

reMedia

onkologie



ZAOSTŘENO

Bladder Cancer Master Class



MEDICAL TRIBUNE CZ

Odborný tým Bladder Cancer Master Class

Odborné kolokvium Bladder Cancer Master Class vzniklo ve spolupráci s předními odborníky na diagnostiku a léčbu uroteliálních karcinomů. Níže najdete garanty celé akce, hostující přednášející a další odborníky podílející se na odborném programu.

Garanti akce

Prof. Álvaro Pinto, MD, PhD,
Hospital Universitario La Paz,
Madrid, Španělsko



Prof. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.,
Masarykův onkologický ústav,
Brno, Česká republika

Hostující přednášející a další odborníci

Prof. Dr. med. Jonas Busch
Vivantes Klinikum am Urban, Berlín, Německo

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.,
Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha,
Česká republika

Dr. Jorge Dias,
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugalsko

Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. David D'Andrea, FEBU,
Medizinische Universität Wien, Rakousko

Fruzsina Fazekas, MD, PhD,
Péterfy Sándor Kórház-Rendelőintézet Urológiai Osztály, Budapešť, Maďarsko

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann,
Universitätsklinikum Erlangen, Německo

Doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.,
Institut molekulární a translační medicíny LF UP, Olomouc, Česká republika

Doc. MUDr. Igor Hartmann, Ph.D.,
Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

Doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.,
Masarykův onkologický ústav, Brno, Česká republika

Doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.,
Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, Česká republika

MUDr. Milan Král, Ph.D.,
Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

Doc. MUDr. Jakub Kucharz, Ph.D.,
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Varšava, Polsko

Dr. Brigida Anna Maiorano,
San Raffaele Scientific Institute, Milán, Itálie

Assoc. Prof. Dr. Jure Murgić,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Záhřeb, Chorvatsko

OÄ Dr. Dora Niedersüß-Beke, MBA,
Wiener Gesundheitsverbund Klinik Ottakring, Vídeň, Rakousko

Prof. Yann Neuzillet, MD, PhD,
Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Francie

Prof. Javier Puente, MD, PhD,
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Španělsko

Dr. Marzia Del Re,
Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Řím, Itálie

Doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.,
Masarykův onkologický ústav, Brno, Česká republika

Prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.,
Masarykův onkologický ústav, Brno, Česká republika

Doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.,
Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

Doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., FEBU,
Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

OÄ Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc,
Wiener Privatklinik, Vídeň, Rakousko

Doc. MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., FEBU,
Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

Prof. Piotr Wysocki,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdaňsk, Polsko

Prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA,
Urologická klinika 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha,
Česká republika

Prof. Dr. med. Friedemann Zengerling,
Universitätsklinikums Ulm, Německo



OBSAH

- 4 **Úvodní slovo**
- 4 **Z centralizace péče pacienti profitují. Je vhodné v ní smysluplně pokračovat**
- 6 **Karcinom močového měchýře v roce 2026: Kam pokročila léčba?**
- 8 **Moderní diagnostické přístupy u uroteliálních nádorů: Role molekulárního profilování, ctDNA a farmakogenetiky v éře personalizované onkologie**
- 18 **Léčba pokročilého uroteliálního karcinomu v éře nových možností: Jak pomáhají studie a jak vypadá praxe**
- 26 **MIBC v roce 2025: Kam se posunuly diagnostika a léčba a jaké otázky se aktuálně řeší?**
- 34 **Moderní léčba přináší naději na lepší výsledky u pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem – v klinických studiích i v reálné praxi**

Vydavatel



MEDICAL TRIBUNE CZ

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.,
IČ: 26158299, DIČ: CZ26158299,
Radlická 37/901, 150 00 Praha 5,
Czech Republic
e-mail: remedia@remedia.cz
tel.: +420 224 916 916

Redakční zpracování příspěvků

Mgr. Lucie Ondřichová, Bc. Eva Srbová,
Jitka Štěrbová

Šéfredaktorka odborné redakce

PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.,
tel. +420 602 147 525
e-mail: richtrova@tribune.cz

Odborná a jazyková redakce

PharmDr. Kateřina Viktorová
e-mail: tuha@remedia.cz,
Mgr. Dagmar Fousková
e-mail: fouskova@remedia.cz

Grafická úprava a obálka

David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová,
Ivan Hořejší

Reklama a marketing

Martin Tomsa
tel.: +420 724 590 258
e-mail: tomsa@tribune.cz

Senior konzultant:

MUDr. Marta Šimůnková

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 5372
ISSN 0862-8947
1. vydání, Praha 2026

© 2026 Medical Tribune CZ, s.r.o.

Žádná část z obsahu této publikace nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Ke zhotovování a zasílání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněna pouze redakce časopisu.

Vydavatel nenese zodpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Zdroj použitých fotografií: Merck spol. s r.o.





Úvodní slovo

Bladder Cancer Master Class bylo třídní mezinárodní odborné kolokvium zaměřené na současné a budoucí trendy v diagnostice a léčbě karcinomu močového měchýře, které se konalo 24.–26. 9. 2025 v Brně. Akce reagovala na dynamický vývoj v této oblasti, kde po dlouhém období minimálních změn v terapeutických algoritmech a prognóze nemocných dochází v posledních letech k zásadním posunům napříč všemi stadii onemocnění.

Setkání se zúčastnila mezinárodní komunita předních odborníků, kteří se podílejí na formování současné klinické praxe v oblasti uroonkologie. V průběhu programu vystoupily tři desítky řečníků z 18 zemí, včetně autorů evropských doporučených postupů a hlavních investigátorů klíčových klinických studií.

Bladder Cancer Master Class byla pořádána Masarykovým onkologickým ústavem v Brně ve spolupráci se společností Merck. Šlo o první akci tohoto typu realizovanou v České republice. Garanci poskytly Česká onkologická společnost ČLS JEP, Sekce uroonkologie České onkologické společnosti ČLS JEP a Česká urologická společnost ČLS JEP. Spolugaranty akce byli prof. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D. (Masarykův onkologický ústav, Brno) a prof. Álvaro Pinto, MD, PhD (Hospital Universitario La Paz, Madrid).

Odborný program byl zaměřen na komplexní management léčby karcinomu močového měchýře v kontextu narůstající terapeutické variability a potřeby mezioborové spolupráce. Prezentace pokrývaly mimo jiné nástup imunoterapie, nové biomarkery, využití tekuté biopsie, význam udržovací léčby, strategie zachování močového měchýře i inovativní endoskopické přístupy v léčbě časných stadií onemocnění. Nedílnou součástí programu byly klinické kazuistiky a diskuse nad přenosem výsledků klinických studií do reálné klinické praxe.

Akce byla zaměřena na podporu individualizovaného přístupu k léčbě, který reflektuje biologickou i klinickou heterogenitu jednotlivých pacientů, a zároveň představovala příležitost hostit v České republice výjimečné mezinárodní odborné setkání.

Součástí Master Class byla rovněž prezentace péče o pacienty s urologickými malignitami v českém prostředí a aktuálního výzkumu v této oblasti. Program zahrnoval odborné exkurze do Masarykova onkologického ústavu, do Fakultní nemocnice Olomouc a do Ústavu molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

Prof. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno



What was the main intention behind the Bladder Cancer Master Class? What was your goal when creating the program?

Jaký byl hlavní záměr programu Bladder Cancer Master Class? Jaký cíl jste měli při jeho tvorbě?

(prof. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., a prof. Álvaro Pinto, MD, PhD).

<https://www.remedia.cz/z-novinek/bladder-cancer-master-class-vse-co-se-deje-kolem-karcinomu-mocoveho-mechyre/#poprach>



Z centralizace péče pacienti profitují. Je vhodné v ní smysluplně pokračovat

Za Českou urologickou společnost ČLS JEP se ujal slova předseda této společnosti **prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.**, z Urologické kliniky 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze, který ve své prezentaci shrnul základní epidemiologická data a také se věnoval některým důležitým organizačním aspektům péče o tyto pacienty.

Dobrou zprávou o úrovni české uroonkologie je, že přestože incidence urologických malignit stoupá, mortalita s nimi spojená stagnuje, nebo dokonce mírně klesá.^{1,2} Konkrétně diagnóza karcinomu močového měchýře je ročně stanovena u 2 100 osob, dominantně jde o muže (1 600 případů). V souvislosti s tímto novotvarem pak ročně umírá 900 osob. Na rozdíl od jiných solidních nádorů (např. karcinomu prsu, ledviny nebo kolorektálního karcinomu) se však pětileté přežití u karcinomu močového měchýře oproti situaci na přelomu tisíciletí významně nezlepšuje. Do těchto dat se ale ještě nestačili promítnout aktuální posuny v léčebném algoritmu. „Samozřejmě je naším stěžejním cílem co nejčasnější diagnostika, což platí v onkologii obecně,“ řekl prof. Zachoval.

Organizace péče o tuto skupinu nádorů do značné míry kopíruje síť komplexních onkologických center a regionálních onkologických center.^{1–4} Před pěti lety byla ve spolupráci plátců péče, ministerstva zdravotnictví a České urologické společnosti ustanovena centra vysoce specializované uroonkologické péče, kterých je v současné době šestnáct.⁵ „Jejich regionální rozložení v rámci republiky je rovnoměrné,“ poukázal prof. Zachoval. Na těchto pracovištích je léčeno kolem 60 % nemocných a tento podíl je v posledních letech stálý.^{1,6,7} Následně dodal: „Pokud jde o chirurgickou léčbu, nedá se říci, že jsme v tomto soustředění nějak příliš ambiciózní. Usilujeme o důslednou centralizaci jen u několika extenzivních výkonů. Je to dáno i tím, že nechceme poškodit síť regionálních urologických“

kých oddělení. Ale bohužel ani u těchto vybraných extenzivních výkonů, mezi které patří i radikální cystektomie, se centralizace nedaří, jak bychom si představovali. Stále existují pracoviště, kde tyto operace provádějí v řádu nižších jednotek pacientů.“

I v českých podmínkách přitom platí, že pokud někdo něco dělá často, stoupá šance, že to bude dělat dobře. Např. u radikálních cystektomií provedených ve vysoce specializovaném centru jsou prokázány lepší výsledky než u ostatních pracovišť (tabulka 1).^{1,6} Podobně je to vidět i v krátkodobém období, kdy jsou více zohledněny komplikace spojené s operačním výkonem a přístup k nim. Tříměsíční mortalita je v centrech, která provedou alespoň 20 cystektomií ročně, 7,7 %, na pracovištích s méně než pěti výkony je to téměř dvojnásobně (12,66 %) (tabulka 2).^{8,9} Prof. Zachoval dále uvedl, že z centralizace profitují především nemocní s pokročilými nádory močového měchýře. U časných nádorů, kde léčba stojí na endoskopických výkonech, tento vztah neplatí.

Na datech z reálné klinické praxe jednoznačně vidíme, že centralizace má pro naše nemocné smysl a spolu s našimi

TABULKA 1 Porovnání jednoletého a tříletého přežití po radikální cystektomii ve specializovaném centru a v ostatních centrech

Radikální výkon ve specializovaném centru	Jednoleté přežití	Tříleté přežití
Ne (n = 4 192)	90,51 % (89,70–91,34)	78,93 % (77,66–80,22)
Ano (n = 123)	97,56 % (94,87–100,00)	82,82 % (74,93–91,55)
Radikální výkon ve specializovaném centru	Jednoleté přežití	Tříleté přežití
Ne (n = 1 214)	60,54 % (57,86–63,36)	40,85 % (37,96–43,97)
Ano (n = 311)	90,03 % (86,76–93,42)	73,48 % (68,32–79,03)

Zdroj: upraveno podle citací 1 a 6

partnery pracujeme na tom, aby se tento trend prohloubil,“ řekl prof. Zachoval.

Pozitivní je podle něj fakt, že se podařilo etablovat nástavbové specializační vzdělávání v uroonkologii, které trvá dva roky a je zakončeno zkouškou. „Každé z vysoce specializovaných center už má takto vzdělané lékaře,“ uvedl prof. Zachoval.

