

Aktuální pohled na roli imunoterapie v onkourologii

Current overview of the role of immunotherapy in onco-urology

Jiřina Bartůňková, Zuzana Střížová, Daniel Smrž

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Došlo: 6. 3. 2022

Přijato: 16. 5. 2022

Korespondující autor:

prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.
Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: jirina.bartunkova@lfmotol.cuni.cz

Střet zájmů: Žádný.

Grantová podpora: AZV č. NU22-03-00300.

SOUHRN

Bartůňková J, Střížová Z, Smrž D. Aktuální pohled na roli imunoterapie v onkourologii.

Imunoterapie se stala nedílnou součástí komplexní léčby nádorů. V oblasti onkourologie podobně jako u jiných nádorů se imunoterapie posouvá do prvních linií léčby na základě dobíhajících klinických studií. Hlavními hráči v oblasti imunoterapie jsou tzv. inhibitory kontrolních bodů, checkpoint inhibitory, tedy monoklonální protilátky cílící nikoliv na nádorovou buňku, ale na okolní T lymfocyty. Tyto protilátky zablokuje jejich regulační, tlumivé receptory, čímž převáží cytotoxická aktivita T lymfocytů. Nespecifita tohoto postupu vůči nádoru má však za důsledek řadu nežádoucích účinků z oblasti autoimunity, nicméně poznání a včasná diagnostika a léčba těchto případných komplikací dokáže zmírnit ev. zcela eliminovat tyto nežádoucí

projevy ve prospěch žádoucích protinádorových účinků. Některé urologické nádory avšak tomuto postupu odolávají, např. karcinom prostaty, u něž se stále hledá účinná imunoterapie. U většiny nádorů se pak zkouší různé kombinace postupů, které mají za úkol najít nejlepší kombinace/sekvence léčebných postupů s co možná největší účinností a nejmenšími vedlejšími účinky, tak aby byla zachována kvalita života pacienta i v pokročilých stadiích nádorových chorob.

KLÍČOVÁ SLOVA

Imunoterapie, inhibitory kontrolních bodů, karcinom prostaty, karcinom ledvin, uroteliální karcinom.

SUMMARY

Bartůňková J, Střížová Z, Smrž D. Current overview of the role of immunotherapy in onco-urology.

Immunotherapy was shown to be a crucial therapeutic modality in the treatment of cancer. The efficacy of immunotherapy in late stage clinical trials has allowed immunotherapy to become a standard of care for first-line therapy in onco-urology. The major therapeutic impact is currently attributed to the effects of immune checkpoint inhibitors (ICIs). ICIs are monoclonal antibodies that target the inhibitory receptors of T cells, thus allowing a significant potentiation of anti-cancer T cell cytotoxicity. Since the approach is rather non-specific, several adverse events (AEs) were reported. These AEs are mostly

of autoimmune nature but can be treated and clinically managed. Despite immunotherapy being largely efficient in certain cancer types, other malignancies, such as prostate cancer, still exhibit only limited treatment responses. For that reason, other immunotherapeutic approaches are currently being investigated in prostate cancer. Furthermore, combinatorial approaches bring a great deal of promise. Currently, the major goal is to understand immunotherapeutic combinations that have the highest potential to effectively treat cancer and have the lowest frequency of AEs. Moreover, the quality of life in patients with late-stage cancer is of highest priority and must be ensured in patients treated with combination of different therapeutic modalities

KEY WORDS

Immunotherapy, checkpoint inhibitors, prostate carcinoma, kidney cancer, urothelial cancer.

.....

ÚVOD

Onkologické armamentárium zaznamenalo v posledních letech nebývalé rozšíření léčebného arzenálu, s nímž se snažíme bojovat s nádorovým onemocněním. Onkologický pacient se stává díky různým léčebným postupům, ať již klasickým (chirurgie, ozařování, chemoterapie, hormonální léčba), nebo novějším (biologická a cílená léčba), chronicky nemocným. Pacient se tak potýká – při zachování přijatelné kvality života – se svojí chorobou obdobně jako diabetik s cukrovkou nebo kardiak s ischemickou chorobou srdeční. Nároky se zvyšují hlavně na ošetřující lékaře, kteří musí sledovat novinky v oboru a s nejlepším vědomím ordinovat co možná nejvhodnější sekvenci léčebných postupů. V ideálním případě s cílem vyléčení, v běžné praxi obvykle pak alespoň dosažení kontroly nad nemocí.

