

Karcinom močového měchýře

Jana Katolická

FN u svaté Anny, Brno

Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

- imunoterapie se rozšiřuje v léčbě uroteliálního karcinomu, včetně neoadjuvantní imunoterapie.

Neoadjuvantní systémová terapie má výhody,

- i) neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny zlepšuje OS,
- (ii) je často dobře tolerována,
- (iii) existuje potenciál pro maximalizaci dopadu na výsledky pacientů podáváním léku v co nejranější fázi onemocnění,
- (iv) dostupnost tkáně z TURBT a radikální cystektomie nabízí příležitosti ke studiu biomarkerů odpovědi v klinických studiích

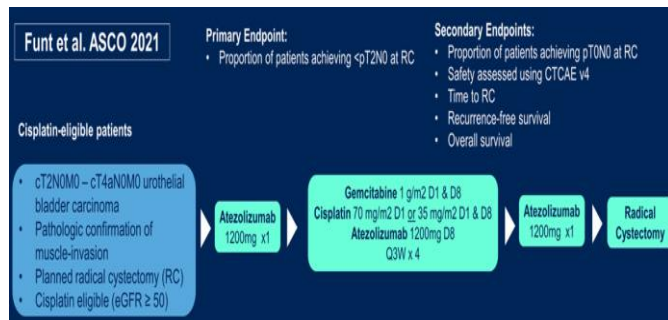
Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

neoadjuvantní kombinace imunoterapie-chemoterapie

- gem-cisplatina+ nivolumab x 4
- gem-cisplatina + pembrolizumab x 5
- gem-cisplatina + durvalumab x 4
- gemcitabine x 3 + pembrolizumab x 5

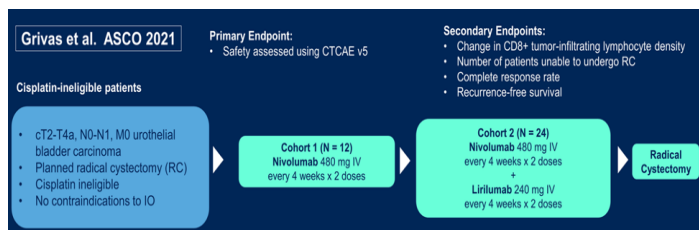
pT0 se pohybují od 33 % do 45 %,

- Funt et al. ve studii gemcitabin-cisplatina + atezolizumab x 4 pT0 44 %



Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

- neoadjuvantní monoterapie imunoterapií a kombinovanou terapií studie PURE-01 a ABACUS (IO monoterapie) a NABUCCO, DUTRENEO a NCT02812420 (durvalumab/tremelimumab x 2) kombinace IO-IO.
- Grivas a kol. studie nivolumab + lirilumab je nejnovější v neoadjuvantních studiích s kombinací IO-IO



Probíhá několik studií fáze 3,

- (i) NCT04209114 (nivolumab + NKTR214 vs nivolumab vs cystektomie),
- (ii) KEYNOTE-905/ EV-303,
- (iii) ENERGIZE,
- (iv) NIAGARA
- (v) KEYNOTE-866.



Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

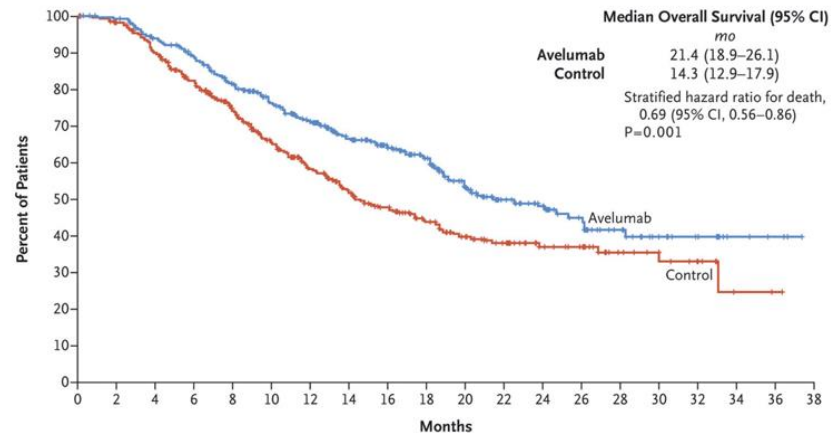
Několik důležitých nezodpovězených otázek pro perioperační imunoterapii:

- Jaký je optimální plán, trvání a čas pro cystektomii s těmito režimy?
- Jaké jsou nejpřesnější klinické body pro predikci OS?
- Jsou IO + chemoterapie, IO + IO, IO + ADC účinnější než monoterapie?
- Můžeme na základě biomarkerů vybrat pacienty, kteří budou mít pravděpodobně prospěch z neoadjuvantní imunoterapie?
- Jaká je nejlepší sekvence neoadjuvantní, adjuvantní a udržovací linie terapie?

Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

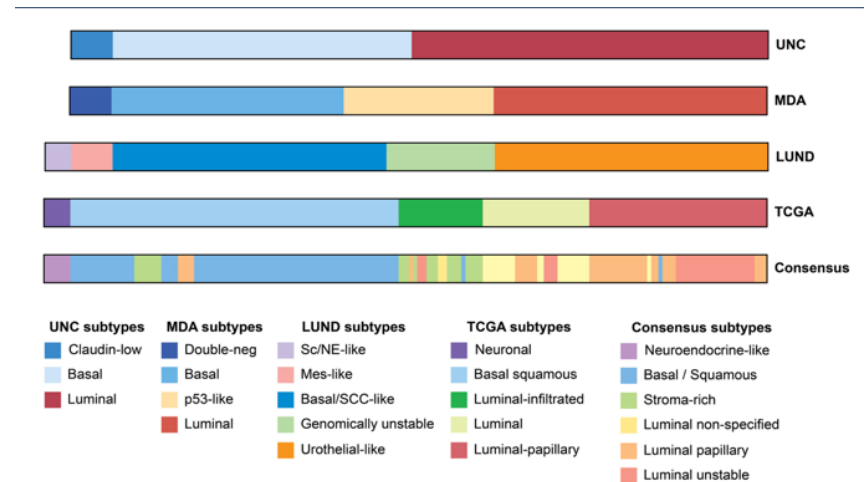
Udržovací imunoterapie v léčbě uroteliálního karcinomu.

- Dr. Tom Powles „Avelumab v rámci první linie (1L) udržovací terapie pro pokročilý uroteliální karcinom:
- Analýza klinických a genomických podskupin ze studie JAVELIN Bladder 100“, podskupinovou analýzu studie JAVELIN Bladder 100, která ukázala avelumab jako první - udržovací linii + nejlepší podpůrná péče významně prodlužující celkové přežití oproti nejlepší podpůrné péči samotné u pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem, který neprogredoval po chemoterapii první linie na bázi platiny (HR 0,69, 95% CI 0,56 až 0,86; 1stranný p = 0,0005)



Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

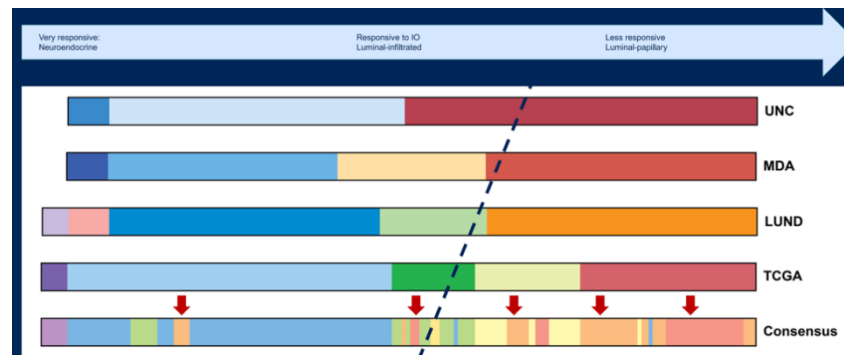
- Dr. Powles : účinnost avelumabu je u většiny molekulárních podtypů uroteliálního karcinomu konzistentní a jako takový by měl být udržovací avelumab nabízen většině pacientů v tomto prostoru léčby
- včetně klasifikace podle UNC, MD Anderson, LUND, TCGA a skupiny Consensus



Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

molekulární podtypy, které odvozují nejvyšší klinický přínos:

- IMvigor-210 (atezolizumab u metastatického uroteliálního karcinomu rezistentního na platinu, k=4): TCGA v1 subtyp II → luminálně infiltrovaný subtyp
- CheckMate 275 (nivolumab u metastatického uroteliálního karcinomu rezistentního na platinu, k=4): TCGA v1 podtyp III → bazální podtyp
- IMvigor-210 (atezolizumab u metastatického uroteliálního karcinomu rezistentního na platinu, k=5): podtyp TCGA v2 → neuroendokrinní podtyp
- luminální papilární fenotyp a fenotyp s deplecí T-buněk u uroteliálního karcinomu horního traktu hůře reagují na imunoterapii, což odpovídá analýze této podskupiny, kde neprokázán významný přínos udržovacího avelumabu u uroteliálního karcinomu horního traktu.



Neoadjuvantní léčba karcinomu močového měchýře

- Imunoterapie proniká do neoadjuvantního prostředí a do udržovací terapie
- Neoadjuvantní imunoterapeutické přístupy jsou slibné pro pacienty bez cisplatiny
- Neoadjuvantní kombinace imunoterapie jsou bezpečné a signály účinnosti jsou slibné
- Většina klinických a molekulárních podtypů má klinický přínos z udržovacího avelumabu
- Molekulární subtypování nabízí rámec pro pochopení biologie uroteliálního karcinomu
- Výzvy pro vývoj biomarkerů vyžadují řešení mezer ve znalostech v biologii uroteliálního karcinomu

PoKroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

- Zlepšení downstagingu onemocnění
 - Zlepšení kontroly systémových onemocnění v neoadjuvantním období
 - Konsolidace lokální kontroly nádoru
 - Zlepšení kontroly systémového onemocnění v adjuvantním období
-
- Dr. Arjun Balar prezentoval „Pembrolizumab in combination with gemcitabine and concurrent hypofractionated radiation therapy as bladder sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: A multicenter phase 2 trial”
 - Dr. Xavier Garcia del Muro prezentoval “Phase II trial of durvalumab plus tremelimumab with concurrent radiotherapy in patients with localized muscle-invasive bladder cancer treated with a selective bladder preservation approach: IMMUNOPRESERVE-SOGUG trial.”

PoKroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

- tyto studie vypadají docela podobně ... ale
- studie s pembrolizumabem využívá radiosenzibilizační účinek inhibice kontrolního bodu s primárním koncovým bodem klinické úplné odpovědi
- studie IMMUNOPRESERVE využívá systémovou kontrolu nádoru imunoterapie přidanou k domnělému abskopálnímu účinku lokální radioterapie s primárním cílem přežití bez onemocnění močového měchýře.

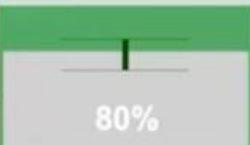
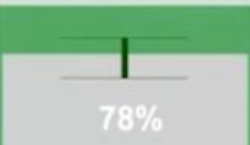
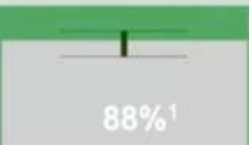


	#4504	#4505	Question
Type of IO approach	Single-agent IO	Combination IO	What is the optimal IO approach?
Proportion of T2N0M0	70%	87%	
Concomitant CT	YES	NO	Is the IO effect discernible?
Treatment sequence	IO – TURBT – IO/CTRT – TURBT	TURBT – IO/RT – TURBT	Does the sequence matter?
RT schedule	Hypofractionation	64Gy/32 fractions	Will HypoRT+IO be > RT+IO? ¹
Primary endpoint	BI-DFS	cCR	Is cCR a surrogate of survival?
Definition of cCR	Absence of any viable disease	Absence of MIBC	Does the lack of consistency matter?
Adjuvant/maintenance IO	NO	NO	Are 3-4 courses sufficient to control the systemic disease?
Is there a biomarker of clinical benefit?	NO	NO	Shall we improve patient selection?

PoKroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

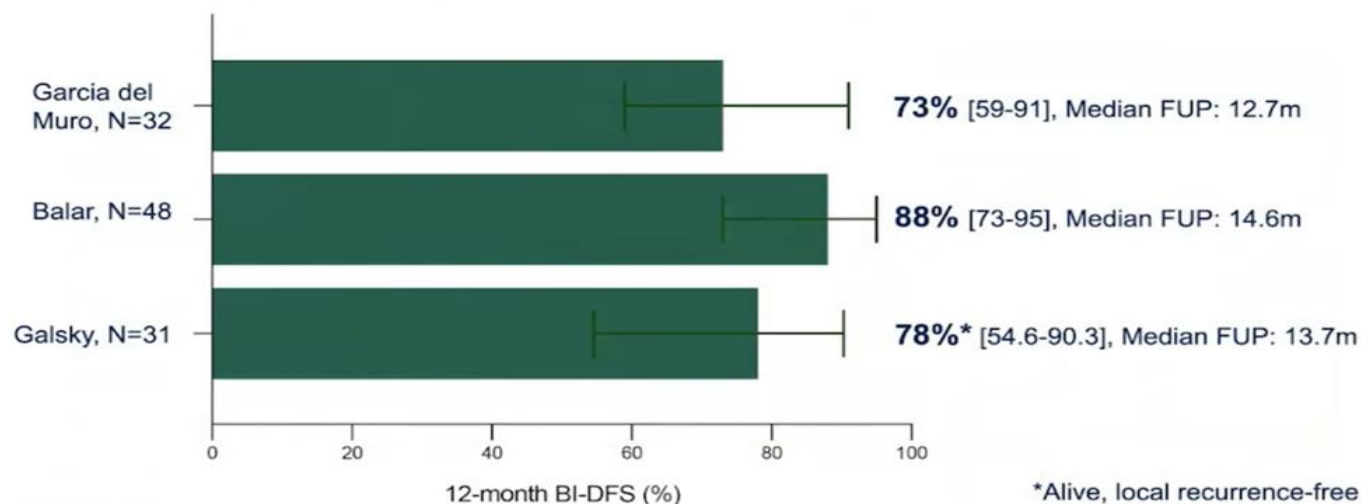
- studie HCRN GU-257 (Dr. Matt Galsky) „Fáze 2 studie gemcitabinu, cisplatiny a nivolumabu se selektivním šetřením močového měchýře u pacientů se svalovinu invazivním karcinomem močového měchýře
- 31 pacientů s klinickou kompletní odpovědí, z nichž pouze jeden pacient zvolil radikální cystektomii a 30 pacientů se rozhodlo pro žádnou cystektomii, ale pro nivolumab na další 4 měsíce.
- Zdůrazněno, že dodržování terapeutické možnosti, která se vyhýbá operaci nebo radioterapii, je vysoké a je důležité pro navrhování budoucích klinických studií.
- srovnání těchto 3 studií se srovnávací chemoradiační studií, podle krátkodobých (sekundárních) výsledků:

Pokroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

	Galsky	Balar	Garcia del Muro	Benchmark CT/RT study
Treatment (added to TURBT)	CT-IO	CT-IO-RT	IO-IO-RT	CT-RT
Proportion of CR	 48%	 80%	 78%	 88% ¹
Treatment eligibility				
Addition of immune-related AEs				
Addition of local RT-related symptoms				

Pokroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

Navíc při porovnání tří studií pro 12měsíční přežití bez intaktního močového měchýře bez onemocnění existuje mírná výhoda pro Balar et al. (88 %), nicméně 78 % uváděných Galskym et al. šetří potenciál tím, že se vyhýbá radioterapii:



v současné době nevíme, zda na terapeutické sekvenci záleží, nicméně probíhá několik studií hodnotících souběžnou chemoradiační imunoterapii, včetně SWOG-1806 (atezolizumab) a KEYNOTE-992 (pembrolizumab).

PoKroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

- Je důležité zvážit zobrazování remise primárního nádoru, biomarkery
- Multiparametrická MRI je neinvazivní způsob diagnostiky a hodnocení odpovědi nádoru, který byl hodnocen ve studii BladderPath (n = 24) a ve studii PURE-01 (n = 164).
- V BladderPath bylo potvrzeno, že 50 z 52 účastníků označených jako Likert 1-2 (pravděpodobný NMIBC) z obou stran (TURBT nebo mpMRI) má NMIBC (96 %).
- Deset z 11 případů diagnostikovaných jako NMIBC pomocí mpMRI bylo patologicky potvrzeno jako NMIBC a 10/15 případů diagnostikovaných jako MIBC pomocí mpMRI bylo léčeno jako MIBC (5 účastníků podstoupilo TURBT).

studie PURE-01 měla vnitřní AUC rCR
pro T0 0,76 (95% CI 0,68-0,83)
a externí AUC 0,74 (95% CI 0,66-0,82):

mpMRI as a Noninvasive Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Findings from the PURE-01 Study
Necchi et al. Eur Urol 2019

Methods	Results	Conclusions
Objective: Evaluate the association between bladder mpMRI after pembro and pT0 rates  82 pts: pre/post pembro mpMRI (n=164 MRIs) Internal & external assessment	• In 37 pts with radiologic CR • Internal: 62% pT0 rate • External: 73% pT0 rate • AUC of radiologic CR for pT0 • Internal: 0.76 (95%CI 0.68-0.83) • External: 0.74 (95%CI 0.66-0.82) • pT0 rate for mpMRIs suggestive of residual disease: • Internal: 4% • External: 8%	In post-pembrolizumab MIBC, mpMRI assessment of radiologic CR predicts pT0 (AUC 0.74-0.76)  Pending validation, this tool may be used for bladder-sparing IO therapies

@EUplatinum
Copyright © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

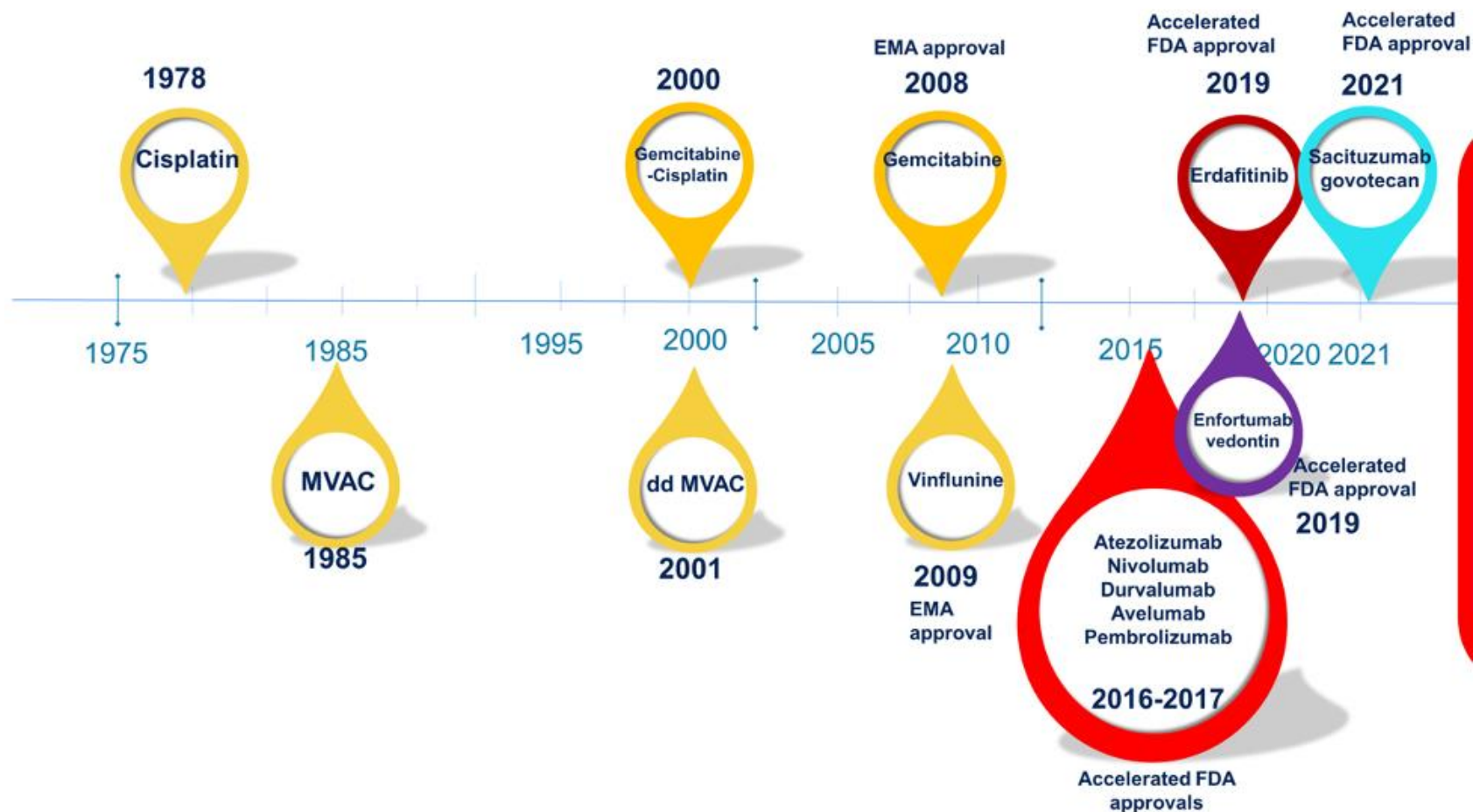
EUROPEAN
UROLOGY
Forward faster. Together.

