

účinků stupně 3 a vyšších byl častější v rameni s chemoterapií a nivolumabem než u chemoterapie samotné (16).

Bohužel zatím ani jedna z těchto léčebných kombinací inoperabilního nebo metastatického uroteliálního karcinomu nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, a proto není v České republice standardem léčby. Pro první linii léčby stále zůstává preferovaným režimem chemoterapie na bázi platinového derivátu.

Pro druhou linii léčby jsou po progresi na chemoterapii s platinou v Evropě schváleny tři léky, a to pembrolizumab (6), nivolumab (17) a atezolizumab (18). Po slibných výsledcích studie fáze II IMvigor210, kde byli pacienti po progresi na platinové chemoterapii léčeni atezolizumabem (19), přišlo selhání studie fáze III IMvigor211, kde atezolizumab neprokázal statisticky významné zlepšení přežití oproti druholiniové chemoterapii (18).

Pembrolizumab jako jediný dokázal signifikantně prodloužit přežití pacientů. Ve studii KEYNOTE-045 bylo zařazeno 542 pacientů do ramene s pembrolizumabem, nebo do ramene s chemoterapií podle volby zkoušejícího (vinflunin, docetaxel, paclitaxel). V rameni s pembrolizumabem bylo dosaženo mOS 10,3 měsíců oproti mOS 7,4 měsíců v rameni s chemoterapií (HR 0,73; 95% CI: 0,59 to 0,91; $p = 0,002$). Navíc léčba pembrolizumabem byla zatížena nižším počtem nežádoucích účinků stupně 3–5, a tím i méně častým ukončením léčby pro toxicitu (6). Pembrolizumab v monoterapii je v České republice hrazen u pacientů po vyčerpání efektu léčby s platinou za splnění pravidel úhrady.

Diagnóza pokročilého uroteliálního karcinomu je zatím stále oblastí s velkým potenciálem pro nalezení efektivnější léčby,

kteřá by zároveň byla tolerabilní pro větší počet pacientů. Mnoho pacientů s karcinomem močového měchýře a močových cest je již v době diagnózy metastatického onemocnění v hraniční kondici k léčbě, mívají četné komorbidity a indikace k takto náročné terapii může být obtížně stanovitelná. Slibnou budoucnost by mohly nabídnout kombinace dalších léků zahrnujících konjugované protilátky s imunoterapií, které jsou aktuálně zkoušeny v mnoha klinických studiích (20). Paralelně je zaznamenán pokrok v oblasti agnostické terapie pacientů se specifickými targetabilními znaky, jako jsou HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) amplifikované či NTRK mutované uroteliální karcinomy (21–23).

Studie 2. fáze TOPHY-U-01 ve své kohortě 3 zařadila pacienty s progresí na chemoterapii obsahující platinu. Terapie v kombinaci sacituzumab govitecan plus pembrolizumab dosáhla celkové léčbené odpovědi u 41 % pacientů a medián PFS byl 5,3 měsíců (24).

Další studií 2. fáze je JAVELIN Bladder Medley, která hodnotí bezpečnost a účinnost maintenance avelumabu v kombinaci s dalšími léky u pacientů, kteří zaznamenali odpověď na terapii platinovým derivátem v 1. linii léčby (25).

Imunoterapii v léčbě inoperabilního či metastatického uroteliálního karcinomu je v České republice dle platných úhradových podmínek možné použít ve formě udržovací terapie avelumabem u pacientů, kteří dosáhli odpovědi na první linii léčby s chemoterapií na bázi platiny, a také u pacientů, u kterých došlo na této léčbě k progresi onemocnění, je možné použití pembrolizumabu v další linii léčby. Ostatní možnosti využití imunoterapie, ať už v monoterapii, či v kombinovaných režimech, nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Léčba metastatického onemocnění prochází významným vývojem a v mnoha studiích se zkoumají kombinace ICI s tradičními i novými léky. Cílem těchto studií je zlepšit výsledky pacientů a také rozšířit spektrum účinných léčebných postupů, které by bylo možné aplikovat na větší kohortu pacientů, u kterých není možné použít dosavadní standardní terapii.

Tyto poznatky jsou však předmětem studií a nemají uplatnění v běžné klinické praxi v České republice. Zařazení pacienta do klinického hodnocení je tak skvělou šancí pro zlepšení terapeutických výsledků. Zda-li výsledky výše zmíněných studií budou natolik přesvědčivé, aby změnila doporučené postupy, ukáže až jejich finální podoba a případné potvrzení ve studiích vyšší fáze.

Závěr

Terapie uroteliálního karcinomu prochází významným vývojem a v mnoha studiích jsou zkoumány kombinované režimy ICI s novými (konjugované protilátky, PARP inhibitory, agonisté cytokinových receptorů atd.) i tradičními léky. Primárním cílem rozšíření spektra léčiv je prodloužit přežívání pokročilého onemocnění a najít kombinace léků ponechávající pacientům dobrou kvalitu života bez nadměrného zatížení nežádoucími účinky a v neposlední řadě zlepšit možnosti terapie, které povedou k personalizovanému léčebnému přístupu. Tak jako u jiných diagnóz narážíme i zde na nedostatek prediktivních ukazatelů. Výběr pacienta ke vhodné terapii tak zatím není zcela ideální a potřeba markerů předpovídajících efekt léčby zůstává nenaplněna. Přesto se významně posouváme kupředu i u takto agresivního onemocnění a nové léčebné kombinace slibují zlepšení prognózy i kvality života pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem.

LITERATURA

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-183.
- Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930.
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-2114.

- 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, 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.
- 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.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade in-

- duces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568-571.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985;133(3):403-407.
- 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. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-1492.