TABULKA 2 Porovnání přežití po radikální cystektomii 30, 60 a 90 dní po radikální cystektomii v různých centrech a podle typu nádorového onemocnění

	30 dní od cystektomie		60 dní od cystektomie		90 dní od cystektomie	
	Zemřel(a)	Naživu	Zemřel(a)	Naživu	Zemřel(a)	Naživu
Centra s ≤ 5 cystektomiemi ročně	5,6 %	94,4 %	9,0 %	91,0 %	12,6 %	87,4 %
Centra s 6–20 cystektomiemi ročně	2,8 %	97,2 %	6,3 %	93,7 %	9,5 %	90,5 %
Centra s více než 20 cystektomiemi ročně	2,6 %	97,4 %	5,5 %	94,5 %	7,7 %	92,3 %
Stadia I–II	2,7 %	97,3 %	5,7 %	94,3 %	7,6 %	92,4 %
Stadia III–IV	3,6 %	96,4 %	7,4 %	92,6 %	11,2 %	88,8 %
T0–T2	2,7 %	97,3 %	6,2 %	93,8 %	8,1 %	91,9 %
T3–T4	3,5 %	96,5 %	6,8 %	93,2 %	11,0 %	89,0 %
N0 (bez uzlinového postižení)	2,9 %	97,1 %	5,9 %	94,1 %	8,3 %	91,7 %
N1–N3 (uzlinové postižení)	4,2 %	95,8 %	8,7 %	91,3 %	12,2 %	87,8 %
M0 (bez vzdálených metastáz)	2,9 %	97,1 %	5,9 %	94,1 %	8,4 %	91,6 %
M1 (přítomnost vzdálených metastáz)	6,5 %	93,5 %	15,6 %	84,4 %	19,5 %	80,5 %

Zdroj: upraveno podle citací 8 a 9

Literatura:

- [1] ÚZIS ČR. Národní onkologický registr. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registr>
- [2] Český statistický úřad. Dostupné z: <https://csu.gov.cz/zdravotni-pece>
- [3] Linkos. Přehled Komplexních onkologických center ČR. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/narodni-onkologicka-sit/prehled-komplexnich-onkologickych-center-cr/>
- [4] VZP ČR. Regionální onkologická centra. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/pojistenci/zdravotnicka-zarizeni-a-specializovana-centra/specializovana-pracoviste/regionalni-onkologicka-centra>
- [5] Ministerstvo zdravotnictví ČR. Strategický rámec rozvoje péče o zdraví v České republice do roku 2030. Dostupné z: <https://zdravi2030.mzcr.cz>
- [6] NZIP ČR. Národní registr hrazených zdravotních služeb. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/kategorie/276-narodni-registr-hrazenych-zdravotnich-sluzeb>
- [7] Ministerstvo zdravotnictví ČR. National Cancer Control Plan of the Czech Republic: analytical study – summary. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2022/07/NOPL-CR-2030-an-nexe-1-summary-of-analytical-study.pdf>
- [8] ÚZIS ČR. Národní registr hospitalizovaných. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registr--narodni-registr-hospitalizovanych>
- [9] ÚZIS ČR. Informační systém List o prohlídce zemřelého. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--ostatni-rezortni-registr--list-o-prohlidce-zemreleho>



Karcinom močového měchýře v roce 2025: Kam pokročila léčba?

Karcinom močového měchýře představuje onemocnění, u kterého byl základní léčebný algoritmus po léta relativně stálý. K tomu patřily i omezené možnosti systémové terapie. To se nyní velmi rychle mění. U této malignity dochází k rychlému vývoji, který se týká téměř všech nemocných bez ohledu na pokročilost nádoru, což s sebou mimo jiné přináší vysoké nároky na multidisciplinární spolupráci. To vše v úvodní přednášce kolokvia Bladder Cancer Master Class shrnul přední evropský uroonkolog **prof. Álvaro Pinto, MD, PhD**, z Hospital Universitario La Paz ve španělském Madridu.

I u karcinomu močového měchýře platí, že hlavní veličinou rozhodující o prognóze je čas. Čím je onemocnění podchyceno časněji, tím je prognóza příznivější. Nejlépe léčitelný je svalovinu neinvadující karcinom močového měchýře (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC), kdy se nádor nachází pouze ve vnitřní výstelce. Od 80. let minulého století se u něj používá vakcína BCG (Bacillus Calmette–Guérin). Základem nefarmakologické léčby je transuretrální resekce nádorové tkáně. U pokročilých stadií, svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) a metastazujícího karcinomu se uplatňuje chemoterapie na bázi platiny, u MIBC se provádí radikální cystektomie.

Imunoterapie a intravezikální chemoterapie

U všech stadií ovšem během několika málo let přibýly nové léčebné možnosti, ať už jde o lokální, nebo systémovou léčbu. Především jde o nástup imunoterapie, zatím hlavně imunoterapie založené na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce, konkrétně receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed death-1, PD-1), resp. ligandu receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed death ligand-1, PD-L1). „Dnes jsme někde úplně jinde, než jsme byli ještě před několika málo lety,“ uvedl prof. Pinto.

U NMIBC v této souvislosti prof. Pinto připomněl jednoramennou studii fáze II KEYNOTE-057 publikovanou v roce 2021.¹ Ta ukázala, že imunoterapie pembrolizumabem v monoterapii má slibnou protinádorovou aktivitu. Celkem 41 % pacientů dosáhlo kompletní odpovědi, 58 % nekompletní odpovědi. „Šlo o první výsledky svého druhu, i když monoterapie protilátkou anti-PD-1 asi dnes u NMIBC není tou nejúčinnější možností,“ řekl prof. Pinto.

Data podporující kombinaci imunoterapie s BCG u pacientů s vysoce rizikovým NMIBC doložila globální randomizovaná studie fáze III CREST zveřejněná v letošním roce.² Podání vakcíny BCG a inhibitoru PD-1 sasanlimabu v indukční i udržovací fázi oproti samotné vakcíně BCG statisticky významně a klinicky smysluplně prodloužilo přežití bez události (event-free survival, EFS). „Šlo o první studii, která tento parametr prodloužila,“ komentoval prof. Pinto.

Velký potenciál v časně fázi onemocnění má také intravezikální chemoterapie. V tomto kontextu prof. Pinto hovořil o systému pro intravezikální podávání chemoterapie INLEXZO, který je určen pro aplikaci gemcitabinu a který byl nyní schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv.³ Jeho využitím dosahuje 82 % pacientů úplné odpovědi, aniž by muselo dojít k reindukci. „Pro některé pacienty s NMIBC, kteří neodpo-

vídají na podání BCG, se jedná o potenciální praxi měnící přístup. Vidíme velký podíl léčebných odpovědí, které přetrvávaly relativně dlouho,“ řekl prof. Pinto s tím, že na cestě do klinické praxe jsou další takové systémy pracující s instilací jiných látek.

Nová data přináší podle prof. Pinto také nové otázky: „Například se musíme ptát, zda jsou recentní důkazy dostatečné, abychom každého nemocného s NMIBC léčili kombinací BCG a imunoterapie. Zatím také nevíme, zda nové intravezikální přístupy mají být standardem u BCG refrakterních pacientů.“

Imunoterapie v pokročilých stadiích

Imunoterapie postoupila i u nemocných, u nichž již došlo k invazi do svalové tkáně. U pacientů s vysoce rizikovým MIBC, kteří podstoupili radikální operaci, prokázala svou účinnost adjuvantní imunoterapie inhibitorem PD-1. V multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze III podání nivolumabu u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % významně prodloužilo přežití bez známek onemocnění oproti placebu (medián 20,8 vs. 10,8 měsíce).⁴ Po šesti měsících bylo přeživších 74,9 % vs. 60,3 % pacientů ($p < 0,001$).

U pacientů s MIBC tvoří standard péče neoadjuvantní chemoterapie a po ní radikální cystektomie. V randomizované otevřené studii fáze III NIAGARA se osvědčilo přidání durvalumabu perioperačně k chemoterapii, tedy před operací, a poté jeho adjuvantní podávání v monoterapii.⁵ Tento postup vedl k prodloužení EFS i odhadovaného celkového přežití (po 24 měsících bylo přeživších 82,2 % vs. 75,2 % pacientů; $p = 0,01$).

I do léčby uroteliálního karcinomu vstupují konjugáty protilátky–léčivo (antibody–drug conjugate, ADC), tedy přípravky, které propojují monoklonální protilátku s vysoce účinným cytostatickým léčivem. Ve studii EV-303/KEYNOTE-905 kombinace pembrolizumabu s ADC enfortumab vedotinem podaná před operací a po ní u pacientů s MIBC významně zlepšila EFS i celkové přežití a dosažení patologické kompletní odpovědi (pozn. red.: na ESMO 2025 byly prezentovány hlavní závěry této studie a jednoznačně potvrdily první pozitivní výsledky).⁶

Ukazuje se také, že personalizovaný přístup s využitím ctDNA ke zjištění molekulární reziduální nemoci u pacientů s MIBC silně predikoval benefit adjuvantní imunoterapie z hlediska přežití bez známek onemocnění i celkového přežití. Dokládají to předběžná data ze studie fáze III IMvigor011 s atezolizumabem.⁷

K podobnému posunu dochází i u metastazujícího onemocnění. Pacienti s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, u nichž došlo k progresi po chemoterapii založené na platině, v druhé linii léčby profitovali více z užívá-

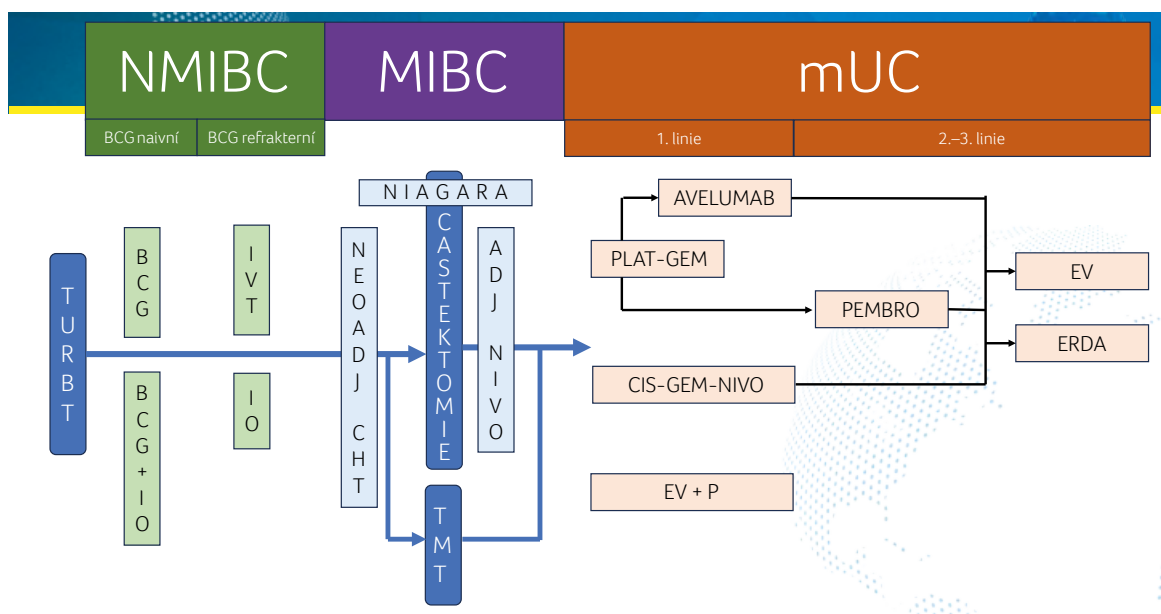


SCHÉMA 1 Algoritmus současných terapeutických možností uroteliálních karcinomů

ADJ – adjuvantní (léčba); BCG – Bacillus Calmette–Guérin; BCG *naivní* – dosud neléčený BCG; BCG *refrakterní* – BCG–refrakterní onemocnění; CIS–GEM–NIVO – cisplatina + gemcitabin + nivolumab; EV – enfortumab vedotin; EV + P – enfortumab vedotin + pembrolizumab; ERDA – erdafitinib; CHT – chemoterapie; IO – imunoterapie; IVT – intravezikální terapie; mUC – metastazující uroteliální karcinom, metastatic urothelial carcinoma; MIBC – svalovinu invadující karcinom močového měchýře, muscle-invasive bladder cancer; NEOADJ – neoadjuvantní (léčba); NIVO – nivolumab; NMIBC – svalovinu neinvadující karcinom močového měchýře, non-muscle-invasive bladder cancer; PEMBRO – pembrolizumab; PLAT–GEM – chemoterapie na bázi platiny + gemcitabin; TMT – trimodální terapie; TURBT – transuretrální resekce močového měchýře, transurethral resection of bladder tumor

Zdroj: archiv prof. Pinto

ní pembrolizumabu než z chemoterapie.⁸ Pembrolizumab významně zlepšil medián celkového přežití (10,3 vs. 7,4 měsíce, poměr rizik pro úmrtí 0,73; $p = 0,002$). Kromě toho se ve skupině s imunoterapií vyskytlo méně toxicity související s léčbou.

K dispozici jsou také data potvrzující význam imunoterapie pro udržovací léčbu. Zde prof. Pinto vyzdvihl význam studie JAVELIN Bladder 100, publikované v časopise *New England Journal of Medicine* v roce 2020.⁹

Šlo o mezinárodní otevřenou studii fáze III, do níž bylo zahrnuto 700 pacientů s histologicky verifikovaným lokálně pokročilým neresekabilním/metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří po absolvování první linie systémové léčby dosáhli stabilizace onemocnění, parciální remise nebo kompletní remise. Pacienti byli následně randomizováni (v poměru 1 : 1) do dvou studijních ramen, a to do ramene s užíváním avelumabu a do ramene s nejlepší podpůrnou péčí bez avelumabu. U pacientů s udržovací léčbou avelumabem

bylo celkové přežití signifikantně vyšší v porovnání s kontrolní skupinou. Jednoletého přežití bylo dosaženo u 71,3 % pacientů léčených imunoterapií a u 58,4 % v kontrolní skupině. Medián celkového přežití byl 21,4 vs. 14,3 měsíce (*pozn. red.: podle update to bylo 23,8 vs. 15,0 měsíce*).

