

Role imunoterapie v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu

Martina Spisarová, Andrea Kopová

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Uroteliální karcinom patří v raných stadiích k nejčastějším nádorovým onemocněním, onkolog se však častěji setkává s pacienty s pokročilým onemocněním. Právě metastatický uroteliální karcinom zůstává velkou terapeutickou výzvou. Tradiční léčba byla a stále je postavena na chemoterapii obsahující platinový derivát, avšak za poslední roky i tato diagnóza prošla velkým vývojem a do léčby přibyly nové léky ze skupiny moderní imunoterapie. Zcela zásadní zlom pak přinesly kombinované režimy imunoterapie s konjugovanými protilátkami, kdy kombinace pembrolizumabu s enfortumab vedotinem přepsala doporučené postupy léčby uroteliálního karcinomu v první linii. Právě kombinovaná terapie se stane budoucností managementu uroteliálního karcinomu, tak jako je to patrné i u jiných nádorových onemocnění.

Klíčová slova: imunoterapie, uroteliální karcinom, rakovina močového měchýře, inhibitory kontrolních bodů imunitního systému.

Immunotherapy in the treatment of metastatic urothelial carcinoma

Urothelial carcinoma is one of the most common cancers in its early stages. Oncologists, however, more frequently encounter patients with advanced disease. Unresectable or metastatic urothelial carcinoma remains a significant therapeutic challenge. Traditional treatment has long relied on platinum-based chemotherapy. In recent years, this approach has evolved with the introduction of checkpoint inhibitors. A breakthrough came with combination immunotherapy regimens involving antibody-drug conjugates. The combination of pembrolizumab and enfortumab vedotin has redefined first-line treatment recommendations for urothelial carcinoma. Combination therapy is poised to become the future of urothelial carcinoma management, mirroring trends seen in the treatment of other cancers.

Key words: immunotherapy, urothelial carcinoma, bladder cancer, immune checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom močového měchýře byl jedním z prvních maligních onemocnění, u kterého byla úspěšně zavedena léčba imunoterapií jako standardizovaný postup. V roce 1976 byla publikována studie popisující snížení rekurence povrchového karcinomu močového měchýře po použití intravezikální Bacille Calmette-Guérin (BCG) vakcíny, která se od té doby využívá k léčbě nižších stadií nemoci (1).

Pojem uroteliální karcinom v sobě zahrnuje nejen uroteliální karcinom močového měchýře, ale také ureteru, renální pánvičky a uretry a tvoří zhruba 90 % všech histologických variant nádorů močových cest. Pokročilá stadia tohoto onemocnění se řadí mezi agresivní tumory a mají velmi špatnou prognózu. Fakt, že uroteliální karcinom velmi dobře odpovídá na léčbu imunoterapií, je známý již od 18. století. Zavedení immune checkpoint inhibitorů

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(2):76-79
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.016>
Článek přijat redakcí: 22. 1. 2025
Článek přijat k tisku: 17. 2. 2025

MUDr. Martina Spisarová, Ph.D.
martina.spisarova@fnol.cz

(ICIs, immune checkpoint inhibitors) do léčebného postupu uroteliálního karcinomu znamenalo velký přelom. Imunoterapie se ukázala být účinnou v terapii svalovinu invadujícího uroteliálního karcinomu (MIBC, muscle invasive bladder cancer) v perioperační indikaci i v léčbě metastatického stadia nemoci (2–6). Protilátky proti kontrolním bodům imunitního systému, anti-PD1 a anti-PD-L1 (anti-programme death 1 a anti-programme death ligand 1) maximalizují imunitní odpověď proti nádorovým buňkám tím, že inhibují tlumící mechanismy vlastního imunitního systému a spouštějí tak protinádorovu imunitní odpověď (7).

Terapie pokročilého onemocnění

Terapie pokročilého uroteliálního karcinomu prošla za poslední roky velkým vývojem. Základem perioperační terapie MIBC jsou chemoterapeutické režimy založené na platině (gemcitabin plus cisplatina nebo dose-dense MVAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina)) (8). Chemoterapie s platinovým derivátem se uplatňuje nejen u léčby karcinomu močového měchýře, ale i u uroteliálního karcinomu horních močových cest, a je významnou součástí terapie inoperabilního či metastatického onemocnění. Avšak management nemoci se výrazně změnil po zavedení ICIs a kombinované léčby ICI a konjugátu protilátky a léčiva enfortumab vedotinu (EV) do armamentaria léčiv. S příchodem nových léků se zlepšilo přežití nemoci a také možnost léčit pacienty, kteří nejsou vhodní pro léčbu platinou. Nejčastěji jsou pacienti jako tzv. cisplatina-ineligible definováni podle kritérií zavedených M. Galskym (Tab. 1) (9–11).

