

# Současné možnosti adjuvantní léčby uroteliálních karcinomů

Jindřich Kopecký<sup>1</sup>, Alexandr Poprach<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Uroteliální karcinom (UC) představuje závažný onkologický problém s vysokou mortalitou, zejména u pokročilých stadií. Adjuvantní terapie, ať už chemoterapie, nebo imunoterapie, hraje klíčovou roli ve snižování rizika relapsu a zlepšení přežití po radikální operaci. Tento přehled shrnuje současné poznatky o využití adjuvantní léčby u UC a uroteliálního karcinomu horních cest močových (UTUC), včetně jeho histologických variant. Nejlépe etablovanou modalitou je chemoterapie na bázi cisplatinu, která prokázala přínos zejména u pacientů s vysokým rizikem relapsu (pT3–4, N+) bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Významný průlom přinesla imunoterapie, zejména nivolumab, jehož účinnost byla potvrzena v randomizované studii CheckMate 274, přičemž největší benefit byl pozorován u pacientů s vysokou expresí PD-L1. Problematické zůstává postavení adjuvantní terapie u histologických variant UC, kde je potřeba dalšího výzkumu. Budoucí směřování adjuvantní léčby zahrnuje identifikaci prediktivních biomarkerů, včetně ctDNA, a vývoj personalizovaných strategií, které zohlední molekulární a imunitní charakteristiky nádoru. Optimalizace selekce pacientů pomocí tekutých biopsií a dalších biomarkerů je klíčem ke zlepšení dlouhodobých výsledků.

**Klíčová slova:** uroteliální karcinom, karcinom horních močových cest, imunoterapie, chemoterapie.

## Current options for adjuvant treatment of urothelial carcinomas

Urothelial carcinoma (UC) represents a significant oncological challenge with high mortality, particularly in advanced stages. Adjuvant therapy, whether chemotherapy or immunotherapy, plays a crucial role in reducing the risk of relapse and improving survival after radical surgery. This review summarises current knowledge on the use of adjuvant treatment in UC and upper tract urothelial carcinoma (UTUC), including its histological variants. The most established modality remains cisplatin-based chemotherapy, which has demonstrated benefits, particularly in patients at high risk of relapse (pT3–4, N+) without prior neoadjuvant chemotherapy. A major breakthrough has been the introduction of immunotherapy, especially nivolumab, whose efficacy was confirmed in the randomised CheckMate 274 trial, with the most significant benefit observed in patients with high PD-L1 expression. The role of adjuvant therapy in histological variants of UC remains unclear and requires further research. The future direction of adjuvant treatment involves the identification of predictive biomarkers, including circulating tumour DNA (ctDNA) and developing personalised strategies that consider the molecular and immune characteristics of the tumour. Optimising patient selection using liquid biopsies and other biomarkers is key to improving long-term outcomes.

**Key words:** urothelial carcinoma, upper tract urothelial carcinoma, immunotherapy, chemotherapy.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

„Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-03-00539. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.“

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(2):69-75  
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.015>

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 10. 2. 2025

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.  
alexandr.poprach@mou.cz

## Úvod

Uroteliální karcinom (UC), nejčastěji lokalizovaný v močovém měchýři (1), představuje významný zdravotní problém s vysokou mortalitou, zejména u pokročilých stadií onemocnění. Uroteliální karcinom horních cest močových (UTUC) je vzácnější a tvoří přibližně 5–10% případů uroteliálního karcinomu (1). Kromě klasického uroteliálního karcinomu můžeme v močových cestách vzácněji (10% onemocnění) diagnostikovat skvamózní karcinomy a adenokarcinomy. Dále ještě existují varianty klasického uroteliálního karcinomu, například mikropapilární, lymfoepiteliomový, skvamózní, glandulární, neuroendokrinní a sarkomatoidní subtypy (2), a tyto mohou představovat asi 20–25% případů. Často jsou spojeny s agresivnějším průběhem choroby (3, 4).

Vzhledem k vysoké míře recidiv a nebezpečí vzniku metastáz po radikální operaci nádorů močového měchýře je vhodné u rizikových pacientů zvážit adjuvantní léčbu (5). Toto platí i u pacientů po nefroureterektomii pro UTUC, kde nejsou pravidla pro adjuvantní léčbu tak jasně definována ve srovnání s pacienty po radikální cystektomii. Klinickou výzvou je též problematika adjuvantní terapie u pacientů s variantní histologií, kde malé počty pacientů vedou k nedostatečné síle dat ze studií.

Adjuvantní systémová terapie se v léčbě UC vyvíjí v posledních dekádách s cílem zlepšit přežití pacientů a minimalizovat riziko relapsu. Tento přehled se zaměřuje na současné léčebné možnosti s adjuvantním záměrem u pacientů s UC.

## Chemoterapie v adjuvantní léčbě

Chemoterapie založená na kombinaci cisplatinu s gemcitabinem je dosud nejlépe a nejdéle etablovanou systémovou adjuvantní terapií. Nicméně průkaz o její účinnosti pochází především z metaanalýz. Samotné klinické studie nebyly často dostatečně robustní (6) nebo byl předčasně ukončen nábor (7) nebo nebyly schopny prokázat benefit v celkovém přežití (OS) (8).

