

Atezolizumab u liječenju metastatskog raka urotela : retrospektivna analiza : iskustva u Klinici za onkologiju i radioterapiju u Splitu

Komić, Dubravka

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:597793>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dubravka Komić

**ATEZOLIZUMAB U LIJEČENJU METASTATSKOG RAKA UROTELA:
RETROSPEKTIVNA ANALIZA – ISKUSTVA U KLINICI ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU U SPLITU**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen

Split, studeni 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dubravka Komić

**ATEZOLIZUMAB U LIJEČENJU METASTATSKOG RAKA UROTELA:
RETROSPEKTIVNA ANALIZA – ISKUSTVA U KLINICI ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU U SPLITU**

Diplomski rad

Akademska godina:

2022./2023.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen

Split, studeni 2022.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Rak mokraćnog mjehura | 2 |
| 1.1.1. Epidemiologija | 2 |
| 1.1.2. Etiologija | 2 |
| 1.1.2.1. Nepromjenjivi čimbenici rizika | 2 |
| 1.1.2.2. Promjenjivi čimbenici rizika | 2 |
| 1.1.3. Klinička slika | 3 |
| 1.1.4. Dijagnostika | 4 |
| 1.1.5. Patohistologija | 4 |
| 1.1.6. Molekularna dijagnostika | 5 |
| 1.1.7. Stadiji bolesti | 5 |
| 1.1.8. Liječenje | 7 |
| 1.1.8.1. Liječenje mišićno-neinvazivnog raka mokraćnog mjehura | 7 |
| 1.1.8.2. Liječenje mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura | 9 |
| 1.1.8.3. Liječenje metastatske bolesti | 10 |
| 1.1.9. Prognoza | 12 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 13 |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI | 15 |
| 3.1. Etičko povjerenstvo | 16 |
| 3.2. Ispitanici | 16 |
| 3.3. Postupci | 16 |
| 4. REZULTATI | 18 |
| 5. RASPRAVA | 24 |
| 6. ZAKLJUČCI | 27 |
| 7. LITERATURA | 29 |
| 8. SAŽETAK | 34 |
| 9. SUMMARY | 36 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 38 |

ZAHVALA

*Zahvaljujem mentoru,
izv. prof. dr. sc. Tomislavu Omrčenu,
na strpljenju i pomoći u izradi diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima i sestri,
prijateljici Fidi i prijatelju MM
na podršci tijekom studija i vjeri u mene.*

POPIS KRATICA

5-FU – 5-fluorouracil

ABP – Aminobifenil

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

CG – Cisplatin, gemcitabin

CR – Potpuni odgovor (*engl.* Complete Response)

CT – Kompjuterizirana tomografija (*engl.* Computerised Tomography)

CTCAE – *engl.* Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 – Citotoksični T-limfocitni antigen 4 (*engl.* Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4)

DCR – Stopa kontrole bolesti (*engl.* Disease Control Rate)

ddMVAC – dose dense metotreksat, vinblastin, adriamicin i cisplatin

DNK – Deoksiribonukleinska kiselina

ECOG – *engl.* Eastern Cooperative Oncology Group

FGFR – Receptor za fibroblastni čimbenik rasta (*engl.* Fibroblast Growth Factor Receptor)

FOXA1 – *engl.* Forkhead box protein A1

GATA3 – GATA vezujući protein 3 (*engl.* GATA Binding Protein 3)

G-CSF – Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija (*engl.* Granulocyte Colony Stimulating Factor)

KRT20 – Keratin 20

MR – Magnetska rezonanca

NYHA – *engl.* New York Heart Association

ORR – Objektivna stopa odgovora (*engl.* Objective Response Rate)

OS – Ukupno preživljenje (*engl.* Overall Survival)

P53 – Protein 53

PD – Progresija bolesti (*engl.* Progressive Disease)

PD-1 – *engl.* Programmed death - 1

PD-L1 – *engl.* Programmed death – ligand 1

PET/CT – Pozitronska emisijska tomografija

PFS – Preživljenje bez progresije bolesti (*engl.* Progression-Free Survival)

PPARG – *engl.* Peroxisome Proliferator – Activated Receptor γ

PR – Djelomični odgovor (*engl.* Partial Response)

PTEN – Fosfataza i tenzin homolog (*engl.* Phosphatase and Tensin Homolog)

RB1 – Retinoblastom 1

SBRT – Stereotaksijska radioterapija (*engl.* Stereotactic Body Radiotherapy)

SD – Stabilna bolest (*engl.* Stable Disease)

SN38 – 7-etil-10-hidroksikamptotekin

SNX31 – Sortirajući neksin 31 (*engl.* Sorting Nexin 31)

TUR – Transuretralna resekcija

UPK - Uroplakin

1. UVOD

1.1. Rak mokraćnog mjehura

1.1.1. Epidemiologija

Rak mokraćnog mjehura je deseti najučestaliji rak u svijetu. Broj novooboljelih 2020. godine je iznosio 573 278, a broj umrlih 212 536, čime zauzima trinaesto mjesto po smrtnosti. Incidencija raka mokraćnog mjehura je najveća u južnoj i zapadnoj Europi, te Sjevernoj Americi, dok je najniža u središnjoj Africi, južno-središnjoj Aziji i zapadnoj Africi (1). Niska incidencija u navedenim zemljama je vjerojatno posljedica manje izloženosti tvarima koje se susreću u industriji, te manje dostupnosti duhanskih proizvoda (2). Incidencija raka mokraćnog mjehura je u porastu, posebno u razvijenim zemljama, te se predviđa da će 2040. godine biti skoro dvostruko veća s otprilike 991 000 novooboljelih (3). Muškarci obolijevaju tri do četiri puta češće od žena (1,4). Rak mokraćnog mjehura se rijetko dijagnosticira prije četrdesete godine. Incidencija raste s dobi, a prosječna dob bolesnika iznosi 72 godine (4). Prema podacima za Republiku Hrvatsku iz 2020. godine rak mokraćnog mjehura bio je peti po učestalosti, s 1 398 novooboljelih, i sedmi po smrtnosti, s 549 umrlih. U muškaraca se nalazio na četvrtom mjestu po učestalosti, a u žena na devetom (1). Petogodišnje preživljenje u Europi iznosi 68% (5).

1.1.2. Etiologija

1.1.2.1. Nepromjenjivi čimbenici rizika

Rak mokraćnog mjehura se u 90% slučajeva dijagnosticira u osoba starijih od 55 godina, a u 80% slučajeva u starijih od 65 godina. Muškarci imaju tri do četiri puta veći rizik obolijevanja od raka mokraćnog mjehura, te tri do četiri puta veću smrtnost. Mogući uzrok je razlika u broju muškaraca i žena koji puše. Ipak, uspoređujući smrtnost muškaraca i žena pušača, muškarci i dalje imaju veću stopu smrtnosti (2). Ciklofosfamid povećava rizik devet puta. Povezan je s rakom urotela i rizik je proporcionalan dozi (4,6,7). Radioterapija abdomena i zdjelice je također rizični čimbenik za razvoj raka urotela (4,7). Cowdenov sindrom, uzrokovan mutacijom PTEN tumor supresorskog gena, povećava rizik raka urotela i raka pločastog epitela mokraćnog mjehura (8). Lynchov sindrom, uzrokovan poremećajem u popravku oštećenja DNA, povećava rizik raka urotela (9). FGFR i p53 mutacije također nose povećani rizik (2).

