55 %. Toxicita stupně 3 + 4 spojená s léčbou byla přítomna jen u 6,8 % pacientů, imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 3 + 4 byly u 2,1 % pacientů a dva pacienti zemřeli na autoimunitní hepatitidu a pneumonitidu (19). Durvalumab se nyní zkouší v kombinaci s cílenou léčbou, tremelimumabem či chemoterapií a radioterapií v rámci neoadjuvantního, adjuvantního či paliativního záměru v mnoha studiích u pacientů s UC (např. NCT02516241, NCT02546661, NCT02261220).

Závěr

V současné době nelze standardně použít ani jeden z výše uvedených preparátů v České

republiče, protože nemají stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Úhradu však velmi brzy očekáváme, proto jsme léčbu těmito protilátkami zařadili do léčebného protokolu v rámci Modré knihy verze z roku 2019. Níže uvádíme možný postup léčby u pacienta vhodného či nevhodného k chemoterapii v rámci první linie léčby a dále v rámci druhé a vyšší linie léčby (obrázky 4, 5) (4, 20).

Je však nutné zdůraznit, že se, podobně jako FDA či EMA, plně ztotožňujeme s nutností stanovení exprese PD-L1, která představuje velmi slibný prediktor u pacientů před první linií systémové paliativní léčby. Vhodné též bude sjednocení metodiky stanovení exprese PD-L1. Nově pak na ASCO 2019 bylo prezentováno doporučení k indikaci imunoterapie v rámci první linie paliativní léčby u pacientů neschopných jakéhokoliv platinového derivátu (tedy i karboplatiny) – zde by dle doporučení expertní komise nebyla nutná pozitivní exprese PD-L1. V budoucnu vyčkáme na závěry studií zkoumajících další prediktory léčebné odpovědi a přežití na imunoterapii, jako např. mutační nálož, TCGA a jiné (21, 22).

Imunoterapie checkpoint inhibitory představuje novou a efektivní možnost léčby pacientů s diseminovaným UC, její účinnost se u vybraných pacientů ukazuje jako superiorní ve srovnání se standardní chemoterapií v rámci první linie léčby. Ve druhé a vyšší linii léčby jsou pak její výsledky, co se týká mediánů OS a počtu ORR, obdobné s chemoterapií, pozoruhodná je však délka léčebné odpovědi u pacientů s CR, PR a SD. Není výjimečné i dvojnásobné prodloužení DOR ve srovnání s chemoterapií, což je impozantní. Navíc se ukazuje, že pravděpodobnosti 2letého přežití jsou taktéž více než dvojnásobné ve srovnání s chemoterapií. S napětím pak čekáme na definitivní výsledky studií kombinujících imunoterapii s chemoterapií, radioterapií a operací (v sekvencích či dokonce konkomitantně) u pacientů s svalovinu invadujícím či neinvadujícím uroteliálním karcinomem, a nebo u pacientů s lokálně pokročilým a metastatickým karcinomem.

Práce byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky, projekt č. NV19-08-00250.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2019-5-31]. Dostupný z [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz). Verze 7.0 [2007].
- Darling HS, Bellmunt J. Immunotherapy in non-metastatic urothelial cancer: back to the 'future'. Expert Opin Biol Ther. 2019; 1-11.
- Font A, Luque R, Villa JC, et al. The Challenge of Managing Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Review with Treatment Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG). Target Oncol. 2019; 14(1): 15-32.
- Büchler T. Imunoterapie karcinomu močového měchýře. Klin Onkol 2017; 30(53): 6-9.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, 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.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, 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): 1909-1920.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, 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): 748-757.
- Sternberg CN, Loriot Y, James N, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. Eur Urol.
- 2019 Mar 22. pii: S0302-2838(19)30201-30205.
- Powles T, Rodríguez-Vida A, Durán I, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl); abstr 4506.
- O'Donnell PH, Balar AV, Vuky J, et al. KEYNOTE-052: Phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC)— Updated response and survival results. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl); abstr 4546.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376(11): 1015-1026.
- Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019 May 3. pii: mdz127.
- Necchi A, Briganti A, Bianchi M, 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. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 4507-4507.
- de Wit R, Kulkarni GS, Uchio E, et al. 8640 Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette–Guérin (BCG): phase II KEYNOTE-057 trial. Ann Oncol. 2018; 29(Suppl. 8): mdy283.073.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 312-322.
- Rosenberg JE, Sharma P, de Braud F, et al. Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (i) in patients (pts) with platinum-pretreated metastatic urothelial carcinoma (muc), including the nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg expansion from CheckMate-032. In: Proceedings from the 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA32.
- Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol. 2013; 24(6): 1466-72.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(1): 51-64.
- Powles T, O'Donnell PH, Massard C, 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.
- Zhoubný novotvar močového měchýře (C67), Modrá kniha České onkologické společnosti, 25. aktualizace, [cit. 02.06.2019]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multi-disciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/25-22-zhoubny-novotvar-mocoveho-mechyre-c67/>.
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell. 2017; 171(3): 540-556.e25.
- Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. Ann Oncol. 2019; 30(1): 44-56.