Jednou z největších randomizovaných studií III. fáze zaměřených na adjuvantní chemoterapii u pacientů s uroteliálním karcinodem byla studie EORTC 30994 (8). V této studii byla adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatinu podávána do 90 dnů od radikální operace močového měchýře (RACE) u 141 pacientů. Kontrolní rameno tvořilo 143 pacientů, kterým byla chemoterapie podávána až při návratu onemocnění. Pacienti byli stratifikováni podle stadia onemocnění a počtu vyšetřených lymfatických uzlin při RACE, přičemž jako cut-off bylo stanoveno 15 uzlin.

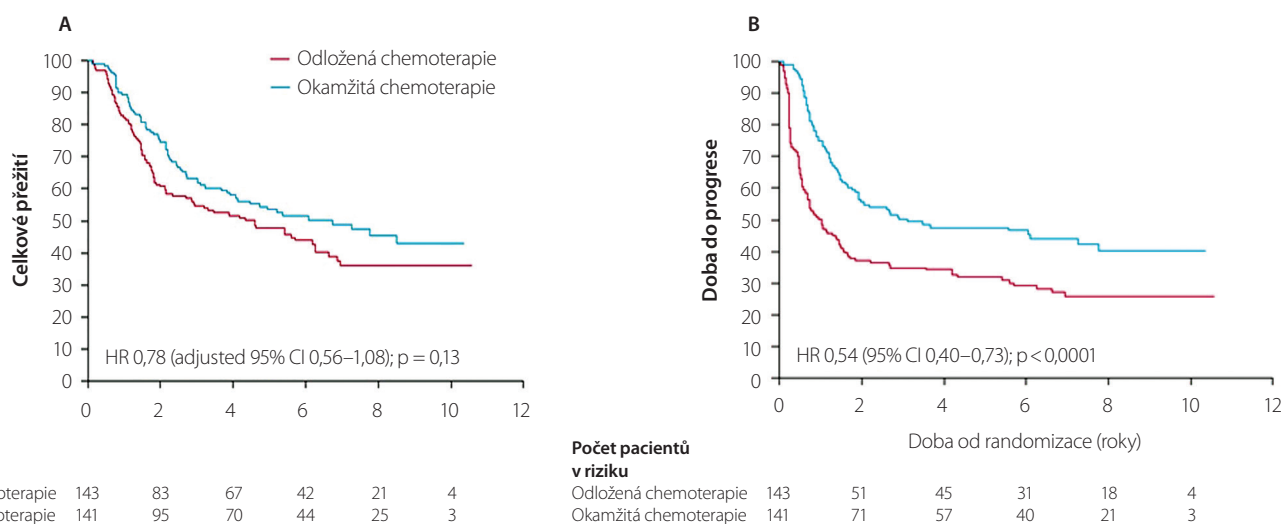
Medián sledování činil 7 let, avšak od roku 2015 nebyla publikována žádná aktualizace této studie. Pravděpodobnost 5letého OS byla ve skupině s adjuvantní chemoterapií 53,6% ve srovnání s 47,7% v kontrolní skupině. Mediány OS činily 6,74 let versus 4,6 let (Hazard ratio [HR] 0,78; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,56–1,08). Pravděpodobnost 5letého přežití bez progresu (PFS) byla 47,6% v adjuvantním rameni oproti 31,8% v kontrolní skupině,

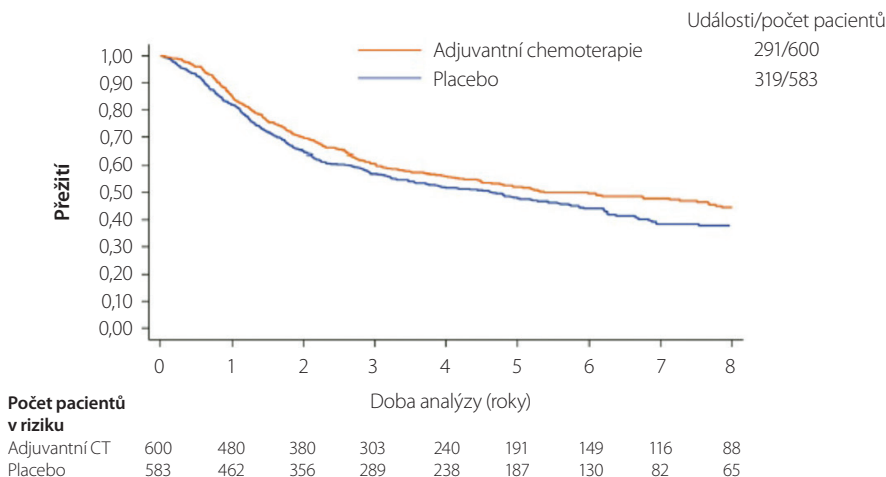
s mediány PFS 3,11 roku oproti 0,99 roku (HR 0,54; 95% CI 0,40–0,73) (Graf 1, 2).