1.1.2.2. Promjenjivi čimbenici rizika

Pušenje povećava rizik raka mokraćnog mjehura tri do četiri puta, posebno raka urotela, i smatra se uzrokom 50 do 65% novih slučajeva godišnje (2,4). Neki pušači su izloženi većem riziku od drugih zbog razlika u metaboliziranju karcinogena (2). N-acetiltransferaza-2 spori acetilatori su pod većim rizikom od brzih acetilatora (6). Pušenje cigareta predstavlja veći rizik od pušenja cigara i lula, vjerojatno zbog niže temperature izgaranja i manje količine kancerogenih tvari. Period latencije iznosi 20 do 30 godina. Prestanak pušenja smanjuje rizik za 40 % tijekom jedne do četiri godine, a nakon dvadeset godina apstinencije rizik je jednak onome u nepušača. Pasivno izlaganje duhanskom dimu tijekom života povećava rizik raka mokraćnog mjehura za 22% (2). Drugi najčešći promjenjivi čimbenik rizika je profesionalna izloženost karcinogenima koja uzrokuje do 20% svih slučajeva raka mokraćnog mjehura (2,6). Benzidin, 4-aminobifenil (ABP) i β -naftilamin su dokazani rizični čimbenici, te su iz tog razloga zabranjeni u industriji. Bili su zastupljeni u proizvodnji tekstilnih boja i guma. Ipak, povećan rizik u tim industrijama i dalje postoji zbog izloženosti različitim aromatskim aminima. Isto vrijedi i za kemijsku industriju. Povećan rizik je prisutan i među slikarima zbog izloženosti karcinogenima koji se nalaze u bojama i otapalima. Radnici u industriji kože, obuće i metaloindustriji imaju umjereno povećan rizik. Izloženost produktima izgaranja dizela umjereno povećava rizik (6). Izloženost arsenu iz vode, zemlje i zraka povećava rizik od raka mokraćnog mjehura i ima sinergistički učinak s izloženošću duhanskom dimu (2). Kronična infekcija mokraćnog sustava i *Schistosoma haematobium* infekcija su rizični čimbenici za razvoj raka pločastog epitela mokraćnog mjehura (4,6). Rak uzrokovan *Schistosoma haematobium* infekcijom javlja se dosta ranije, u četrdesetim godinama života (2). Pretilost povećava rizik raka mokraćnog mjehura za 10% neovisno o drugim čimbenicima rizika, uključujući i pušenje. Uzrok je vjerojatno kronični upalni odgovor koji potiče karcinogenezu (10,11).

1.1.3. Klinička slika

U 85 do 90 % pacijenata rak mokraćnog mjehura očituje se bezbolnom hematurijom, makroskopskom ili mikroskopskom. Ostali simptomi su dizurija, polakizurija, nikturija, urgencija i ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava (6,12). Oni su uglavnom povezani s difuznim tumorom in situ ili invazivnim rakom mokraćnog mjehura (6). Tumorska masa uz mokraćnu cijev može uzrokovati akutnu retenciju urina, dok tumorska masa uz ušće mokraćovoda može dovesti do hidroureteronefroze. Znakovi lokalnog širenja bolesti mogu biti palpabilna masa u maloj zdjelici, hidronefroza, opstipacija, limfedem donjih ekstremiteta i

bolovi uzrokovani opstrukcijom mokraćovoda. Znakovi uznapredovale bolesti su anoreksija, gubitak tjelesne težine te simptomi vezani uz sijela presadnica (4,6,12). Najčešća sijela su trbušni limfni čvorovi, jetra, pluća i kosti (12).

1.1.4. Dijagnostika

Pacijentu s bezbolnom hematurijom treba napraviti intravensku urografiju i cistoskopiju. Ako cistoskopija pokaže tumor, treba napraviti transuretralnu resekciju i materijal poslati na patohistološku analizu. Citolška analiza urina se može koristiti kao pomoćna dijagnostička metoda. Za procjenu proširenosti treba napraviti CT urografiju. MR urografija se koristi za pacijente s alergijom na jodni kontrast ili sa smanjenom bubrežnom funkcijom, ali bez akutnog bubrežnog zatajenja i sa GFR > 30 mL/min. Ultrazvuk bubrega ili CT bez kontrasta se koriste u kombinaciji s retrogradnom ureteropijelografijom u pacijenata koji ne mogu primiti niti jodni kontrast, niti gadolinij. Za pacijente sa sesilnim tumorima, tumorima visokog gradusa i mišićno-invazivnim rakom se uz navedene pretrage može napraviti i MR zdjelice. Pacijentima s mišićno-invazivnim rakom prijelaznog epitela treba napraviti CT prsišta. Ureterskopiju treba napraviti kod sumnje na leziju gornjeg dijela mokraćnog sustava. Pacijentima sa simptomima vezanim uz koštani sustav ili s povišenim vrijednostima alkalne fosfataze treba napraviti scintigrafiju kostiju. Pacijentima s neurološkim simptomima treba napraviti MR mozga. CT prsišta i trbuha, te PET/CT se izvodi kod sumnje na metastatsku bolest (13).

1.1.5. Patohistologija

Rak urotela predstavlja 90% svih tumora mokraćnog mjehura. Iako se najčešće javlja u svom čistom obliku, moguće su histološke varijacije. Sve varijacije su povezane s lošijom prognozom. Pločasta diferencijacija je najučestalija varijacija sa zastupljenošću od 16,8 do 22,1%. Neka istraživanja pokazuju veću učestalost povrata ili progresije bolesti kod ovog tipa tumora, kao i viši stadij i histološki gradus u trenutku dijagnoze. Žljezdana diferencijacija ima učestalost do 16%. Mikropapilarni karcinom ima učestalost do 6%. Povezan je s lošijom prognozom, višim stadijem bolesti u trenutku dijagnoze i lošim odgovorom na intravezikalnu terapiju. Zbog potonjeg je preporučena radikalna cistektomija. Sarkomatoidna diferencijacija ima učestalost od 0,2 do 4,3%. Zbog slabog odgovora na intravezikalnu terapiju preporučena je radikalna cistektomija. Ostale histološke varijante su ugniježdene varijante (*engl.* nested variant), karcinom poput limfepitelioma (*engl.* lymphepithelioma-like carcinoma) i plazmacitoid. U mokraćnom mjehuru se osim raka urotela mogu naći i rak pločastih stanica, adenokarcinom i sitnostanični karcinom (14).

1.1.6. Molekularna dijagnostika

Rak urotela pokazuje veliku histološku i molekularnu raznolikost. Zadnjih godina identificirano je nekoliko molekularnih subtipova. Međusobno se razlikuju po prognozi i odgovoru na terapiju. Luminalno-papilarni subtip ima papilarnu histologiju i prisutnu FGFR3 mutaciju. Mala je vjerojatnost odgovora na neoadjuvantnu terapiju temeljenu na cispladini. Potencijalna terapija su FGFR3 inhibitori. Luminalno-infiltrirani tip ima visoku ekspresiju PD-1, PD-L1 i CTLA-4. Odgovor na kemoterapiju je loš. Inhibitori nadzornih točaka bi mogli imati dobar učinak. Luminalni tip ima visoku izražajnost uroplakina (UPK1A, UPK2), FOXA1, GATA3, PPARG, KRT20 i SNX31. Ciljana terapija za ovaj subtip trenutno ne postoji. Bazalno-skvamozni subtip je učestaliji u žena i ima visoku ekspresiju PD-1, PD-L1 i CTLA-4. Pokazuje bolji odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju temeljenu na cispladini od ostalih subtipova. Moguća je i terapija inhibitorima nadzornih točaka. Neuronalni tip ima najlošiju prognozu. Prisutne su mutacije TP53 i RB1, te ekspresija neuroendokrinih i neuronalnih markera. Potencijalna terapija za ovaj subtip je kombinacija etopozida ili ifosfamida s cisplatinom (15,16).

