

Neoadjuvantní terapie karcinomů močového měchýře

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Svalovinu invadující karcinom močového měchýře (MIBC) je agresivní onemocnění s vysokým rizikem metastáz a recidivy. Standardní léčba zahrnuje neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatinu následovanou radikální cystektomií, avšak přibližně 50 % pacientů do tří let po operaci zaznamená relaps. Neoadjuvantní chemoterapie zlepšuje celkové přežití (OS) a zvyšuje šanci na patologickou kompletní odpověď (pCR). Nové terapeutické přístupy zahrnují neoadjuvantní imunoterapii, kde klinické studie fáze II s pembrolizumabem a atezolizumabem prokázaly významné zvýšení pCR. Nově publikovaná studie fáze III NIAGARA prokázala, že perioperační durvalumab v kombinaci s chemoterapií snižuje riziko progresu o 32 % (HR = 0,68) a riziko úmrtí o 25 % (HR = 0,75). Perioperační imunoterapie se tak stává novým standardem léčby. Probíhají další studie kombinující ADCs a ICIs a využívající ctDNA pro lepší stratifikaci pacientů. Tyto pokroky směřují k personalizované onkologické léčbě a optimalizaci neoadjuvantní terapie.

Klíčová slova: neoadjuvantní terapie, karcinom močového měchýře, imunoterapie, cirkulující nádorová DNA, perioperační léčba.

Neoadjuvant therapy of bladder cancers

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is an aggressive malignancy with a high risk of metastases and recurrence. The standard treatment involves neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy followed by radical cystectomy, yet approximately 50 % of patients relapse within three years. Neoadjuvant chemotherapy improves overall survival (OS) and pathological complete response (pCR).

Emerging treatment strategies include neoadjuvant immunotherapy, with phase II trials demonstrating increased pCR rates with pembrolizumab and atezolizumab. The recently published NIAGARA trial established that perioperative durvalumab combined with chemotherapy reduces disease progression risk by 32 % (HR = 0.68) and mortality risk by 25 % (HR = 0.75). This supports perioperative immunotherapy as the new standard of care.

Ongoing studies focus on combining ADCs and ICIs and leveraging ctDNA to refine patient selection. These advancements drive personalized oncology and optimize neoadjuvant therapy.

Key words: neoadjuvant therapy, bladder cancer, immunotherapy, circulating tumor DNA, perioperative treatment.

Úvod

Svalovinu invadující karcinom močového měchýře (MIBC) představuje agresivní malignitu s vysokým rizikem metastáz. Léčba

obvykle zahrnuje radikální cystektomii, avšak neoadjuvantní terapie, zejména chemoterapie a imunoterapie, hrají klíčovou roli ve zlepšení prognózy pacientů. Cílem neoadjuvantní

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(2):80-82
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.017>
 Článek přijat redakcí: 16. 2. 2025
 Článek přijat k tisku: 22. 2. 2025

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
 tomas.buchler@ftn.cz

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 cisplatinu, 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 resektability 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 cisplatinu. Kombinace s jiným, méně nefrotoxickým, platinovým derivátem (karboplatina, oxaliplatinu) 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/cisplatinu 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 cisplatinu 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 cisplatinu 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 komorbidity 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 neoadjuvantní perioperační terapii 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-

rapie v neoadjuvantním a adjuvantním prostředí. Dvouleté přežití bylo v durvalumabové skupině 82,2 %, zatímco v kontrolní skupině dosahovalo 75,2 %. Přidání durvalumabu tedy snížilo riziko úmrtí o 25 % (HR = 0,75; 95% CI 0,59–0,93; p = 0,01). Tento výsledek podporuje využití perioperační imunoterapie u pacientů s operabilním karcinomem močového měchýře jako standardní součásti léčby.

Jedním z klíčových faktorů hodnotících účinnost neoadjuvantní terapie je podíl pacientů, u nichž se podařilo dosáhnout patologické kompletní odpovědi (pCR), tedy absence zbytkového nádoru v močovém měchýři a lymfatických uzlinách po cystektomii. Primární analýza neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinami, když pCR dosáhlo 33,8 % pacientů léčených durvalumabem oproti 25,8 % pacientů v kontrolní skupině (p = 0,004, nesplňující hranici významnosti p < 0,001). Nicméně následná podrobná reanalýza, která zahrnuje vzorky chybně vynechané z primární analýzy, ukázala významný rozdíl. Ve skupině s durvalumabem dosáhlo pCR 37,3 % pacientů, zatímco v kontrolní skupině pouze 27,5 %, což naznačuje skutečný přínos imunoterapie v dosažení kompletní regrese nádoru. Tyto výsledky podporují hypotézu, že imunoterapie v kombinaci s chemoterapií

může u některých pacientů vést k úplné eradikaci nádoru, čímž se otevírá prostor pro další výzkum možností individualizované terapie, konkrétně k vynechání radikální cystektomie.

