

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 cisplatin 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 karcinomem byla studie EORTC 30994 (8). V této studii byla adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin 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 slabin 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 ≥ 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))