1.1.7. Stadiji bolesti

Američki združeni komitet za rak (*engl.* American Joint Committee on Cancer, AJCC) stvorio je klasifikaciju raka mokraćnog mjehura po stadijima koja se zasniva na tri parametra: veličini primarnog tumora (T), zahvaćanju limfnih čvorova (N) i postojanju udaljenih presadnica (M) (17). Tablica 1 prikazuje određivanje stupnja proširenosti bolesti TNM klasifikacijom, a Tablica 2 prikazuje stadije raka mokraćnog mjehura.

Tablica 1. TNM klasifikacija raka mokraćnog mjehura

| Primarni tumor (T) | |
|---------------------------|--|
| Tx | Primarni tumor se ne može opisati |
| T0 | Nema dokaza primarnog tumora |
| Ta | Neinvazivni papilarni karcinom |
| Tis | Karcinom in situ |
| T1 | Tumor invadira subepitelno vezivno tkivo |
| T2 | Tumor invadira mišićni sloj |
| T2a | Tumor invadira površinski mišićni sloj |
| T2b | Tumor invadira duboki mišićni sloj |
| T3 | Tumor invadira perivezikalno tkivo |
| T3a | Mikroskopska invazija perivezikalnog tkiva |
| T3b | Makroskopska invazija perivezikalnog tkiva |
| T4 | Tumor invadira jedno od navedenog: stroma prostate, sjemeni mjehurići, maternica, vagina, zdjelična stijenka, trbušna stijenka |
| T4a | Tumor invadira jedno od navedenog: stroma prostate, sjemeni mjehurići, maternica, vagina |
| T4b | Tumor invadira zdjeličnu i/ili trbušnu stijenk |
| Regionalni limfni čvorovi | |
| Nx | Limni čvorovi se ne mogu odrediti |
| N0 | Nema zahvaćenih limfnih čvorova |
| N1 | Jedan zahvaćeni limfni čvor u zdjelici |
| N2 | Više od jednog zahvaćenog limfnog čvora u zdjelici |
| N3 | Zahvaćeni zajednički ilijačni limfni čvorovi |
| Udaljenje presadnice | |
| M0 | Nema udaljenih presadnica |

Tablica 2. Klinički stadiji raka mokraćnog mjehura

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|----|
| Stadij 0a | Ta | N0 | M0 |
| Stadij 0is | Tis | N0 | M0 |
| Stadij I | T1 | N0 | M0 |
| Stadij II | T2a | N0 | M0 |
| | T2b | N0 | M0 |
| Stadij IIIa | T1 | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3a | N0 ili N1 | M0 |
| | T3b | N0 ili N1 | M0 |
| | T4a | N0 ili N1 | M0 |
| Stadij IIIb | T1 | N2 ili N3 | M0 |
| | T2a | N2 ili N3 | M0 |
| | T2b | N2 ili N3 | M0 |
| | T3a | N2 ili N3 | M0 |
| | T3b | N2 ili N3 | M0 |
| | T4a | N2 ili N3 | M0 |
| Stadij IVa | T4b | Bilo koji N | M0 |
| Stadij IVb | Bilo koji T | Bilo koji N | M1 |

1.1.8. Liječenje

Odabir načina liječenja se temelji na stupnju proširenosti bolesti. Različit je pristup liječenju mišićno-neinvazivnog raka, mišićno-invazivnog raka i metastatske bolesti (12).

1.1.8.1. Liječenje mišićno-neinvazivnog raka mokraćnog mjehura

Mišićno-neinvazivni rak mokraćnog mjehura je rak bez prodora tumora u mišićni sloj mokraćnog mjehura. Obuhvaća stadije Ta, Tis i T1, te čini 70 do 80% dijagnoza. Prvi korak u liječenju mišićno-neinvazivnog raka je transuretralna endoskopska resekcija tumora (TUR). Potpuna resekcija obuhvaća sloj mišića detruzora i neophodna je za određivanje stadija tumora i odluku o postupku liječenja (18). U slučaju nepotpune resekcije TUR se ponavlja za četiri do šest tjedana. Ponavljanje TUR-a je preporučeno i kada se nakon potpune resekcije dokaže T1

tumor visokog histološkog gradusa ili veliki Ta tumor visokog histološkog gradusa (13). Istraživanja su pokazala da takav postupak poboljšava odgovor na intravezikalnu terapiju BCG-om, u usporedbi s bolesnicima koji su odmah nakon prvog TUR-a primili intravezikalnu terapiju (18). Daljni postupci za sve bolesnike s mišićno-neinvazivnim rakom ovise o tome kojoj rizičnoj skupini pripadaju. Američka urološka udruga (*engl.* American Urological Association, AUA) i Udruženje urološke onkologije (*engl.* Society of Urologic Oncology, SUO) stvorili su sustav na temelju kojega se bolesnici dijele u tri skupine: skupina niskog, umjerenog i visokog rizika (13). Kriteriji za razvrstavanje bolesnika prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Kriteriji za svrstavanje bolesnika po skupinama rizika

| Niski rizik | Umjereni rizik | Visoki rizik |
|---|------------------------------|--|
| | Rak urotela niskog gradusa: | Rak urotela visokog gradusa: |
| | Stadij T1 | Stadij T1 ili Tis |
| Papilarna neoplazma urotela niskog malignog potencijala | i | i |
| | Veličina veća od 3 cm | Veličina veća od 3 cm |
| | i | i |
| | Multifokalni rak | Multifokalni rak |
| | | Pokazatelji jako visokog rizika: |
| Rak urotela niskog gradusa: | Rak urotela visokog gradusa: | Izostanak odgovora na BCG |
| Stadij Ta | Stadij Ta | ili |
| i | i | Histološke varijacije |
| Veličina manja od 3 cm | Veličina manja od 3 cm | ili |
| i | i | Limfovaskularna invazija |
| Solitarna tvorba | Solitarna tvorba | ili |
| | | Invazija prostatičnog dijela mokraćne cijevi |

Bolesnici u skupini niskog rizika nakon TUR-a trebaju primiti intravezikalnu terapiju unutar 24 sata od zahvata, optimalno unutar 6 sati. Najčešće se primjenjuju gemcitabin i mitomicin. Ovaj postupak smanjuje rizik povrata bolesti u narednih pet godina za 35%, ali nema utjecaj na smanjenje učestalosti progresije i smrtnosti. Kontraindikacije za primjenu su perforacija

mokraćnog mjehura i alergija. Bolesnici u skupini umjerenog rizika trebaju primiti više doza intravezikalne terapije raspoređenih kroz godinu dana. Može se koristiti intravezikalna primjena BCG-a ili intravezikalna kemoterapija (13). Kemoterapija ima bolju podnošljivost, a BCG više smanjuje rizik progresije. Odluka ovisi o dostupnosti BCG-a (18,19). Za razliku od kemoterapije, prva doza BCG-a se primjenjuje tri do četiri tjedna nakon TUR-a kako bi se smanjila vjerojatnost sustavne apsorpcije. Kontraindiciran je u imunosuprimiranih bolesnika (7,18). Za bolesnike s jednim ili više pokazatelja jako visokog rizika preporučena je cistektomija. Alternativa je intravezikalna BCG terapija u trajanju od tri godine, ali samo ako nije bila prethodno primijenjena. Za bolesnike visokog rizika, koji nisu prethodno primali terapiju BCG-om i bez pokazatelja jako visokog rizika, terapija izbor je intravezikalna BCG terapija, također u trajanju od tri godine. Za bolesnike u skupini visokog rizika koji loše podnose terapiju BCG-om ili nemaju odgovora na nju, preporučena je cistektomija. Druge mogućnosti su intravezikalna primjena valrubicina ili imunoterapija pembrolizumabom (13,18).

