

Výborná léčebná odpověď na pembrolizumab u 51letého nemocného s metastatickým uroteliálním karcinomem

Excellent therapeutic response to pembrolizumab in a 51-year-old patient with metastatic urothelial carcinoma

Hlavní stanovisko práce: Sdělení poskytuje komplexní přehled o možnostech terapie generalizovaného uroteliálního karcinomu. Průběh léčby demonstruje modelová kazuistika. Rekomendace a efekt léčby jsou podpořeny aktuálními výsledky klinických studií a v souladu s nejnovějšími doporučeními Evropské urologické asociace.

Major statement: This article provides a comprehensive overview of the therapeutic options for generalized urothelial carcinoma. The course of treatment is demonstrated by a model case report. Recommendations and treatment effect are supported by recent clinical trial results and in accordance with the latest recommendations of the European Urological Association.

Souhrn: Autoři prezentují případ pacienta s metastatickým uroteliálním karcinomem, diskutují výborný efekt imunoterapie pembrolizumabem v souvislosti s výsledky komplexního genomického profilování nádorové tkáně.

Klíčová slova: imunoterapie, pembrolizumab, sekvenování nové generace, uroteliální karcinom

Summary: The authors present a case report of a patient suffered from metastatic urothelial carcinoma and discuss the role and efficacy of pembrolizumab in the context of comprehensive genomic profiling of tumor tissue.

Key words: immunotherapy, pembrolizumab, next-generation sequencing, urothelial carcinoma

Barbora Bošanská¹
Gabriel Varga^{1,2}
Michal Eid²⁻⁴
Dávid Said^{2,5}
Michal Fedorko^{1,2}

¹ Urologická klinika FN Brno

² LF MU, Brno

³ Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

⁴ Centrum precizní medicíny, FN Brno

⁵ Ústav patologie, FN Brno



MUDr. Barbora Bošanská

Urologická klinika FN Brno

Jihlavská 340/20

625 00 Brno

Bosanska.Barbora@fnbrno.cz

Doručeno: 16. 1. 2025

Přijato: 24. 2. 2025

Úvod

Uroteliální karcinom (UC – urothelial carcinoma) tvoří asi 90 % malignit močového měchýře, méně často postihuje horní močové cesty či uretru. Jedná se o celosvětově sedmou nejčastější malignitu u mužů a desátou nejčastější napříč pohlavími. UC postihuje častěji muže než ženy (3 : 1) a s věkem jeho incidence stoupá. Je typickým nádorem ve starším věku (medián 66 let) [1].

Tuto nozologickou jednotku můžeme rozdělit na dvě hlavní kategorie, a to svalovinu infiltrující (MIBC – muscle-invasive bladder cancer) a svalovinu neinfiltrující UC (NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer). Většina případů vyznačujících se příznivou prognózou je diagnostikována ve stadiu pTa a pT1. Naopak v případě MIBC je vysoké riziko diseminace, kdy přibližně

10–15 % postižených má v čase stanovení diagnózy metastázy. Během léčby a sledování NMIBC progreduje do invazivního stadia přibližně 20 % pacientů. Medián celkového přežití generalizovaného UC je 15 měsíců s 18% 5letým přežíváním [2].

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je nesporně kouření tabáku, které zvyšuje riziko výskytu onemocnění 2–4×, a to v závislosti na intenzitě. Další faktory prostředí jsou expozice určitým chemikáliím (aromatické aminy, arzen) či ionizujícímu záření (vč. předchozí radioterapie karcinomu prostaty nebo gynekologických malignit). V endemických zemích je významná schistosomiáza. Klinicky se UC projevuje nejčastěji nebolestivou hematurií (80 % postižených). V diagnostice používáme endoskopickou histologickou verifikaci a rozsah onemocnění

