

ZDRAVLJENJE BOLNICE Z METASTATSKIM UROTELNIM KARCINOMOM LEDVIČNEGA MEHA S SODOBNIMI ONKOLOŠKIMI ZDRAVILI – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Dr. Mičo Božič, dr. med.¹, Tanja Ovčariček, dr. med.¹

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Preživetje bolnikov z napredovalim urotelnim karcinomom je slabo, s pričakovanim srednjim celotnim preživetjem (OS) med 12 in 15 mesecev. Desetletja je bila osnova systemskega onkološkega zdravljenja kemoterapija na osnovi platine. V zadnjih letih je tudi na tem področju prišlo do razvoja z uvedbo imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralcev tirozin kinaza receptorja oz. receptorjev za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) in konjugatov protitelo-zdravilo. V prispevku predstavljamo klinični primer bolnice z napredovalim urotelnim karcinomom, ki je med sistemskim onkološkim zdravljenjem prejela zdravila iz vseh zgoraj omenjenih skupin.

70-letna bolnica s Hashimotovim tiroiditisom in z recidivnim neinvazivnim urotelnim karcinomom sečnega mehurja nizkega gradusa, po več transuretralnih resekcijah in intravezikalnih aplikacijah BCG, mitomicina ter doksorubicina, je imela zaradi invazivnega urotelnega karcinoma ledvičnega meha (levo) visokega gradusa opravljeno nefroureterektomijo (levo), stadij pT3N0. Po operativnem posegu je prejela dopolnilno kemoterapijo po shemi gemcitabin/cisplatin (4 kroge). Po 10-mesečnem intervalu brez ponovitve bolezni je bil odkrit recidiv v ledveni loži (levo) in več tumorjev v sečnem mehurju.

Zaradi hitre ponovitve bolezni (<1 leto) po zaključku zdravljenja na osnovi platine je prejela systemsko onkološko zdravljenje 1. reda z imunoterapijo z zaviralcem imunskih nadzornih točk nivolumabom. Po 4 mesecih zdravljenja so evalvacijske CT-preiskave pokazale napredovanje bolezni z vraščanjem tumorja sečnega mehurja v vijugo tankega črevesja, patološke bezgavke (v mediastinumu, retroperitoneju in iliakalno) in suspektno karcinozo peritoneja.

Zdravljenje z imunoterapijo se je zapletlo s poslabšanjem Hashimotovega tiroiditsa in nastankom miksedema. Zaradi bolečinske simptomatike je bil tumor sečnega mehurja paliativno obsevan.

Zaradi slabega uspeha dotedanjega sistemskega onkološkega zdravljenja je bila izvedena genotipizacija tumorja s sekveniranjem naslednje generacije, ki je odkrilo mutacijo (Y373C) v genu za receptor tipa 3 za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR3), ki je prediktivni biološki označevalec za zdravljenje z erdafitinibom. FGFR so receptorske tirozin kinaze, ki so vključene v celične procese proliferacije, preživetja in migracije; pomembne so za fiziološke procese embrionalnega razvoja in angiogeneze. Genetske spremembe v genih za FGFR so prisotne pri ~20 % napredovalih ali metastatskih urotelnih karcinomih sečnega mehurja, še bolj pogoste so pri neinvazivnih urotelnih karcinomih in luminalno papilarnem podtipu urotelnega karcinoma. Erdafitinib je selektiven zaviralec receptorskih tirozin kinaz FGFR (vseh 4 podtipov), njegova klinična učinkovitost in varnost sta bili potrjeni s kliničnima raziskavama faze II (BCL2001) in faze III (THOR). Nedavno objavljena klinična raziskava faze III je v primerjavi s kemoterapijo po izboru raziskovalca pokazala tako podaljšanje napredovanja brez ponovitve bolezni (PFS; 5,6 vs. 2,7 mesecev; razmerje tveganj (HR) = 0,58) kot OS (12,1 vs. 7,8 mesecev; HR = 0,64) ter boljši objektivni odziv na zdravljenje (ORR; 45,6 vs. 11,5 %). Skoraj vsi zdravljeni bolniki (98,5 %) so imeli neželene učinke, 45,9 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (gradusa 3 in 4), med slednjimi so bili najpogostejši: palmarno-plantarna disestezija, stomatitis, oniholiza in hiperfosfatemija. Bolnica je erdafitinib prejela v okviru sočutne uporabe, s slednjim je bil dosežen popoln odziv na zdravljenje, pri tem je bilo zaradi hude prizadetosti nohtov (oniholiza oz. onihodistrofija, gradus 3) potrebno zdravljenje prehodno prekiniti in v nadaljevanju znižati odmere. Po 20 mesecih zdravljenja je prišlo do oligoprograsa z nastankom novega skeletnega zasevka v distalnem femurju, ki je bil paliativno obsevan, zaradi dobre sistemske remisije smo zdravljenje z erdafitinibom nadaljevali. Po 28 mesecih je bilo zdravljenje z erdafitinibom ukinjeno zaradi napredovanja bolezni v skelet proksimalne tibije in bezgavke (iliakalne, ingvinalne), tudi tokrat je bil skeletni zasevek obsevan.

Ob napredovanju bolezni je bilo uvedeno sistemsko onkološko zdravljenje 3. reda z enfortumab-vedotinom (EV), ki je odobreno za zdravljenje urotelnega karcinoma, ki je napredoval po zdravljenju na

osnovi platine in/ali imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk. Enfortumab-vedotin je konjugat monoklonskega protitelesa, usmerjenega proti nektinu 4, in citotoksičnega zdravila monometilauristatin E, ki okvari funkcijo mikrotubulov. Klinična raziskava faze 3 (EV-301) je potrdila podaljšanje PFS (5,6 vs. 3,7 mesecev; HR = 0,62) in OS (12,9 vs. 9,0 mesecev; HR = 0,70) ob zdravljenju z enfortumab-vedotinom v primerjavi s kemoterapijo po izboru raziskovalca. ORR je znašal 40,6 % (vs. 17,9 %). Skoraj vsi zdravljeni bolniki (93,9 %) so imeli neželene učinke, 51,4 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (gradusa 3 in 4), med slednjimi so bili najpogostejši: makulopapularni izpuščaji, utrudljivost, nevtropenija in periferna nevropatija. Pri obravnavi bolnikov je treba spremljati vrednosti krvne glukoze zaradi možnosti nastanka hiperglikemije; tudi pri bolnici je bilo zdravljenje z enfortumab-vedotinom enkrat zamaknjeno zaradi hiperglikemije. Z zdravljenjem je bil dosežen popoln odziv, bolnica tako trenutno prejema enfortumab-vedotin že 5 mesecev.

Opisani klinični primer prikazuje sistemsko onkološko zdravljenje bolnice z napredovalim urotelnim karcinomom ledvičnega meha s: kemoterapijo, imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralci tirozin kinaza receptorja FGFR in konjugati protitelo-zdravilo. Kljub relativno slabemu uspehu kemoterapije in imunoterapije je bilo zdravljenje s sodobnima onkološkima zdraviloma erdafitinibom in enfortumab-vedotinom uspešno. Sodobna onkološka zdravila pa prinašajo tudi vedno nove izzive obvladovanja vse bolj raznolikih neželenih učinkov.

Literatura

1. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;33(3):244-258.
2. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, Servetto A, Belli S, Santaniello A, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev.* 2023;115:102530.
3. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1961-1971.
4. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125-1135.