Další analýzy této studie ukázaly benefit adjuvantní chemoterapie zejména u pacientů bez postižení lymfatických uzlin. Pravděpodobnost 5letého OS v této podskupině byla 79,5% u pacientů léčených adjuvantně oproti 59,0% u pacientů s odloženou chemoterapií (HR 0,37; 95% CI 0,16–0,83). Naopak u pacientů s uzlinovým postižením nebyl benefit adjuvantní chemoterapie prokázán, s 5letým OS 42,7% oproti 42,9% (HR 0,94; 95% CI 0,65–1,34). Avšak jednou z hlavních slabín této studie bylo nedosažení předem definovaného počtu odebraných a vyšetřených uzlin při RACE. Ve skupině pacientů bez postižení lymfatických uzlin mělo pouze 34 pacientů (40%) z 86 vyšetřený počet uzlin  $\geq 15$ . Dalším problémem byl pomalý a nedostatečný nábor pacientů, který mohl ovlivnit výsledky této studie (8).

Provedené metaanalýzy (9, 10) prokázaly benefit v celkovém OS (HR 0,82; 95% CI 0,70–0,96,  $p = 0,02$ ), což odpovídá absolutnímu zlepšení přežití o 6% za 5 let (Graf 2) a 9% absolutnímu přínosu při zohlednění věku, pohlaví, stadia pT a kategorie pN (HR 0,77; 95% CI 0,65–0,92,  $p = 0,004$ ). Adjuvantní chemoterapie v metaanalýze prokázala i zlepšení přežití bez recidivy (HR 0,71; 95% CI 0,60–0,83,  $p < 0,001$ ), přežití bez lokoregionální recidivy (HR 0,68; 95% CI 0,55–0,85,  $p < 0,001$ ) a přežití bez metastáz (HR 0,79; 95% CI 0,65–0,95,  $p = 0,01$ ), s absolutními přínosy 11%, 11% a 8%, respektive (9).

**Graf 1.** Zobrazení výsledků celkového přežití a přežití bez progresu ve studii EORTC 30994 (převzato z (8))



**Graf 2.** Výsledky celkového přežití z metaanalýzy (9)

Zdá se, že důležitým faktorem pro účinnost adjuvantní chemoterapie je i čas zahájení pooperační léčby, kdy časné zahájení léčby bylo spojeno s významně zlepšeným OS (HR 1,20; 95% CI 1,06–1,36,  $p = 0,004$ ). Při stratifikaci podle načasování terapie bylo zjištěno, že zahájení chemoterapie do 45 dnů vedlo ke zlepšení přežití ve srovnání se zahájením do 90 dnů (10).

A i když to není současným standardem, byla publikována metaanalýza 6 studií dohromady s více než čtyřmi tisíci pacienty, která poukázala na klinický benefit použití adjuvantní chemoterapie po neoadjuvantní chemoterapii a radikální cystektomii s dopadem na OS (HR = 0,83; 95% CI = 0,74–0,94,  $p = 0,002$ ) a přežití specifické pro rakovinu (HR = 0,56; 95% CI = 0,32–0,99,  $p = 0,04$ ), avšak bez průkazu zlepšení přežití bez recidivy (RFS) (HR = 0,52; 95% CI = 0,27–1,01,  $p = 0,05$ ) (11).

I přes tyto pozitivní výsledky metaanalýz je nutno konstatovat, že neexistují žádné silné důkazy úrovně 1, které by podporovaly rutinní použití adjuvantní chemoterapie u invazivního karcinomu močového měchýře, a některé randomizované studie ukázaly horší výsledky (6). Z tohoto důvodu by měla být v současné době standardem péče aplikace neoadjuvantní chemoterapie následovaná definitivní lokální léčbou u invazivního karcinomu močového měchýře.

Pokud není u pacienta aplikována neoadjuvantní chemoterapie, která je v současné době považována za standardní přístup u svalově invazivního uroteliálního karcinomu, měla by být zvážena adjuvantní chemoterapie. Ta by však měla být indikována pou-

ze u pečlivě vybraných pacientů splňujících jasně definovaná kritéria. V první řadě musí být pacienti vhodní pro léčbu cisplatinou. Vhodnost pro podání cisplatinu je určena podle kritérií Galskyho et al. (2011) (12), která zahrnují například dostatečnou renální funkci a celkový zdravotní stav. Adjuvantní chemoterapie založená na karboplatině by neměla být aplikována, protože nebyla prokázána její účinnost v této indikaci. Dalším zásadním kritériem je vysoké riziko onemocnění. Adjuvantní chemoterapie by měla být zvažována pouze u pacientů s patologickým stadiem pT3, pT4 nebo s přítomností metastáz v lymfatických uzlinách (N+). Tito pacienti představují skupinu s nejvyšším rizikem relapsu, a proto mohou z adjuvantní terapie nejvíce profitovat. Třetím klíčovým faktorem je absence předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Pokud pacient již podstoupil neoadjuvantní chemoterapii, není indikace adjuvantní chemoterapie na základě současných dat vhodná. V takových případech je možné další systémovou léčbu zvážit pouze v rámci klinických studií.