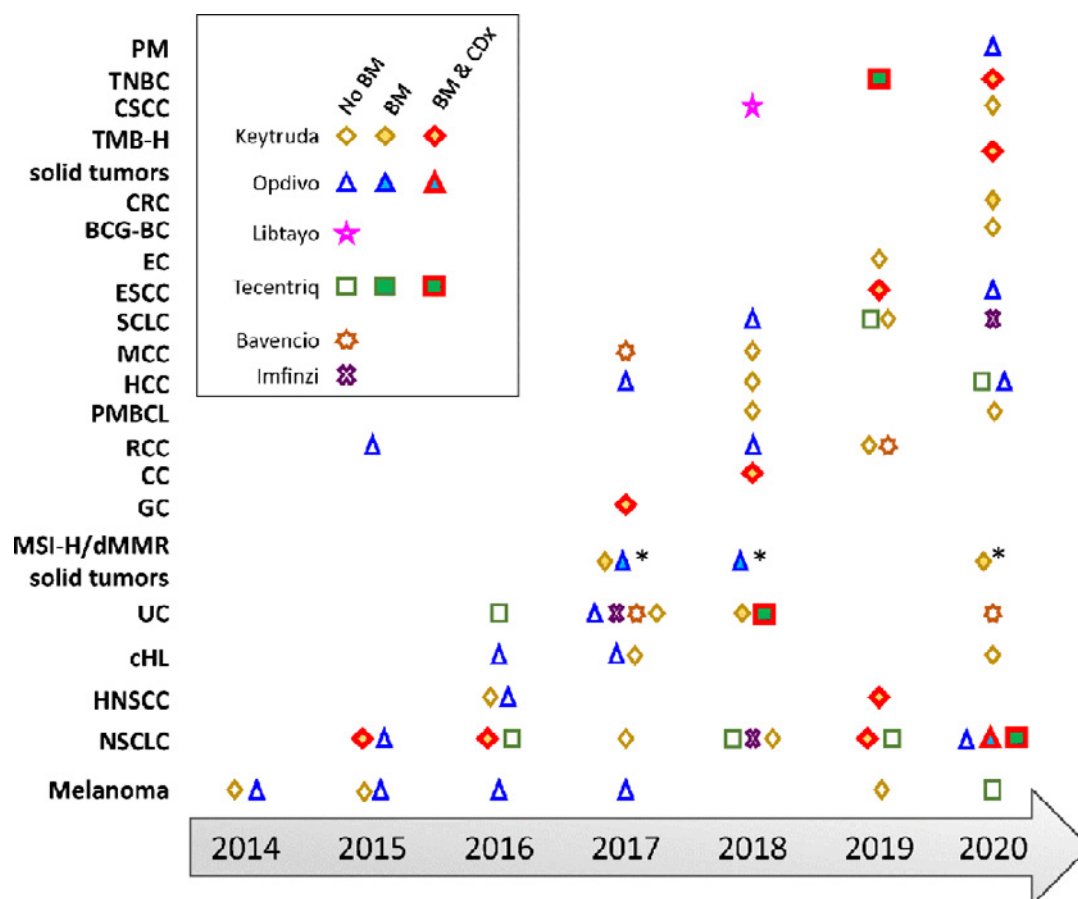
Imunoterapie má v oblasti uroonkologie dlouhou tradici. Metastatický hormonálně refrakterní karcinom prostaty byl vůbec první indikací schválené buněčné

aktivní imunoterapie (1). Revoluci v oblasti imunoterapie znamenalo pak zavedení do praxe tzv. inhibitorů kontrolních bodů (angl. checkpoint inhibitors), a to monoklonálních protilátek proti molekulám CTLA-4 a PD-1, jejichž použití se rozšiřuje na stále více indikací (2). Zprvu schválené pro léčbu melanomu, brzy se jejich indikační spektrum rozšířilo na celou řadu dalších indikací včetně onkourologie (tab. 1). Hlavním trendem imunoterapie v posledních letech je její posun do prvoliniové léčby u metastatických forem onemocnění, tedy do stadia, kdy pacientův imunitní systém není ještě zdecimován neselektivní chemoterapií. V některých indikacích se už imunoterapie (zejména pak ta na bázi inhibitorů kontrolních bodů) stává u některých nádorů plnohodnotnou alternativou chemoterapie s mnohem lepším bezpečnostním profilem, někdy vedoucí i k úplnému vyléčení. Dalším trendem, který se nyní testuje v desítkách klinických studií, je kombinace a sekvence jednotlivých léčebných postupů včetně kombinace různých imunoterapií. V klinických studiích se nyní zaměřuje pozornost nejen na klinický efekt, ale zejména také na analýzu biomarkerů, které by do budoucna mohly identifikovat ty pacienty, kteří z daného postupu nejvíc profitují. Predikce příznivé léčebné reakce je totiž důležitá nejen z hlediska efektivity léčby pro jednotlivé pacienty, ale také z hlediska možného zbytečného poškození případnými nežádoucími účinky. Neméně důležitou roli pak hraje farmakoeconomické hledisko.