1.1.8.2. Liječenje mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura

Mišićno invazivni rak mokraćnog mjehura je već u trenutku postavljanja dijagnoze često sustavna bolest zbog prisutnosti klinički okultnih metastaza. Iz tog razloga samo kirurško liječenje nije dovoljno. Zlatni standard liječenja je neoadjuvantna kemoterapija temeljena na cisplatinu praćena radikalnom cistektomijom s limfadenektomijom vanjskih i unutarnjih ilijačnih limfnih čvorova, te obturatornih limfnih čvorova (7,18). Alternativa radikalnoj cistektomiji je parcijalna cistektomija za bolesnike sa solitarnim tumorom pogodnog smještaja i bez elemenata tumora in situ. Kemoterapijski protokoli koji su u primjeni su ddMVAC s faktorima rasta (G-CSF) kroz tri do šest ciklusa ili cisplatin i gemcitabin (CG protokol) kroz četiri ciklusa (13). U bolesnika koji su cisplatin nepodobni odmah se izvodi radikalna cistektomija jer nije dokazana učinkovitost drugih kemoterapijskih lijekova, uključujući i karboplatin, u neoadjuvantnoj terapiji (13,20). Kriteriji za prepoznavanje cisplatin nepodobnih bolesnika su prikazani u Tablici 4 (21).

Tablica 4. Kriteriji za prepoznavanje cisplatin nepodobnih bolesnika

| |
|---|
| ECOG ≥ 2 |
| Klirens kreatinina < 60 mL/min |
| Gubitak sluha CTCAE gradus ≥ 2 |
| Periferna neuropatija CTCAE gradus ≥ 2 |
| Srčano zatajenje NYHA III |

Adjuvantna terapija se provodi u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima ili sa stadijem tumora T3 ili T4a. Bolesnici koji nisu primili neoadjuvantnu kemoterapiju primaju je adjuvantno. Bolesnici koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju mogu primiti adjuvantnu imunoterapiju nivolumabom. Adjuvantna radioterapija se može provoditi u bolesnika s tumorima stadija T3 ili T4, pozitivnim limfnim čvorovima ili pozitivnim resekcijskim rubovima (13). Bolesnici u kojih je zbog komorbiditeta kirurško liječenje kontraindicirano primaju konkomitantnu kemoradioterapiju (7). U kemoterapiji se koriste cisplatin u kombinaciji s 5-FU ili paklitakselom, te kombinacija 5-FU i mitomicina (13). Bolesnici sa solitarnim tumorom u stadiju II bolesti, bez hidronefroze, tumora in situ i histoloških varijacija su također kandidati za konkomitantnu kemoradioterapiju čiji je cilj poštediti mokraćnog mjehura, a preživljenje je usporedivo s preživljenjem nakon radikalne cistektomije (13,18,22). Konkomitantna terapija se može provoditi i za *downstaging* bolesti stadija IIIb i IVa (T4b, bilo koji N, M0). Druga mogućnost je sustavna terapija. Dva do tri mjeseca nakon završetka terapije se ponavlja TUR kako bi se procijenio odgovor o kojemu ovisi daljnji postupak (13).

1.1.8.3. Liječenje metastatske bolesti

Odabir prve linije liječenja metastatske bolesti ovisi o tome jesu li bolesnici podobni za terapiju cisplatinom. Smatra se da oko 50% bolesnika s metastatskim rakom prijelaznog epitela nisu kandidati za liječenje kemoterapijom temeljenom na platini (23). Cisplatin podobni bolesnici u prvoj liniji primaju gemcitabin i cisplatin ili ddMVAC. Za one bolesnike koji pokazuju odgovor na navedenu terapiju, bila to stabilna bolest ili potpuni i djelomični odgovor, nakon četiri do šest ciklusa kemoterapije preporučena je terapija održavanja avelumabom, PD-L1 protutijelom. Kod cisplatin nepodobnih bolesnika primjenjuje se kombinaciju karboplatine i gemcitabina. Može se koristiti i atezolizumab, PD-L1 protutijelo, ako je PD-L1 izražajnost veća od 5%. Ako bolesnici nisu kandidati ni za kemoterapiju temeljenu na karboplatini, koristi se imunoterapija, neovisno o PD-L1 izražajnosti. Odobreni lijekovi su atezolizumab i

pembrolizumab, PD-1 protutijelo. Ostatak bolesnika koji nisu podobni za liječenje kemoterapijom ili imunoterapijom kandidati su za potporno liječenje (13).

Samo 40% bolesnika koji su primili prvu liniju liječenja kandidati su za drugu liniju liječenja (24). Razlozi su brza progresija bolesti i pogoršanje općeg stanja, pa su bolesnici velikim dijelom kandidati samo za potporno liječenje (25). U bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju u drugoj liniji liječenja se primjenjuje imunoterapija. Odobreni lijekovi su atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab i avelumab. Ako je imunoterapija kontraindicirana, primjenjuje se monoterapija paklitakselom, docetakselom, gemcitabinom ili vinfluninom. Cisplatin nepodobni bolesnici koji su liječeni imunoterapijom u drugoj liniji se liječe kemoterapijom. Koristi se kombinacija gemcitabina i karboplatine, te monoterapija taksanima ili gemcitabinom (13). Palijativna radioterapija i bisfosfonati primjenjuju se u bolesnika sa simptomatskim koštanim presadnicama. Palijativna radioterapija se može primijeniti i u slučaju krvarenja iz mokraćnog mjehura (12).

Erdafitinib, FGFR inhibitor, je odobren u drugoj liniji liječenja za bolesnike s FGFR3 mutacijom ili FGFR2/3 fuzijskim genom (13). Enfortunab-vedotin je konjugat anti-nektin-4 protutijela i vedotina. Odobren je u drugoj liniji liječenja za cisplatin nepodobne, te u trećoj liniji za bolesnike u kojih je došlo do progresije bolesti nakon primjene kemoterapije i imunoterapije (18). Sacituzumab-govitekan je konjugat anti-Trop-2 protutijela i aktivnog metabolita irinotekana - SN38. Trenutno je u tijeku studija TROPHY-U-01 koja ocjenjuje djelovanje ovog lijeka u trećoj liniji u bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju temeljenu na platini i imunoterapiju (26).