Do léčebného armamentaria zde také přibývají ADC, jak ukazují aktuální data o enfortumab vedotinu u nemocných s metastazujícím uroteliálním karcinomem.¹⁰

U této populace pacientů se také vytváří prostor pro cílenou terapii. Například z ní mohou profitovat pacienti s alteracemi receptorů pro fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor receptor, FGFR). Inhibitor FGFR erdafitinib prodloužil oproti chemoterapii celkové přežití u nemocných, kteří progredovali na předchozích liniích léčby zahrnujících imunoterapii.¹¹

Prof. Pinto na závěr své prezentace shrnul současné terapeutické možnosti u všech stádií do jednoho algoritmu s tím, že stále přetrvává řada nedořešených otázek (**schéma 1**).

Literatura

- [1] 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: 919–930.
- [2] Shore ND, Powles TB, Bedke J, et al. Sasanlimab plus BCG in BCG-naïve, high-risk non-muscle invasive bladder cancer: the randomized phase 3 CREST trial. *Nat Med* 2025; 31: 2806–2814.
- [3] ESMO. FDA approves gemcitabine intravesical system for non-muscle invasive bladder cancer. *ESMO Oncology News* 2025; 19. 9. 2025. Dostupné z: <https://www.esmo.org/oncology-news/fda-approves-gemcitabine-intravesical-system-for-non-muscle-invasive-bladder-cancer>
- [4] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 2102–2114.
- [5] 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.
- [6] Merck. KEYTRUDA® (pembrolizumab) plus Padcev® (enfortumab vedotin-efv) significantly improved event-free and overall survival and pathologic complete response rate for certain patients with muscle-in-

- vasive bladder cancer when given before and after surgery. Tisková zpráva Merck 2025; 12. 8. 2025. Dostupné z: <https://www.merck.com/news/keyrtruda-pembrolizumab-plus-padcev-enfortumab-vedotin-ejfv-significantly-improved-event-free-survival-overall-survival-and-pathologic-complete-response-rates-for-cisplatin-eligible-pa/>
- [7] Natera. IMvigor011 bladder cancer trial achieves positive results, with Signatera™ strongly predicting adjuvant immunotherapy benefit. Tisková zpráva Natera 2025; 18. 8. 2025. Dostupné z: <https://tinyurl.com/4vdvzd5w>
- [8] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015–1026.
- [9] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383: 1218–1230.
- [10] Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024; 390: 875–888.
- [11] Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et al. Erdaftinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 1961–1971.



Moderní diagnostické přístupy u uroteliálních nádorů: Role molekulárního profilování, ctDNA a farmakogenetiky v éře personalizované onkologie

Co dnes v onkologii uroteliálních nádorů znamená „moderní diagnostika“ a proč už nestačí jen histopatologický závěr? Jakou přidanou hodnotu přináší transkriptomické subtypy a co nám říkají o biologii nádoru a pravděpodobné odpovědi na imunoterapii? Kdy může být ctDNA praktickým nástrojem pro monitoraci léčby a detekci minimální reziduální nemoci – a jaké jsou její limity včetně falešné negativity a preanalytických úskalí? A proč by farmakogenetika a lékové interakce měly být součástí klinického uvažování stejně samozřejmě jako výkonnostní stav nebo renální funkce? Existují rozdíly u léčby pacientů s nádory močového měchýře a horních cest močových? Těmto a mnoha dalším otázkám se věnovala I. sekce odborného programu kolokvia Bladder Cancer Master Class, která zdůraznila, že precizní medicína je výsledkem komplexního klinického uvažování, které propojuje různé biologické i klinické informace v čase a v jednotlivých liniích léčby.

Moderní diagnostika karcinomu močového měchýře: současné přístupy a inovace

Diagnostika karcinomu močového měchýře se v posledních letech posouvá od tradiční histopatologie k multiomickým strategiím, které umožňují přesnější porozumění biologii nádoru i jeho odpovědi na léčbu.¹ Jak zdůraznila **dr. Marzia Del Re** z Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences v Římě, moderní diagnostika již dávno není jen „popisem buňky pod mikroskopem“, ale komplexní interpretací genomických, transkriptomických a dynamických cirkulujících markerů, které společně určují prognózu i volbu optimální terapie. Její výrok, že „diagnostika znamená pochopit, jak nádor žije, jak se mění a jak reaguje na tlak léčby“ výstižně shrnuje současný trend směrem k personalizované onkologii.

Molekulární klasifikace MIBC: význam transkriptomických subtypů

Konsenzuální molekulární klasifikace svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře (muscle-invasive bladder cancer, MIBC), publikovaná Kamounem a Chuem, představuje jeden z pilířů této transformace.^{1,2} RNA-seq analýzy rozsáhlých kohort (včetně kohort z IMvigor studií) ukázaly, že nádory lze zjednodušeně členit do čtyř biologicky odlišných klastřů – luminálního, stromálního, imunitního a bazálního – s rozdílnou aktivací signálních drah a odlišnou imunitní infiltrací.³ Dr. Del Re ve své přednášce detailně popsala jejich charakteristiky: luminální klastř je spojen zejména s aktivací lipidového metabolismu, stromální je obohacen o složky extracelulární matrix a signalizaci transformujícího růstového faktoru beta (transforming growth factor beta, TGF- β), zatímco imunitní a bazální klastry jsou definovány výraznou infiltrací myeloidních či granulocytárních buněk. Tyto rozdíly mají přímý klinický dopad. Jak uvedla, „*NMF1 a NMF2 jsou tumory bez imunitní infiltrace, zatímco NMF3 a NMF4 jsou skutečně zánětlivé nádory – právě ony reagují nejlépe na checkpoint inhibitory*“. Tato zjednodušená biologická stratifikace proto představuje užitečný nástroj pro predikci odpovědi na imunoterapii a pro racionální volbu léčebných strategií (**schéma 1**).^{1,3}

Genomická heterogenita a klonální evoluce při terapii

Genomická heterogenita uroteliálního karcinomu dále zvyšuje komplexitu diagnostického rozhodování. Chu et al. ukazují, že spektrum mutací se významně liší podle histologických variant: neuroendokrinní tumory nesou častěji mutace *TP53* (a další alterace), papilární nádory bývají charakterizovány



Dr. Marzia Del Re



SCHEMA 1 Molekulární subtypy uroteliálního karcinomu – souhrn

B – B buňky; CDK4/6 – cyklin-dependentní kinázy 4 a 6; CDKN2A/B – geny CDKN2A a CDKN2B (inhibitory buněčného cyklu); DNA – deoxyribonukleová kyselina, deoxyribonucleic acid; ECM – extracelulární matrix; FAB – biosyntéza mastných kyselin, fatty acid biosynthesis; FGFR3 – receptor pro fibroblastový růstový faktor 3, fibroblast growth factor receptor 3; F-TBRS – signatura odpovědi na TGF-β fibroblastů, fibroblast TGF-beta response signature; HER2 – receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2, human epidermal growth factor receptor 2; IC – imunitní buňky, immune cells; NMF – nezáporná maticová faktorizace, non-negative matrix factorization; NK – přirozené zabíječské buňky, natural killer cells; PD-L1 – ligand programované buněčné smrti 1, programmed death-ligand 1; RNA – ribonukleová kyselina, ribonucleic acid; T/NK/B – T buňky / NK buňky / B buňky; Teff – efektorové T buňky; TGF-β – transformující růstový faktor beta, transforming growth factor beta; TP53 – tumor supresorový gen p53, tumor protein p53; TROP2 – trofoblastový buněčný povrchový antigen 2, trophoblast cell surface antigen 2; UGTS – signatura UDP-glukuronosyltransferáz, UDP-glucuronosyltransferase signature
Zdroj: upraveno podle citace 3

změnami receptoru pro fibroblastové růstové faktory (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) a agresivní varianty často vykazují aktivaci dráhy fosfatidylinositol-3-kinázy (phosphoinositide 3-kináza, PI3K) nebo amplifikaci receptoru lidského epidermálního růstového faktoru 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2).² Dr. Del Re v této souvislosti zdůraznila, že „mutace nejsou statické – nádor akumuluje nové mutace pod tlakem terapie a často mění svou histologii jako mechanismus rezistence“. Tento vývoj odpovídá modelu „trunk-and-branches“, kdy primární řídící alterace tvoří „kmen“ nádoru, zatímco později vznikající změny během léčby určují selhání specifických terapií.² Mezi typické příklady patří mutace ligand-binding domény *FGFR* po cílené léčbě nebo změny exprese Nectin-4 či aktivace transportních mechanismů (např. MDR-1 pumpy) vedoucí k rezistenci na terapii konjugáty protilátka-léčivo (antibody-drug conjugates, ADC), například enfortumab vedotin. Důležitý je přitom praktický aspekt, což dr. Del Re shrnula: „Rezistence u ADC nemusí znamenat novou mutaci – stačí jiná exprese cílového proteinu nebo aktivace transportérů.“

Konjugáty protilátka-léčivo se mezitím staly důležitou součástí léčby pokročilého karcinomu močového měchýře. Prezentované práce ukazují interindividuální variabilitu exprese TROP2 a Nectin-4.^{4,5} Dr. Del Re upozornila: „Stále diskutujeme, co je skutečně prediktivní – mRNA exprese, nebo

protein. U ADC léčby může rezistence vzniknout i bez mutace – stačí změna exprese cílového proteinu.“ Tyto poznatky zdůrazňují potřebu kombinovat molekulární a proteomický přístup při interpretaci účinnosti a selhání ADC.^{4,5}

Tekutá biopsie a ctDNA: klinické možnosti a praktická úskalí

Významným pilířem moderní diagnostiky je tekutá biopsie, zejména analýza cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA, ctDNA). Literatura opakovaně zdůrazňuje její roli ve sledování odpovědi na léčbu, detekci minimální reziduální nemoci, identifikaci mechanismů rezistence i predikci časných relapsů.^{6–9} Praktický výklad dr. Del Re ale dodal klíčový kontext: jedním z největších limitů je falešná negativita. Jak uvedla: „Pokud v ctDNA najdete mutaci, máte jistotu, že ji nese nádor. Pokud ji nenajdete, nemůžete říct vůbec nic.“ Nízká koncentrace ctDNA je typická například u kostních metastáz a intrakraniálního postižení, kde fyziologické bariéry brání jejímu uvolňování do cirkulace. Tumor-informed ctDNA testy se staly klíčovou součástí monitorace minimální reziduální nemoci v časných stádiích. Studie NIAGARA ukázala, že clearance ctDNA po neoadjuvantní terapii a cystektomii významně koreluje s dobou přežití bez známek onemocnění (disease-free survival, DFS) i dobou přežití bez události.¹⁰ Současně je však nutné zdůraznit, že ctDNA negativita

nepředstavuje absolutní záruku: „*Křivka ctDNA-negativních pacientů není horizontální – něco nám stále uniká, ať už jde o panel, biologii nebo klonální dynamiku,*“ poznamenala dr. Del Re. Tato perspektiva podporuje využití ctDNA jako citlivého nástroje pro časnou identifikaci rizika relapsu, ale zároveň upozorňuje na limity současných panelů.

Farmakogenetika a lékové interakce: opomíjený, ale zásadní faktor léčby

Farmakogenetika představuje méně „viditelný“, avšak klinicky významný pilíř moderního managementu. Zanger a Schwab uvádějí, že až 80 % onkologických léčiv včetně podpůrné medicíny je metabolizováno prostřednictvím CYP450 systému.¹¹ Interakce mezi léčivy, dietními faktory a genetickými polymorfismy mohou vysvětlovat neočekávanou toxicitu nebo selhání léčby – například při mutaci cytidindeaminázy ovlivňující metabolismus gemcitabinu či při dietních inhibitech CYP3A4 (např. grapefruit).⁸ Dr. Del Re to shrnula prakticky: „*Někdy hledáme mechanismus rezistence v nádoru, ale důvodem selhání je prostě léková interakce.*“ Farmakogenetické vyšetření by proto mělo být zvažováno zejména u pacientů s komorbiditami a polypragmazií.¹¹

Závěrečné sdělení přednášky podtrhlo význam integrace diagnostických přístupů. Precizní medicína u karcinomu močového měchýře nevzniká z jediného biomarkeru, ale z propojení histologie, transkriptomu, mutačního profilu, dynamiky ctDNA a farmakogenetických informací.^{1–11} Dr. Del Re shrnula tuto potřebu integrace výstižně: „*Nemůžeme uvažovat izolovaně. Musíme integrovat diagnostiku, genomiku, tekutou biopsii i farmakogenetiku. A právě zde nám pomůže umělá inteligence. Ne jako náhrada, ale jako nástroj, který zvládne velké množství dat.*“

V diskusi zazněla otázka rutinní dostupnosti multiomických vyšetření (sekvenování nové generace, ctDNA, subtypizace) v italské praxi. Dr. Del Re uvedla, že „není to standardní u všech pacientů“ a že významná část těchto přístupů zůstává zatím ve výzkumné sféře, přesto probíhá postupná implementace – zejména u tekuté biopsie v první linii.