Imunoterapie byla zkoušena v mnoha studiích, avšak žádný lék v monoterapii neprokázal natolik výrazný efekt, aby změnil postavení platiny v 1. linii léčby. Až zavedení kombinované léčby vedlo ke změně v doporučených postupech.

Jedinou k datu vydání tohoto článku plně hrazenou léčbou kombinující imunoterapii v 1. linii léčby je použití chemoterapie s následnou udržovací léčbou avelumabem po dosažení kontroly onemocnění. Ve studii JAVELIN Bladder 100 bylo zařazeno 700 pacientů, kteří neměli progresi na 1. linii léčby, tedy dosáh-

li stabilizace onemocnění nebo parciální či kompletní odpovědi na chemoterapii (4–6 cyklů chemoterapie gemcitabin plus cisplatina či gemcitabin plus karboplatina). Pacienti byli rozděleni k udržovací terapii avelumabem či nejlepší podpůrné terapii (BSC, Best Supportive Care). Ve skupině s maintenance avelumabem dosáhli mOS 21,4 měsíců vs. 14,3 měsíců na BSC (HR 0,69; 95% CI 0,56 až 0,86; $p = 0,001$). Udržovací léčba avelumabem tak signifikantně prodloužila celkové přežití pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří zaznamenali odpověď na léčbu chemoterapií obsahující platinový derivát (5). Další sledování prokázalo déletrvající benefit avelumabu, kdy mOS byl 29,7 měsíců od zahájení chemoterapie 1. linie. Delší přežití bylo zaznamenáno ve všech sledovaných podskupinách (u pacientů se 4 až 6 cykly chemoterapie, pacientů s kompletní i parciální odpovědí, pacientů se stabilizací onemocnění) (12).

V srpnu 2024 byl EMA (European Medicine Agency) schválen režim EV a pembrolizumab k terapii 1. linie neresekovatelného nebo metastatického uroteliálního karcinomu, a to na základě výsledků studie EV-302. Jednalo se o randomizovanou multicentrickou studii 3. fáze, jejímž primárním cílem bylo PFS (progression free survival) a OS (overall survival) (13). Ve studii bylo zařazeno 886 pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uroteliálním karcinomem bez předchozí terapie pro metastatické onemocnění, kteří byli randomizováni do ramene s třítydenním režimem EV (v dávce 1,25 mg/kg podávaným D1 a D8) plus pembrolizumab (v dávce 200 mg D1), nebo do kontrolního ramene s chemoterapií gemcitabin plus cisplatina či karboplatina. Medián PFS byl delší v rameni EV + pembrolizumab než v rameni s chemoterapií (12,5 měsíců vs. 6,3 měsíců, HR 0,47; 95% CI, 0,38 až 0,58;

$p < 0,001$) (12). Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly reportovány v rameni EV + pembrolizumab s četností 55,9%, v rameni s chemoterapií s četností 69,5%.

Studie EV-302 se tak stala zlomovou studií prodlužující medián doby do progresu i celkové přežívání u nemocných s pokročilým uroteliálním karcinomem s tolerovatelným bezpečnostním profilem u zkušené kombinace léků. Nejčastějšími nežádoucími účinky specifickými pro EV stupně 3 a vyšším byly kožní reakce, periferní neuropatie a hyperglykemie (13, 14). Vzhledem k unikátní toxicitě byla později autory EV-302 definována tzv. EV-ineligible criteria (EVITA), která pomáhají identifikovat pacienty, kteří nebudou vhodnými kandidáty k podání EV (Tab. 2) (15).

Druhou možností využití imunoterapie v první linii léčby pokročilého uroteliálního karcinomu je podání chemoterapie v kombinaci s nivolumabem (anti-PD1 protilátka). Tato kombinace byla EMA schválena v dubnu 2024 na základě studie CheckMate-901, která zahrnovala pacienty s neresekabilním či metastatickým uroteliálním karcinomem bez předchozí léčby pokročilého onemocnění (16). Celkem 608 pacientů bylo randomizováno do ramene gemcitabin a cisplatina plus nivolumab (v dávce 360 mg à 3 týdny, maximálně 6 cyklů následovaných nivolumabem v dávce 480 mg à 4 týdny) nebo do ramene gemcitabin a cisplatina. Studie dosáhla svého primárního cíle, medián celkového přežití (mOS, median overall survival) ve 33,6měsíčním follow-up v rameni s imunoterapií byl 21,7 měsíců (95% CI, 18,6 až 26,4), v kontrolním rameni s chemoterapií byl 18,9 měsíců (95% CI, 14,7 až 22,4). Medián doby do progresu onemocnění byl 7,9 měsíců vs. 7,6 měsíců (HR 0,72; 95% CI, 0,59 až 0,88; $p = 0,001$). Není překvapující, že výskyt nežádoucích

