

Úvod

Karcinom močového měchýře patří mezi časté malignity urogenitálního traktu, v době diagnózy je 25 % nádorů invazivních, u uroteliálních nádorů horního močového traktu je to ~30 %. Radikální cystektomie (RC) nebo nefroureterektomie s lymfadenektomií jsou standardem léčby u svalovinu infiltrujících uroteliálních karcinomů (Muscle Invasive Urothelial Cancer – MIUC). I přes radikalitu léčby má invazivní uroteliální karcinom vysokou míru rekurence. Incidence vzdálených metastáz po RC je mnohem častější než výskyt lokální recidivy. Po radikální cystektomii dochází k lokoregionální rekurenci nebo metastazování během dvou let až u 50 % pacientů (1, 2). Pacienti po kurativním operačním výkonu pro invazivní karcinom močového měchýře (bladder cancer – BC) ve stadiu pT3/4 N+, bez klinicky detekovatelných metastáz jsou ve vysokém riziku rekurence onemocnění.

Neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) na bázi cisplatiny poskytuje benefit prodloužení celkového přežití (OS) proti samotnému chirurgickému výkonu. Také u uroteliálního karcinomu horního močového traktu poskytuje jak neoadjuvantní tak i adjuvantní chemoterapie benefit (3).

U pacientů po chirurgickém radikálním výkonu s vysokým rizikem rekurence není zcela jasný léčebný standard. Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je často používána (pokud není podána jako NACHT). Hlavní výhodou adjuvantní chemoterapie je komplexní znalost patologického stadia onemocnění. Nedochozí následně k podání léčby u pacientů s nízkým rizikem mikrometastáz. Další výhodou může být časné zařazení chirurgické léčby. Nevýhodou adjuvantní chemoterapie je riziko overtreatmentu, pooperační morbidita může zhoršovat toleranci chemoterapie. Další nevýhodou může být opožděné zahájení systémové léčby vzhledem k možným komplikacím po RC, kdy až 50 % není schopno tuto léčbu podstoupit. Je proto zvýšené riziko vzniku metastatického postižení (4). Jednotlivé klinické studie 3. fáze poskytují jen omezenou evidenci pro rutinní používání adjuvantní chemoterapie (5–7).

Retrospektivní kohortová analýza zahrnující 3 974 pacientů po RC ukázala benefit v prodloužení OS v podskupině pacientů

s vysokým rizikem extravezikální extenze nádoru a postižení lymfatických uzlin (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,90) (8). Analýza EORTC 30994 prokázala signifikantní zlepšení v přežití bez progresu (Progression-free survival – PFS) po podání adjuvantní vs. odložené cisplatinové chemoterapie (HR 0,54; 95% CI 0,4–0,73; $p < 0,0001$) se silným vlivem na prodloužení doby bez nemoci (Disease-free Survival – DFS) u N+ pacientů (9). Z dostupné evidence není tedy stále zcela jasné, zda je superiorní okamžitá adjuvantní chemoterapie nebo terapie podaná při rekurenci onemocnění, ani to, zda jsou oba postupy rovnocenné ve smyslu prodloužení OS. Zdá se, že podle analýzy EORTC 30994 je časná adjuvantní léčba schopná pouze oddálit vznik recidiv, vliv na prodloužení OS ve srovnání s odloženým podáním chemoterapie prokázán nebyl. Poslední velká metaanalýza z roku 2014 ukázala benefit adjuvantní chemoterapie, ale je kritizována pro malý stupeň evidence a vysokou heterogenitu studijní populace (6). Až polovina pacientů ovšem není schopna chemoterapie nebo jí odmítne a je léčena pouze chirurgicky (10).

Efektivita a bezpečnost léčby PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitory byla potvrzena v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu (11–17) a svalovinu neinfiltujícího uroteliálního karcinomu (18). Povzbudivé výsledky léčby metastatického BC checkpoint inhibitory vedly ke klinickým studiím s checkpoint inhibitory

v adjuvantní léčbě u pacientů s MIUC po chirurgické léčbě s vysokým rizikem rekurence.

Cílem práce je podat přehled o současném postavení imunoterapie checkpoint inhibitory, nivolumabem a atezolizumabem, v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu.

Nivolumab

Jedná se o humánní monoklonální protilátku proti PD-1 receptoru. V léčbě metastatických uroteliálních nádorů prokázala v dávce 3 mg/kg ve dvoutýdenním schématu podávání protinádorovou aktivitu u pacientů předléčených chemoterapií na bázi cisplatiny (19, 20).

Multicentrická studie 3. fáze CheckMate 274 hodnotila efekt nivolumabu podávaného pacientům po radikální operační léčbě MIUC. Do studie bylo zařazeno 709 pacientů, po randomizaci v poměru 1 : 1 byli léčeni nivolumabem (240 mg i. v.) nebo placebem ve dvoutýdenním intervalu po dobu až jednoho roku nebo do progresu onemocnění. Primárním cílem bylo zhodnotit DFS v celém souboru pacientů (Intent-to-treat – ITT) a u podskupiny s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Sekundárním cílem bylo přežití bez rekurence mimo urogenitální trakt.

Studii absolvovalo celkem 709 pacientů, charakteristika souboru je uvedena v tabulce č. 1. Medián přežití bez známek onemocnění v ITT populaci byl 20,8 měsíce (95% CI 16,5–27,6) u nivolumabu a 10,8 měsíce (95% CI 8,3–13,9) u placeba. Procento paci-

Tab. 1. Charakteristika souboru klinické studie CheckMate 274

Charakteristika	Nivolumab (N = 353)	Placebo (N = 356)
Věk – průměr (rozpětí)	65,3 (30–92)	65,9 (42–88)
Pohlaví		
Muži – N (%)	265 (75,1)	275 (77,2)
Ženy – N (%)	88 (24,9)	81 (22,8)
ECOG – N (%)		
0	224 (63,5)	221 (62,1)
1	122 (34,6)	125 (35,1)
2	7 (2,0)	9 (2,5)
Primární tumor v době diagnózy – N (%)		
Močový měchýř	279 (79,0)	281 (78,9)
Ledvinná pánevka	44 (12,5)	52 (14,6)
Močovod	30 (8,5)	23 (6,5)
PD-L1 exprese $\geq 1\%$ – N (%)	140 (39,7)	142 (39,9)
Předchozí neoadjuvantní CHT N (%)	153 (43,3)	142 (36,9)
TNM klasifikace po operaci – N (%)		
pT2N-	25 (7,1)	29 (8,1)
pT3/4N-	158 (44,8)	159 (44,7)
pT0-4N1	71 (20,1)	72 (20,2)
pT0N2,3	96 (27,2)	96 (27,0)
pTisN-	1 (0,3)	0
Nereportováno	2 (0,6)	0