Cílem tohoto přehledu je uvést základní přehled imunoterapeutických postupů, jejich principů a přehled novinek na poli imunoterapie, které se již dostaly z fáze klinického testování do praxe u karcinomu prostaty, uroteliálního karcinomu a karcinomu ledvin.

DRUHY IMUNOTERAPIE

Existuje celá řada postupů, jak stimulovat imunitní systém v boji proti nádorům. Obecně se tyto postupy dají rozdělit na (vůči nádoru) nespecifické a antigenně specifické. Místem zásahu léčebných látek jsou jak samotné nádorové buňky, tak imunitní buňky nebo další složky mikroprostředí nádoru. Jednotlivé přístupy ukazují obrázek 1.



Tab. 1. Nárůst indikačního spektra inhibitorů kontrolních bodů u onkologických diagnóz (převzato z Twomey JD, Zhang B. (2), uveřejněno v souladu s <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Tab. 1. Growing numbers of FDA approvals of PD-1/PD-L1 mAbs

List of abbreviations: PM, pleural mesothelioma; TNBC, triple-negative breast cancer; CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; TMB-H, tumor mutation burden high; CRC, colorectal cancer; BCG-BC, Bacillus Calmette-Guérin bladder cancer; EC, endometrial carcinoma; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; MCC, Merkel cell carcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma; PMBCL, primary mediastinal large B cell lymphoma; CC, cervical cancer; GC, gastric cancer; MSI-H, microsatellite instability high; dMMR, mismatch repair-deficient; UC, urothelial carcinoma; cHL, classical Hodgkin's lymphoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer.

Adapted from Twomey JD, Zhang B (2) in accordance with <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

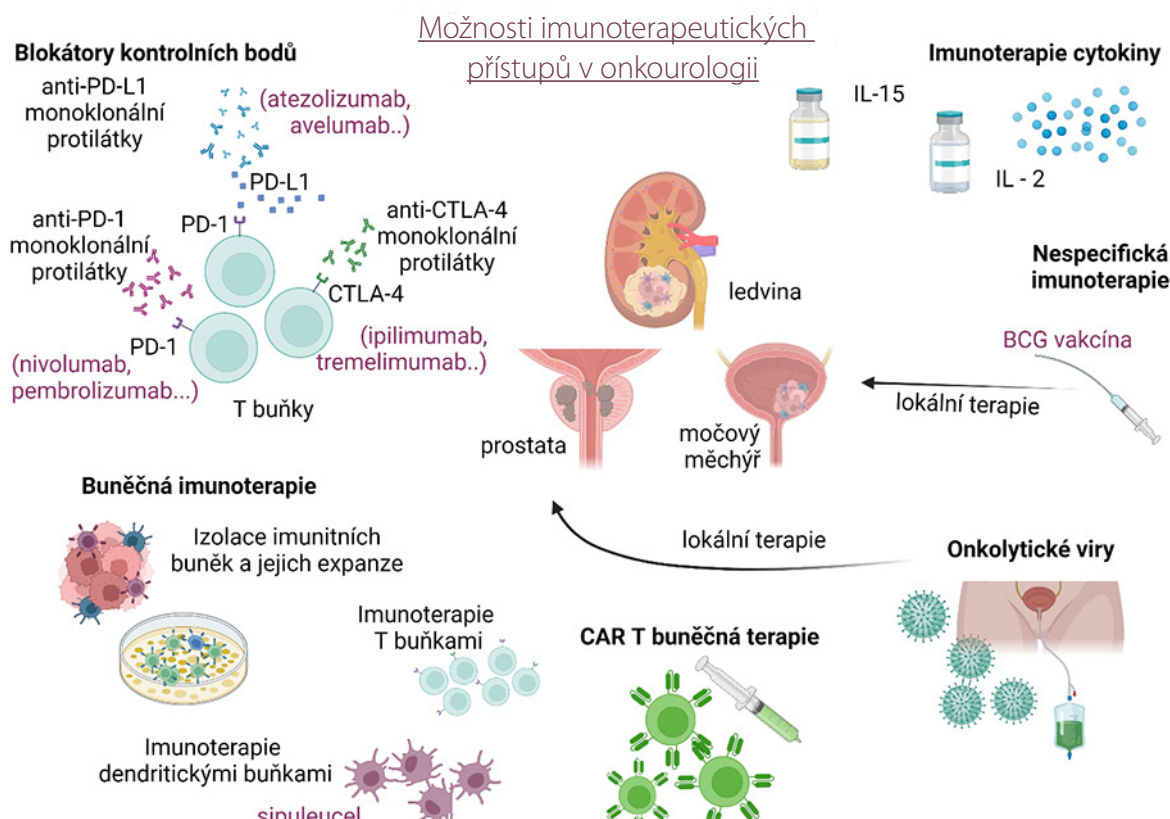
Antigenně nespecifická imunoterapie

Do této skupiny patří aplikace cytokinů nebo ne-specifická stimulace zánětu. V některých případech se preparáty aplikují systémově, jindy jde o výhradně lokální aplikaci (např. aplikace atenuované mykobakteriální vakcíny BCG u lokalizovaného karcinomu močového měchýře) (3).