Tab. 1. M. Galsky kritéria pro nezpůsobilost podání cisplatiny, tzv. unfit pacienti

■ ECOG performance status ≥ 2	■ Senzorická či motorická neuropatie grade 2 a vyšší
■ Sluchové postižení grade 2 a vyšší dle CTCAE	■ Glomerulární filtrace < 60 ml/min

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Tab. 2. EVITA kritéria. Při identifikaci alespoň 2 kritérií je pacient nevhodný pro léčbu EV

■ Hemoglobin HbA1c $\geq 8\%$ nebo	■ Senzorická či motorická neuropatie \geq Grade 2
■ Glukóza > 150 mg/dl*	■ ECOG performance status ≥ 2
■ Poškození rohovky či sítnice	■ Srdeční selhání \geq NYHA III
■ Glomerulární filtrace < 45 ml/min	

*Ve dvou opakovaných odběrech s odstupem alespoň 1 týden, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, NYHA – New York Heart Association

účinků stupně 3 a vyšších byl častější v rameni s chemoterapií a nivolumabem než u chemoterapie samotné (16).

Bohužel zatím ani jedna z těchto léčebných kombinací inoperabilního nebo metastatického uroteliálního karcinomu nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, a proto není v České republice standardem léčby. Pro první linii léčby stále zůstává preferovaným režimem chemoterapie na bázi platinového derivátu.

Pro druhou linii léčby jsou po progresi na chemoterapii s platinou v Evropě schváleny tři léky, a to pembrolizumab (6), nivolumab (17) a atezolizumab (18). Po slibných výsledcích studie fáze II IMvigor210, kde byli pacienti po progresi na platinové chemoterapii léčeni atezolizumabem (19), přišlo selhání studie fáze III IMvigor211, kde atezolizumab neprokázal statisticky významné zlepšení přežití oproti druholiniové chemoterapii (18).

Pembrolizumab jako jediný dokázal signifikantně prodloužit přežití pacientů. Ve studii KEYNOTE-045 bylo zařazeno 542 pacientů do ramene s pembrolizumabem, nebo do ramene s chemoterapií podle volby zkoušejícího (vinflunin, docetaxel, paclitaxel). V rameni s pembrolizumabem bylo dosaženo mOS 10,3 měsíců oproti mOS 7,4 měsíců v rameni s chemoterapií (HR 0,73; 95% CI: 0,59 to 0,91; p = 0,002). Navíc léčba pembrolizumabem byla zatížena nižším počtem nežádoucích účinků stupně 3–5, a tím i méně častým ukončením léčby pro toxicitu (6). Pembrolizumab v monoterapii je v České republice hrazen u pacientů po vyčerpání efektu léčby s platinou za splnění pravidel úhrady.

Diagnóza pokročilého uroteliálního karcinomu je zatím stále oblastí s velkým potenciálem pro nalezení efektivnější léčby,

kteřá by zároveň byla tolerabilní pro větší počet pacientů. Mnoho pacientů s karcinomem močového měchýře a močových cest je již v době diagnózy metastatického onemocnění v hraniční kondici k léčbě, mívají četné komorbidity a indikace k takto náročné terapii může být obtížně stanovitelná. Slibnou budoucnost by mohly nabídnout kombinace dalších léků zahrnujících konjugované protilátky s imunoterapií, které jsou aktuálně zkoušeny v mnoha klinických studiích (20). Paralelně je zaznamenán pokrok v oblasti agnostické terapie pacientů se specifickými targetabilními znaky, jako jsou HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) amplifikované či NTRK mutované uroteliální karcinomy (21–23).

Studie 2. fáze TOPHY-U-01 ve své kohortě 3 zařadila pacienty s progresí na chemoterapii obsahující platinu. Terapie v kombinaci sacituzumab govitecan plus pembrolizumab dosáhla celkové léčebné odpovědi u 41 % pacientů a medián PFS byl 5,3 měsíců (24).