1.1.9. Prognoza

Stope petogodišnjeg preživljenja po stadijima su prikazane u Tablici 5 (27).

Tablica 5. Preživljenje raka mokraćnog mjehura

| Stadij | Petogodišnje preživljenje |
|--|---------------------------|
| Mišićno-neinvazivna bolest | 96 % |
| Lokalizirana mišićno-invazivna bolest* | 69,6 % |
| Regionalna mišićno-invazivna bolest† | 39 % |
| Metastatska bolest | 7,7 % |

*bolest nije prisutna u regionalnim limfnim čvorovima

†bolest prisutna u regionalnim limfnim čvorovima

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ove retrospektivne analize bio je prikazati učinkovitost atezolizumaba u drugoj liniji liječenja metastatskog raka urotela u bolesnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split. Primarni ciljevi istraživanja su bili preživljenje bez progresije bolesti (*engl.* Progression-Free Survival, PFS) i ukupno preživljenje (*engl.* Overall Survival, OS) nakon liječenja atezolizumabom. Sekundarni ciljevi su bili objektivna stopa odgovora (*engl.* Objective Response Rate, ORR) i stopa kontrole bolesti (*engl.* Disease Control Rate, DCR) liječenjem atezolizumabom, te toksičnost liječenja. Rezultati ove analize su uspoređeni s rezultatima IMvigor210 i IMvigor211 studija liječenja metastatskog raka urotela atezolizumabom u drugoj liniji.

Hipoteza:

1. Atezolizumab primijenjen u drugoj liniji liječenja metastatskog raka urotela produljuje ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Etičko povjerenstvo

Ovo istraživanje je usklađeno s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra u Splitu odobrilo je ovo istraživanje pod brojem 2181-147/01/06/M.S.-22-02.

3.2. Ispitanici

U ovoj retrospektivnoj studiji praćen je učinak atezolizumaba u drugoj liniji liječenja metastatskog raka urotela u 23 bolesnika, te u trećoj liniji liječenja u 3 bolesnika. Ukupan broj ispitanika iznosio je 26 bolesnika (n=26) liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. U studiju su uključeni bolesnici koji su nakon neuspješnog liječenja kemoterapijom počeli primati atezolizumab prije 1. siječnja 2022. Praćeni su u razdoblju od 1. siječnja do 1. listopada 2022.

3.3. Postupci

Iz medicinske dokumentacije su uzeti opći podaci o bolesnicima, podaci o provedenim terapijskim postupcima, rezultati laboratorijskih obrada, te podaci o odgovoru na liječenje atezolizumabom, napredovanju bolesti i toksičnosti liječenja.

Atezolizumab je primijenjivan intravenski u dozi od 1200 mg, razrijeđen u 250 mL 0,9% otopine natrijevog klorida, kroz jednosatnu infuziju, svaka tri tjedna.

PFS predstavlja vrijeme od početka liječenja atezolizumabom do progresije bolesti ili smrti bolesnika zbog bilo kojeg uzroka. OS predstavlja vrijeme od početka liječenja atezolizumabom do smrti bolesnika.

ORR je zbroj potpunog odgovora (*engl.* Complete Response, CR) i djelomičnog odgovora (*engl.* Partial Response, PR) prema iRECIST kriterijima i izražen je postotkom u odnosu na ukupan broj ispitanika. DCR je zbroj potpunog odgovora, djelomičnog odgovora i stabilne bolesti (*engl.* Stable Disease, SD), i također je izražen postotkom u odnosu na ukupan broj ispitanika (28).

Za svakog bolesnika se bilježila toksičnost stupnja 3 i 4 prema CTCAE (*engl.* Common Terminology Criteria for Adverse Events) kriterijima (29). Učestalost je prikazana kao postotak u odnosu na ukupni broj ispitanika.

Prikupljeni podaci su se unosili i pohranjivali uz pomoć računalnog programa Microsoft Excel 2019. Podaci su obrađeni u programu Microsoft Excel 2019 i MedCalc 20.115. Koristila se Kaplan-Meier analiza preživljenja. Rezultati su prikazani tablično, grafički i deskriptivno.

4. REZULTATI

Retrospektivno je analizirano 26 ispitanika (n=26). Značajke ispitanika su prikazane u Tablici 6. Postupci liječenja su prikazani u Tablici 7.

Medijan praćenja iznosio je 23,3 mjeseca.

Tablica 6. Značajke ispitanika

| Značajke ispitanika | | Broj, n (%) | |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------|
| Ukupan broj ispitanika | | 26 (100) | |
| Spol | Muškarci | 17 (65) | |
| | Žene | 9 (35) | |
| Medijan dobi (godine) | 71 (47,84) | Muškarci | 71 (54,82) |
| | | Žene | 69 (47,84) |
| ECOG | | 0 | 12 (46) |
| | | 1 | 8 (31) |
| | | 2 | 2 (8) |
| | | Nepoznat | 4 (15) |
| Vrijednost hemoglobina (g/L) | | < 100 | 6 (23) |
| | | ≥ 100 | 19 (73) |
| | | Nepoznata | 1 (4) |
| Broj Bellmunt čimbenika rizika* | | 0 | 8 (31) |
| | | 1 | 8 (31) |
| | | 2-3 | 6 (23) |
| | | Nepoznat | 4 (15) |
| Patohistologija tumora | Rak urotela | | 23 (88) |
| | Histološke varijacije | Mikropapilarni | 1 (4) |
| | | Sarkomatoidna diferencijacija | 1 (4) |
| | Carcinoma | | 1 (4) |
| Sijela presadnica | Limfni čvorovi | | 18 (69) |
| | Pluća | | 11 (42) |
| | Kosti | | 8 (31) |
| | Jetra | | 7 (27) |
| | Potrbušnica | | 2 (8) |
| | Nadbubrežna žlijezda | | 1 (4) |

| | | |
|---------------------------|---|---------|
| | 1 | 11 (42) |
| Broj sijela presadnica | 2 | 9 (35) |
| | 3 | 6 (23) |

* Bellmunt faktori rizika: Hemoglobin < 100 g/L, ECOG > 0, prisutnost jetrenih metastaza; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Tablica 7. Postupci liječenja

| Postupci liječenja | | Broj, n (%) |
|---|---|-------------|
| Intravezikalna terapija | BCG | 2 (8) |
| | Mitomycin | 1 (4) |
| <i>Bladder sparing</i> radioterapija | | 1 (4) |
| Radikalna operacija | Cistektomija | 6 (23) |
| | (Nefro)ureterektomija | 4 (15) |
| | Cistektomija i (nefro)ureterektomija | 1 (4) |
| Kemoterapija prije primjene atezolizumaba | Cisplatin temeljena | 20 (77) |
| | Karboplatin temeljena | 6 (23) |
| | Terapija taksanima | 1 (4) |
| Broj linija kemoterapije | 1 | 23 (88) |
| | 2 | 3 (12) |
| Paliativna radioterapija | | 10 (38) |
| SBRT | | 3 (12) |

BCG – Bacillus Calmette-Guérin; SBRT – *engl.* Stereotactic body radiotherapy

Odgovor na liječenje atezolizumabom prikazan je u Tablici 8.