Dodržování těchto pravidel zajišťuje, že adjuvantní chemoterapie je aplikována efektivně, minimalizuje zbytečnou toxicitu a maximalizuje její potenciální přínos. Tento selektivní přístup je zásadní pro zlepšení dlouhodobých výsledků léčby u pacientů s vysokým rizikem relapsu.

## Imunoterapie

Imunoterapie přinesla zásadní průlom v léčbě UC. Inhibitory kontrolních bodů (ICI), jako jsou atezolizumab, avelumab, nivolumab

a pembrolizumab, prokázaly účinnost v metastatickém postavení (13–17).

Bohužel ne vždy výsledky klinických studií hodnotící efektivitu ICI v adjuvanci přinesly pozitivní výsledky. Například studie s atezolizumabem (IMvigor010) neprokázala statisticky významné zlepšení DFS (18). Na druhou stranu díky této studii se ukazuje, že v budoucnu bude důležitý i výběr optimálního pacienta pro adjuvantní terapii, například pomocí biomarkerů, jako je PD-L1 a TMB (tumor mutational burden) nebo ctDNA (19).

V případě pembrolizumabu byla recentně publikována studie AMBASSADOR (20). V této studii byli pacienti léčeni pembrolizumabem v dávce 200 mg nebo dostávali placebo každé 3 týdny po dobu 1 roku. Zařazení byli pacienti jak po neoadjuvantní chemoterapii, tak bez ní a zastoupeni byli i pacienti s UTUC. Při mediánu doby sledování 44 měsíců byl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v mediánu DFS 15,6 měsíců (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,90,  $p = 0,003$ ) mezi aktivní léčbou a placebem. Prozatím nebyl prokázán benefit pembrolizumabu ve smyslu OS. Třileté procentuální přežití je 60,8 měsíců pro pembrolizumab a 61,9 měsíců pro placebo.

Dalšími studii hodnotícími účinnost perioperační léčby jsou studie NIAGARA a KEYNOTE B15. S ohledem na to, že se nejedná o ryze adjuvantní léčbu, uvádíme je zde, aby si čtenář mohl udělat ucelený pohled na danou problematiku.

V případě studie NIAGARA byla hodnocena neoadjuvantní chemoterapie (cisplatinu s gemcitabinem) v kombinaci s durvalumabem a následně po radikální cystektomii bylo pokračováno v samotném podávání durvalumabu (21). V rámci adjuvance byl durvalumab aplikován osmkrát jednou za 28 dní. Tato léčba vedla k významnému zlepšení přežití bez události (event-free survival) a celkovému přežití ve srovnání se samotnou neoadjuvantní chemoterapií. U studie KEYNOTE B15 se jedná o kombinaci pembrolizumabu s enfortumabem vedotinem, která je podávána jak v rámci neoadjuvance (4 cykly), a následně po radikální cystektomii dalšími pěti cykly kombinované terapie s následnými ještě osmi cykly samotného pembrolizumabu (22). Na výsledky této studie si však musíme ještě počkat.

V současné době je v České republice dostupná adjuvantní léčba nivolumabem. Použití nivolumabu v adjuvantní indikaci je podloženo výsledky randomizované klinické studie fáze 3 CheckMate 274 (23). Tato studie zkoumala účinnost nivolumabu po radikální cystektomii jak s, tak bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Jedná se o studii, která přinesla do léčby vysoce rizikových forem UC novou naději pro pacienty na dlouhodobé přežívání (24) a stala se novým léčebným standardem pro pacienty s rizikovými UC.

Primární cíle studie CheckMate 274 byly zaměřené na přežití bez nemoci (DFS), a to jak v celkové populaci hodnocené podle záměru léčby (ITT), tak v podskupině pacientů s expresí PD-L1  $\geq 1\%$ . Do studie byli zařazeni pacienti dominantně s nádory močového měchýře nebo vzácněji i UTUC, jejichž onemocnění bylo po podání neoadjuvantní léčby a následné radikální cystektomii ve stadiu ypT2-T4a nebo ypN+, zařazení mohli být i pacienti s onemocněním stadia pT3-pT4a nebo pN+ bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie, nebo ti, kteří neoadjuvantní chemoterapii odmítli či jí nebyli schopni – všichni však měli radikální operaci. Nivolumab v dávce 240 mg jednou za čtrnáct dní po dobu jednoho roku se v této studii porovnával s placebem. Ve skupině ITT bylo mediánové DFS 22 měsíce u pacientů léčených nivolumabem ve sro-

nání s 10,9 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,86,  $p < 0,001$ ). U pacientů s PD-L1 expresí  $\geq 1\%$  bylo DFS výrazně prodlouženo, medián dosáhl 52,6 měsíce při léčbě nivolumabem oproti 8,4 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,52; 98,72% CI 0,37–0,72,  $p < 0,001$ ) (24) (Graf 3). Tyto výsledky potvrzují význam PD-L1 exprese jako biomarkeru, který dokáže identifikovat pacienty s větší pravděpodobností benefitu z imunoterapie. Nicméně data u pacientů ITT jsou taktéž velmi zajímavá.

