

Tab. 1. Histologické varianty a jejich charakteristika

1. Mikropapilární varianta ■ Vysoce agresivní s vysokým rizikem lymfovaskulární invaze a metastáz. ■ Často rezistentní na standardní chemoterapii.
2. Lymfoepiteliomový karcinom ■ Vzácný podtyp s lepší odpovědí na imunoterapii, protože je spojen s vysokou expresí PD-L1 a infiltrací lymfocyty. ■ Zkušenosti s imunoterapií (např. nivolumab nebo pembrolizumab) jsou omezené, ale výsledky metastatických studií naznačují slibný potenciál i v adjuvantním prostředí.
3. Skvamózní a glandulární diferenciace ■ Skvamózní diferenciace je spojena s horší prognózou a nižší odpovědí na chemoterapii. ■ Glandulární varianta je velmi vzácná a prognosticky podobná čistě uroteliálním nádorům. ■ Retrospektivní data naznačují, že standardní chemoterapie na bázi cisplatinu může být méně účinná. U těchto variant se zkoumá imunoterapie jako alternativní přístup.
4. Neuroendokrinní karcinom ■ Velmi agresivní podtyp s vysokým rizikem metastáz. ■ Standardní léčba je přejatá z přístupu používaného u neuroendokrinních karcinomů plic, tedy chemoterapie na bázi etoposidu a cisplatinu (EP). ■ Několik případových studií naznačuje, že přidání imunoterapie (např. atezolizumab) by mohlo zlepšit výsledky v adjuvantním prostředí.
5. Sarkomatoidní varianta ■ Extrémně agresivní a špatně diferencovaný subtyp. ■ Chemoterapie má jen omezenou účinnost (preferenční režim M-VAC). Imunoterapie (např. inhibitory PD-L1/PD-1) může být vhodnější díky vysoké expresi PD-L1.

V klinické praxi, pokud je součástí histopatologického nálezu i konvenční typ uroteliálního karcinomu, pak probíhá léčba v drtivé většině stejně jako u UC či UTUC. Adjuvantní terapie na bázi cisplatinu zůstává standardem u většiny agresivních variant, i když je její účinnost zřejmě nižší než u klasického UC. Toto doporučení vychází ze zkušeností s metastatickým onemocněním (32). Kombinace chemoterapie s dalšími modalitami (např. imunoterapií) je předmětem výzkumu. U histologických variant, které jsou spojené s vysokou expresí PD-L1 a infiltrací imunitními buňkami (např. sarkomatoidní varianta), lze zvažovat aplikaci imunoterapie (33). V případě vzácných histologických variant je vhodné provádět molekulární profilování těchto variant, které je zásadní pro identifikaci terapeutických cílů, jako například FGFR alterace, které by mohly být využity v léčbě.

Závěr

Adjuvantní terapie u UC a UTUC prošla významným vývojem od éry chemoterapie po moderní imunoterapii. Adjuvantní chemoterapie sice stále dle současných doporučení ESMO zůstává standardem u pacientů schopných tolerovat cisplatinu bez

předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Pokud se však podíváme na recentně publikovaná data ze studie CheckMate 274, patří nivolumab k jasnému novému standardu pro pacienty s rizikovými UC a PD-L1 pozitivitou. Je velká škoda, že tato léčba není dostupná i pro pacienty bez této exprese, protože výsledky i u IT populace jsou statisticky významné.

Stále ještě ne zcela vyřešenou otázkou je přístup a indikace adjuvantní terapie u méně častých histologických variant nádorů močového měchýře a horních cest močových. Klíčem k dalšímu zlepšení léčebných výsledků je optimalizace selekce pacientů pro adjuvantní terapii.

Do budoucna je proto klíčové získat klinickou validaci biomarkerů prostřednictvím velkých prospektivních studií, stejně jako rozvoj kombinovaných biomarkerů zahrnujících molekulární, imunitní a klinické charakteristiky. Tekuté biopsie, zahrnující ctDNA, exozomy nebo RNA profilování, mohou hrát v této selekci či alespoň monitorování účinnosti významnou roli. Tento přístup by mohl současně zásadně snížit potenciální toxicitu léčby.

LITERATURA

- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.
- Ogbue O, Haddad A, Almassi N, et al. Overview of histologic variants of urothelial carcinoma: current trends and narrative review on treatment outcomes. *Transl Androl. J Urol*. 2022;11(6):877-901.
- Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. 2017;123(22):4346-4355.
- Catto JW, Yates DR, Rehman I, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol*. 2007;177(5):1715-1720.
- 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.
- Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(18_suppl):LBA4518-LBA4518.
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, 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.
- Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2022;81(1):50-61.
- Kronstedt S, Saffati G, Hinojosa-Gonzalez DE, et al. Early Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2024;194:289-294. doi: 10.1016/j.urol.2024.08.067. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39233282.
- Cai Z, Jin H, Chen J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy: a systematic review and pooled analysis. *Translational Andrology and Urology*. 2021;10(1):283-291.
- 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.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-1230.
- Bamias A, Davis ID, Galsky MD, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(1):46-61.
- van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-1789.
- 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.
- 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-1492.
- 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.
- Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated Overall Survival by Circulating Tumor DNA Status from the Phase 3 IMvigor010 Trial: Adjuvant Atezolizumab Versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2024;85(2):114-122.
- Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2025;392(1):45-55. doi: 10.1056/NEJMoa2401726. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39282902; PMCID: PMC11698643.
- Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1773-1786.
- Hoimes CJ, Loriot Y, Bedke J, et al. Perioperative enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) versus che-