Imunoterapie cytokiny

Jedním z prvních cytokinů schválených v indikaci protinádorové imunoterapie byl interleukin 2 (Ade-

sleukin®) u melanomu a renálního karcinomu. Interleukin 2 je hlavním růstovým faktorem T lymfocytů, které hrají zásadní roli v protinádorové imunitě. Zároveň ale indukuje tzv. regulační T lymfocyty, které jsou zodpovědné za inhibici spuštěné imunitní reakce. Vysokodávkovaný IL-2 zaznamenal relativní úspěch u karcinomu ledviny s léčebnou odpovědí kolem 20 %, nicméně samotná aplikace IL-2 má své limity vyplývající z fyziologie tohoto cytokinu. Je velmi náročné definovat potřebnou koncentraci, neboť při příliš nízké koncentraci IL-2 se převážně indukují



Obr. 1. Možnosti imunoterapie v onkologii

Seznam zkratk: PD-1 (Programmed death-1); PD-L1 (Programmed cell death ligand-1); CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); IL (interleukin); CAR (chimeric antigen receptor)

Obrázek vytvořen autory článku za využití softwaru BioRender, č. licence XO23N3EH16.

Fig. 1. Immunotherapeutic approaches in onco-urology

List of abbreviations: PD-1 (Programmed Death-1); PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1); CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4); IL (interleukin); CAR (chimeric antigen receptor). The image was created by the authors of the article using BioRender software, license number -XO23N3EH16.

supresivní T regulační buňky, které disponují vysoce afinním IL-2 receptorem. Následně tak dojde k útlumu imunity. Při vysoké koncentraci se naopak projevívá významná toxicita tohoto preparátu s obrazem „vascular leakage syndromu“, který může být život ohrožující komplikací (4). Další významnou limitací je též biologický poločas cytokinů, který je velmi krátký a dochází tedy rychle k jejich vyloučení z těla. Ve vývoji je celá řada analogů IL-2 nebo podobně působícího IL-15, které mají mít jak prodloužený poločas účinku, tak omezenou toxicitu (5).

Česká biotechnologická firma SOTIO t. č. vyvíjí modifikovaný IL-15 (pod označením SOT101 aplikovaný subkutánně), který letos vstupuje do fáze II jak v monoterapii (u karcinomu ledviny), tak v kombinaci s pembrolizumabem u několika

nádorových onemocnění včetně metastatického karcinomu prostaty v druhé linii léčby.

Preparát na bázi superagonisty IL-15 (Anktiva® firmy ImmunityBio) podávaný intravezikálně spolu s BCG vychází nadějně v klinické studii fáze III u pacientů s invazivním karcinodem močového měchýře, kteří předtím byli na léčbu BCG refrakterní (6).

Imunoterapie pomocí inhibitorů kontrolních bodů

Samostatnou skupinu představují tzv. inhibitory kontrolních bodů, checkpoint inhibitory. Jejichž objev znamenal revoluci v imunoterapii a její uznání jako další léčebnou modalitu v komplexní protinádorové terapii. Z hlediska nádorové tkáně jde stále o antigenně nespecifický mechanismus.

Checkpoint inhibitory jsou monoklonální protilátky, které nejsou v tomto případě zaměřeny na nádorové buňky, ale na inhibiční receptory T lymfocytů (nejčastěji CTLA-4 a PD-1). Inhibiční receptory se objevují na povrchu dlouhodobě aktivovaných T lymfocytů a vazba ligandu na tyto receptory spouští vnitrobuněčnou signální dráhu, která aktivované T lymfocyty tlumí. Podání monoklonálních protilátek proti těmto inhibičním receptorům zablokuje vazbu ligandu na tyto receptory, a tím zabrání útlumu aktivovaných T lymfocytů a převážení jejich cytotoxické aktivity (7). V klinické praxi jsou nejvíce užívané monoklonální protilátky proti CTLA 4 (ipilimumab, tremelimumab) a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) a/nebo protilátky proti ligandu PD-1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab). CTLA-4 je kompetitivní inhibitor molekuly CD28, která je exprimována na T lymfocytech. Jeho vazba na molekuly CD80/86 exprimované na dendritických buňkách brání CD28:CD80/86 zprostředkované kostimulaci, jenž je nezbytná pro účinnou aktivaci naivních T lymfocytů. PD-1 naproti tomu přímo blokuje aktivační signální dráhu T buněčného receptoru (TCR) lymfocytů. Kombinace monoklonálních protilátek proti CTLA-4 a PD-1 je tedy vhodná vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku. Aplikaci checkpoint inhibitorů předchází v mnoha případech aktivní screening hodnotící expresi checkpoint molekul v nádorovém mikroprostředí. Kvantitativní skórovací systémy (jako např. combined positive score (CPS) a tumor proportion score (TPS)) umožňují identifikovat takové jedince, kteří mají vysokou pravděpodobnost odpovědi na imunoterapii anti-PD1 preparáty.