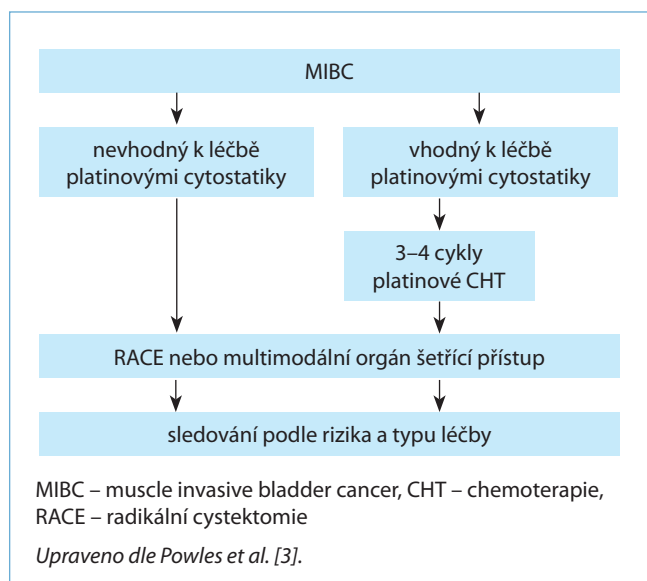


Schéma 1. Management pacientů s histologicky potvrzeným karcinomem močového měchýře, pro stadium MIBC.
Scheme 1. Management of patients with histologically confirmed MIBC.

stanovíme z výsledků zobrazovacích vyšetření [1]. Pro lokálně pokročilé onemocnění je standardem terapie radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií. U pacientů v dobrém klinickém stavu se zachovalými renálními funkcemi a bez uzlinového postižení indikujeme dle doporučení Evropské urologické společnosti podání systémové neoadjuvantní terapie s cisplatinou, neboť tento postup zlepšuje terapeutické výsledky (schéma

1 a 2). Dle dostupných dat se celkové 5leté přežívání prodlužuje cca o 8 % a přežívání bez recidivy choroby o 9 %. Zároveň se snižuje riziko mortality až o 16 %. Zvolený typ derivace moči nemá dopad na onkologický výsledek [2]. Pro pacienty, kteří nemohou či nechťejí podstoupit radikální operaci, přichází v úvahu multimodální přístup kombinující maximální endoskopickou resekci tumoru, radioterapii a chemoterapii s cílem zachování orgánu [1,3]. Chemoterapie na bázi platiny patří ke zlatému standardu léčby metastatického UC. V posledních letech se do popředí dostává imunoterapie, a to jak v monoterapii, tak i v kombinaci s chemoterapií.

Inovativním přístupem v léčbě je precizní onkologie, která využívá principy molekulárně genetického vyšetření buněk nádorové tkáně. Používá sekvenování nové generace (NGS – next generation sequencing) k odhalení genetických aberací, které je možno cíleně terapeuticky ovlivnit [4]. To umožňuje „ušít pacientovi léčbu na míru“. UC patří mezi nádory s vysokou mutační náloží (TMB-H – tumor mutational burden-high) [5]. Podle dostupných dat má 30 % pacientů alteraci receptoru pro fibroblastový růstový faktor 3 (FGFR3). Jedná se tedy o nejčastěji se vyskytující somatickou patogenní variantu u UC. Méně často, cca do 5 %, se vyskytují nádory s vysokou mírou mikrosatelitové instability (MSI-H – microsatellite instability-high). Tyto biomarkery používáme k selekci pacientů, kteří by měli profitovat z cílené terapie, jako jsou tyrosinkinázové inhibitory či imunoterapie [6]. Výraznou novinkou v terapii metastatického UC je protilátka s navázaným cytostatikem enfortumab vedotin. Tato nová molekula v kombinaci s pembrolizumabem v 1. linii paliativní léčby prakticky