Jedním z klíčových aspektů při hodnocení nových terapeutických přístupů je bezpečnost léčby. Studie ukázala, že přidání durvalumabu k chemoterapii nevedlo k významnému zvýšení závažných nežádoucích účinků. Závažné nežádoucí účinky stupně 3–4 byly hlášeny u 40,6 % pacientů léčených durvalumabem, což bylo srovnatelné s 40,9 % pacientů v kontrolní skupině.

Nejčastější nežádoucí účinky v obou skupinách zahrnovaly nevolnost, anémii, zácpu a únava, což odpovídá běžným toxickým projevům chemoterapie. Úmrtnost související s léčbou byla v obou skupinách nízká (0,6 %), což ukazuje na přijatelný bezpečnostní profil perioperační terapie.

Co se týče imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, ty byly předvídatelně častější ve skupině s durvalumabem, kde se vyskytly u 20,9 % pacientů oproti 3,0 % v kontrolní skupině. Nejčastěji šlo o hypotyreózu (10,4 %), hypertyreózu (2,5 %), dermatitidu (2,3 %), renální toxicitu (1,7 %), kolitidu (1,5 %) a pneumonitidu (1,3 %). Přestože tyto reakce vyžadovaly lékařský zásah, většina z nich byla

zvládnutelná podpůrnou terapií a nevedla k nutnosti přerušení léčby u většiny pacientů.

Výsledky studie NIAGARA poskytují důkazy o tom, že perioperační imunoterapie durvalumabem v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií významně zlepšuje prognózu pacientů se svalovinu invazivním karcinomem močového měchýře. Přidání imunoterapie vedlo k významnému zlepšení přežití bez progresu (o 8 % po dvou letech) a snížení rizika úmrtí o 25 %, což je klinicky významný přínos.

Závěr a budoucí směry výzkumu

Léčba MIBC se dynamicky vyvíjí a přináší nové terapeutické možnosti. Studie NIAGARA potvrdila, že perioperační imunoterapie durvalumabem v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií zlepšuje přežití. Přesto zůstává otázkou optimální sekvenování neoadjuvantní a adjuvantní složky léčby, a také vůbec role pokračující imunoterapie v adjuvanci (12).

Probíhají nové studie, které zkoumají kombinace ADC s imunoterapií (NCT03924895, NCT04700124, NCT04960709) a využití ctDNA pro predikci rizika recidivy (IMvigor011, NCT04660344; MODERN, NCT05987241). Tento vývoj naznačuje přechod k personalizované terapii a optimalizuje výběr pacientů vhodných pro imunoterapii.

LITERATURA

1. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology (EAU); 2019. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>.
2. Teplý BA, Kim JJ. Systemic therapy for bladder cancer – a medical oncologist’s perspective. *J Solid Tumors*. 2014;4(2):25–35.
3. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48(2):202–205.
4. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Randomized phase III

- study comparing dose-dense MVAC with gemcitabine and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer: The VESPER Trial (GETUG-AFU V05). *Lancet Oncol*. 2024;25(2):255–264.
5. Büchler T. Systémová léčba karcinomu močového měchýře. *Urol. praxi*. 2016;17(3):102–105.
6. Singh A, Smith CL, Patel K, et al. Neoadjuvant immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer: current evidence and future directions. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(9):1213–1230.
7. Cockrell DC, Petrylak DP, Galsky MD. Immune checkpoint inhibitors and the evolving role of immunotherapy in bladder cancer. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(5):511–520.
8. Flaig TW, Agarwal N, Comperat E, et al. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment

- and follow-up. *J Clin Oncol*. 2023;42:4595–4595.
9. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Nature*. 2021;595(7867):432–437.
10. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. Adjuvant atezolizumab in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1344–1356. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30492-9.
11. Faltas BM, Li Y, Gopa N, Patel D, et al. Circulating tumor DNA analysis in bladder cancer: Predictive and prognostic implications. *J Clin Oncol*. 2024;42:533–533.
12. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *N Engl J Med*. 2024;391:1773–1786.