Další studií 2. fáze je JAVELIN Bladder Medley, která hodnotí bezpečnost a účinnost maintenance avelumabu v kombinaci s dalšími léky u pacientů, kteří zaznamenali odpověď na terapii platinovým derivátem v 1. linii léčby (25).

Imunoterapii v léčbě inoperabilního či metastatického uroteliálního karcinomu je v České republice dle platných úhradových podmínek možné použít ve formě udržovací terapie avelumabem u pacientů, kteří dosáhli odpovědi na první linii léčby s chemoterapií na bázi platiny, a také u pacientů, u kterých došlo na této léčbě k progresi onemocnění, je možné použití pembrolizumabu v další linii léčby. Ostatní možnosti využití imunoterapie, ať už v monoterapii, či v kombinovaných režimech, nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Léčba metastatického onemocnění prochází významným vývojem a v mnoha studiích se zkoumají kombinace ICI s tradičními i novými léky. Cílem těchto studií je zlepšit výsledky pacientů a také rozšířit spektrum účinných léčebných postupů, které by bylo možné aplikovat na větší kohortu pacientů, u kterých není možné použít dosavadní standardní terapii.

Tyto poznatky jsou však předmětem studií a nemají uplatnění v běžné klinické praxi v České republice. Zařazení pacienta do klinického hodnocení je tak skvělou šancí pro zlepšení terapeutických výsledků. Zdali výsledky výše zmíněných studií budou natolik přesvědčivé, aby změnila doporučené postupy, ukáže až jejich finální podoba a případné potvrzení ve studiích vyšší fáze.

Závěr

Terapie uroteliálního karcinomu prochází významným vývojem a v mnoha studiích jsou zkoumány kombinované režimy ICI s novými (konjugované protilátky, PARP inhibitory, agonisté cytokinových receptorů atd.) i tradičními léky. Primárním cílem rozšíření spektra léčiv je prodloužit přežívání pokročilého onemocnění a najít kombinace léků ponechávající pacientům dobrou kvalitu života bez nadměrného zatížení nežádoucími účinky a v neposlední řadě zlepšit možnosti terapie, které povedou k personalizovanému léčebnému přístupu. Tak jako u jiných diagnóz narážíme i zde na nedostatek prediktivních ukazatelů. Výběr pacienta ke vhodné terapii tak zatím není zcela ideální a potřeba markerů předpovídajících efekt léčby zůstává nenaplněna. Přesto se významně posouváme kupředu i u takto agresivního onemocnění a nové léčebné kombinace slibují zlepšení prognózy i kvality života pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem.

LITERATURA

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180-183.
- Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):919-930.
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(22):2102-2114.

- Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):525-537.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(13):1218-1230.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade in-

- duces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-571.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol.* 1985;133(3):403-407.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, 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(11):1483-1492.

10. 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.
11. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer „unfit“ for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-2438.
12. Grivas P, Grande E, Davis ID, et al. Avelumab first-line maintenance treatment for advanced urothelial carcinoma: review of evidence to guide clinical practice. *ESMO Open*. 2023;8(6):102050.
13. Powles TB, Perez Valderrama B, Gupta S, et al. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Annals of Oncology*. 2023;34:S1340.
14. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):875-888.
15. Grande E, Birtle AJ, Kamat AM. Re: Thomas Powles, Be-goña Pérez-Valderrama, Shilpa Gupta, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:875-888. *Eur Urol*. 2024;86(6):e152-e153.
16. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-1789.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Alhalabi O, Campbell M, Shah A, et al. Emerging treatments in advanced urothelial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(3):232-239.
21. Kawashima A, Ishizuya Y, Yamamoto Y, et al. Recent developments and future directions of first-line systemic therapy combined with immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a historical perspective on treatment evolution. *Int J Clin Oncol*. 2024;29(8):1096-1104.
22. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev*. 2023;115:102530.
23. Albarrán V, Rosero DI, Chamorro J, et al. Her-2 Targeted Therapy in Advanced Urothelial Cancer: From Monoclonal Antibodies to Antibody-Drug Conjugates. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20).
24. Grivas P, Pouessel D, Park CH, et al. Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Patients With Metastatic Urothelial Cancer That Progressed After Platinum-Based Chemotherapy: TROPY-U-01 Cohort 3. *J Clin Oncol*. 2024;42(12):1415-1425.
25. Hoffman-Censits J, Grivas P, Powles T, et al. The JAVELIN Bladder Medley trial: avelumab-based combinations as first-line maintenance in advanced urothelial carcinoma. *Future Oncol*. 2024;20(4):179-190.