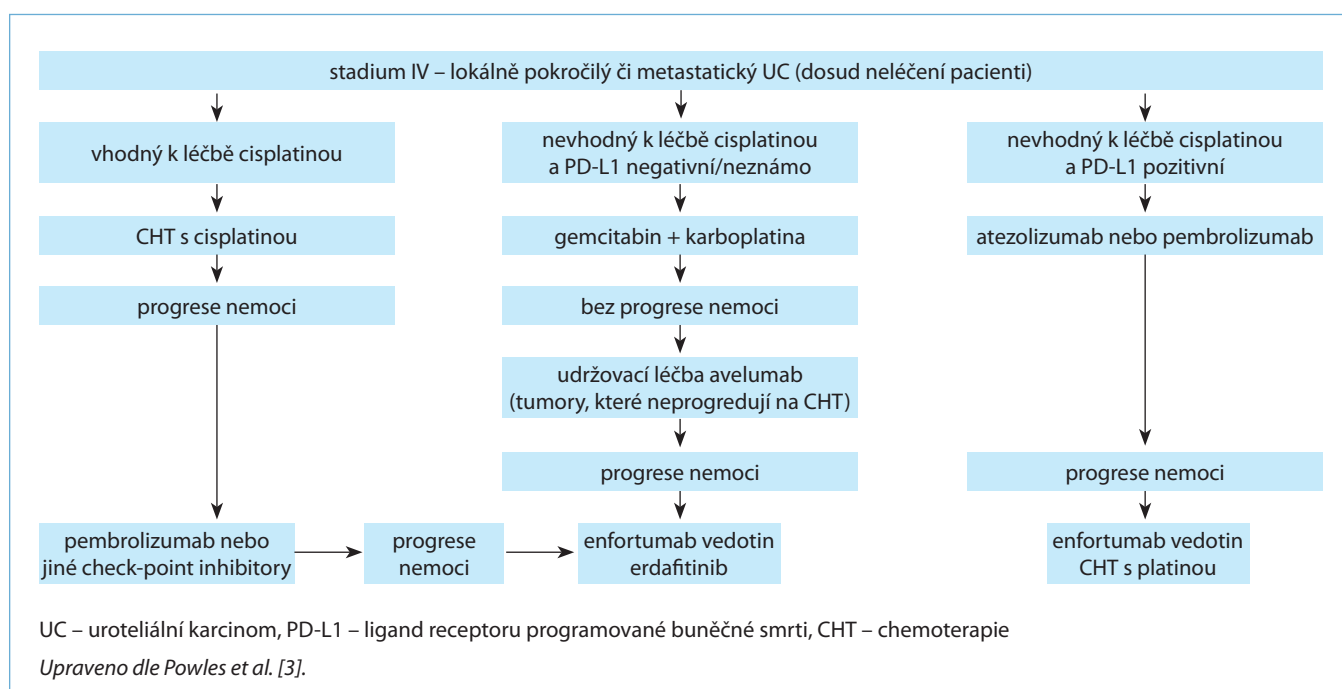


Schéma 2. Management léčby pacientů s metastatickým UC močového měchýře.
Scheme 2. Therapeutic management of patients with metastatic bladder cancer.

zvýšila celkové přežívání na dvojnásobek oproti standardní léčbě [7,8].

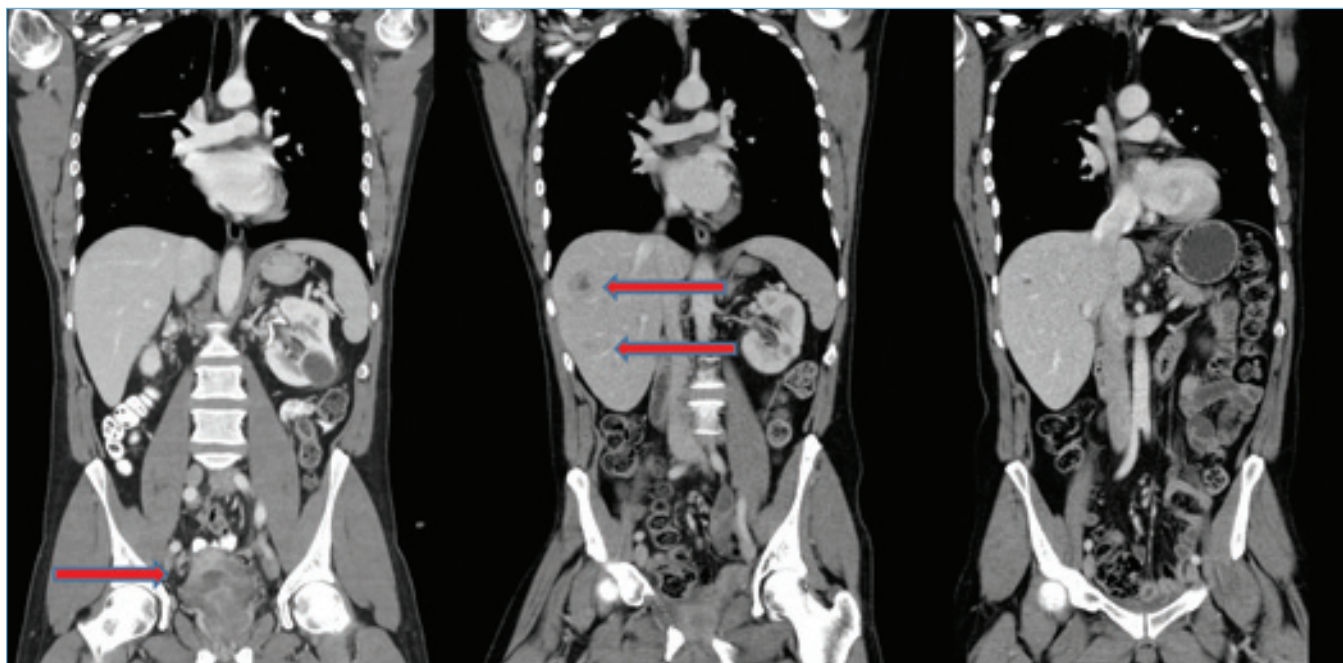
Naše kazuistika ilustruje použití pembrolizumabu u pacienta s metastatickým UC, u kterého onemocnění progredovalo po selhání 1. linie paliativní léčby s gemcitabinem a karboplatinou.

