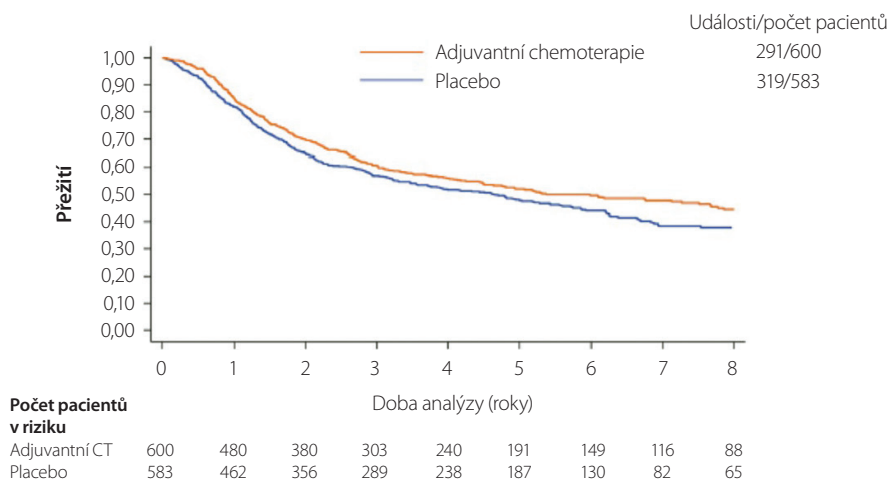


Graf 2. Výsledky celkového přežití z metaanalýzy (9)

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 studiemi 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.