

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

**Andrej Žist, dr. med.**

*Sektor internistične onkologije, Oddelek za sistemsko zdravljenje solidnih rakov, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

## Izveček

Urotelni rak zgornjih sečil je redka, biološko posebna oblika urotelnega raka, pri kateri standardno zdravljenja predstavlja kemoterapija na osnovi platine. V zadnjem desetletju so zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk, konjugati protitelo-zdravilo in tarčne terapije pomembno izboljšali izide zdravljenja. Uporaba novih kombinacij, kot sta enfortumab vedotin + pembrolizumab ali disitimab vedotin + toripalimab, prinaša preboj v zdravljenje razsejanega UTUC in kaže smer personalizirane onkologije pri zdravljenju napredovalih urotelnih rakov.

## Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil (ang. upper tract urothelial carcinoma; UTUC) predstavljajo redko, a biološko specifično podskupino urotelnih rakov, ki zajema 5–10 % vseh primerov. Zaradi nizke pojavnosti je večina priporočil sistemskega zdravljenja povzeta iz raziskav raka sečnega mehurja, kar omejuje kakovost dokazov. Standard prvega reda zdravljenja trenutno predstavlja kemoterapija na osnovi cisplatina, ki pa je pri številnih bolnikih neizvedljiva zaradi pridruženih boleznih. Molekularne analize so pokazale, da je UTUC biološko ločena entiteta s pogostejšimi mutacijami FGFR in HRAS, kar je vodilo v razvoj tarčnih terapij, imunoterapije in konjugatov protitelo-zdravilo (ADC).

## Kemoterapija

Kemoterapija s cisplatinom trenutno predstavlja temelj prvega reda zdravljenja razsejanega UTUC. Najpogosteje se uporablja režim gemcitabin–cisplatin (GC), ki je na račun izboljšane varnostnega profila nadomestil režim metotreksat–vinblastin–doksorubicin–cisplatin (MVAC). V raziskavi von der Maase et al. je bila stopnja odgovora med GC in MVAC podobna (49,4 % proti 45,7 %;  $p = 0,51$ ) ter prav tako celokupno preživetje (ang. overall survival; OS) 13,8 proti 14,8 meseca (HR 1,04; 95 % CI 0,82–1,32;  $p = 0,75$ ). Ob sočasno nižji toksičnosti GC je le-ta postal standard zdravljenja. Za bolnike, neprimerne za cisplatin, se uporablja kombinacija gemcitabin–

karboplatin, ki je manj učinkovita (OS 9–10 mes.). Režimi na osnovi platine vse pogosteje služijo kot izhodišče za kombinacije z imunoterapijo ali vzdrževalno zdravljenje.

### **Imunoterapija**

Vzdrževalna terapija z avelumabom po kemoterapiji je v raziskavi JAVELIN Bladder 100 dokazano podaljšan OS (23,8 proti 15,0 meseca; HR 0,76; 95 % CI 0,63–0,91;  $p = 0,0036$ ) in postala novi standard. V poznejših linijah je pembrolizumab v študiji KEYNOTE-045 izboljšal OS (10,3 proti 7,4 meseca; HR 0,73; 95 % CI 0,59–0,86). Kombinacija nivolumaba z gemcitabinom in cisplatinom je v CheckMate 901 podaljšala OS (21,7 proti 18,9 meseca; HR 0,78; 95 % CI 0,63–0,96;  $p = 0,02$ ). Preboj je prinesla kombinacija enfortumab vedotina in pembrolizumaba v študiji EV-302, ki je izboljšala OS (31,5 proti 16,1 meseca; HR 0,47; 95 % CI 0,38–0,58;  $p < 0,001$ ) ter označila prehod k terapijam, ki več ne temeljijo na preparatih platine.

### **Konjugati protitelo-zdravilo**

Med konjugati protitelo-zdravilo (ang. antibody-drug conjugate; ADC) ima osrednjo vlogo enfortumab vedotin (EV), usmerjen proti Nectin-4. V študiji EV-301 je po predhodnem zdravljenju s kemoterapije in imunoterapijo podaljšal OS (12,9 proti 9,0 meseca; HR 0,70; 95 % CI 0,56–0,89;  $p = 0,001$ ). Neželeni učinki so bili obvladljivi, predvsem izpuščaji in periferna nevropatija. Nasprotno sacituzumab govitekan (SG) v registracijski TROPiCS-04 ni izboljšal OS (10,3 proti 9,0 meseca; HR 0,86; 95 % CI 0,73–1,02;  $p = 0,087$ ) in se, tudi zaradi varnostnega profila, ne uvršča med priporočene možnosti zdravljenja.

### **Tarčna terapija**

UTUC se genetsko razlikuje od raka mehurja s pogostejšimi mutacijami FGFR (35–50 %), HRAS (10–15 %) ter redkejšimi HER2 (5–10 %) in TP53 (20–35 %). Zaviralec FGFR erdafitinib je v klinični raziskavi THOR kohorta 1 po predhodni imunoterapiji izboljšal OS (12,1 proti 7,8 meseca; HR 0,64; 95 % CI 0,47–0,88;  $p = 0,005$ ). V kohorti 2 po enem redu zdravljenja na osnovi platine je bil objektivni odgovor (ang. objective response rate; ORR) 40 % proti 21,6 %, brez razlike v OS (10,9 proti 11,1 meseca; HR 1,18; 95 % CI 0,92–1,51;  $p = 0,19$ ). Med HER2-pozitivnimi tumorji se je v okviru raziskave DESTINY-PanTumor02 trastuzumab derukstekan izkazal za učinkovitega (ORR 56 % pri IHC 3+ in 35 % pri IHC 2+). V klinični raziskavi faze 3 v prvem redu zdravljenja HER2 pozitivnega urotelnega raka sečil je kombinacija disitamab vedotin + toripalimab

(HER2 IHC 1+/2+/3+) v primerjavi s kemoterapijo dosegla daljši OS (31,5 proti 16,9 meseca; HR 0,54; 95 % CI 0,39–0,74;  $p < 0,001$ ) z deležem odgovorov v raziskovalni roki 76,1 % proti 50,2%. Terapija je bila dobro prenosljiva in lahko v prihodnje postane nov standard prvega reda zdravljenja.

## **Zaključek**

Napreovali UTUC je biološko in klinično specifična oblika urotelnega raka. Kemoterapija na osnovi platine trenutno predstavlja temelj zdravljenja, vendar so imunoterapija, ADC-ji in tarčna zdravila bistveno razširili terapevtske možnosti. Kombinaciji, kot sta enfortumab vedotin + pembrolizumab ali disitimab vedotin + toripalimab, nakazujejo prehod v obdobje, kjer bo zdravljenje temeljilo na molekularnem profilu tumorja in usmerjeni personalizirani onkologiji, s ciljem daljšega preživetja in boljše kakovosti življenja bolnikov.

## **Literatura**

1. Escobar D et al. Diagnosis and Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Review. *Cancers*. 2025;17(15):2467.
2. von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin vs MVAC in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3068-77.
3. Powles T et al. Avelumab maintenance for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-30.
4. Powles T et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1125-35.
5. Sheng X et al. Disitimab vedotin plus toripalimab vs chemotherapy in HER2-positive metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2025;392:1054-66.