Kazuistika

Anurický pacient s bilaterální hydronefrózou byl na naše pracoviště přijatý pro akutní renální selhání. V předchorobí se s ničím neléčil a chronicky neužíval žádnou medikaci. Příčinou obstrukce urotraktu byl patologický infiltrát vycházející z oblasti báze prostaty, šířící se extraprostaticky, více vpravo. Při digitálním rektálním vyšetření byla hmatná suspektní tuhá expanze, přičemž hodnota prostatického specifického antigenu dosahovala 0,81 ng/ml. Drenáž moči byla zajištěna zavedením nefrostomií bilaterálně. Biopsie prostaty a přilehlého infiltrátu verifikovala invazivní UC. Po kompletaci stagingových vyšetření bylo klinické stadium nemoci vstupně T4a N0 M0. Pro renální insuficienci nebyla indikována neoadjuvantní terapie s cisplatinou, CKD-EPI cca 1,02–1,20 ml/s/1,73 m².

Začátkem srpna roku 2022, přibližně 6 týdnů po stanovení diagnózy, pacient podstoupil radikální cystektomii s přední pánevní exenterací a nefrektomií vpravo (pro afunkci), s vyšitím ureteroileostomie vlevo. Definitivní histologie potvrdila UC konvenčního typu pT4pN2 (7/33), dále bylo peroperačně