Moderní diagnostika karcinomu močového měchýře se tak stává komplexní, datově bohatou disciplínou, která umožňuje individualizovat léčbu, předcházet rezistenci a včas zachytit změny v biologii nádoru. Multiomická integrace představuje jednu z nejperspektivnějších cest ke zlepšení klinických výsledků v nadcházejících letech.

Komplexní management recidivujícího uroteliálního karcinomu: kazuistika mladého pacienta s desetiletým sledováním

Prezentace **Fruzsiny Fazekas, MD, PhD**, z budapeštské Péterfy Sándor Kórház-Rendelőintézet Urológiai Osztály nabídla výjimečně působivý pohled na dlouhodobý průběh agresivního uroteliálního karcinomu u mladého pacienta. Jednalo se o 46letého muže, původně zcela zdravého, jehož onemocnění během deseti let ilustrovalo většinu zásadních klinických výzev spojených s léčbou vysoce rizikového uroteliálního karcinomu. Přednášející uvedla případ slovy: „*Přivezla jsem vám případ, který mě provází mnoho let. Je to příběh nejen medicínských rozhodnutí, ale i velké motivace pacienta, který chtěl vidět synovu promoci.*“

První projevy, časná diagnostika a vysoké riziko

Onemocnění se manifestovalo v roce 2015 příchodem pacienta na pohotovost pro makroskopickou hematurii. Do té doby

byl zcela zdravý, bez komorbidit, neužíval žádnou chronickou medikaci, nekouřil a v rodinné anamnéze byl přítomen pouze karcinom ledviny u babičky z matčiny strany. Cystoskopie, cytologie i vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography, CT) potvrdily lokalizovaný nádor močového měchýře. V průběhu čtyř transuretrálních resekcí byl opakovaně prokázán uroteliální karcinom stadia pT1, high grade, tedy vysoce riziková neinvazivní léze. Po čtvrté resekcí byl nález poprvé negativní, nicméně podle skórování EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) dosahovalo riziko recidivy 38 % v jednom roce a 62 % v pěti letech. Lékaři proto doporučili časnou radikální cystektomii, pacient se však rozhodl pro zachování močového měchýře a zvolil léčbu intravezikálními instilacemi BCG.

Rychlá progresse a komplikovaná příprava k radikální léčbě

Navzdory BCG terapii došlo k časné recidivě, tentokrát již ve formě svalovinu invadujícího karcinomu lokalizovaného v močové trubici. Pozitivní cytologie, nález pT2 v uretrální biopsii a CT průkaz zvětšených parailických uzlin a hydronefrózy svědčily pro rychlou progresi onemocnění. Přípravu k radikální cystektomii navíc komplikovala hospitalizace pro těžkou pyelonefritidu. Jak dr. Fazekas poznamenala: „*V té době se zdálo, že operace nebude možná, protože klinický stav pacienta nebyl vůbec příznivý.*“

Radikální léčba ve dvou fázích

Po stabilizaci celkového stavu bylo nakonec rozhodnuto o provedení radikální cystektomie, která však musela být realizována ve dvou krocích. V lednu 2017 byla provedena cystektomie s ileálním konduitem, přičemž histologický nález potvrdil pT2, high grade onemocnění s pozitivními para-



Fruzsina Fazekas, MD, PhD

ilickými lymfatickými uzlinami. Následovala uretrektomie a na začátku roku 2018 ureterální reimplantace s paraaortální lymfadenektomií, kde byla opět prokázána metastáza uroteliálního karcinomu. V březnu 2018 byla zahájena léčba pembrolizumabem. Pacient patřil mezi první v Maďarsku, kteří tuto imunoterapii ve své indikaci obdrželi. Léčba trvala téměř čtyři roky a byla ukončena pro rozvoj imunologicky podmíněné artritidy. Přes tuto komplikaci zůstává pacient v kompletní remisi bez známek onemocnění až do současnosti.¹²

Následná diskuse potvrdila, že v tomto konkrétním případě nebyla neoadjuvantní cisplatinová chemoterapie vzhledem ke snížené renální clearance vhodná, což je v souladu s doporučeními European Association of Urology (EAU) pro pacienty s postižením uretry, kde je důkaz pro neoadjuvantní chemoterapii slabší než u primárního MIBC.^{12,13}

Diskuse terapeutických rozhodnutí

Případ vyvolal řadu odborných otázek týkajících se optimální sekvence léčby. V retrospektivním pohledu zaznělo, že uretrální lokalizace, časná recidiva po BCG a nízký věk pacienta by mohly podporovat časnější indikaci radikální cystektomie. Diskutována byla rovněž volba adjuvantní systémové léčby, zejména dilema mezi karboplatinovým režimem a imunoterapií u pacientů s renální insuficiencí. Jak poznamenal jeden z diskutujících: „V reálné praxi je někdy karboplatina rozumnější volba než imunoterapie, pokud nemáme jasný benefit u PD-L1 negativních.“^{14,15} Další diskutující však oponoval, že imunoterapie má u těchto pacientů slušné postavení, lepší než karboplatina.

Tento dlouhodobě sledovaný případ ukazuje, že léčba agresivního uroteliálního karcinomu nebývá lineární. Vyžaduje flexibilitu, interdisciplinární spolupráci a schopnost individualizovat terapeutická rozhodnutí v čase, ale také respektovat

životní cíle konkrétního pacienta. Kazuistika podtrhuje význam imunoterapie u metastazujícího onemocnění a demonstruje, že i u vysoce rizikových pacientů může kombinace komplexní péče a osobní motivace vést k dlouhodobému přežití bez známek nemoci. Prezenci dr. Fazekas uzavřela slovy: „Pomáhá nám pomáhat. A co je nejdůležitější: opravdu viděl promoci svého syna. A znovu jezdí na motorce.“ Příběh tím však nekončí – pacient se aktivně zapojil do edukačních projektů, kde sdílí svou zkušenost a pomáhá dalším nemocným překonávat obavy z léčby.^{12,14–19}

Perioperační léčba UTUC: neoadjuvantní vs. adjuvantní chemoterapie v klinické praxi

Prof. Javier Puente, MD, PhD, z Hospital Clínico San Carlos v Madridu představil komplexní přehled současné role perioperační systémové léčby u pacientů s lokalizovaným high-risk karcinomem horních močových cest. V úvodu zdůraznil, že cílem jeho sdělení není pouze uvádět jednotlivé poměry rizik (hazard ratio, HR) či procenta odpovědí z klinických studií, ale především ukázat, jak lze dostupná data smysluplně implementovat do každodenní klinické praxe. Uroteliální karcinom horních močových cest podle něj představuje specifickou onkologickou jednotku, u níž zůstávají dlouhodobé výsledky léčby navzdory radikální nefroureterektomii s excizí ureterálního ústí neuspokojivé. U invazivních stadií se pětileté přežití pohybuje v rozmezí 43–75 % u T2, 16–33 % u T3 a pouhých 0–5 % u T4 či N+ onemocnění, což jasně podtrhuje potřebu účinnějších perioperačních strategií.^{12,20}

Výzvy přesného stagingu a rizikové stratifikace

Zásadní překážkou efektivního využití perioperační léčby zůstává správná identifikace pacientů, kteří z ní mohou skutečně profitovat. Prof. Puente upozornil, že u high-risk uroteliálního karcinomu horních močových cest (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) je přesné stanovení klinického stadia před operací mimořádně obtížné a že riziková stratifikace je zatížena významnými limitacemi. Až jedna čtvrtina ureteroskopických biopsií je neadekvátních a často neumožňuje spolehlivě odlišit neinvazivní papilární nádor, karcinom *in situ* a invazivní karcinom.^{21,22} Klinický grading může rozhodování částečně napomoci, jeho pozitivní prediktivní hodnota pro svalovou invazi však dosahuje pouze přibližně 60 %.^{21,23}

K tradičně uváděným rizikovým faktorům patří velikost tumoru nad 2 cm, hydronefróza, vysoký histologický stupeň, pozitivní cytologie či uzlinové postižení. Jak shrnul: „Výběr pacientů je u horních uroteliálních nádorů mnohem složitější než u nádorů močového měchýře.“ Nedávno publikovaný americký nomogram zahrnující více než 6 000 pacientů identifikoval jako nezávislé prediktory invazivity věk, histologický stupeň, lymfovaskulární invazi, velikost tumoru nad 5 cm a klinickou lymfadenopatii.^{20,23} Přesnost predikce dosáhla 80 % pro svalovou invazi a 88 % pro uzlinové postižení, což představuje významný posun, nikoli však definitivní řešení problému.

Neoadjuvantní chemoterapie: racionální koncept s limitovanými důkazy

V části věnované neoadjuvantní chemoterapii prof. Puente vysvětlil racionální základ tohoto přístupu. Radikální nefroureterektomie často vede ke zhoršení renální funkce a značná část pacientů se po operaci stává pro platinovou chemoterapii neindikovatelnou.²⁴ „Podání systémové léčby



Prof. Javier Puente, MD, PhD

„před chirurgickým výkonem by proto mohlo zajistit, že více pacientů obdrží plnou dávku cisplatinu a potenciálně dosáhne lepších výsledků,“ uvedl. Navzdory této logice však zůstává úroveň důkazů podporujících neoadjuvantní chemoterapii omezená. K dispozici je pouze několik malých prospektivních studií a více než deset retrospektivních analýz. Metaanalýzy uvádějí průměrnou míru kompletní patologické odpovědi kolem 11 % a parciální odpověď přibližně u 43 % pacientů, přičemž zlepšení celkového přežití je naznačeno, ale jedná se o důkaz úrovně 2.^{14,16}

Prospektivní data MSKCC a rozdílné transatlantické pohledy

Ze nejvýznamnějších prospektivních studií v této oblasti označil prof. Puente práci Memorial Sloan Kettering Cancer Center, která hodnotila rozdělené dávkování gemcitabinu a cisplatinu u pacientů s lokalizovaným high-risk UTUC.¹⁴ Podle prezentovaných výsledků dosáhlo 63 % pacientů patologické odpovědi pod úrovní ypT2 a 19 % kompletní patologické remise. Dvouleté přežití bez progresu činilo 89 % a pětileté 72 %, přičemž celkové pětileté přežití u respondentů dosahovalo téměř 80 %. Přestože jsou tato data velmi povzbuzivá, jejich zobecnitelnost je limitována malým počtem pacientů a dlouhou dobou náboru.

Prof. Puente dále upozornil na rozdílný pohled mezi americkými a evropskými odborníky. Zatímco část amerických autorů považuje tato data za dostatečně silná k úvahám o zařazení neoadjuvantní chemoterapie mezi standardní postupy, evropští odborníci zůstávají rezervovaní a upozorňují, že nepřesnost stagingu může vést jak k nadlécení, tak k podlécení. Stejně zdrženlivě hodnotil i neoadjuvantní imunoterapii, u níž dosud dostupné studie nepřinesly přesvědčivé důkazy o klinickém přínosu. Podle prof. Puente proto v roce 2025 není dostatek důkazů pro rutinní doporučení neoadjuvantní imunoterapie u UTUC.^{25,26}

Adjuvantní chemoterapie: nejrobustnější dostupný důkaz

Nejsilnější důkazní základ v celém perioperačním spektru představuje adjuvantní chemoterapie. Prof. Puente detailně rozebral přelomovou studii POUT, která prokázala signifikantní prodloužení přežití bez známek onemocnění i bez metastáz při použití gemcitabinu v kombinaci s cisplatinou nebo karboplatinou oproti pouhé observaci. Poměr rizik pro DFS činil 0,45 ve prospěch adjuvantní léčby a toxicita byla přijatelná bez úmrtí souvisejících s terapií.^{17,27} „Finální analýza celkového přežití ukázala trend ke zlepšení (HR 0,76), byť nedosáhla statistické significance. Přesto studie poskytla důkaz úrovně 1 a zásadně ovlivnila klinická doporučení,“ zdůraznil.

Na základě těchto dat EAU i NCCN jednoznačně doporučují platinovou adjuvantní chemoterapii u pacientů s high-risk UTUC, kteří jsou k ní způsobilí.^{26,28} Neoadjuvantní chemoterapie naopak zůstává mimo doporučení EAU, zatímco NCCN ji – v návaznosti na americká data – připouští u vybraných pacientů.