Sekundární cíle studie zahrnovaly přežití bez recidivy mimo uroteliální trakt (NUTRFS) a přežití bez vzdálených metastáz (DMFS), přičemž obě metriky vykázaly zlepšení u nivolumabu ve srovnání s placebem. Například medián NUTRFS byl u PD-L1 pozitivních pacientů 52,6 měsíce ve skupině s nivolumabem oproti 8,4 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,53; 95% CI 0,38–0,74). Významné zlepšení bylo rovněž pozorováno u DMFS (HR 0,58; 95% CI 0,40–0,84) – opět u PD-L1 pozitivních pacientů (24).

Ačkoli data OS zůstávají nezralá, první analýzy naznačují nejen benefit ve skupině ITT, kde byly mediány OS u nivolumabu vs. placebo 69,5 měsíce vs. 50,1 měsíce (HR 0,76; 95% CI 0,61–0,96), ale jednoznačně výrazný přínos u pacientů s PD-L1 expresí  $\geq 1\%$ , kde nebyl sice medián OS dosažen ani pro jedno ze studijních ramen, ale hovořící ve prospěch ramene s nivolumabem (HR 0,56;

95% CI 0,36–0,86) (Graf 4). Analýzy podskupin ukázaly konzistentní zlepšení DFS napříč většinou charakteristik, včetně nodálního statusu a předchozí neoadjuvantní chemoterapie (24).

Nežádoucí účinky spojené s léčbou nivolumabem byly hlášeny u 17,9% pacientů, což je více než u placebo (7,2%). Na druhou stranu se jednalo o známé nežádoucí účinky a nebyly hlášeny nové toxicity.

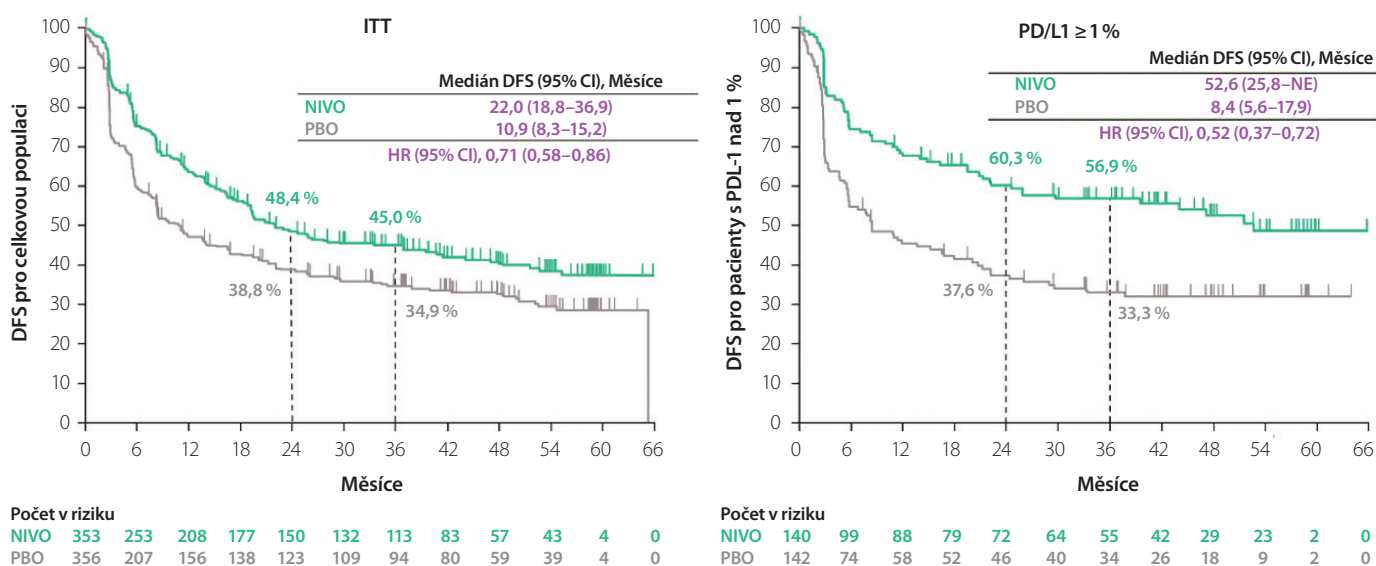
Tato data potvrzují roli nivolumabu jako adjuvantní terapie pro invazivní UC s vysokým rizikem recidivy, přičemž přínos je nejvýraznější u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory. Studie CheckMate 274 tak představuje významný pokrok v oblasti adjuvantní imunoterapie a nivolumab se tak stává jednoznačně standardem léčby v této indikaci především u pacientů s pozitivní expresí PD-L1, což odpovídá i indikaci léčby na základě úhradové vyhlášky v ČR.