Pokroky v měchýř šetřící léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře

Možnosti, jak zlepšit nebo překonat současné terapeutické protokoly v rámci šetřící léčby s využitím imunoterapie, budou těžit ze zlepšení

- (i) harmonizace terminologie a definic cílů studií
 - (ii) delší doby sledování k potvrzení souvislostí s výsledky,
 - (iii) nutno si uvědomit, že srovnávací chemoradiační terapie je těžké překonat,
 - (iv) výsledky z randomizovaných studií k posouzení přínosu imunoterapie
-
- Spolupráce a týmová práce prospívá pacientům na nejvyšší úrovni

Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?



Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

- Chemoterapie na bázi platiny je páteří léčby první linie u metastatického uroteliálního karcinomu:
- Gemcitabin-cisplatina: má medián celkového přežití 14 měsíců a míru objektivní odpovědi 49 %
- Dose-dense MVAC: má medián celkového přežití 15 měsíců a míru objektivní odpovědi 70 %
- Gemcitabin-karboplatina: má medián celkového přežití ~13 měsíců a míru objektivní odpovědi 43 % •
- Pouze menšina pacientů dostává terapii druhé linie u metastatického uroteliálního karcinomu

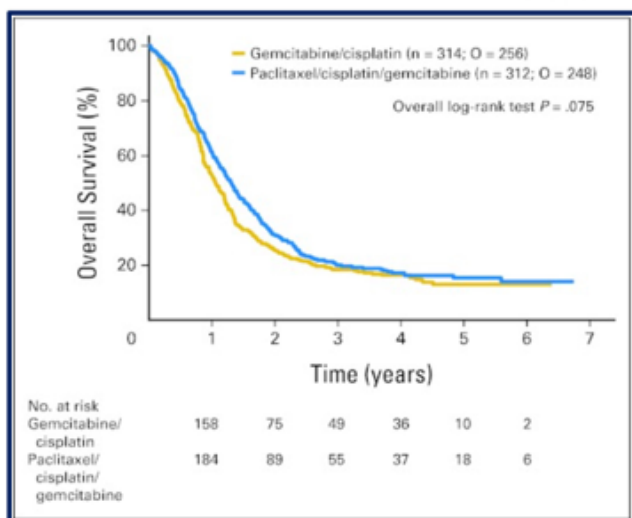
Předchozí studie naznačovaly, že gemcitabin-cisplatina + lék X není v dosavadních studiích fáze 3 lepší než samotný gemcitabin-cisplatina.

- studie EORTC 30987 hodnotící gemcitabin-cisplatina + paklitaxel versus gemcitabin-cisplatina
- studie CALGB 90601 hodnotící gemcitabin-cisplatina + bevacizumab versus gemcitabin-cisplatina + placebo:

Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

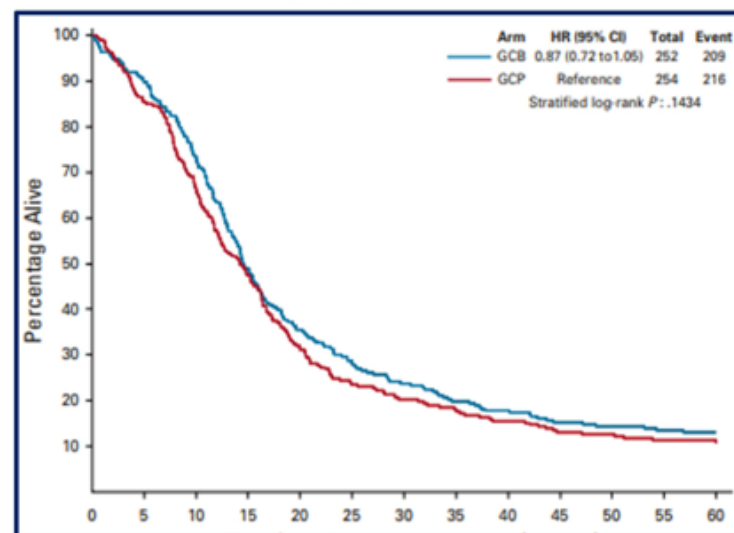
EORTC 30987
GC + Paclitaxel vs GC
N=626

GC + Paclitaxel ORR 55%
vs 43% with GC
No significant improvement in OS
(15.8 vs 12.7 months)