Adjuvantní imunoterapie: slibná, ale zatím nejednoznačná

V oblasti adjuvantní imunoterapie shrnul prof. Puente výsledky tří klíčových studií. Studie IMvigor010 s atezolizumabem nesplnila primární cílový ukazatel a neprokázala zlepšení DFS.¹⁸ Naopak studie CheckMate 274 s nivolumabem ukázala benefit v celé populaci uroteliálního karcinomu, avšak subanalýza zaměřená na UTUC nepřinesla přesvědčivý signál

účinnosti.¹⁹ Podobně heterogenní výsledky byly zaznamenány i u pembrolizumabu.²⁹ Ačkoli tedy mohou být inhibitory receptoru programované buněčné smrti 1 / ligandu receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed death-1 / programmed death ligand-1, PD-1/PD-L1) zvažovány u pacientů, kteří nejsou kandidáty platinové chemoterapie, jejich role v adjuvantní léčbě UTUC zůstává nejasná a dostupná data jsou zatím limitovaná.

Prof. Puente v závěru zdůraznil, že UTUC zůstává jednou z nekomplexnějších diagnóz urogenitální onkologie a že ani v roce 2025 neexistuje univerzální ideální algoritmus péče. Nejlépe podloženým přístupem zůstává adjuvantní chemoterapie, jejíž přínos pro DFS představuje nejsilnější dostupný důkaz. Naději do budoucna přináší probíhající studie, jako je evropská studie URANUS, které by měly umožnit přesnější vymezení role perioperační systémové léčby. Každý pacient s UTUC by měl být podle prof. Puente posuzován individuálně a ideálně diskutován v rámci multidisciplinárního tumor boardu, protože správná volba léčby vyžaduje pečlivé zvážení klinických faktorů i úzkou spoluprací všech zapojených specialistů.^{12,14–19,24–27,30}

Imunoterapie v léčbě UTUC: od biologických specifik k současným klinickým důkazům

OĀ Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc., z Wiener Privatklinik ve své přednášce představil komplexní a zároveň velmi praktický pohled na roli imunoterapie u UTUC. Hned v úvodu zdůraznil, že UTUC nelze vnímat pouze jako anatomickou variantu uroteliálního karcinomu močového měchýře. Jde o biologicky agresivnější onemocnění, které je často diagnostikováno v pokročilejším stadiu a u pacientů se zhoršeným celkovým stavem. Tyto charakteristiky zásadně ovlivňují terapeutické rozhodová-



OĀ Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc.

ní. Karcinom horních močových cest tvoří přibližně 5–10 % všech uroteliálních karcinomů, avšak již v době diagnózy je až 60 % případů invazivních, což se výrazně promítá do prognózy.^{12,20}

Standardem léčby zůstává radikální nefroureterektomie, nicméně data z velkých mezinárodních kohort, včetně práce Margulis et al., ukazují, že i po adekvátním chirurgickém výkonu dochází k relapsu přibližně u třetiny pacientů.²⁰ Zároveň se jedná o populaci často geriatrickou a polymorbidní, což dále komplikuje možnosti systémové léčby. Jak upozornil dr. Taghizadeh, „není výjimkou, že pacient přichází již se sníženou funkcí ledvin, která se po operaci dále zhorší natolik, že znemožní podání cisplatinu“. Podle dostupných dat má v době diagnózy přibližně 40 % pacientů chronické onemocnění ledvin stupně ≥ 3 , po operaci pak až 85 %.²⁴

Adjuvantní chemoterapie jako základ, ale s omezeným účinkem

Zásadním milníkem v léčbě UTUC byla studie POUT, která prokázala, že adjuvantní chemoterapie významně zlepšuje pětileté přežití bez známek onemocnění (DFS 62 % vs. 45 %; HR 0,55) a přináší také trend ke zlepšení celkového přežití (66 % vs. 57 %; HR 0,68).^{17,27} Přesto podle dr. Taghizadeha zůstává prostor pro další zlepšení: „Chemoterapie funguje, to víme. Její účinek je ale jen částečný a relapsy nejsou vzácné. Potřebujeme účinnější systémovou léčbu, která dokáže zasáhnout mikrometastatické onemocnění.“ Tím se pozornost přirozeně obrací k imunoterapii, která díky svému mechanismu účinku může překonat některá omezení chemoterapie, zejména v kontextu renální insuficience.

Imunogenomické charakteristiky UTUC

Významnou část prezentace tvořil přehled imunogenomických rysů UTUC. Dostupné studie ukazují, že UTUC má obecně vyšší mutační nálož než karcinom močového měchýře a častěji vykazuje expresi PD-L1 či fenotyp vysoké mikrosatelitové nestability. Přibližně 10 % případů je spojeno s deficitem systému opravy chyb párování DNA (mismatch repair, MMR), často v kontextu Lynchova syndromu.^{12,25} Tyto charakteristiky naznačují potenciální citlivost k imunoterapii, avšak klinická realita je komplexnější.

Karcinom horních močových cest vykazuje výraznou molekulární heterogenitu. Luminální-papilární nádory s mutacemi *FGFR3* mají typicky tzv. „immune-desert“ mikroprostředí, charakterizované nízkou infiltrací T lymfocytů a nízkou pravděpodobností odpovědi na checkpoint inhibitory. Naproti tomu bazální a zánětlivé podtypy jsou spojeny s vyšší imunitní aktivitou a potenciálně lepší odpovědí na imunoterapii.¹⁻³ Dr. Taghizadeh tuto ambivalenci shrnul výstižně: „Karcinom horních močových cest je geneticky bohatý, ale imunologicky často tichý. A právě v této ambivalenci se skrývá klíč – pochopit, u koho imunoterapie skutečně fungovat může.“

Neoadjuvantní imunoterapie: zajímavý koncept bez přesvědčivých důkazů

V přednášce byla diskutována také data z oblasti neoadjuvantní imunoterapie. Studie iNDUCT-V08, hodnotící kombinaci durvalumabu s chemoterapií, sice prokázala downstaging u 42–50 % pacientů, avšak míra kompletní patologické remise zůstala nízká (5–13 %) a studie byla hodnocena jako negativní.³¹ Podobně studie PURE-02 s pembrolizumabem nepřinesla očekávaný efekt – nebyla zaznamenána žádná patologická odpověď a došlo dokonce k jednomu úmrtí souvisejícímu s léčbou.³¹

V souladu s těmito výsledky EAU doporučení z roku 2025 uvádějí, že pro použití neoadjuvantní imunoterapie u UTUC neexistují dostatečné důkazy.²⁶ Ačkoliv biologický potenciál tohoto přístupu existuje, klinická data zatím nepřinesla jasnou podporu jeho rutinního použití.

Adjuvantní imunoterapie: smíšená a nejednoznačné výsledky

Adjuvantní imunoterapie přinesla robustní výsledky u uroteliálního karcinomu jako celku, jak ukázaly studie CheckMate 274 a AMBASSADOR.^{19,29} Subanalýzy zaměřené specificky na UTUC však neprokázaly statisticky významný benefit, pravděpodobně i v důsledku nízkého počtu zařazených pacientů. Doporučení EAU 2025 proto hodnotí tuto oblast zdrženlivě a konstatují, že pacienti s UTUC z těchto studií neprofitovali jednoznačně.²⁶ Dr. Taghizadeh k tomu poznamenal: „Víme, že imunoterapie funguje u karcinomu močového měchýře a u metastazujícího uroteliálního karcinomu. Ale v adjuvantním nastavení po operaci u UTUC zatím jasnou odpověď nemáme.“

Výjimku představuje studie JAVELIN Bladder 100, která se týká pacientů s metastatickým postižením. Tato studie prokázala prodloužení celkového přežití při udržovací léčbě avelumabem po chemoterapii. Tento účinek byl konzistentní napříč podskupinami, včetně pacientů s UTUC, kteří tvořili přibližně 25 % celé studijní populace.³⁰

Imunoterapie a ADC v metastatickém stadiu

Zásadní posun v léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu přinesla kombinace imunoterapie a ADC. Data pro enfortumab vedotin ať už v monoterapii, nebo v kombinaci s pembrolizumabem (EV-103, EV-302) ukázala vysokou účinnost bez ohledu na primární lokalizaci nádoru.^{32,34,35} Kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab se stala novým standardem první linie u pokročilého onemocnění. Jak shrnul dr. Taghizadeh: „V metastatickém stadiu už se neptáme, odkud nádor vyšel – moderní imunoterapie a ADC fungují napříč uroteliálními karcinomy.“

Imunoterapie představuje důležitý pilíř moderní léčby UTUC, její role se však liší podle klinického kontextu. Zatímco v neoadjuvantním a adjuvantním nastavení zůstávají důkazy omezené a nejednoznačné, v metastatickém stadiu – zejména v kombinaci s ADC – dosahuje imunoterapie výrazného klinického přínosu.^{19,24-27,29-35} Klíčovou výzvou do budoucna zůstává lepší biologická stratifikace pacientů, která umožní přesněji identifikovat ty, kteří z imunoterapie skutečně profitují.

ADC v léčbě UTUC: nové klinické poznatky a jejich význam pro praxi

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole v Praze ve své přednášce představil komplexní přehled role ADC v léčbě uroteliálního karcinomu, se zvláštním zaměřením na UTUC. Zdůraznil, že ačkoli ADC patří mezi nejrychleji se rozvíjející terapeutické třídy současné onkologie, jejich postavení v léčbě UTUC je zatím definováno pouze částečně. Karcinom horních močových cest tvoří přibližně 5–10 % všech uroteliálních karcinomů, avšak biologicky i klinicky se významně liší od nádorů močového měchýře, což se promítá i do odpovědi na systémovou léčbu.^{36,37}

ADC v praxi: účinnost, limity a interpretace dat

Renální dysfunkce je přítomna u 30–40 % pacientů již v době diagnózy a po radikální nefroureterektomii může k dalšímu

významnému poklesu renální funkce dojít až u 50–70 % nemocných. Tento fakt zásadně omezuje možnosti podání platinové chemoterapie a představuje jeden z hlavních důvodů, proč jsou ADC v populaci UTUC mimořádně atraktivní.^{24,36} Jejich účinnost není podmíněna plně zachovanou renální funkcí a současně cílí na molekulární struktury, které jsou u UTUC často exprimované.

V prezentaci zaznělo, že Nectin-4, hlavní cíl enfortumab vedotinu, je exprimován u 65–80 % případů UTUC. Podobně HER2 pozitivita dosahuje u UTUC 30–36 %, což představuje až trojnásobek oproti nádorům močového měchýře a poukazuje na významné biologické rozdíly mezi oběma lokalizacemi.^{4,5} Tyto charakteristiky vytvářejí prostředí, v němž mohou ADC sehrát potenciálně výraznější roli než u uroteliálních karcinomů dolních močových cest.

Prof. Büchler následně shrnul současné portfolio ADC využívaných v léčbě uroteliálních nádorů: enfortumab vedotin (anti-Nectin-4), disitamab vedotin RC48 (anti-HER2), sacituzumab govitekan (anti-TROP2) a trastuzumab deruxtekan (anti-HER2).^{32–35} Připomněl však, že většina registračních studií historicky zahrnovala společně nádory močového měchýře i horních močových cest, a proto jsou čistě UTUC-specifická data dostupná teprve v posledních letech, především z menších prospektivních studií a reálné klinické praxe.

Kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab: nový standard s otevřenými otázkami

Největší klinický dopad má v současnosti kombinace enfortumab vedotinu s pembrolizumabem (EV-302/KEYNOTE-A39). Tato studie prokázala významné prodloužení přežití bez progresu (12,5 vs. 6,3 měsíce; HR 0,45) i celkového přežití (31,5

vs. 16,1 měsíce; HR 0,47), přičemž pacienti s UTUC tvořili přibližně 27 % celé studijní populace a dosažené výsledky byly konzistentní napříč jednotlivými podskupinami.^{32,34,35}

Prof. Büchler však upozornil na nutnost opatrné interpretace těchto dat. Kontrolní rameno studie podstoupilo chemoterapii pouze po dobu 18 týdnů, zatímco léčba kombinací enfortumab vedotin + pembrolizumab pokračovala až do progresu nebo toxicity. To vedlo k výrazně delší expozici léčbě s mediánem 12 cyklů a u pacientů v kompletní remisi až 30 cyklů. Kromě toho přibližně u třetiny pacientů chyběla spolehlivá data o následné udržovací léčbě avelumabem, což komplikuje hodnocení optimálních sekvenčních strategií.^{34,35} Jak prof. Büchler poznamenal: „*Tato absence dat je překvapivá právě v populaci, kde by informace o sekvenci měly největší význam.*“

Toxicita ADC a otázka dlouhodobé léčby

Ačkoli enfortumab vedotin vykazuje nižší výskyt hematologických toxicit než klasická chemoterapie, je spojen s jinými typy nežádoucích účinků, které mohou být klinicky závažné. Jako příklad prof. Büchler uvedl toxickou epidermální nekrolýzu, vzácnou komplikaci vyskytující se přibližně u 0,8 % pacientů, s mortalitou kolem 50 % a vyžadující intenzivní specializovanou péči.³³ Současně zdůraznil, že dlouhodobé podávání kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab může negativně ovlivňovat kvalitu života pacientů, zejména při kumulaci kožní toxicity a periferní neuropatie.