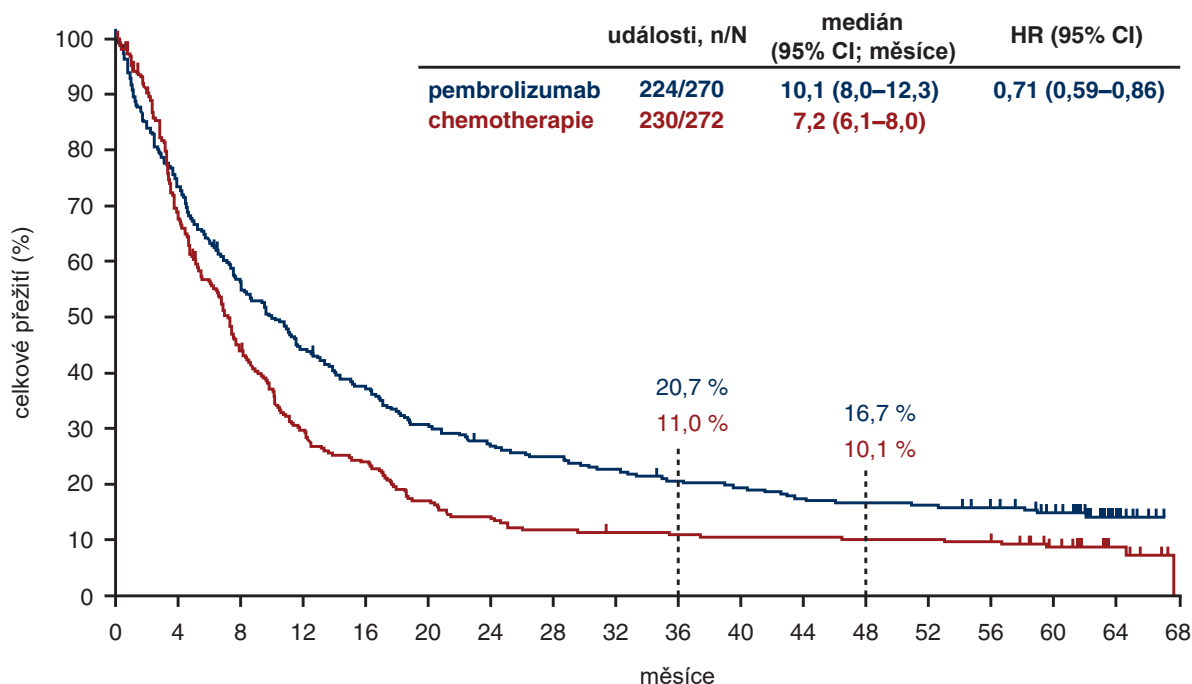
náhodně nalezeno ložisko na peritoneu (M1). Tumor byl klasifikován jako high-grade (G3) s pozitivním resekcí okrajem v uretře (R1). Vzhledem k metastatické diseminaci byla indikována paliativní systémová léčba. Pro pooperačně přetrvávající renální insuficienci při solitární ledvině byla zahájena 1. linie terapie s karboplatinou a gemcitabinem. Po čtyřech cyklech léčby byla zjištěna progresse onemocnění, a to v detekci nových metastáz v játrech a plicích. Pacient byl indikován k NGS testování z nádorové tkáně, které detekovalo přítomnost fúze FGFR3-IGF2 a dále klasifikovalo tumor jako MSI-H (45 %) a TMB-H (39 mutací/megabázi). Rovněž bylo provedeno vyšetření exprese PD-L1 s negativním výsledkem. Molekulárně onkologická indikační komise ve FN Brno indikovala pacienta k terapii pembrolizumabem do 2. linie vzhledem k očekávanému vysokému benefitu imunoterapie na základě přítomných biomarkerů. Terapii pembrolizumabem v dávce 200 mg každé 3 týdny pacient zahájil v listopadu 2022. Již po 3 měsících terapie došlo ke kompletnímu vymizení plicních metastáz a výraznému zmenšení jaterních metastáz. V dalším průběhu došlo k vymizení zbývajících patologických ložisek, poslední restagingové přeshetření absolvoval v září roku 2024, které potvrdilo nadále trvající celkovou remisi onemocnění. U pacienta nebyly zaznamenány žádné zásadní nežádoucí účinky. Terapie byla podávána celkem 2 roky v souladu s úhradovými kritérii. Pacient je nadále sledován a vrátil se do zaměstnání (obr. 1).



Zdroj: Archiv Kliniky radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno.

Obr. 1. A. primární tumor – lokálně pokročilý, bez diseminace; B. jaterní metastázy – selhání platinového režimu, rozhodnutí o zahájení pembrolizumabu; C. poslední restagingové CT – kompletní regrese metastáz po pembrolizumabu.

Fig. 1. A. primary tumor (locally advanced, non-metastatic); B. liver metastases – platinum-based chemotherapy failure; C. the latest restaging CT scan – complete regression of metastases after pembrolizumab therapy.



n/N – počet pacientů léčených pembrolizumabem nebo chemoterapií / celkový počet pacientů ve studii, HR – poměr rizik (hazard ratio), CI – interval spolehlivosti (confidence interval)

Upraveno dle Balar et al. [9]. Použito v souladu s licencí Creative Commons.

Graf 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii KEYNOTE-045.

Graph 1. Kaplan-Meier curve of overall survival in the KEYNOTE-045 clinical trial.

Diskuze

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která patří do skupiny tzv. checkpoint inhibitorů (ICI – immune checkpoint inhibitor) a váže se na receptor programované buněčné smrti (PD-1). Standardně je indikován po selhání 1. linie terapie u pacientů s pokročilým nebo metastatickým UC.