S možností tlumit inhibiční tendence cytotoxických T lymfocytů došlo k projevům pro onkologickou léčbu dosud neobvyklých nežádoucích účinků, zvaných IRAEs (immune-related adverse events). Tyto účinky jsou důsledkem potlačení anergizace a následně nadměrné aktivace T lymfocytů, jenž může vést až k rozvoji autoimunitních komplikací, a to v různém stupni a intenzitě (8). Nicméně poznání těchto nežádoucích účinků, jejich včasná diagnostika a léčba umožnila posunout checkpoint inhibitory do první linie léčby.

V současnosti probíhají stovky klinických studií s těmito protilátkami. Testovány jsou v monoterapii u vzácnějších druhů nádorů (např. u sarkomů, testikulárních nádorů) nebo u nádorů, u nichž v předchozích studiích neprokázaly účinnost, a to buď na podskupinách pacientů identifikovaných v předchozích studiích, u nichž byla zaznamenána léčebná odpověď, nebo v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami. Na základě dosavadních studií je zřejmé, že terapie je úspěšnější u pacientů s vysokou infiltrací nádoru cytotoxickými T lymfocyty, s vysokou expresí PD-1 a vysokou mutační náloží nádoru. Právě vysoký počet somatických mutací nádoru je typický pro malignitu způsobené poruchou mismatch repairu. Z onkologických indikací toto splňují zejména nádory ledviny a uroteliální karcinom (9). Karcinom prostaty se naproti tomu jeví jako málo imunogenní a dosavadní studie účinnost checkpoint inhibitorů neprokázaly (10).

V různých indikacích se také testují protilátky i proti dalším inhibičním molekulám, jako jsou TIM-3 a LAG.

Imunoterapie onkolytickými viry

Imunoterapie onkolytickými viry se někdy nazývá vakcinace in situ. Její princip spočívá ve dvou aspektech: řada virů má přímý onkolytický účinek (tj. infikují a následně lyzují tumorové buňky). Druhým mechanismem je aktivace protinádorové imunity uvolněním nádorových antigenů z rozpadlých buněk a aktivace protivirové buněčné imunity proti virovým antigenům exprimovaným po infekci nádorových buněk. Většinou se onkolytické viry aplikují lokálně, protože systémovému podání brání buď již preexistující protivirová imunita nebo její brzký rozvoj po podání viru. Do klinické praxe se zatím dostal pouze jeden preparát založený na modifikovaném onkolytickém herpesviru, a to talimogene laherparepvec (Imlygic) schválený pro lokální léčbu maligního melanomu. Různé druhy onkolytických virů jsou v klinickém vývoji u různých nádorů, z urologických pak zejména u karcinomu prostaty (11).

Antigenně specifická imunoterapie

Antigenně specifické mechanismy představují jednak specifické protilátky, jednak buňky – konkrétně T lymfocyty, ať již přirozené nebo uměle modifikované.

Monoklonální protilátky a ADC

Skupinou léčiv z této kategorie jsou monoklonální protilátky cílené proti některým povrchovým nádorově asociovaným antigenům (nejstarší protilátkou z této skupiny je rituximab, protilátka proti molekule CD20, používaná pro léčbu malignit vycházejících z B lymfocytů). Monoklonální protilátky vazbou na cílovou molekulu eliminují populace buněk nesoucí příslušný antigen. Ve vývoji je několik monoklonálních protilátek, které se testují v onkologii. U léčiv zvaných ADC (antibody-drug-conjugate) je k monoklonální protilátce navázán ještě toxin, který se uvolňuje až v cílové destinaci protilátky, která jej obsahuje (12). Modifikací ADC jsou protilátky, případně malé molekuly (ligandy), u nichž je místo toxinu navázán radioaktivní zářič (např. Lutetium 177[®], viz dále).