Tablica 8. Odgovor na liječenje atezolizumabom prema iRECIST

| Odgovor | Broj, n (%) |
|-------------------|-------------|
| iCR* | 0 (0) |
| iPR† | 0 (0) |
| iSD‡ | 5 (19) |
| iPD§ | 14 (54) |
| iUPD ^l | 6 (23) |
| Nepoznat | 1 (4) |

*iCR – potpuni odgovor (*engl.* complete response)

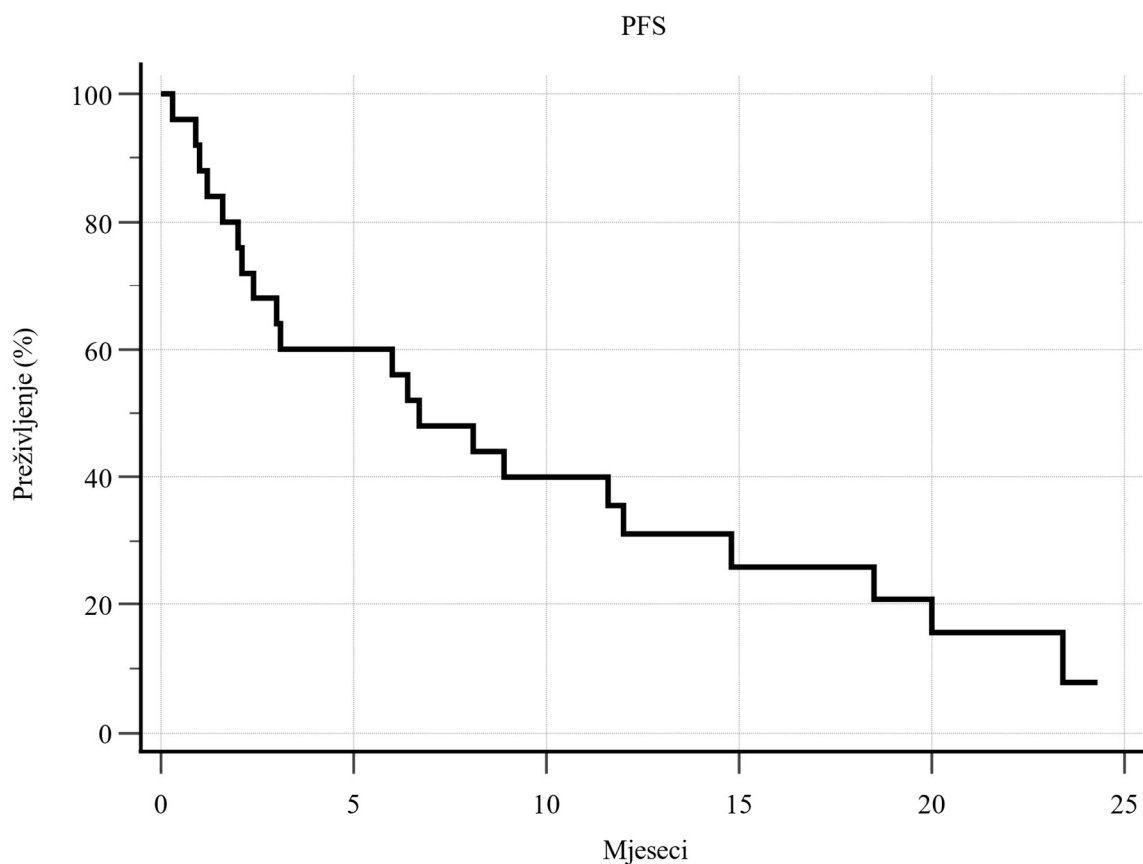
†iPR – djelomični odgovor (*engl.* partial response)

‡iSD – stabilna bolest (*engl.* stable disease)

§iPD – progresija bolesti (*engl.* progression disease)

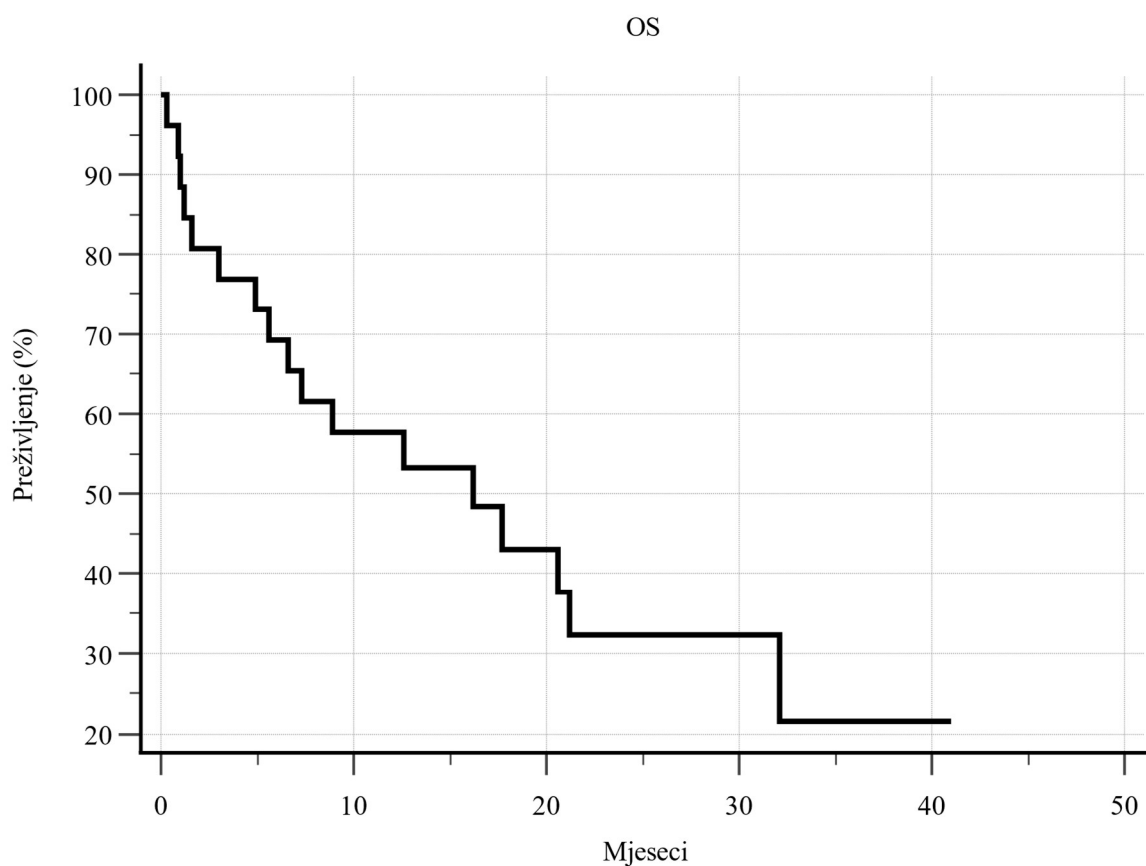
^liUPD – nepotvrđena progresija bolesti (*engl.* unconfirmed progression disease)

Medijan PFS iznosio je 6,7 mjeseci (raspon 0,3-24,3) (Slika 1).



Slika 1. Preživljenje bez progresije bolesti s obzirom na vrijeme (izraženo u mjesecima).

ORR liječenja atezolizumabom iznosio je 0 %, a DCR 19 %. Medijan OS iznosio je 16,2 mjeseci (raspon 0,3-41) (Slika 2).



Slika 2. Ukupno preživljenje s obzirom na vrijeme (izraženo u mjesecima).