Účinnost a bezpečnost u pacientů s UC, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu, byly ověřeny ve studii KEYNOTE-045. Jedná se multicentrickou, otevřenou, randomizovanou a kontrolovanou studii, která porovnává účinnost pembrolizumabu s účinností chemoterapie. Podmínkou pro zařazení do studie bylo, že pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem museli dostat v 1. linii terapie režim obsahující platinu. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny léčené buď pembrolizumabem (n = 270), nebo chemoterapií (n = 272), a to s použitím vinfluninu, paklitaxelu nebo docetaxelu. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří dříve dostali více než dvě linie chemoterapie pro generalizované onemocnění, dále pacienti trpící autoimunitním onemocněním nebo užívající imunosupresiva. Výchozí charakteristiky zúčastněných pacientů (n = 542) byly následující: průměrný věk 66 let, 74 % mužské pohlaví, 4 % stadium cho-

roby M0 a 96 % M1. V 86 % případů se jednalo o nádor v dolním urotraktu a ve zbylých procentech šlo o postižení horních močových cest. Tato studie prokázala statisticky významné zlepšení celkového přežití a celkové míry odpovědi na léčbu ve prospěch pembrolizumabu. Ohledně doby přežití bez progresu nebyl významný rozdíl mezi zvoleným léčebným režimem (graf 1) [9,10].

Podle nejnovějších doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii je v 1. linii léčby metastatického UC preferována kombinace pembrolizumabu a enfortumabu vedotinu (EV-P), která významně prodlužuje celkové přežití. Pro případy, kdy nemůžeme uplatnit aplikaci EV-P, je alternativou kombinace nivolumabu s cisplatinou a gemcitabinem nebo aplikace platinové chemoterapie s udržovací léčbou avelumabem. Při progresi na imunoterapii a prokázané specifické genetické alteraci můžeme využít i další cílenou léčbu, a to inhibitor FGFR3, erdafitinib. V 2. linii, po selhání chemoterapie či ICI, se taktéž může uplatnit aplikace enfortumabu vedotinu v monoterapii [2].

Léčba onemocnění by měla být sekvenční a kombinovaná. Personalizovaný terapeutický přístup vychází z genetického profilu nádoru, individuálních charakteristik pacienta, dosa- vadní léčebné odpovědi či molekulárních markerů.

Závěr

V České republice je pembrolizumab hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího UC u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu, a to do progresse onemocnění či do netolerovatelné toxicity, max. však po dobu 2 let. Tato úhrada však není vázaná na přítomnost imunoprediktorů MSI či TMB, a proto ji lze podávat i bez nutnosti testování metodou NGS.

Naše kazuistika zdůrazňuje uplatnění této metody v selekci pacientů, kteří z této terapie budou profitovat nejlépe.

Střet zájmů: Autoři prohlašují, že nemají žádný konflikt zájmů (nezávislý článek).

Podpora: Autoři prohlašují, že zpracování tohoto článku bylo podpořeno grantem na specifický výzkum „Nové přístupy ve výzkumu, diagnostice a terapii hematologických malignit XII“ (MUNI/A/1685/2024). Za podporu děkují. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Literatura

1. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. In: EAU Guidelines. Presented at the EAU Annual Congress Paris 2024, Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office 2024; 7–62.
2. Linares Espinós E, Santiago I et al. Urology: the last review 2024. Edition 2024. Berlin, Germany: Knowuro 2024; 176–187.
3. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis and treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(3): 244–258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012.
4. Yu SH, Kim SS, Kim S et al. FGFR3 mutations in urothelial carcinoma: a single-center study using next-generation sequencing. J Clin Med 2024; 13(5): 1305. doi: 10.3390/jcm13051305.
5. Voutsadakis IA. Urothelial bladder carcinomas with high tumor mutation burden have a better prognosis and targetable molecular defects beyond immunotherapies. Curr Oncol 2022; 29(3): 1390–1407. doi: 10.3390/curroncol29030117.
6. Palmeri M, Mehnert J, Silk AW et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers, ESMO Open 2022; 7(1): 100336. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100336.
7. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 2024; 390(10): 875–888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117.
8. 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. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102530.
9. Balar AV, Castellano DE, Grivas P et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of followup. Ann Oncol 2023; 34(3): 289–299. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.012.
10. Bellmunt J et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. New Engl J Med 2017; 376: 1015–1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.