### Adjuvantní terapie horních cest močových

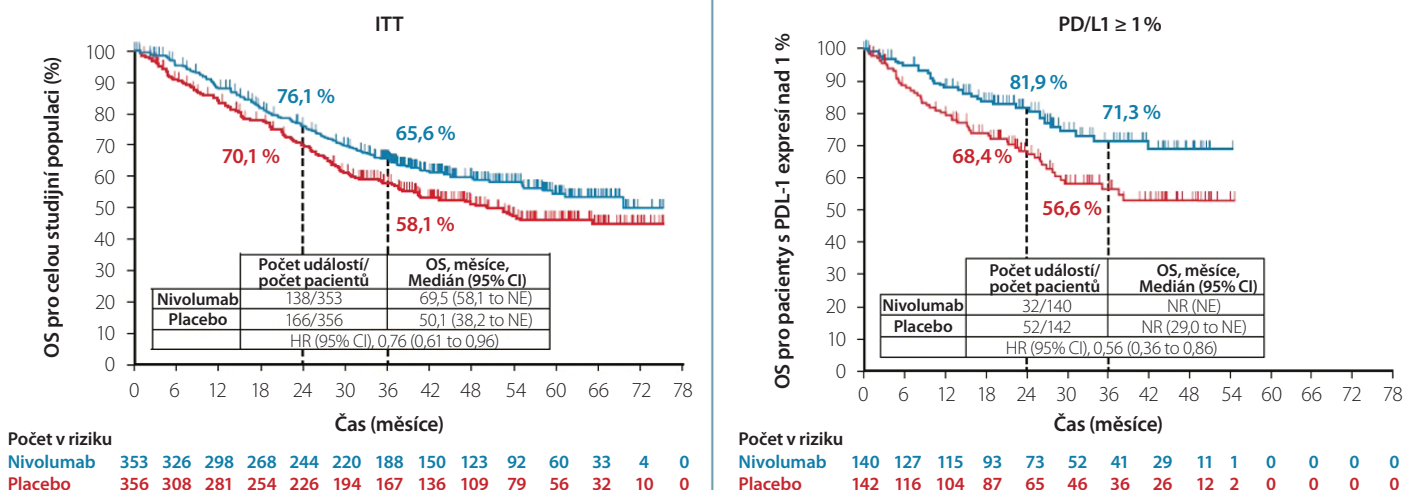
Uroteliální karcinom horních cest močových (UTUC) je vzácnější než karcinom močového měchýře, tvoří přibližně 5–10% případů uroteliálního karcinomu (1). Onemocnění je spojeno s horší prognózou než nádory močového měchýře, role adjuvantní léčby je tak klinickou výzvou a není stále ještě přesně definována.

UTUC se často diagnostikuje v pokročilém stadiu kvůli jeho asymptomatickému

Graf 3. DFS u pacientů ve studii CheckMate 274, grafy podle (24)



DFS – disease free survival, ITT – celková léčená populace, NE – neurčeno, PBO – placebo, NIVO – nivolumab

**Graf 4.** Celkové přežití u pacientů ve studii CheckMate 274, grafy podle (24)

OS – celkové přežití, ITT – celková léčená populace, NE – neurčeno, NR – nedosaženo

průběhu a omezeným možností diagnostických metod v rané fázi. Ačkoliv histologicky se může UTUC zdát podobný karcinomu močového měchýře, existují mezi nimi z hlediska biologických charakteristik rozdíly (25). I přes mnoho společných genetických změn existuje vyšší prevalence ve změnách genu *FGFR3* (35,6 % vs. 21,6 %,  $p = 0,065$ ), *HRAS* (13,6 % vs. 1,0 %,  $p = 0,001$ ) a *CDKN2B* (15,3 % vs. 3,9 %,  $p = 0,016$ ) (26). Zajímavým faktem je i to, že u UTUC je pozorováno více případů s MSI nestabilitou, tak i s Lynchovým syndromem než v případech UC lokalizovaných mimo horní cesty močové (27).

Podobně jako u karcinomu močového měchýře je chemoterapie na bázi cisplatinou základem adjuvantní léčby UTUC. Nejčastěji používané režimy zahrnují gemcitabin s cisplatinou (GC) nebo M-VAC. Zásadní studií pro UTUC byla studie POUT, která hodnotila vliv adjuvantní chemoterapie po radikální nefroureterektomii (28) u pacientů s rizikovým onemocněním (pT2-4 pN jakékoliv M0 nebo jakékoliv pT pN1-3 M0). V této studii byla chemoterapie podávána během 90 dnů po radikálním chirurgickém zákroku a zahrnovala čtyři 21denní cykly s kombinací cisplatinou (70 mg/m<sup>2</sup>) a gemcitabinu (1 000 mg/m<sup>2</sup> 1. a 8. den každého cyklu) nebo karboplatinou (AUC 4,5 nebo AUC 5) a gemcitabinu. Výsledky ukázaly zlepšení DFS (HR 0,45; 95% CI 0,30–0,68,  $p = 0,0001$ ). Po 5 letech bylo 62 % pacientů ve skupině s chemoterapií a 45 % pacientů s placebem

