

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 placeba (7,2%). Na druhou stranu se jednalo o známé nežádoucí účinky a nebyly hlášeny nové toxicity.

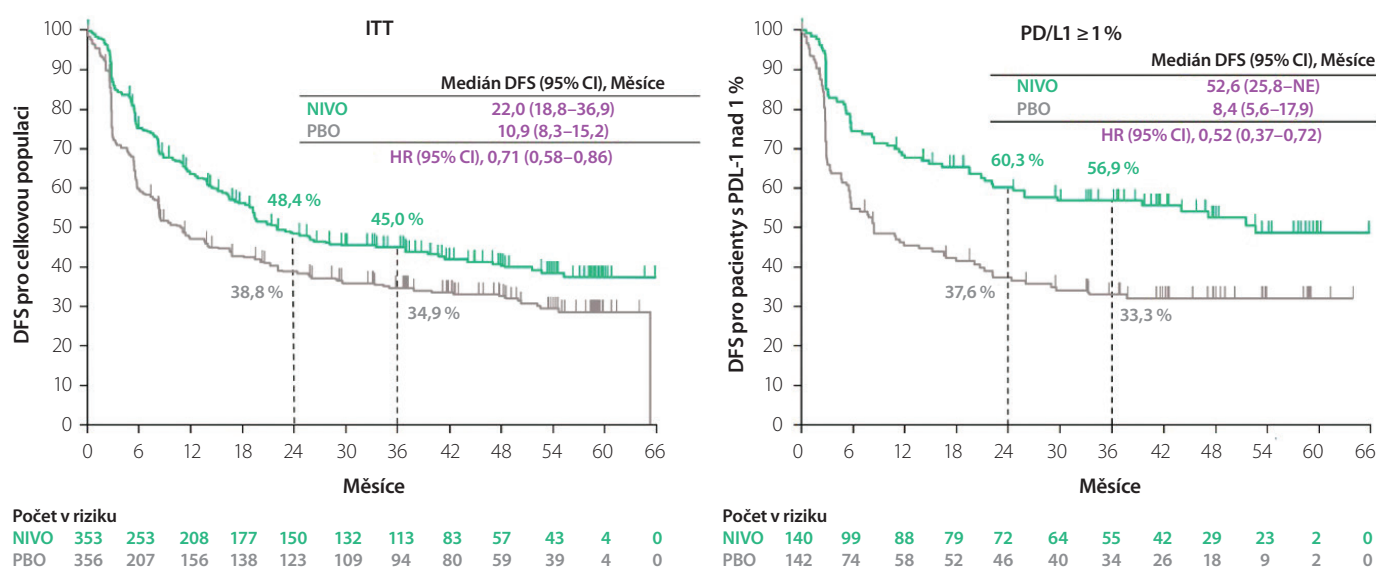
Tato data potvrzují roli nivolumabu jako adjuvantní terapie pro invazivní UC s vysokým rizikem recidivy, přičemž přínos je nejvýraznější u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory. Studie CheckMate 274 tak představuje významný pokrok v oblasti adjuvantní imunoterapie a nivolumab se tak stává jednoznačně standardem 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