

s lepší odpovědí na léčbu checkpoint inhibitory u metastatického uroteliálního karcinomu (13, 19). Recentně popsali Powles et al. potenciál využít cirkulující tumorovou DNA (ctDNA) jako vodítko pro použití adjuvantní imunoterapie u uroteliálního karcinomu (22). Provedli analýzu ctDNA u pacientů z 3. fáze randomizované, multicentrické studie adjuvantně podávaného atezolizumabu vs. pozorování u pacientů s vysokým rizikem rekurence po operačním výkonu (21). Testování ctDNA na začátku terapie identifikovalo 214 (37 %) pacientů, kteří byli pozitivní na ctDNA. U pacientů, kteří byli pozitivní na ctDNA, došlo ke zlepšení DFS a OS v rameni s atezolizumabem oproti rameni s pozorováním (DFS HR 0,58 (95% CI: 0,43–0,79); $p = 0,0024$, OS HR 0,59 (95% CI: 0,41–0,86)). Nebyl žádný rozdíl v DFS nebo OS mezi léčebnými

rameny u pacientů, kteří byli negativní na ctDNA. Rychlost clearance ctDNA v 6. týdnu byla vyšší v rameni s atezolizumabem než v rameni s pozorováním (18 % vs. 4 %, $p = 0,0204$).

Při analýze výsledků studie ABACUS, která sledovala vliv neoadjuvantně podávaného atezolizumabu před radikální cystektomií mělo na začátku studie 62,5% pacientů pozitivní ctDNA (23). Léčba atezolizumabem byla spojená s poklesem ctDNA u pacientů, kde se dosáhlo léčebné odpovědi (hodnoceno jako kompletní nebo velká patologická odpověď primárního nádoru). Probíhající klinická studie IMvigor011 hodnotí atezolizumab v adjuvantní léčbě u pacientů s vysoce rizikovým invazivním BC, kteří jsou ctDNA pozitivní po cystektomii (24). Přestože jsou výsledky slibné, v současné době neexistují ověřené

prediktivní molekulární markery, které by se rutinně používaly v klinické praxi. Čekají se další ověřovací studie.

Závěr

Adjuvantní chemoterapie cisplatinou pro high-risk skupinu pacientů (pT3/4 a/nebo pN+M0) bez předchozí neoadjuvantní léčby může být spojena se zlepšením DFS a OS, ale evidence klinických studií to doposud jednoznačně nepotvrdila. Léčba checkpoint inhibitory u high risk pacientů po RC nebo nefroureterektomii, kteří neměli neoadjuvantní chemoterapii prokázala konflikt závěrů. Nivolumab zlepšil DFS, zatímco atezolizumab nikoli. Stanovení ctDNA je slibným prognostickým a prediktivním biomarkerem, který pomůže vybrat skupinu pacientů, kteří budou profitovat z adjuvantní léčby checkpoint inhibitory.

LITERATURA

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):666-675.
2. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104.
3. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol.* 2021;79(5):635-654.
4. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol.* 2009;55(1):177-185.
5. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol.* 2000;11(7):851-856.
6. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66(1):42-54.
7. 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.
8. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2010;16(17):4461-4467.

9. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Fossa, 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.
10. 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.
11. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. 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(10122):748-757.
12. Galsky MD, Ariba A, Bamias A, De Santis, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-1557.
13. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. 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(10031):1909-1920.
14. 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-1492.
15. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76.
16. 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.

17. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230.
18. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):919-930.
19. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):p. 1590-1598.
20. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-322.
21. 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.
22. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature.* 2021;595(7867):432-437.
23. Powles T, Kocx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019;25(11):1706-1714.
24. A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy (IMvigor011). 2021 October, 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660344>.