bez relapsu. Pětileté OS bylo 66 % oproti 57 %, s HR 0,68 (95% CI 0,46–1,00,  $p = 0,049$ ) a rozdílem střední doby přežití o 11 měsíců (29). Tento přínos byl konzistentní napříč podskupinami, včetně pacientů léčených karboplatinou. Protože vliv na OS nebyl statisticky významný, je v rámci současných doporučení ESMO 2024 indikována u rizikových pacientů s adjuvantní chemoterapií v kombinaci jen s cisplatinou, karboplatina není doporučována.

Krátce po zveřejnění prvotních výsledků studie POUT byly prezentovány výsledky studie CheckMate 274, která porovnávala adjuvantní nivolumab a placebo u pacientů s uroteliálním karcinomem. Do této studie byli zařazeni i pacienti s UTUC (21 %). V rámci analýz podskupin byl vliv adjuvantního nivolumabu na DFS i na pacienty s UTUC, v porovnání s UC močového měchýře nicméně méně patrný u pacientů s UTUC. Nutno však podotknout, že pacienti, kteří byli způsobilí k léčbě cisplatinou, nemohli být zařazeni do studie. Výsledky studie CheckMate 274 lze tedy aplikovat pouze omezeně na pacienty s UTUC nevhodné pro léčbu cisplatinou.

### Adjuvantní terapie u histologických variant uroteliálního karcinomu

UC má několik histologických variant, které se liší biologickým chováním, odpovědí na terapii a prognózou. Přestože klasický UC tvoří většinu případů, histologické varianty

představují asi 10–25 % případů (Tab. 1). Vždy je nutné zvažovat procentuální zastoupení těchto složek v nádoru. Nicméně přítomnosti těchto variant jsou obecně spojeny s agresivnějším průběhem onemocnění (2–4). Stále není jasné, zda má podíl nádoru s variantní histologií skutečný klinický dopad a zda by léčba měla být založena na tomto podílu. Velmi obecně lze říci, že kromě skvamózní a glandulární varianty UC (které léčíme podobně jako „klasický“ UC) se léčba diferencuje právě podle agresivnější varianty v histologii (30).

Adjuvantní terapie v případě přítomnosti těchto variant je méně standardizovaná, protože údaje jsou omezené malým počtem pacientů obecně a nedostatkem specifických klinických studií. O něco více údajů a dat máme pro indikaci neoadjuvantní léčby v případě přítomnosti histologických variant. I když to není předmětem tohoto článku, lze konstatovat, že převládá názor podobně jako v případech generalizovaného onemocnění, že pokud se jedná o skvamózní a glandulární diferenciaci, má být podávána neoadjuvantní terapie v kombinaci cisplatinou s gemcitabinem, pokud je přítomna malobuněčná složka, pak je preferovaným neoadjuvantním režimem kombinace cisplatinou a etoposid. V případě nálezu variant, jako je plazmocytoidní, sarkomatoidní či mikropapilární varianta, je doporučováno přistoupit v prvním kroku k radikálnímu chirurgickému výkonu (31).

Tab. 1. Histologické varianty a jejich charakteristika

<p><b>1. Mikropapilární varianta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vysoce agresivní s vysokým rizikem lymfovaskulární invaze a metastáz.</li> <li>■ Často rezistentní na standardní chemoterapii.</li> </ul>
<p><b>2. Lymfoepiteliomový karcinom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vzácný podtyp s lepší odpovědí na imunoterapii, protože je spojen s vysokou expresí PD-L1 a infiltrací lymfocyty.</li> <li>■ Zkušenosti s imunoterapií (např. nivolumab nebo pembrolizumab) jsou omezené, ale výsledky metastatických studií naznačují slibný potenciál i v adjuvantním prostředí.</li> </ul>
<p><b>3. Skvamózní a glandulární diferenciaci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Skvamózní diferenciaci je spojena s horší prognózou a nižší odpovědí na chemoterapii.</li> <li>■ Glandulární varianta je velmi vzácná a prognosticky podobná čistě uroteliálním nádorům.</li> <li>■ Retrospektivní data naznačují, že standardní chemoterapie na bázi cisplatinu může být méně účinná. U těchto variant se zkoumá imunoterapie jako alternativní přístup.</li> </ul>
<p><b>4. Neuroendokrinní karcinom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Velmi agresivní podtyp s vysokým rizikem metastáz.</li> <li>■ Standardní léčba je přejatá z přístupu používaného u neuroendokrinních karcinomů plic, tedy chemoterapie na bázi etoposidu a cisplatinu (EP).</li> <li>■ Několik případových studií naznačuje, že přidání imunoterapie (např. atezolizumab) by mohlo zlepšit výsledky v adjuvantním prostředí.</li> </ul>
<p><b>5. Sarkomatoidní varianta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Extrémně agresivní a špatně diferencovaný subtyp.</li> <li>■ Chemoterapie má jen omezenou účinnost (preferenční režim M-VAC). Imunoterapie (např. inhibitory PD-L1/PD-1) může být vhodnější díky vysoké expresi PD-L1.</li> </ul>