CALGB 90601
GC + Bevacizumab vs GC + Placebo
N=506

GC + Bevacizumab did not improve OS or ORR
compared to GC + placebo
Median OS ~ 14 months



Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

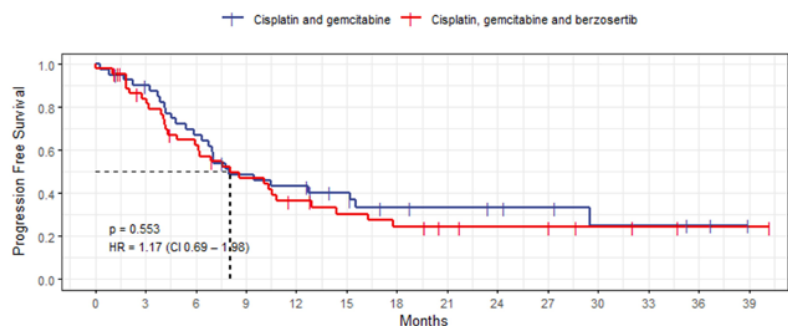
- Kromě toho chemoterapie první linie + imunoterapie nezlepšila celkové přežití ve srovnání se samotnou chemoterapií,
- IMvigor 130 PFS nebylo klinicky významné, žádný přínos OS
- KEYNOTE-361 bez zlepšení PFS nebo OS..

„Randomizovaná studie fáze II srovnávající cisplatinu a gemcitabin s nebo bez berzosertibu u pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem.“

- Existuje odůvodnění pro kombinovanou terapii, protože (i) cisplatina a gemcitabin indukují poškození DNA, (ii) berzosertib (ATR inhibitor) může regulovat opravu DNA a (iii) předklinická synergie berzosertibu s gemcitabinem a cisplatinou.
- Bohužel to byla zcela negativní studie.

Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

medián PFS byl 8,0 měsíce pro obě ramena
(Bajorin rizikově HR 1,17, 95% CI 0,69-1,98)

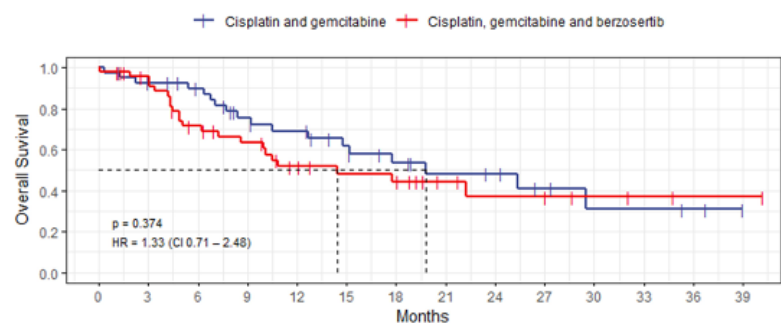


Number at risk

41	35	26	18	16	12	8	7	6	5	3	3	2	0
46	35	25	18	13	10	8	6	5	5	3	2	1	1

Hazard ratio is not adjusted for Bajorin risk

medián OS byl kratší u DDP/ gem
berzosertibem vs DDP/ gem
(14.4 versus 19.8 měsíců; Bajorin risk-adjusted
HR 1.33, 95% CI 0.71-2.48)



Number at risk

41	36	32	24	21	16	12	9	8	5	3	3	2	0
46	40	28	23	16	13	12	7	5	5	3	2	1	1

Hazard ratio is not adjusted for Bajorin risk

Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?



Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

KEYNOTE-052 : 1L , cisplatina nevhodní , 5 - letý up-date

- ORR: 28,9%
- OS (medián): 11.3 měsíce

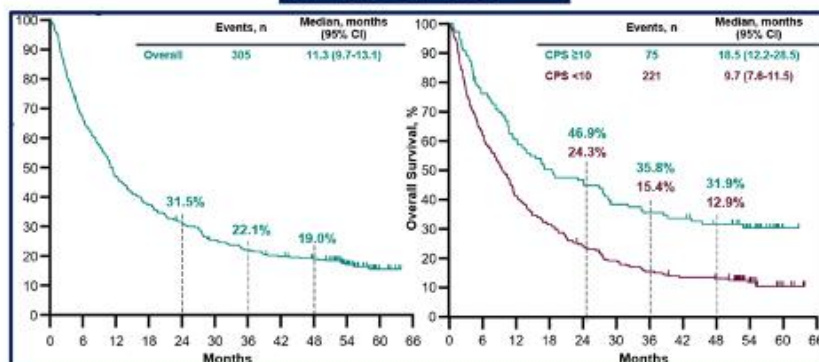
KEYNOTE-361, 1L, pembrolizumab mono nebo pembro+chemoterapie versus chemoterapie u nepředléčeného pokročilého uroteliálního karcinomu

- přidání pembrolizumabu k chemoterapii první linie na bázi platiny významně nezlepšilo účinnost a nemělo by být široce přijímáno k léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu.

Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

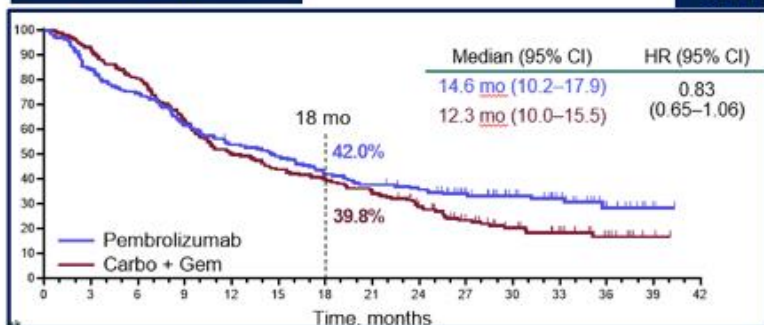
OS

KEYNOTE-052



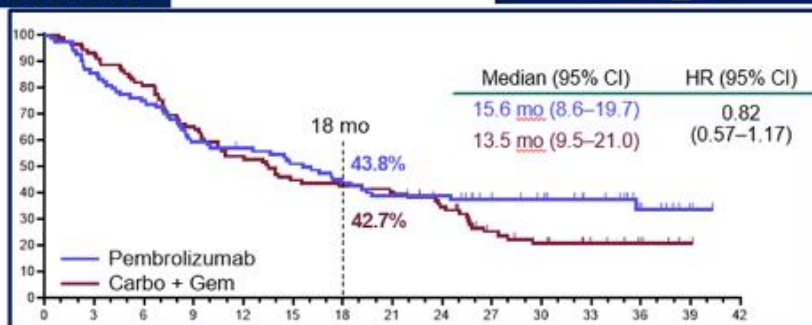
celkové přežití
pembrolizumabu
nedosahuje
významu pro
pozitivní studii

All Patients



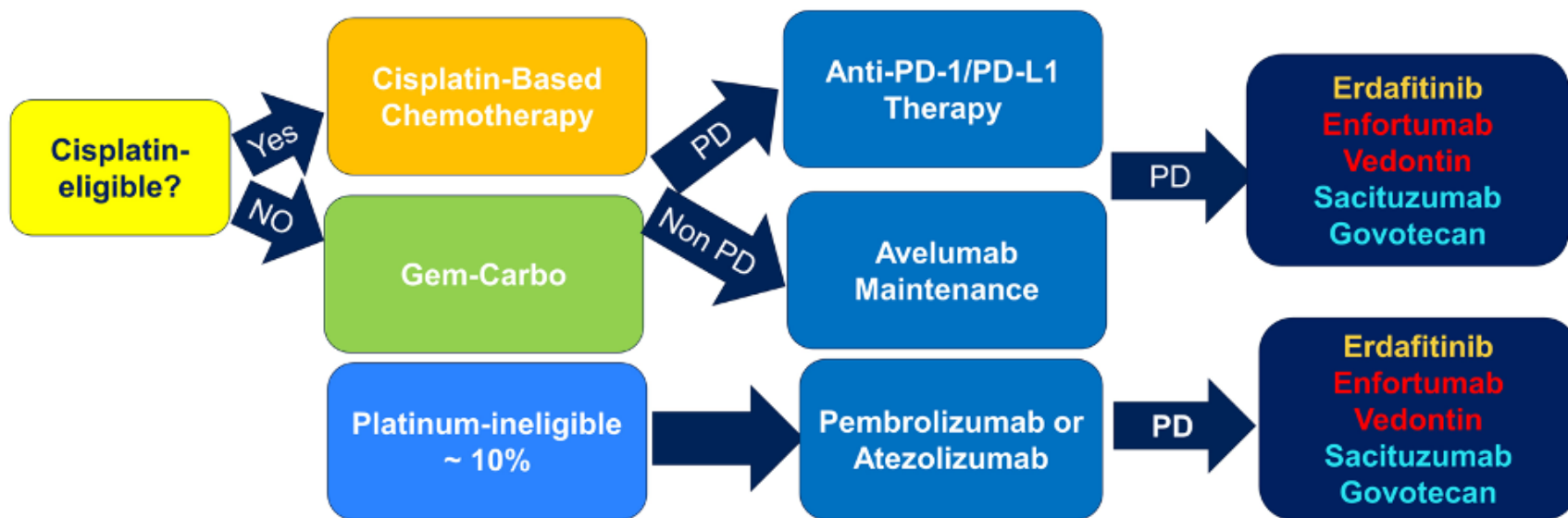
KEYNOTE-361

CPS ≥ 10



Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

Dr. Gupta poznamenává, že současné léčebné paradigma u metastatického uroteliálního karcinomu v červnu 2021 vypadá následovně:



Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

Léčba první linie u metastatického uroteliálního karcinomu se však nadále vyvíjí, přičemž probíhá několik klinických studií fáze 3:

Key Ongoing Phase 3 Trials

CheckMate 901

Gem
Cis/Carbo

Gem
Cis/Carbo
Nivolumab

Nivolumab
Ipilimumab

NILE

Durvalumab + Chemo

Durva + Tremi + Chemo

Chemo

EV-302

EV+Pembrolizumab

Chemo

Dilema léčby metastatického uroteliálního karcinomu první linie: Je více vždy lepší?