Tumor-infiltrující lymfocyty a CAR-T buňky

Buněčné antigenně specifické postupy zahrnují např. ex vivo expanzi tumorově specifických lymfocytů, které jsou obvykle izolovány přímo z nádoru jako tzv. TIL (tumor infiltrující lymfocyty) nebo získány genetickou modifikací T buněčného receptoru periferních T lymfocytů (tzv. CAR-T buňky). Terapie na bázi TIL je již mnoho desetiletí testována v klinických studiích v onkologické oblasti, ale jedná se spíše o akademické studie bez výraznější šance na registraci. Jde totiž o postup velmi časově a finančně náročný (13).

T lymfocyty s chimérickým T buněčným receptorem, tzv. CAR-T buňky, se dostaly do klinické praxe u hematologických malignit, zejména lymfoproliferací z B řady – preparáty tisagenlecleucel (Kymriah) a axicabtagene ciloleucel (Yescarta). U solidních nádorů se první generace CAR-T buněk neosvědčila, proto se zkouší další generace s různými modifikacemi. I v oblasti onko-urologie probíhá řada klinických studií, ale

potýkají se jak s neúčinností terapie, tak s toxicitou. Např. CAR-T buňky s chimerickým receptorem proti molekule PSMA způsobily u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty několik i fatálních případů na podkladě neurotoxicity (14).

Protinádorové vakcíny (aktivní buněčná imunoterapie)

Imunizace samotnou nádorovou buňkou nebo nádorovým antigenem je obvykle neúčinná a vyžaduje účinné adjuvans. Nejsou však využitelná běžná adjuvans používaná v antiinfekčních vakcínách, neboť ta indukují zejména protilátkovou odpověď proti příslušnému antigenu. Vzhledem k nutnosti stimulace především buněčných složek imunity je jedním z vhodných adjuvans například využití dendritických buněk, které – zjednodušeně řečeno – fungují jako určité „adjuvans“ zajišťující rozpoznání nádorové buňky, její zpracování a prezentaci T lymfocytům.

V onkologii je dosud jedinou schválenou aktivní buněčnou imunoterapií preparát Provenge (Sipuleucel[®]), který se i přes finanční obtíže firmy Dendreon, která jej vyvinula a posléze několikrát změnila majitele, udržuje na trhu zejména v USA. Jde o monocytu podobné dendritickým buňkám aktivované fuzním proteinem z prostatické alkalické fosfatázy (PAP) s imunostimulační látkou GM-CSF připravené individuálně pro každého pacienta. Kromě schválené indikace hormonálně-refrakterního minimálně symptomatického metastatického karcinomu prostaty je přípravek nadále testován jak v časnějších stádiích onemocnění, tak v kombinacích s dalšími imunopreparáty (15).

Český přípravek DCVAC/PCa založený na dendritických buňkách původně vyvinutý na Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol v Praze a dále vyvíjený českou biotechnologickou firmou SOTIO neprokázal benefit v celkovém přežití u pacientů s metastatickým kastrofektivním karcinomem prostaty ve fázi III klinické studie s názvem VIABLE. V původním protokolu se počítalo se zařazením pacientů po selhání androgenní deprivací terapie klasickými preparáty – LHRH.

Vzhledem k tomu, že mezitím došlo ke schválení ARTA (enzalutamidu a abirateronu), byli zařazeni i pacienti po selhání této terapie. V této skupině ale imunoterapie zásadně selhávala pro rychlou progresi onemocnění, což negativně ovlivnilo celkový výsledek studie. Při analýze podskupin pacientů se statisticky významný benefit imunoterapie ve smyslu OS prokázal u těch, kteří dostali více než 12 dávek DCVAC/PCa ve srovnání s těmi, kteří dostali placebo. Tyto výsledky ukázaly, že u pacientů s lepší prognózou je dlouhodobá imunoterapie přínosná. Bohužel se zatím nepodařilo identifikovat biomarkery, které by tuto skupinu pacientů odlišily – v základních vstupních parametrech, jako byl věk, ECOG, GS, PSA, počet metastáz, ani v laboratorních imunologických parametrech, nebyl při zařazení do studie prokázán žádný rozdíl. Výhodou preparátu je jeho bezpečnost – jde o autologní buňky, takže nežádoucí účinky prakticky nevyvolává (16). Další vývoj přípravku DCVAC/PCa byl zastaven, a tak jej stihl podobný osud, jako tomu bylo u historických protinádorových vakcín proti karcinomu prostaty PROSTVAC nebo G-VAX. Nejde o selhání imunoterapie jako takové, ale výsledky studií jen dokazují heterogenitu nádorů u jednotlivých pacientů a naši dosavadní neznalost prediktivních biomarkerů. Obecně imunoterapie prokazuje účinnost u pacientů s lepší prognózou, což je z imunologického hlediska pochopitelné. Z regulačních a finančních důvodů se však vývoj protinádorových léčiv obvykle zaměřuje až na poslední stadia onemocnění, kde imunoterapie má obvykle mnohem nižší šanci prokázat efektivitu.

