

léčby je eradikace mikrometastáz, zvýšení pravděpodobnosti patologické kompletní odpovědi (pCR) a snížení rizika reziduální nemoci v době cystektomie (1).

Standardní léčbou MIBC pro pacienty způsobilé k léčbě cisplatinou je neoadjuvantní chemoterapie (NAC) založená na kombinaci gemcitabinu a cisplatin, následovaná radikální cystektomií. Přesto přibližně 50 % pacientů zaznamenává recidivu do tří let po operaci, což ukazuje na nutnost hledání nových terapeutických přístupů.

Neoadjuvantní chemoterapie

Cílem podání neoadjuvantní systémové chemoterapie před radikální cystektomií je eradikace potenciálních mikrometastáz (tedy snížení procenta recidiv) a zlepšení resekability primárního tumoru. Neoadjuvantní chemoterapie u CaMM prodlužuje celkové přežití a snižuje procento pacientů s reziduální nemocí v době cystektomie.

Základem neoadjuvantní systémové léčby jsou kombinované režimy na bázi cisplatin. Kombinace s jiným, méně nefrotoxickým, platinovým derivátem (karboplatina, oxaliplatin) neprokázaly prodloužení přežití.

Neoadjuvantní terapie je preferována před adjuvantní. Neoadjuvantní podání má vyšší úroveň důkazů o účinnosti a samotná radikální cystektomie představuje pro pacienta značnou zátěž, proto velké procento pacientů není následně schopno podstoupit adjuvantní léčbu v adekvátním časovém intervalu, tedy do 3 měsíců od operace (1–3). Neoadjuvantní chemoterapie je v současnosti standardním léčebným postupem pro nemocné v dobrém výkonnostním stavu u klinických stadií II–IIIA. Vzhledem k heterogenitě publikovaných klinických studií jsme při hodnocení efektu neoadjuvance odkázáni na metaanalýzu publikovanou v roce 2005, do níž bylo zařazeno 3005 pacientů z celkem 11 studií. V této metaanalýze se pro režimy s cisplatinou prokázalo 5% prodloužení celkového přežití (OS) (poměr rizik (HR, hazard ratio) 0,86; 95% CI 0,77–0,95, $p = 0,003$) a 9% zlepšení 5letého přežití bez známek onemocnění (HR = 0,78; 95% CI 0,71 až 0,86, $p < 0,0001$) (3).

Studie VESPER, randomizovaná fáze III, porovnávala režimy ddMVAC a GC. Výsledky ukázaly vyšší 5leté celkové přežití ve skupině

s ddMVAC v neoadjuvantním nastavení (66 % vs. 57 %, HR 0,71) (4).

Doporučenými režimy neoadjuvantní chemoterapie jsou tedy v současnosti intenzifikovaný (dose-dense) režim MVAC (ddMVAC) s podporou růstovými faktory (podávají se 3–4 cykly) a gemcitabin/cisplatin v 21denní nebo 28denní verzi (podávají se 4 cykly) (1, 5). Kontraindikace léčby cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 1.

V neoadjuvantní indikaci není možné cisplatinu nahradit karboplatinou a indikovaná je tedy radikální cystektomie bez neoadjuvantní chemoterapie. V případě mírné renální insuficience je možné rozdělení dávky cisplatin do dvou dnů (35 mg/m² – den 1 a 2, či den 1 a 8). Nedílnou součástí léčby je dostatečná hydratace (1, 3).

Pro budoucí vývoj terapie je důležité, že cisplatin se ukazuje jako vhodnější partner pro kombinaci s inhibitory kontrolních bodů než karboplatina, což může ovlivnit budoucí terapeutické přístupy.

Neoadjuvantní imunoterapie

Imunoterapie, zejména inhibitory kontrolních bodů, představuje nadějnou modalitu v neoadjuvantní léčbě MIBC. Klinické studie fáze II s pembrolizumabem prokázaly patologickou kompletní odpověď (pCR) u 42 % pacientů, přičemž u 54 % pacientů bylo dosaženo downstagingu na < pT2 (7). Studie s atezolizumabem hlásila pCR u 31 % pacientů, zatímco kombinace enfortumab vedotinu a pembrolizumabu (studie EV-103) vedla k pCR u 36,4 % pacientů a downstagingu u 50 % (8, 9).

Biomarkery v neoadjuvantní terapii

Identifikace biomarkerů pro predikci odpovědi na neoadjuvantní terapii je klíčová pro personalizaci léčby. Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) se ukazuje jako slibný prognostický marker. Studie IMvigor010 prokázala, že pozitivita ctDNA po operaci je spojena s vyšším rizikem recidivy, což naznačuje možnost jejího využití při rozhodování o adjuvantní terapii (10). Dále se zkoumají multimodální deep learning modely, které integrují histopatologii a genovou expresi, což by mohlo zlepšit predikci odpovědi na léčbu (11).

Tab. 1. Kontraindikace léčby cisplatinou. Kromě uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie: závažné komorbiditry zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, aktivní závažná infekce, nesouhlas nebo nespolupráce pacienta

- Performance status ≥ 2
- Clearance kreatininu < 60 ml/min
- Neuropatie stupně ≥ 2
- Významná ztráta sluchu
- Srdeční selhání stupně III nebo IV

Novinka v neoadjuvanci: perioperační terapie durvalumabem (studie NIAGARA)

V posledních letech se imunoterapie v podobě léčby inhibitory kontrolních bodů ukázala jako účinná při léčbě metastatického karcinomu močového měchýře. Durvalumab, inhibitor programmed death-ligand 1 (PD-L1), prokázal klinický přínos v adjuvantním nastavení. Na základě těchto poznatků byla zahájena randomizovaná studie fáze III NIAGARA (NCT03732677), která měla za cíl vyhodnotit účinnost perioperačního durvalumabu v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií (12).

Primárním cílem bylo posoudit vliv přidání durvalumabu k neoadjuvantní chemoterapii na bezpříhodové přežití (EFS) a patologickou kompletní odpověď (pCR). Sekundárně bylo hodnoceno celkové přežití (OS) a bezpečnost léčby. Výsledky ukázaly, že kombinace durvalumabu a chemoterapie významně zlepšuje prognózu pacientů oproti standardnímu přístupu, aniž by vedla k významnému nárůstu toxicity.

Po dvouletém sledování bylo zřejmé, že přidání durvalumabu vedlo k významnému zlepšení přežití bez recidivy onemocnění (DFS). Ve skupině pacientů, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii v kombinaci s durvalumabem, bylo 67,8 % pacientů bez známek progresu, recidivy nebo úmrtí. Oproti tomu v kontrolní skupině, kde byla podávána pouze chemoterapie následovaná radikální cystektomií, bylo toto číslo nižší – 59,8 %. Statistická analýza prokázala, že durvalumab snižuje riziko nepříznivého vývoje onemocnění o 32 % (HR = 0,68; 95% CI 0,56–0,82; $p < 0,001$). Tento efekt byl konzistentní napříč podskupinami pacientů bez ohledu na věk, pohlaví nebo stadium onemocnění.

Rovněž bylo pozorováno zlepšení celkového přežití, což potvrzuje význam imunote-