Profil toksičnosti liječenja atezolizumabom prikazan je u Tablici 8.

Tablica 8. Nuspojave tijekom liječenja atezolizumabom

| Nuspojave stupnja 3 i 4 | Broj, n (%) |
|--------------------------------------|-------------|
| Ukupno | 4 (15) |
| Ekstrapiramidni sindrom | 1 (4) |
| Hipotireoza | 1 (4) |
| Hipertireoza | 1 (4) |
| Kožna toksičnost | 1 (4) |
| Insuficijencija nadbubrežne žlijezde | 1 (4) |

5. RASPRAVA

Metastatski rak urotela ima nisku stopu petogodišnjeg preživljenja koja je ostala relativno nepromijenjena od 1978. godine kada se u liječenju počela koristiti cisplatina (30,31). Kemoterapija temeljena na platini predstavlja standard liječenja metastatskog raka urotela s preživljenjem koje se kreće od 9 do 15 mjeseci (32,33). Preživljenje za bolesnike u kojih dođe do progresije bolesti nakon kemoterapije temeljene na platini iznosi 5 do 7 mjeseci (34). Prvi veliki iskorak u liječenju metastatskog raka prijelaznog epitela predstavljaju inhibitori nadzornih točaka. Zahvaljujući rezultatima kohorte 2 IMvigor210 studije faze II, atezolizumab je bio prvi lijek iz ove skupine koji je odobren za liječenje lokalno-uznapredovalog i metastatskog raka urotela u bolesnika čija je bolest napredovala nakon ili tijekom liječenja kemoterapijom temeljenom na platini. Odobren je u svibnju 2016. godine, a 2017. su uslijedila odobrenja za nivolumab, pembrolizumab i durvalumab u drugoj liniji liječenja, te za atezolizumab i pembrolizumab u prvoj liniji liječenja raka urotela (31,35).

Ispitanici u kohorti 2 (n=310) IMvigor210 studije su bili bolesnici s lokalno-uznapredovalim ili metastatskim rakom urotela čija je bolest napredovala nakon prvolinijske kemoterapije temeljene na platini (36). Bili su podijeljeni u tri skupine ovisno o PD-L1 izražajnosti. Skupina IC0 imala je PD-L1 izražajnost $< 1\%$, skupina IC1 $\geq 1\%$ i $< 5\%$, a skupina IC2/3 $> 5\%$. Medijan ukupnog preživljenja (OS) skupine IC2/3 je iznosio 11,4 mjeseci, dok je medijan preživljenja svih skupina zajedno iznosio 7,9 mjeseci. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) je iznosilo 2,1 mjeseci i bilo je slično u svim skupinama. Objektivne stope odgovora (ORR) za IC2/3 skupinu i sve skupine zajedno iznosile su 27 i 19%. Nuspojave su se javile u 69% ispitanika. Najučestalije su bile umor, mučnina, smanjen apetiti, svrbež, vrućica, proljev, osip i artralgiya. Nuspojave stupnja 3 i 4 javile su se u 16% bolesnika, a najučestaliji je bio umor. Nije bilo smrtnih ishoda koji bi bili posljedica nuspojava (36).

Studija IMvigor211 faze III uspoređivala je ishode liječenja raka urotela atezolizumabom naspram kemoterapije u drugoj liniji liječenja (37). Svi ispitanici su bili podijeljeni u iste tri skupine ovisno o PD-L1 izražajnosti. Iznenađujuće, OS medijan i ORR nisu se značajno razlikovale u liječenih atezolizumabom (OS 10,6 mjeseci; ORR 23%) i liječenih kemoterapijom (OS 11,1 mjeseci; ORR 21,6%). Ipak, atezolizumab je pokazao prednost u podnošljivosti terapije. Učestalost nuspojava liječenja atezolizumabom iznosila je 20% i dovela je do prekida liječenja u 18% ispitanika, dok je učestalost nuspojava kemoterapije iznosila 43% i uzrokovala je prekid liječenja u 34% ispitanika (37).

Cilj naše retrospektivne analize bio je prikazati učinkovitost atezolizumaba u drugoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim rakom urotela liječenih u Klinici za onkologiju i

radioterapiju KBC-a Split. Medijan OS je iznosio 16, 2 mjeseca, te je tako bio veći od medijana OS studija IMvigor210 i IMvigor 211, koji su iznosili 7,9 i 10,6 mjeseci. Naš medijan PFS je iznosio 6,7 mjeseci te je opet bio veći od medijana PFS u studiji IMvigor210 koji je iznosio 2,1 mjeseci. ORR naših ispitanika je s vrijednošću od 0% bio manji od ORR od 19 % prijavljenog u studiji IMvigor210. Učestalost nuspojava stupnja 3 i 4 u naših bolesnika iznosila je 15 % i usporediva je s učestalošću istih u IMvigor210 studiji gdje je iznosila 16%.

Unatoč tome što rezultati naše retrospektivne analize i rezultati studije IMvigor210 pokazuju da atezolizumab primijenjen u drugoj liniji liječenja produljuje preživljenje bolesnika s metastatskim rakom urotela, već danas postoje bolje mogućnosti liječenja. Studija JAVELIN Bladder 100 faze 3 je pokazala da primjena avelumaba u terapiji održavanja nakon završene indukcijske kemoterapije temeljene na platini kod bolesnika koji nisu imali progresiju značajno produljuje preživljenje, s OS medijanom od 21,4 mjeseci (35,38). Upravo na temelju navedene studije avelumab u održavanju postao je standard u liječenju ovih bolesnika. Odnedavno je postao dostupan u ovoj indikaciji i bolesnicima s metastatskim rakom urotela u Republici Hrvatskoj. Stoga inhibitori nadzornih točaka u drugoj liniji liječenja, poput atezolizumaba u našem ispitivanju, ostaju terapija izbora kod bolesnika koji na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na platini imaju progresiju bolesti.

Glavno ograničenje našeg istraživanja je mala veličina uzorka što može utjecati na širu kliničku primjenu zaključaka provedenog istraživanja. Moguće je da je veličina uzorka odgovorna i za odstupanja naših rezultata od rezultata studija IMvigor 210 i IMvigor 211. Potrebno je provesti slično istraživanje na većem broju ispitanika u suradnji s drugim onkološkim centrima u Republici Hrvatskoj, te ih usporediti s istim studijama. Značaj našeg istraživanja je u tome što je provedeno u stvarnom kliničkom okruženju.

6. ZAKLJUČCI

1. Atezolizumab u drugoj liniji liječenja metastatskog raka urotela u bolesnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split produkuje preživljenje i pokazao je bolje rezultate OS i PFS od studija IMvigor210 i IMvigor211.

2. Liječenje atezolizumabom ima prihvatljiv profil toksičnosti koji je usporediv s rezultatima studija IMvigor210 i IMvigor211.