PŘEHLED IMUNOTERAPEUTICKÝCH NOVINEK V ONKOLOGII

Novinky v imunoterapii karcinomu prostaty

Jak již bylo řečeno, v případě prostaty dosud většina imunoterapeutických postupů, včetně

inhibitorů kontrolních bodů, selhává. Do klinické praxe se v r. 2021 dostal pouze preparát založený na ligandu PSMA značeným radioaktivním luteciem 177 (^{177}Lu -PSMA-617) a vyvinutý firmou Endocyte, posléze akvírovanou firmou Novartis. Fáze III klinické studie nazvané VISION splnila primární cíle, kterými bylo celkové přežití (OS) a čas do radiografické progresy (rPFS) u pacientů s metastatickým kastročně-rezistentním karcinomem prostaty, jejichž nádor exprimuje molekulu PSMA (17). Tato léčba je již na některých pracovištích v ČR dostupná v rámci klinických studií, v sousedních zemích, např. na Slovensku a Německu, pak v samoplátcovském režimu.

Novinky v imunoterapii uroteliálního karcinomu (UC)

U tohoto onemocnění je již od r. 2017 schváleno použití pembrolizumabu (Keytruda®) v 2. linii léčby (má úhradu v ČR). Schválení ve stejné indikaci má i konkurenční nivolumab (Opdivo®), který v ČR v této indikaci nemá úhradu. Keytruda je schválena v první linii pro pacienty s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním, kteří nejsou vhodní pro léčbu chemoterapií na bázi cis-platiny a jejichž nádory exprimují PD-L1, anebo u pacientů, kteří nejsou indikováni k žádné chemoterapii na bázi platiny, bez ohledu na jejich PD-L1 status. V této indikaci nemá Keytruda v ČR zatím úhradu.

Ve stejné indikaci i za stejných podmínek je FDA schválen preparát atezolizumab (Tecentriq®) a durvalumab (Imfinzi®), monoklonální protilátky proti PD-1 ligandu (PD-L1). Další ze skupiny anti-PD-L1 protilátek, avelumab (Bavencio®), je schválen FDA pro udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým UC, kteří neprogredovali na první linii léčby platinovými chemoterapeutiky. Nově má avelumab v této indikaci schválenou úhradu i v ČR. Naopak atezolizumab svoji podmíněnou registraci pro indikaci předléčeného UC na základě výsledků fáze III IMvigor211 v r. 2021 stáhl (18, 19).

Novinkou v léčbě uroteliálního karcinomu je monoklonální protilátka konjugovaná s toxinem (ADC, antibody drug conjugate) s názvem enfortumab vedotin (PADCEV), který v r. 2021 publikované

studii prokázal účinnost u lokálně pokročilého nebo metastatického uroteliálního karcinomu předléčeného chemoterapií na bázi platiny ev. v kombinaci s anti-PD1 protilátkou. Enfortumab vedotin je monoklonální protilátka proti molecule Nectin-4, která je asociována s nádory močového měchýře. Na monoklonální protilátku je navázán tubulinový inhibitor monomethyl auristatin E (MMAE). Studie prokázala zlepšení jak času do progresu, tak OS ve skupině pacientů léčených tímto preparátem (20). Nejnovější výsledky ukazují jeho účinnost i u pacientů s invazivním karcinomem měchýře v neoadjuvanci před cystektomií i bez chemoterapie. Z vedlejších nežádoucích účinků je třeba zmínit toxické poškození kůže v důsledku tzv. off-target toxicity, neboť nectin-4 je exprimován i v kůži. V klinické studii fáze III vykazovali pacienti v téměř polovině případů únavu, periferní neuropatii, alopecii a poruchy chuti. Byly však zaznamenány jednotlivé, ale fatální případy toxické epidermolýzy (21).

Novinky v imunoterapii karcinomu ledvin (RCC)

Pro pacienty s pokročilým karcinomem ledviny je nivolumab schválen již od r. 2015 v druhé linii léčby. Nověji je schválen v kombinaci s ipilimumabem, protilátkou proti CTLA-4, u pacientů se špatnou prognózou v první linii. Jde tedy o příklad kombinace dvou imunoterapeutických postupů s vynecháním chemoterapie již v první linii léčby daného onemocnění. Do první linie pokročilého RCC se také dostává pembrolizumab (Keytruda®) a avelumab (Bavencio®), a to v kom-

binaci s axitinibem. Je tedy zřejmé, že se stále mění standardy léčby na základě nejnovějších poznatků, a předmětem diskuze jsou optimalizace jak sekvence, tak kombinace jednotlivých léčebných postupů (22). V indikaci pokročilého RCC má avelumab v kombinaci s axitinibem úhradu i v ČR.