- Chemoterapie na bázi platiny je klíčová u metastatického uroteliálního karcinomu první linie klíčová a přidání více látek **NENÍ** lepší
- Maintenance avelumabem po odpovědi na 1L chemoterapie
- PD-L1 se nezdá být prediktivní pro přínos imunoterapie
- Je potřeba navrhnout pragmatické studie založené na biomarkerech namísto velkých studií „já taky“

Aktualizované údaje z klinické studie EV-103.

Study EV-103: Update on Durability Results and Long Term Outcome of Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in First Line Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

- Inhibitory PD-1/PD-L1 vykazují trvalou odezvu, avšak pouze menšina pacientů dosáhla odpovědi (ORR 24–29 %).
- Enfortumab vedotin je konjugát protilátka-lék, který narušuje mikrotubuly monomethyl auristatin E (MMAE) v cílených nádorových buňkách exprimujících nektin-4.
- Enfortumab vedotin prokázal celkový přínos přežití oproti chemoterapii u dříve léčeného lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu.

Study EV-103: Update on Durability Results and Long Term Outcome of Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in First Line Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

- 1L nezpůsobilí pro cisplatinu
- 3týdenními cykly enfortumab vedotinu 1,25 mg/kg (1., 8. den) a pembrolizumabu (1. den).
- Cíle: bezpečnost/tolerabilita, odpověď zkoušejícího podle RECIST v1.1, trvání odpovědi, přežití bez progresu a OS.
- Potvrzená OR 73,3 % (95% CI: 58,1, 85,4),
- CR 17,8 %
- OR 57,1 % u pacientů s jaterními metastázami.

Study EV-103: Update on Durability Results and Long Term Outcome of Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in First Line Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

93% of assessable patients had tumor reduction

PD-L1 Score

- High (CPS ≥ 10)
- Low (CPS < 10)
- Not evaluable

Best Response

- Confirmed CR/PR

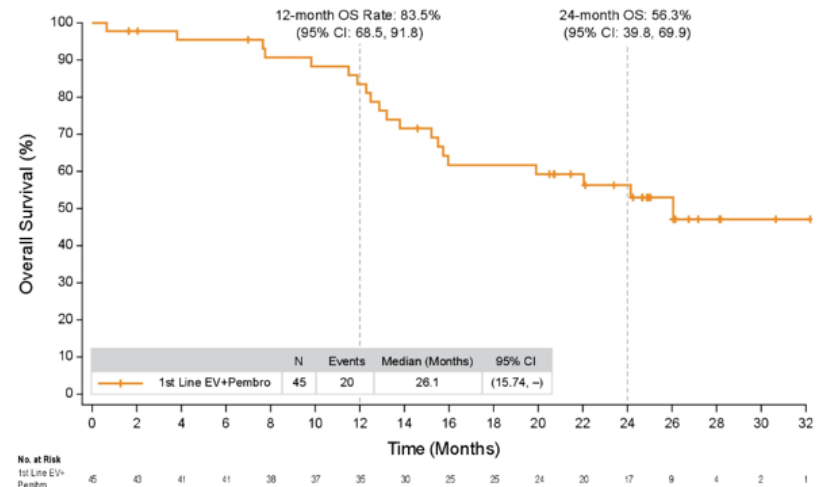
Tumor Size (% Change from Baseline)

1st Line enfortumab vedotin 1.25 mg/kg + pembrolizumab (n=43)

Aktualizované údaje z klinické studie EV-103.

Study EV-103: Update on Durability Results and Long Term Outcome of Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in First Line Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

- medián trvání odpovědi 25,6 měsíce (95% CI: 8,3 až nedosaženo).
- 53% respondentů mělo trvání odpovědi po 24 měsících.
- míra kontroly onemocnění 93,3 %
- medián přežití bez progresce 12,3 měsíce (95% CI: 8,0 – nedosaženo)
- medián OS je 26,1 měsíce.
- míra OS po 24 měsících je 56,3 % (95% CI: 39,8, 69,9):



Aktualizované údaje z klinické studie EV-103.

Study EV-103: Update on Durability Results and Long Term Outcome of Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in First Line Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

Aktualizovaná studie EV-103 s následujícími závěry:

- Enfortumab vedotin + pembrolizumab, varianta bez platiny, nadále vykazuje slibnou aktivitu s trvalým profilem odezvy u pacientů v první linii, u kterých není vhodná cisplatina, s lokálně pokročilými nebo metastatický uroteliální karcinom
- Bezpečnostní profil je zvladatelný a stabilní v průběhu času bez nových bezpečnostních signálů
- Studie fáze 3 EV-302 v současné době zařazuje enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem versus chemoterapie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem v léčbě první linie

Závěr

- očekáváme zhodnocení přínosu imunoterapie a cílené léčby v časných fázích léčby lokálního i metastatického uroteliálního karcinomu