Klinické implikace a budoucí perspektivy

Na základě dostupných důkazů lze podle prof. Büchlera vymezit několik klinických situací, v nichž ADC představují racionální a potenciálně vysoce účinnou léčebnou možnost. V první linii se kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab jeví jako zvláště vhodná pro pacienty nevhodné k užívání cisplatiny, což je u UTUC velmi častý scénář v důsledku renální dysfunkce. Ve druhé linii má pevné místo enfortumab vedotin na základě studie EV-301, přesto však zůstává otevřenou otázkou optimální sekvence léčby u pacientů, kteří již obdrželi enfortumab vedotin + pembrolizumab v první linii.³³

Pacienti s HER2-pozitivními nádory mohou teoreticky profitovat také z disitamab vedotinu nebo trastuzumab deruxtekanu, přičemž UTUC vykazuje nejvyšší míru HER2 exprese v rámci uroteliálních karcinomů. Konjugáty protilátka–léčivo rovněž představují vhodnou alternativu pro nemocné, u nichž by chemoterapie znamenala nepřijatelnou toxicitu nebo další zhoršení renálních funkcí.^{32–37}

Prof. Büchler uzavřel své sdělení konstatováním, že množství důkazů pro použití ADC v léčbě UTUC rychle narůstá, avšak stále se nachází v relativně rané fázi. Všechny dosud publikované UTUC-only studie jsou malé a převážně nerandomizované, což omezuje možnost formulovat definitivní závěry. Přesto dostupná data naznačují, že účinnost ADC u UTUC je srovnatelná, nebo dokonce vyšší než u nádorů močového měchýře, a že jejich bezpečnostní profil je při včasné identifikaci specifických toxicit dobře zvládnutelný. Přednáška vyzněla jako apel na pokračování UTUC-specifického klinického výzkumu a na biomarkerově řízený přístup, který by mohl umožnit přesnější výběr pacientů.^{32–37} Jak prof. Büchler shrnul: „*Konjugáty protilátka–léčivo podle všeho představují jednu z nejslibnějších cest, jak překonat limity chemoterapie v renálně fragilní populaci UTUC a jak formovat budoucnost léčby tohoto onemocnění.*“



Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Metastazující UTUC: terapeutické strategie a klinická kazuistika

Doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a Hradec Králové ve své prezentaci zdůraznil, že metastazující UTUC nelze považovat pouze za anatomickou variantu uroteliálního karcinomu močového měchýře, ale že představuje biologicky i klinicky odlišnou jednotku. Pacienti s UTUC jsou obvykle starší a již při zahájení léčby mají horší renální funkci, která se po radikální nefroureterektomii často dále zhoršuje. Tento fakt má zásadní dopad na způsobnost k podání cisplatinu a významně ovlivňuje volbu léčebné sekvence v první linii. Současně se u metastazujícího UTUC setkáváme s odlišnými metastatickými vzorci, kdy oproti karcinomu močového měchýře častěji dominují retroperitoneální uzlinové metastázy a kostní postižení. Tyto faktory společně vytvářejí specifické klinické prostředí, které vyžaduje individualizovaný terapeutický přístup.^{36,37}

Synchronní vs. metachronní UTUC

Jedním z klíčových sdělení prezentace bylo rozlišení mezi synchronním a metachronním UTUC. Data konzistentně ukazují, že synchronní forma onemocnění má signifikantně horší prognózu než UTUC vznikající metachronně. U synchronních nádorů je vyšší riziko časně systémové diseminace a kratší celkové přežití, a to i při srovnatelném rozsahu primárního onemocnění. Jak doc. Kopecký uvedl, „*tento poznatek zdůrazňuje potřebu vyšší ostražitosti při rozhodování o intenzitě terapie a sledování u synchronních nádorů, a to bez ohledu na jejich původní staging*“.

Nedostatečné zastoupení UTUC v klinických studiích

Dalším zásadním problémem je výrazný nesoulad mezi skutečným výskytem UTUC v populaci a jeho zastoupením v klinických studiích. Podle údajů práce Nally et al. tvoří UTUC v randomizovaných studiích první linii léčby metastazujícího onemocnění pouze 5–10 % zařazených pacientů.³⁷ V mnoha studiích jsou navíc data pro UTUC sloučena s karcinomem močového měchýře nebo nejsou samostatně analyzována. Tento přístup významně omezuje robustnost závěrů pro UTUC populaci a nutí klinickou praxi k extrapolaci výsledků studií, které byly primárně navrženy pro jinou biologickou entitu. Doc. Kopecký zdůraznil, že právě tento nedostatek představuje jednu z hlavních překážek tvorby kvalitních důkazů a že UTUC nutně vyžaduje samostatné prospektivní klinické studie.

Léčebná rozhodnutí v kontextu renální funkce a guidelines

Současná doporučení odborných společností (EAU, NCCN, American Urological Association) sice formulují obecné principy léčby společně pro UTUC i karcinom močového měchýře, jejich aplikace je však u UTUC pacientů často limitována renální funkcí.²⁸ Doc. Kopecký vysvětlil, že významná část pacientů s UTUC není schopna podstoupit chemoterapii cisplatinou, ať už z důvodu preexistující renální insuficience, nebo následného poklesu renální rezervy po chirurgické léčbě. Z tohoto důvodu pacienti s UTUC častěji přecházejí na karboplatinové režimy nebo na léčbu kombinující imunoterapii a ADC. Nejde přitom nutně o biologicky optimální volbu, ale o důsledek funkčních limitací organismu. Léčebná sekvence se tak u UTUC přirozeně liší od karcinomu močového měchýře, přestože je rámcově popsána ve stejných doporučeních.

Oligometastatický UTUC a role lokálních metod

Specifickou podskupinu představuje oligometastatický UTUC. U pacientů s omezeným počtem metastatických ložisek mohou hrát významnou roli lokální léčebné metody, zejména stereotaktická radioterapie nebo další fokální přístupy, a to s potenciálem dlouhodobé kontroly onemocnění. Přestože pro tyto strategie chybí randomizovaná data, jejich použití je v souladu s klinickou praxí a opírá se o menší soubory a kazuistiky. Jak zaznělo, „lokální léčba může být přínosná zejména u pacientů s bolestivými kostními metastázami nebo s izolovanými uzlinovými ložisky“, kde umožňuje jak symptomatickou úlevu, tak podporu systémové kontroly onemocnění.

Variantní histologie jako zásadní prognostický faktor

Významným negativním prognostickým faktorem metastazujícího UTUC je přítomnost variantní histologie. Studie Deuker et al. a Douglawi et al. ukazují, že pacienti s variantními histologickými typy mají výrazně kratší celkové přežití, často v rozmezí 8–10 měsíců, a vyšší výskyt metastáz, zejména uzlinových a kostních.^{38,39} Přestože prezentace neuváděla detailní numerická data, dostupná literatura poskytuje konzistentní závěr, že variantní histologie má zásadní dopad na prognózu i volbu léčebné strategie. U těchto pacientů může být racionální časnější nasazení intenzivnější systémové léčby nebo dřívější využití ADC, pokud jsou dostupné, vzhledem k vysokému riziku rychlé progresse.

Klinická kazuistika: typický průběh UTUC v reálné praxi

Prezentovaná kazuistika 65letého pacienta s UTUC ilustrovala typický průběh metastazujícího onemocnění v reálné



Doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

klinické praxi. Pacient po radikální nefroureterektomii absolvoval čtyři cykly chemoterapie cisplatinou a gemcitabinem a následně udržovací imunoterapii avelumabem. Navzdory této sekvenci došlo k progresi onemocnění s rozvojem kostních, plicních a retroperitoneálních metastáz. Bolestivá kostní léze byla řešena paliativní radioterapií a další systémovou linií se stal enfortumab vedotin. Tento průběh dobře ilustruje typickou trajektorii pokročilého UTUC, kdy i při optimální sekvenci léčby zůstává riziko relapsu vysoké a léčebná strategie musí být plánována s ohledem na renální funkci, biologii tumoru i reálné možnosti pacienta.

Z kazuistiky vyplývá několik zásadních poznatků: UTUC představuje biologicky odlišnou entitu s vyšším rizikem časně metastatické progresi; renální funkce zásadně ovlivňují volbu systémové terapie; variantní histologie zhoršuje prognózu a může vyžadovat intenzivnější terapeutický přístup. Lokální metody, zejména radioterapie, mohou sehrát důležitou roli v kontrole symptomů i v udržení celkové léčebné trajektorie.

Případ rovněž zdůrazňuje nutnost multimodálního a flexibilního uvažování, protože efektivní management UTUC vyžaduje kombinaci chirurgie, systémové léčby, imunoterapie, přesné paliace a moderních léčiv typu ADC.^{30,32,33}

Popsaný případ i dostupná literatura ukazují, že léčba metastazujícího UTUC se sice opírá o obecné principy léčby uroteliálního karcinomu, avšak skutečné terapeutické výsledky jsou zásadně ovlivněny specifickou biologickou povahou tohoto onemocnění. Úspěch péče proto nezávisí pouze na správné sekvenci léčebných modalit, ale také na schopnosti individualizovat terapii podle renální funkce, histologických podtypů, dynamiky progresu a preferencí pacienta. Metastazující UTUC vyžaduje multidisciplinární přístup, racionální využití lokálních metod a realistické plánování dalších linií systémové léčby včetně moderních ADC. Tento komplexní přístup představuje největší šanci na stabilizaci onemocnění a zachování přijatelné kvality života u pacientů s biologicky agresivním nádorem se sklonem k časně systémové progresi.^{28,36–39}

Klíčové body

- Moderní diagnostika UC vyžaduje integraci histologie, genomiky, transkriptomiky, proteomických korelátů a dynamických cirkulujících markerů, s interpretací v čase a podle léčebné linie, nikoli izolované posuzování jednotlivých testů.
- Transkriptomická klasifikace MIBC umožňuje biologickou stratifikaci nádorů a predikci odpovědi na imunoterapii; imunitně zánětlivé fenotypy obecně profitují z léčby checkpoint inhibitory více než nádory bez imunitní infiltrace.
- Genomická heterogenita a klonální evoluce pod selektivním tlakem léčby vysvětlují selhání terapie a podporují potřebu opakované re-biopsie/reescalace molekulární charakterizace při progresi; rezistence je často dána změnami exprese a fenotypu, nikoli pouze vznikem nových mutací.
- U ADC je zásadní exprese funkčního cílového proteinu (např. Nectin-4, TROP2), přičemž hladiny mRNA nemusejí mít prediktivní hodnotu; selhání léčby může nastat i bez detekovatelné genetické alterace.
- ctDNA je využitelná pro monitorování odpovědi, detekci minimální reziduální nemoci a časný záchyt relapsu; pozitivita je vysoce specifická, zatímco negativita nevylučuje perzistenci onemocnění a vyžaduje opatrnou interpretaci.
- Farmakogenetika a lékové interakce mají přímý dopad na účinnost i toxicitu systémové léčby a měly by být standardní součástí klinického rozhodování, zejména u polymorbidních pacientů a pacientů s polyfarmakoterapií.
- UTUC představuje biologicky specifickou entitu s obtížným stagingem a častou renální limitací; nejsilnější perioperační důkaz podporuje adjuvantní platinovou chemoterapii, zatímco role neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie zůstává nejednoznačná.
- V metastatickém stadiu UC zásadně mění léčebné algoritmy kombinace imunoterapie s ADC, které vykazují vysokou účinnost napříč lokalizacemi včetně UTUC a redefinují sekvenční strategie léčby.