V klinické praxi, pokud je součástí histopatologického nálezu i konvenční typ uroteliálního karcinomu, pak probíhá léčba v drtivé většině stejně jako u UC či UTUC. Adjuvantní terapie na bázi cisplatinu zůstává standardem u většiny agresivních variant, i když její účinnost zřejmě nižší než u klasického UC. Toto doporučení vychází ze zkušeností s metastatickým onemocněním (32). Kombinace chemoterapie s dalšími modalitami (např. imunoterapií) je předmětem výzkumu. U histologických variant, které jsou spojené s vysokou expresí PD-L1 a infiltrací imunitními buňkami (např. sarkomatoidní varianta), lze zvažovat aplikaci imunoterapie (33). V případě vzácných histologických variant je vhodné provádět molekulární profilování těchto variant, které je zásadní pro identifikaci terapeutických cílů, jako například FGFR alterace, které by mohly být využity v léčbě.

**Závěr**

Adjuvantní terapie u UC a UTUC prošla významným vývojem od éry chemoterapie po moderní imunoterapii. Adjuvantní chemoterapie sice stále dle současných doporučení ESMO zůstává standardem u pacientů schopných tolerovat cisplatinu bez

předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Pokud se však podíváme na recentně publikovaná data ze studie CheckMate 274, patří nivolumab k jasnému novému standardu pro pacienty s rizikovými UC a PD-L1 pozitivitou. Je velká škoda, že tato léčba není dostupná i pro pacienty bez této exprese, protože výsledky i u ITT populace jsou statisticky významné.

Stále ještě ne zcela vyřešenou otázkou je přístup a indikace adjuvantní terapie u méně častých histologických variant nádorů močového měchýře a horních cest močových. Klíčem k dalšímu zlepšení léčebných výsledků je optimalizace selekce pacientů pro adjuvantní terapii.

Do budoucna je proto klíčové získat klinickou validaci biomarkerů prostřednictvím velkých prospektivních studií, stejně jako rozvoj kombinovaných biomarkerů zahrnujících molekulární, imunitní a klinické charakteristiky. Tekuté biopsie, zahrnující ctDNA, exozomy nebo RNA profilování, mohou hrát v této selekci či alespoň monitorování účinnosti významnou roli. Tento přístup by mohl současně zásadně snížit potenciální toxicitu léčby.

**LITERATURA**

- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.
- Ogbue O, Haddad A, Almassi N, et al. Overview of histologic variants of urothelial carcinoma: current trends and narrative review on treatment outcomes. *Transl Androl. J Urol*. 2022;11(6):877-901.
- Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. 2017;123(22):4346-4355.
- Catto JW, Yates DR, Rehman I, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol*. 2007;177(5):1715-1720.
- Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(3):695-700.
- Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(18\_suppl):LBA4518-LBA4518.

- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76-86.
- Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2022;81(1):50-61.
- Kronstedt S, Saffati G, Hinojosa-Gonzalez DE, et al. Early Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2024;194:289-294. doi: 10.1016/j.urology.2024.08.067. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39233282.
- Cai Z, Jin H, Chen J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy: a systematic review and pooled analysis. *Translational Andrology and Urology*. 2021;10(1):283-291.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-2438.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-1230.
- Bamias A, Davis ID, Galsky MD, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(1):46-61.

- van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-1789.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-1492.
- Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):525-537.
- Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated Overall Survival by Circulating Tumor DNA Status from the Phase 3 IMvigor010 Trial: Adjuvant Atezolizumab Versus Observation in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2024;85(2):114-122.
- Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2025;392(1):45-55. doi: 10.1056/NEJMoa2401726. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39282902; PMCID: PMC11698643.
- Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1773-1786.
- Hoimes CJ, Loriot Y, Bedke J, et al. Perioperative enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) versus che-

- motherapy in cisplatin-eligible patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Phase 3 KEYNOTE-B15/EV-304. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6\_suppl):TP5588-TP5588.
23. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-2114.
24. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *Journal of Clinical Oncology*. January 2025;(43):1.
25. Liang FX, Bosland MC, Huang H, et al. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol*. 2005;171(5):835-44.
26. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2015;68(6):970-977.
27. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010;47(7):464-470.
28. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1268-1277.
29. Birtle AJ, Jones R, Chester J, et al. Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(13):1466-1471.
30. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(†): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol*. 2020;77(2):223-250.
31. Black AJ and Black PC Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res*. 2020;9(10):6565-6575.
32. Minato A, Murooka K, Okumura Y, et al. Efficacy of Platinum-based Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma With Variant Histology. *In Vivo*. 2024;38(2):873-880.
33. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *European Urology Focus*. 2020;6(4):653-663.