7. LITERATURA

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [citirano 10. listopada 2022.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci.* 2020;8:15.
3. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [citirano 10. listopada 2022.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
4. Soto Parra HJ, Latteri F, Aiello MM. Bladder Cancer. U: Russo A, Peeters M, Incorvaia L, Rolfo C, urednici. *Practical medical oncology textbook*. Prvo izdanje. Cham: Springer Nature; 2021. str. 775-83.
5. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory I i sur. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *Eur J Cancer.* 2015;51:2217-230.
6. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L i sur. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 2005;66:4-34.
7. Trabulsi EJ, Lallas CD, Lizardi-Calvaresi AE. *Chemotherapy and immunotherapy in urologic oncology: A guide for the advanced practice provider*. Prvo izdanje. Cham: Springer Nature; 2020. str. 141-220.
8. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M i sur. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8:6.
9. Van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D i sur. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet.* 2010;47:464-70.
10. Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng XY. Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:3117-21.
11. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121-6.
12. Vrdoljak E, Lovasić IB, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija*. Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str.156-9
13. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer* [Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network; 2021 [citirano 28. siječnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/>

14. Chalasani V, Chin JL, Izawa JJ. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2009;3:193-8.
15. Matulay JT, Narayan VM, Kamat AM. Clinical and genomic considerations for variant histology in bladder cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019;21:23.
16. Dudek AZ, Baxtrom K, Bharadwaj S, Blaes A, Kulkarni A, Lou E i sur. Genomic strategies for personalized cancer therapy. U: Aydogan B, Radosevich JA, urednici. *Precision medicine in oncology.* Wiley; 2020. str. 23-4
17. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology.* 2019;74:112-34.
18. Stratton KL, Morgans AK. *Urologic oncology: Multidisciplinary care for patients.* Prvo izdanje. Cham: Springer Nature; 2022. str. 313-437
19. Chou R, Buckley D, Fu R, Gore JL, Gustafson K, Griffin J i sur. Emerging approaches to diagnosis and treatment of non–muscle-invasive bladder cancer [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015 [citirano 10. listopada 2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK330472/>
20. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G i sur. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol.* 2021;79:82-104.
21. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK i sur. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:2432-8.
22. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95:387-96.
23. Bellmunt J, Mottet N, De Santis M. Urothelial carcinoma management in elderly or unfit patients. *EJC Suppl.* 2016;14:1-20.
24. Richters A, Mehra N, Meijer RP, Boormans JL, van der Heijden AG, Smilde TJ i sur. Utilization of systemic treatment for metastatic bladder cancer in everyday practice: Results of a nation-wide population-based cohort study. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;25:100266.
25. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol.* 2019;60:121-7.

26. Lattanzi M, Rosenberg JE. The emerging role of antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20:551-61.
27. American Cancer Society. Survival rates for bladder cancer [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [citirano 15. listopada 2022.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
28. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S i sur. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18:143-52.
29. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2017 [citirano 15. listopada 2022.]. Dostupno na: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
30. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C i sur. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:219-25.
31. Bilim V, Kuroki H, Shirono Y, Murata M, Hiruma K, Tomita Y. Advanced bladder cancer: Changing the treatment landscape. *Journal of Personalized Medicine.* 2022;12:1745.
32. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P i sur. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191-9.
33. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T i sur. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4602-8.
34. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G i sur. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27:4454-61.
35. Bednova O, Leyton JV. Targeted molecular therapeutics for bladder cancer-a new option beyond the mixed fortunes of immune checkpoint inhibitors?. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7268.
36. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A i sur. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma

who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1909-20.

37. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U i sur. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211):a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:748-57.
38. Powles T, Sridhar SS, Loriot Y, Bellmunt J, Mu XJ, Ching KA i sur. Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. *Nat Med*. 2021;27:2200-11.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Primarni ciljevi istraživanja su bili preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) nakon liječenja atezolizumabom u drugoj liniji liječenja metastatskog raka urotela.

Ispitanici i postupci: Retrospektivno je analizirano 26 bolesnika koji su započeli drugolinijnsko liječenje atezolizumabom metastatskog raka urotela u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split prije 1. siječnja 2022. Praćeni su u razdoblju od 1. siječnja do 1. listopada 2022.

Rezultati: Rezultati naše retrospektivne studije pokazali su da liječenje atezolizumabom u drugoj liniji metastatskog raka urotela produljuje preživljenje. Medijan OS je iznosio 16, 2 mjeseca, te je tako bio veći od medijana OS studija IMvigor210 i IMvigor 211, koji su iznosili 7,9 i 10,6 mjeseci. Naš medijan PFS je iznosio 6,7 mjeseci te je opet bio veći od medijana PFS u studiji IMvigor210 koji je iznosio 2,1 mjeseci. Učestalost nuspojava stupnja 3 i 4 kod naših bolesnika iznosila je 15 % i usporediva je s učestalošću istih u IMvigor210 studiji gdje je iznosila 16%.

Zaključci: Liječenje atezolizumabom u drugoj liniji liječenja metastatskog raka urotela produljuje OS, PFS i ima prihvatljiv profil toksičnosti.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Atezolizumab in patients with metastatic urothelial cancer - retrospective analysis of the treatment experience at the Oncology and Radiotherapy Clinic, University Hospital of Split

Objectives: The primary objectives of the analysis were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for atezolizumab in second-line treatment of metastatic urothelial cancer.

Subjects and methods: The records of 26 patients with metastatic urothelial cancer, who started atezolizumab second-line treatment at the Oncology and Radiotherapy Clinic of the University Hospital of Split prior to January 1st 2022, were analysed.

Results: Atezolizumab in second-line treatment of metastatic urothelial cancer showed an improvement in overall survival. The median OS was 16,2 months and it exceeded those reported in the IMvigor210 Trial (OS 7,9 months) and the IMvigor211 Trial (OS 10,6 months). The median PFS was 6,7 months, which also exceeded the median PFS reported in the IMvigor210 Trial (PFS 2,1 months). Grade 3 and 4 adverse events occurred in 15 % of patients. That result is comparable to the frequency of grade 3 and 4 adverse events of 16 % that was reported in the IMvigor210 Trial.

Conclusions: Atezolizumab in second-line treatment of metastatic urothelial cancer improves overall survival, progression-free survival and has an acceptable toxicity profile.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime: Dubravka

Prezime: Komić

Datum rođenja: 8. siječnja 1992.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE

1998. – 2006. Osnovna škola Spinut

2006. – 2010. III. Gimnazija, Split

2010. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer Medicina

STRANI JEZICI

Engleski jezik

| Razumijevanje | Govor | Čitanje |
|---------------|------------|------------|
| C2 razina* | C2 razina* | C2 razina* |

* Svjedodžba Republike Hrvatske

PUBLIKACIJE

Autor:

1. Komić D, Marušić SL, Marušić A. Research integrity and research ethics in professional codes of ethics: Survey of terminology used by professional organizations across research disciplines. PLoS One. 2015;10:e0133662.
2. Sanader A, Komić D, Tandara M, Serec M, Pavličević I, Pešjak K i sur. Factors in traditional families which affect health and health care: a qualitative study. Coll Antropol. 2014;38:1001-7.

Prevoditelj:

1. Haidt J. Hipoteza o sreći. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

AKTIVNOSTI

1. Demonstratorica za predmet Medicinska kemija i biokemija za Studij medicine, Medicinska kemija za Studij dentalne medicine, te Opća i analitička kemija za Sveučilišni odjel zdravstvenih studija. Akademske godine: 2011./2012., 2012./2013., 2013./2014., 2014./2015.
2. Asistent za EMBO Practical Course: Anatomy and Embriology of the Mouse, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 8.-16. rujna 2012.
3. Rad na odjelu za anesteziologiju, te internu medicinu Missionsärztliche Klinik (Würzburg) od 18. kolovoza do 12. rujna 2014. preko programa razmjene studenata.