

(ICIs, immune checkpoint inhibitors) do léčebného postupu uroteliálního karcinomu znamenalo velký přelom. Imunoterapie se ukázala být účinnou v terapii svalovinu invadujícího uroteliálního karcinomu (MIBC, musle invasive bladder cancer) v perioperační indikaci i v léčbě metastatického stadia nemoci (2–6). Protilátky proti kontrolním bodům imunitního systému, anti-PD1 a anti-PD-L1 (anti-programme death 1 a anti-programme death ligand 1) maximalizují imunitní odpověď proti nádorovým buňkám tím, že inhibují tlumící mechanismy vlastního imunitního systému a spouštějí tak protinádorovou imunitní odpověď (7).

Terapie pokročilého onemocnění

Terapie pokročilého uroteliálního karcinomu prošla za poslední roky velkým vývojem. Základem perioperační terapie MIBC jsou chemoterapeutické režimy založené na platině (gemcitabin plus cisplatina nebo dose-dense MVAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina)) (8). Chemoterapie s platinovým derivátem se uplatňuje nejen u léčby karcinomu močového měchýře, ale i u uroteliálního karcinomu horních močových cest, a je významnou součástí terapie inoperabilního či metastatického onemocnění. Avšak management nemoci se výrazně změnil po zavedení ICIs a kombinované léčby ICI a konjugátu protilátky a léčiva enfortumab vedotinu (EV) do armamentaria léčiv. S příchodem nových léků se zlepšilo přežití nemoci a také možnost léčit pacienty, kteří nejsou vhodní pro léčbu platinou. Nejčastěji jsou pacienti jako tzv. cisplatina-ineligible definováni podle kritérií zavedených M. Galskym (Tab. 1) (9–11).

Imunoterapie byla zkoušena v mnoha studiích, avšak žádný lék v monoterapii neprokázal natolik výrazný efekt, aby změnil postavení platiny v 1. linii léčby. Až zavedení kombinované léčby vedlo ke změně v doporučených postupech.

Jedinou k datu vydání tohoto článku plně hrazenou léčbou kombinující imunoterapii v 1. linii léčby je použití chemoterapie s následnou udržovací léčbou avelumabem po dosažení kontroly onemocnění. Ve studii JAVELIN Bladder 100 bylo zařazeno 700 pacientů, kteří neměli progresi na 1. linii léčby, tedy dosáh-

li stabilizace onemocnění nebo parciální či kompletní odpovědi na chemoterapii (4–6 cyklů chemoterapie gemcitabin plus cisplatina či gemcitabin plus karboplatina). Pacienti byli rozděleni k udržovací terapii avelumabem či nejlepší podpůrné terapii (BSC, Best Supportive Care). Ve skupině s maintenance avelumabem dosáhli mOS 21,4 měsíců vs. 14,3 měsíců na BSC (HR 0,69; 95% CI 0,56 až 0,86; $p = 0,001$). Udržovací léčba avelumabem tak signifikantně prodloužila celkové přežití pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří zaznamenali odpověď na léčbu chemoterapií obsahující platinový derivát (5). Další sledování prokázalo déletrvající benefit avelumabu, kdy mOS byl 29,7 měsíců od zahájení chemoterapie 1. linie. Delší přežívání bylo zaznamenáno ve všech sledovaných podskupinách (u pacientů se 4 až 6 cykly chemoterapie, pacientů s kompletní i parciální odpovědí, pacientů se stabilizací onemocnění) (12).

V srpnu 2024 byl EMA (European Medicine Agency) schválen režim EV a pembrolizumab k terapii 1. linie neresekovatelného nebo metastatického uroteliálního karcinomu, a to na základě výsledků studie EV-302. Jednalo se o randomizovanou multicentrickou studii 3. fáze, jejímž primárním cílem bylo PFS (progression free survival) a OS (overall survival) (13). Ve studii bylo zařazeno 886 pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uroteliálním karcinomem bez předchozí terapie pro metastatické onemocnění, kteří byli randomizováni do ramene s třítydenním režimem EV (v dávce 1,25 mg/kg podávaným D1 a D8) plus pembrolizumab (v dávce 200 mg D1), nebo do kontrolního ramene s chemoterapií gemcitabin plus cisplatina či karboplatina. Medián PFS byl delší v rameni EV + pembrolizumab než v rameni s chemoterapií (12,5 měsíců vs. 6,3 měsíců, HR 0,47; 95% CI, 0,38 až 0,58;

$p < 0,001$) (12). Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly reportovány v rameni EV + pembrolizumab s četností 55,9%, v rameni s chemoterapií s četností 69,5%.

Studie EV-302 se tak stala zlomovou studií prodlužující medián doby do progresu i celkové přežívání u nemocných s pokročilým uroteliálním karcinomem s tolerovatelným bezpečnostním profilem u zkoušené kombinace léků. Nejčastějšími nežádoucími účinky specifickými pro EV stupně 3 a vyšším byly kožní reakce, periferní neuropatie a hyperglykemie (13, 14). Vzhledem k unikátní toxicitě byla později autory EV-302 definována tzv. EV-ineligible criteria (EVITA), která pomáhají identifikovat pacienty, kteří nebudou vhodnými kandidáty k podání EV (Tab. 2) (15).

Druhou možností využití imunoterapie v první linii léčby pokročilého uroteliálního karcinomu je podání chemoterapie v kombinaci s nivolumabem (anti-PD1 protilátka). Tato kombinace byla EMA schválena v dubnu 2024 na základě studie CheckMate-901, která zahrnovala pacienty s neresekabilním či metastatickým uroteliálním karcinomem bez předchozí léčby pokročilého onemocnění (16). Celkem 608 pacientů bylo randomizováno do ramene gemcitabin a cisplatina plus nivolumab (v dávce 360 mg až 3 týdny, maximálně 6 cyklů následovaných nivolumabem v dávce 480 mg až 4 týdny) nebo do ramene gemcitabin a cisplatina. Studie dosáhla svého primárního cíle, medián celkového přežití (mOS, median overall survival) ve 33,6měsíčním follow-up v rameni s imunoterapií byl 21,7 měsíců (95% CI, 18,6 až 26,4), v kontrolním rameni s chemoterapií byl 18,9 měsíců (95% CI, 14,7 až 22,4). Medián doby do progresu onemocnění byl 7,9 měsíců vs. 7,6 měsíců (HR 0,72; 95% CI, 0,59 až 0,88; $p = 0,001$). Není překvapující, že výskyt nežádoucích

Tab. 1. M. Galsky kritéria pro nezpůsobilost podání cisplatiny, tzv. unfit pacienti

■ ECOG performance status ≥ 2	■ Senzorická či motorická neuropatie grade 2 a vyšší
■ Sluchové postižení grade 2 a vyšší dle CTCAE	■ Glomerulární filtrace < 60 ml/min
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group	

Tab. 2. EVITA kritéria. Při identifikaci alespoň 2 kritérií je pacient nevhodný pro léčbu EV

■ Hemoglobin HbA1c $\geq 8\%$ nebo	■ Senzorická či motorická neuropatie $\geq$ Grade 2
■ Glukóza > 150 mg/dl*	
■ Poškození rohovky či sítnice	■ ECOG performance status ≥ 2
■ Glomerulární filtrace < 45 ml/min	■ Srdeční selhání $\geq$ NYHA III

*Ve dvou opakovaných odběrech s odstupem alespoň 1 týden, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, NYHA – New York Heart Association