Literatura

- [1] Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020; 77: 420–433.
- [2] Chu CE, Chen Z, Whiting K, Ostrovskaya I, et al. Clinical outcomes, genomic heterogeneity, and therapeutic considerations across histologic subtypes of urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2025; 88: 472–481.
- [3] Hamidi H, Bergholtz H, Ekström J, et al. Molecular heterogeneity in urothelial carcinoma and determinants of clinical benefit to PD-L1 blockade. *Cancer Cell* 2024; 42: 2098–2112.
- [4] Chou J, Trepka K, Sjöström M, et al. TROP2 Expression Across Molecular Subtypes of Urothelial Carcinoma and Enfortumab Vedotin-resistant Cells. *Eur Urol Oncol* 2022; 5: 714–718.
- [5] Bahlinger V, Eckstein M, Erben P, et al. Protein expression profiling in urothelial carcinoma. *Histopathology* 2024; 84: 863–876.
- [6] Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy: From discovery to clinical application. *Nat Biomed Eng* 2017; 1: 0065.
- [7] Zhu Y, Chen Y, Xu L, et al. Clinical applications of circulating tumor DNA. *J Hematol Oncol* 2023; 16: 36.
- [8] Escudero L, Lloreta J, Gaya JM, et al. Liquid biopsy in urothelial carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1989.
- [9] Ferro M, La Civita E, Musi G, et al. Circulating biomarkers in bladder cancer. *J Pers Med* 2021; 11: 237.
- [10] Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ctDNA-guided management in solid tumors. *Ann Oncol* 2022; 33: 750–768.
- [11] Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103–141.
- [12] Leow JJ, Chong KT, Chang SL, et al. Contemporary management of UTUC. *Eur Urol* 2021; 79: 635–654.
- [13] Seisen T, Colin P, Roupřet M. Risk-adapted strategy for kidney-sparing management of UTUC. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 155–166.
- [14] Coleman JA, Sfakianos JP, Galsky MD, et al. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in UTUC. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1618–1625.
- [15] Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, et al. Bladder cancer overview. *Lancet* 2020; 395: 1268–1277.
- [16] Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Disease-free survival as a surrogate endpoint in UTUC. *World J Urol* 2013; 31: 5–11.
- [17] Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. POUT trial. *ASCO GU* 2021; Abstract 455.
- [18] Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab vs observation (IMvigor010). *Lancet Oncol* 2021; 22: 525–537.
- [19] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab vs placebo. *N Engl J Med* 2021; 384: 2102–2114.
- [20] Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy for UTUC. *Cancer* 2009; 115: 1224–1233.
- [21] Subiela JD, Shariat SF, Favaretto RL, et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopy biopsy in UTUC. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1989–1997.
- [22] Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1540–1546.
- [23] Soukup V, Čapoun O, Cohen D, et al. Prognostic performance of WHO grading systems in NMIBC. *Eur Urol* 2017; 72: 801–813.
- [24] Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy. *Eur Urol* 2010; 58: 581–587.
- [25] Escobar D, Necchi A, Roupřet M, et al. Diagnosis and management of UTUC. *Cancers (Basel)* 2025.
- [26] Masson-Lecomte A, Roupřet M, Seisen T, et al. EAU Guidelines on UTUC – 2025 update. *Eur Urol* 2025; 87: 697–716.
- [27] Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. Final results of the POUT trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1466–1471.

- [28] EAU, NCCN, AUA. Guidelines on urothelial carcinoma. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines>; https://www.nccn.org/guidelines/category_1; <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines>
- [29] Apolo AB, Bajorin DF, Witjes JA, et al. Adjuvant pembrolizumab vs observation. *N Engl J Med* 2025; 392: 45–55.
- [30] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy (JAVELIN Bladder 100). *N Engl J Med* 2020; 383: 1218–1230.
- [31] Necchi A, Raggi D, Gallina A, et al. PURE-02: Neoadjuvant pembrolizumab in UTUC. *Urol Oncol* 2022; 40: 10.e1–10.e8.
- [32] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024; 390: 875–888.
- [33] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin after platinum and IO (EV-301). *N Engl J Med* 2021; 384: 1125–1135.
- [34] van der Heijden MS, Loriot Y, Necchi A, et al. EV-302 subgroup analyses. *J Clin Oncol* 2024; 42(Suppl): LBA530.
- [35] Bedke J, Powles T, Loriot Y, et al. EV-302 long-term analysis. *J Clin Oncol* 2025; 43(Suppl): 4571.
- [36] Zuo W, Zhang Y, Liu Z, et al. Outcomes of metastatic UTUC. *Clin Genitourin Cancer* 2024; 22: 102192.
- [37] Nally K, O'Donnell PH, Plimack ER, et al. UTUC representation in meta-static trials. *Cancer Manag Res* 2024; 16: 467–475.
- [38] Deuker M, Stolzenbach F, Becker A, et al. Variant histology in urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19: 117–124.
- [39] Douglawi A, Necchi A, Sonpavde GP, et al. Impact of variant histology in advanced UC. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21: 563–568.





Léčba pokročilého uroteliálního karcinomu v éře nových možností: Jak pomáhají studie a jak vypadá praxe

Jak dnes optimálně volit léčbu u pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem? Jaký význam má rizikové skóre pro prognózu a rozhodování o terapii? Jak interpretovat výsledky klíčových klinických studií a jak je přenášet do každodenní praxe? Kde má své místo chemoterapie, imunoterapie a jejich kombinace v jednotlivých liniích léčby? A jak do rozhodování vstupují kvalita života, toxicita léčby a preference pacienta? Na tyto i další otázky odpověděli přednášející v rámci II. sekce odborného programu kolokvia Bladder Cancer Master Class, zaměřené na léčbu pokročilého uroteliálního karcinomu v kontextu současných i nově se objevujících terapeutických možností.

Význam skóre rizika

V úvodní přednášce bloku hovořil **prof. Piotr Wysocki** z Gdaňski Uniwersytet Medyczny v polském Gdaňsku o paliativní péči.¹ Jak uvedl, nacházíme se v éře nových možností pro léčbu pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem (advanced urothelial carcinoma, aUC) a konkrétně pokročilým karcinomem močového měchýře (advanced bladder cancer, aBC). Intenzivně se diskutuje, jak je začlenit do doporučených postupů, neboť „odpověď není jednoduchá“. „*Není to tak, že jediná systémová léčba, kterou mnoho mezinárodních doporučených postupů považuje za nejlepší, je optimální volbou pro každého jednotlivého pacienta,*“ uvedl.

Upozornil, že u pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem (metastatic urothelial carcinoma, mUC) pomáhá s rozhodováním o léčbě a určením prognózy aktualizované skóre rizika vycházející ze čtyř negativních prognostických faktorů – výkonnostního stavu (performance status, PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) > 0, anémie (koncentrace hemoglobinu < 10 g/dl), přítomnosti metastáz v játrech a zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP). U pacientů, kteří nemají žádný z nich, je pravděpodobnost přežití po jednom roce 63 %, při minimálně třech jen přibližně 15 %.²

Pokyny Polské společnosti klinické onkologie z roku 2025 kladou velký důraz na klinické rozhodování společně s pacientem a upozorňují, že chemoterapie (CHT) má stále uplatnění u více pacientů než jen u těch, kteří nejsou kandidáty na kombinaci enfortumab vedotin + pembrolizumab (schéma 1).³ „*Domníváme se, že preference pacientů, jejich asymptomatický stav a absence metastáz v játrech nám umožňují zvážit jako 1. linii léčby standardní chemoterapii v kombinaci se souběžnou nebo sekvenční imunoterapií,*“ dodal prof. Wysocki. Připomněl důležitost první volby s ohledem na další linie terapie.

Zaměřeno na design studie EV-302

Kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab prokázala ve studii EV-302 u pacientů s aUC lepší výsledky než standardní CHT tvořená gemcitabinem a cisplatinou nebo karboplatinou.⁴ Standardní CHT však byla podávána po dobu 18 týdnů, zatímco enfortumab vedotin + pembrolizumab až do progresu onemocnění nebo výskytu nepříja-

telné toxicity. Až později také došlo k zařazení udržovací terapie avelumabem pro pacienty, u kterých došlo alespoň ke stabilizaci onemocnění. To však bylo pouze 30 % celé kontrolní skupiny a o těchto pacientech podle prof. Wysocki nejsou k dispozici žádné údaje. Kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab se z hlediska přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) i celkového přežití (overall survival, OS) jeví jako velmi účinná strategie a ve studii EV-302/KEYNOTE-A39 byl napříč podskupinami přínos konzistentní, neznáme však samostatné výsledky zmíněných 30 % pacientů, kteří užívali CHT a udržovací léčbu



Prof. Piotr Wysocki

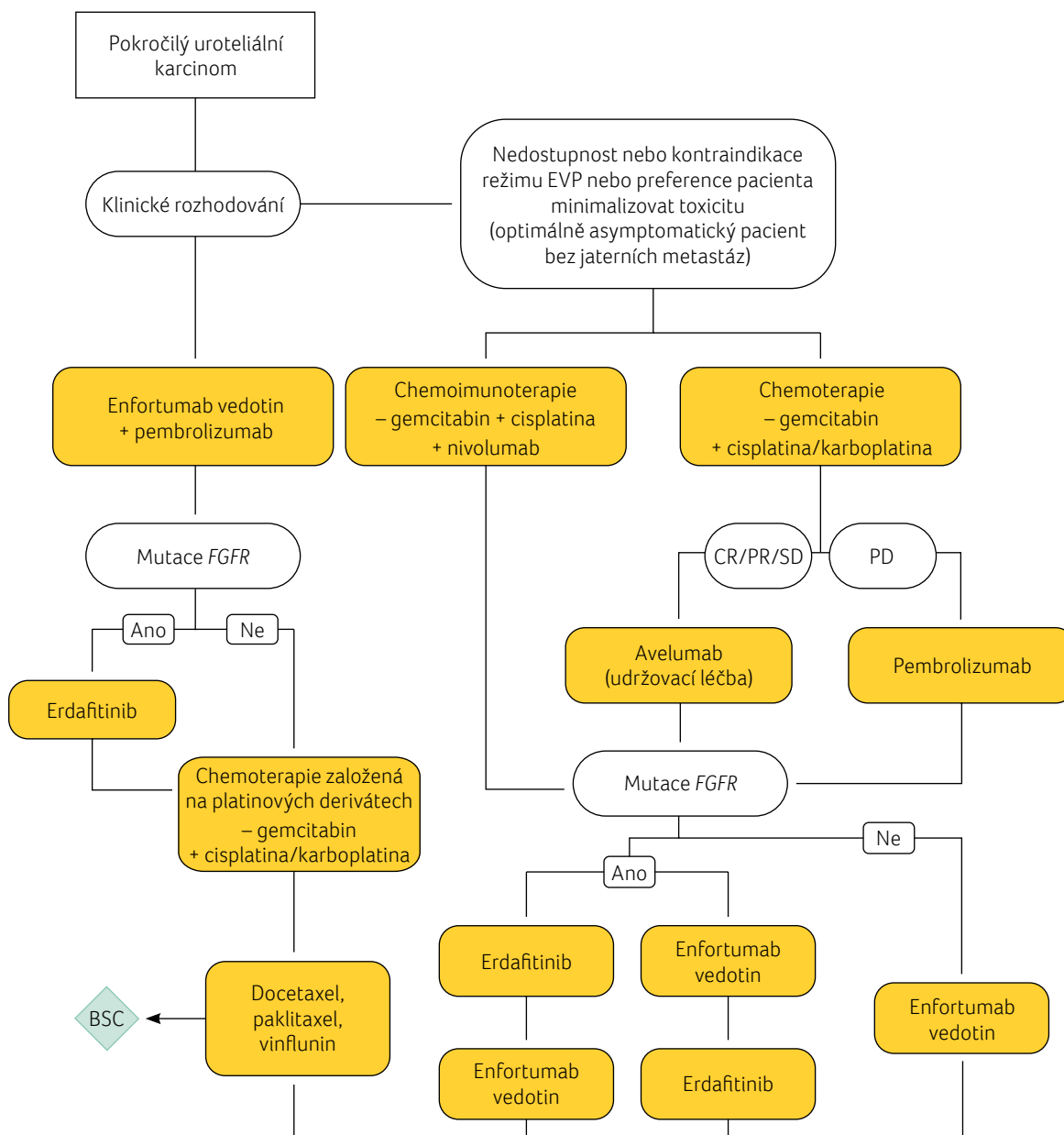


SCHÉMA 1 Algoritmus paliativní léčby u pacientů s uroteliálním karcinomem podle Polské společnosti klinické onkologie z roku 2025

BSC – nejlepší podpůrná péče, best supportive care; CR – kompletní odpověď, complete response; EVP – enfortumab vedotin + pembrolizumab; FGFR – receptor pro fibroblastový růstový faktor, fibroblast growth factor receptor; PD – progresse onemocnění, progressive disease; PR – partiální odpověď, partial response; SD – stabilní onemocnění, stable disease

Zdroj: upraveno podle citace 3

avelumabem. Dále studie ukázala, že CHT je toxičtější než enfortumab vedotin + pembrolizumab; rozdíl však podle přednášejícího spočíval ve výskytu anémie, neutropenie a trombocytopenie, tedy – jak podotkl – „běžných nežádoucích účinků, se kterými umíme zacházet“. Dodal však, že „na druhé straně ve skupině enfortumab vedotin + pembrolizumab vidíme dlouhodobou toxicitu, která může významně ovlivnit kvalitu života pacientů během dlouhodobé léčby, kdy jsou pacienti aktivně léčeni“. Zdůraznil nutnost uvědomit si, že údaje o kvalitě života u pacientů absolvujících CHT jsou prezentovány pouze za 18 týdnů, po které jim byla podávána, a že poté již tito pacienti nebyli léčeni, zatímco ve skupině s kombinací enfortumab vedotin + pembrolizumab podstupovali terapii nepřetržitě po dalších 20 až 30 týdnů.⁵

Celkové přežití a kvalita života vzájemně významně korelují, což prokázala například metaanalýza dat 44 000 pacientů.⁶ „Je tedy velmi důležité uvědomit si, že s novými léky, které nyní používáme v klinické praxi, přicházejí také nové toxické účinky,“ připomněl prof. Wysocki. Upozornil na jeden z velmi vzácných, ale život ohrožujících stavů – na toxickou epidermální nekrolýzu, která se vyskytuje přibližně u 1 z 125 (cca 0,8 %) pacientů, ale riziko úmrtí při ní je přibližně 50 %.⁷

Jak zlepšit účinnost chemoterapie?