ZÁVĚR

Souhrnem lze říci, že se v poslední době dostává do popředí personalizovaná léčba, která se snaží identifikovat specifika pacientova onemocnění a vybrat lék, který má šanci u konkrétního pacienta být účinný. Běží celá řada klinických studií, testujících různé kombinace a sekvence léčebných postupů, které ověřují jejich účinnost a identifikují prediktivní biomarkery účinnosti. Velkým přínosem je posun imunoterapie do prvních linií léčby nebo do adjuvance nádorových onemocnění včetně urologických nádorů. I přes velké pokroky na poli imunoterapie i cílené léčby, vzniká časem rezistence a i přes určitou „cílenost“ jsou zasaženy i zdravé tkáně s řadou vedlejších účinků, což platí i pro checkpoint inhibitory – stále jsou nespecifické vůči nádorovým antigenům, což s sebou přináší vedlejší účinky v podobě autoimunitních projevů. Některé nádory v onko-urologii zatím úspěšně imunoterapii odolávají, což platí zejména pro karcinom prostaty. Výzkumníci tak nadále hledají zlatý grál specifické účinné protinádorové terapie.

LITERATURA

1. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(7): 1099–105.
2. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *The AAPS journal*. 2021; 23(2): 39.
3. Subiela JD, Rodriguez Faba O, Aumatell J, et al. Contemporary outcomes of bladder carcinoma in situ treated with an adequate bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *BJU international* 2021.
4. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014; 192(12): 5451–8.

5. Kobayashi H, Carrasquillo JA, Paik CH, Waldmann TA, Tagaya Y. Differences of biodistribution, pharmacokinetics, and tumor targeting between interleukins 2 and 15. *Cancer Res.* 2000; 60(13): 3577–83.
6. ImmunityBio. 14. 2. 2022, ImmunityBio Announces Over 24 Months Median Duration of Complete Remission, with 100% NMIBC CIS Patient Survival, Setting a New 'Magnitude of Benefit' in Patients with BCG Unresponsive Bladder Cancer (online). Dostupné z: <https://immunitybio.com/immunitybio-announces-over-24-months-median-duration-of-complete-remission-with-100%-NBIMC-CIS>.
7. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Frontiers in pharmacology.* 2017; 8: 561.
8. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Corrigendum: Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Frontiers in pharmacology.* 2017; 8: 311.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409–13.
10. Thana M, Wood L. Immune checkpoint inhibitors in genitourinary malignancies. *Current oncology.* 2020; 27(Suppl. 2): S69–S77.
11. Mondal M, Guo J, He P, et al. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2020; 16(10): 2389–402.
12. Razzaghdoust A, Rahmatizadeh S, Mofid B, et al. Data-Driven Discovery of Molecular Targets for Antibody-Drug Conjugates in Cancer Treatment. *BioMed research international.* 2021; 2021: 2670573.
13. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 2015; 348(6230): 62–8.
14. Perera MPJ, Thomas PB, Risbridger GP, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Cancers.* 2022; 14(3).
15. Madan RA, Antonarakis ES, Drake CG, et al. Putting the Pieces Together: Completing the Mechanism of Action Jigsaw for Sipuleucel-T. *Journal of the National Cancer Institute.* 2020; 112(6): 562–73.
16. Vogelzang NJ, Beer TM, Gerritsen W, et al. Efficacy and Safety of Autologous Dendritic Cell-Based Immunotherapy, Docetaxel, and Prednisone vs Placebo in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The VIABLE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology.* 2022.
17. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine.* 2021; 385(12): 1091–103.
18. Schulz GB, Black PC. Combination therapies involving checkpoint-inhibitors for treatment of urothelial carcinoma: a narrative review. *Translational andrology and urology.* 2021; 10(10): 4014–21.
19. Kwon WA, Seo HK. Emerging agents for the treatment of metastatic urothelial cancer. *Investigative and clinical urology.* 2021; 62(3): 243–55.
20. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2021; 384(12): 1125–35.
21. Bansal A, Singh J, Kaur S, Kaur N. Enfortumab Vedotin-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Fatal Adverse Reaction. *Indian dermatology online journal.* 2022; 13(1): 128–30.
22. Schmidinger M, Resch I, Fajkovic H, et al. Dual immune check point blockade or immune check point-tyrosine kinase inhibitor combination: as a first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma? *Current opinion in urology.* 2021; 31(3): 270–5.