Data nezahrnující kombinaci enfortumab vedotin + pembrolizumab ukazují, že nejlepší výsledky mají pacienti absolvující CHT na bázi cisplatiny, výrazně horší výsledky měly režimy neobsahující platinu, samotná imunoterapie (IT) i režimy na bázi karboplatiny.⁸ Pokyny Polské společnosti

klinické onkologie zdůrazňují možnost použití CHT samostatně, nebo v kombinaci s nivolumabem na základě studie CheckMate 901 (viz schéma 1).^{3,9} Ta prokázala, že kombinací CHT + IT lze docílit lepšího OS i PFS než samotnou CHT. Z hlediska míry odpovědi je podle přednášejícího důležité také nepřímé porovnání s kombinací enfortumab vedotin + pembrolizumab. V obou studiích byla účinnost kombinace gemcitabin–cisplatina podobná a přidání IT k ní signifikantně zlepšilo celkovou míru odpovědi. Oba režimy tedy umožňují významné zlepšení kontroly onemocnění i její dosažení u podobného podílu pacientů.^{10,11}

Souběžné podávání CHT a IT je sice spojeno se zvýšenou toxicitou, avšak takovou, kterou slovy přednášejícího současní onkologové znají a umějí léčit. „A víme, že to pacienti nejen snášejí, ale také je známo, že to zlepšuje výsledky léčby. Pacienti s imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky mají lepší výsledky než pacienti bez nich,“ uvedl s opětovným upozorněním na polské doporučení, v nichž se předpokládá, že kandidáty na CHT jsou pouze pacienti, kterým nelze nabídnout IT hned na začátku léčby, tj. ti, kteří nedávno užívali antibiotika, zejména fluorochinolony, ale i inhibitory protonové pumpy, kortikoidy, pacienti ve špatném ECOG PS či pacienti s kachexií.³

Prof. Wysocki upozornil také na skutečnost, že cisplatina může mít podobný přínos, ať je podávána ve standardních dávkách (70 mg/m² každé 3 týdny), nebo v rozdělených dávkách (35 mg/m² v 1. a 8. den každého třítýdenního cyklu).¹² „Údaje jasně ukazují, že kombinace gemcitabinu a cisplatinu podávaná v rozdělených dávkách nabízí našim pacientům významný přínos. A je také bezpečná,“ ujistil přednášející.

Cisplatina a CKD

Nedávne údaje o riziku chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) u pacientů léčených cisplatinou ukazují, že IV. stadium CKD se vyskytuje vzácně. Bylo pozorováno u 0,9 % pacientů, kteří před CHT netrpěli CKD; průměrný pokles clearance kreatininu (creatinine clearance, CrCl) byl < 10 ml/min.¹³ Cisplatina je kontraindikována u pacientů s mírou glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR) < 40 ml/min, u pacientů s GFR 40–60 ml/min jen nutno použít rozdělenou dávku cisplatinu.¹⁴ I zde má tedy významnou roli optimální výběr pacientů pro cisplatinu. Přednášející vyzdvihl, že „vždy je nutné zkontrolovat, zda naši pacienti nemají reverzibilní onemocnění ledvin, které lze snadno překonat urologickou léčbou“.

Možnosti 2. až 5. linie léčby

Po platinové CHT lze navázat imunoterapií – buď udržovací léčbou avelumabem u pacientů bez progresy (CR/PR/SD), nebo při progresi zvolit imunoterapii jako 2. linii – typicky pembrolizumab. Postup ve 2. a 3. linii léčby podle polských doporučení ukazuje schéma 1; důkazy pro udržovací léčbu avelumabem vyplývají ze studie JAVELIN Bladder 100, pro pembrolizumab ve 2. linii po progresi ze studie KEYNOTE-045.^{15–17} Dnes existuje řada možností, z nichž lze vybírat; klíčová je kvalita života, toxicita a preference pacienta. Také v pozdějších liniích léčby je možné zvolit enfortumab vedotin, zejména u pacientů, kterým dosud podán nebyl.

Početná skupina (zhruba 25 %) pacientů s BC se vyznačuje mutací receptoru fibroblastového růstového faktoru 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3), která způsobuje rezistenci vůči CHT. Pro ně jsou k dispozici inhibitory FGFR. Podobný přínos z hlediska OS oproti CHT ukázal enfortumab vedotin ve studii EV-301 i erdafitinib ve studii THOR. V době konání

kolokvia nebyla dostupná žádná doporučení, zda je u pacientů s mutací FGFR3 vhodnější použít nejprve enfortumab vedotin, nebo erdafitinib. Jelikož se ale enfortumab vedotin a erdafitinib vzájemně liší toxicitou, přednášející doporučil optimalizovat léčbu těmito přípravky na základě počátečního rizika toxicity.

Místo pro enfortumab vedotin nebo erdafitinib je i ve 4. linii, v 5. linii se znovu otevírá prostor pro CHT (viz schéma 1). „Víme, že chemoterapie je stále účinná. U pacientů, kteří byli léčeni enfortumabem a pembrolizumabem ve 3. linii, jsme stále zaznamenali klinický přínos u každého druhého pacienta,“ upozornil prof. Wysocki.

Shrnutí, že léčba aBC je dlouhodobá a sekvenční a že se jedná o terapii chronického onemocnění. „Zatím neexistují žádné údaje o tom, že by bylo možné vyléčení. Bez ohledu na to, jak tvrdě zasáhneme, nemůžeme naše pacienty vyléčit. Proto jsou moudrá a kvalifikovaná rozhodnutí o léčbě zásadní,“ řekl v závěru své přednášky a zdůraznil, že rozhodnutí o postupné léčbě musí být založeno na komorbiditách, toxicitě a preferencích pacienta.

Role patologie a správného výběru pacientů

Přednáškou o důležitosti správného výběru pacientů navázal prof. Dr. med. Arndt Hartmann, z Universitätsklinikum Erlangen, Pathologisches Institut v německém Erlangenu.¹⁸ Ve svém sdělení přiblížil, že z molekulárního i histopatologického hlediska existuje několik typů BC.

Vývoj UC označil za komplexní proces – papilární a solidní nebo invazivní UC vznikají různými cestami. Dnes se podle prof. Hartmanna mluví hlavně o agresivním solidním BC, který se vyvíjí z normálního ektodermu přes karcinom *in situ*. Tento typ tvoří asi 30 % všech případů BC a za jeho velkou nestabilitou a agresivitou stojí mnoho molekulárních změn. „Naštěstí většina pacientů, které urologové léčí, trpí jinými nádory močového měchýře,“ poznamenal přednášející.



Prof. Dr. med. Arndt Hartmann

Papilární nádory se vyznačují několika mutacemi v genech řídících proliferaci, zejména *FGFR3*, ale také *PIK3CA* a *STAG2*. Mohou postupovat až k invazivnímu onemocnění. „Takže od začátku rozlišujeme dva typy karcinomu močového měchýře“, doplnil prof. Hartmann.

Od roku 2012 trvá snaha o analýzu genové exprese pro případnou definici specifických typů BC. V roce 2020 byla provedena metaanalýza dosavadních studií na toto téma.¹⁹ Následně bylo rozlišeno šest typů invazivního karcinomu močového měchýře (muscle-invasive bladder cancer, MIBC): tři typy lumenálních nádorů (papilární, nespecifikovaný a nestabilní), nádor, u něž klíčovou roli hraje stroma (stroma-rich), bazální/skvamózní a malá skupina velmi agresivních neuroendokrinních karcinomů.²⁰

Urotel představuje specifický epitel s různými typy buněk (umbrella buňky, intermediární, bazální), které exprimují různé imunohistochemické markery. A od různých populací buněk lze odvodit různé typy BC, které mohou různě reagovat na CHT, ale i na nové možnosti léčby. Existují také nádory s adenoidními rysy, rozlišují se různé lumenální a bazální markery. Studie z roku 2020 pak přišla s klasifikací BC podle genové exprese, z níž vyplývá odlišná prognóza různých typů, přičemž velmi špatná je u neuroendokrinních BC.²⁰ „Tato klasifikace exprese se používá v mnoha současných neoadjuvantních studiích s novou terapií, abychom zjistili, zda bychom mohli přijít s klasifikátorem genové exprese, který je již na trhu a mohl by předpovědět, která terapie by byla pro konkrétního pacienta nejvhodnější“, doplnil prof. Hartmann.

K bazální či lumenální diferenciaci dochází už během karcinogeneze. Molekulární podtypy se tedy diferencují během přechodu od karcinomu *in situ* k invazivnímu karcinomu a poté jsou stabilní.²¹ „To je dobrá zpráva, protože se pak daný podtyp už příliš nemění“, podotkl přednášející.

Z histologických variant jsou podtypy

Invazivní karcinom vykazuje odlišnou histologii a molekulární podtypy. V patologické klasifikaci World Health Organization z roku 2022 došlo ke změně terminologie – pojem „histologické varianty“ byl změněn na „histologické podtypy“. A v nich se odráží, že v močovém měchýři (MM) existují extrémně rozmanité formy diferenciaci, u UC se rozlišuje diferenciaci uroteliální (konvenční a nekonvenční) a non-uroteliální (divergentní).

Přednášející upozornil, že histologické podtypy bývají spojovány se špatnou prognózou, podle systematického přehledu a metaanalýzy z roku 2020 však pro toto tvrzení existují pouze retrospektivní data, která ukazují relativně malý efekt (poměr rizik 1,37).²² „Mnohé studie neměly referenční patologii, čerpaly pouze z archivů. Je tedy pravděpodobné, že některé z těchto podtypů mají špatnou prognózu, ale ve skutečnosti neexistují žádné prospektivní údaje“, uvedl k tomu prof. Hartmann. Vyjádřil svůj názor, že podtypy budou důležité pro prognózu a predikci terapie.

Mikroprostředí nádoru a rozvoj svalovinu invadujícího UC

Typy genové exprese se odrážejí v mikroprostředí nádoru, které je zase velmi důležité pro predikci odpovědi na IT. Na základě mikroprostředí se rozlišují čtyři typy BC – imunologicky „studené“ (nezánětlivé) nádory, zánětlivé s nízkou infiltrací, imunologicky „horké“ s vysokou zánětlivou infiltrací, zánětlivé nádory s výraznými mechanismy imunitního úniku (ty jsou silně pozitivní na ligand programované buněčné smrti 1 [programmed death-ligand 1, PD-L1] a jedná se

o kandidáty IT).^{23,24} Lumenální/lumenální papilární nádory, které příliš nereagují na IT nebo CHT, jsou imunologicky „studené“ (nezánětlivé) nádory.²³ Je tedy zřejmé, že mikroprostředí má prognostický význam z hlediska přežití. „U vysoko zánětlivých nádorů je prognóza mnohem lepší, zatímco u imunologicky „studených“ velmi špatná. Odráží to imunitní reakci pacienta na nádor“, připojil přednášející.

Prediktivní význam pro léčbu zůstává nejasný, „protože vyšetřujeme primární nádor, ale léčíme metastázy“ – s tím je spojena hypotéza, že je vyšetřován špatný materiál. Ze všech studií je vyžadována předběžná biopsie pouze v méně než 15 % případů. V práci publikované v roce 2023 autoři spárovali primární nádory a metastázy a u 30 % pacientů se ukázala nesrovnalost v imunitním infiltrátu.^{25,26} V souboru 50 pacientů nekorelovaly na jedné straně odpověď na inhibitory kontrolních bodů imunity (immune checkpoint inhibitors, ICI) podávané v 2. linii a výsledky pacientů a na druhé straně fenotyp primárního nádoru. Naproti tomu pomocí biopsie metastáz bylo možné predikovat, jaké je mikroprostředí nádoru a kteří pacienti mohou mít velmi dobré výsledky pouze s imunoterapií. I mezi různými typy metastáz ale platí odlišnosti – na terapii špatně reagují metastázy v játrech či kostech (stabilní, studený fenotyp), dobře v plicích či ledvinách (velmi nestabilní, horký fenotyp).

Konjugáty protilátka–léčivo

Patologie může pomoci při sekvenování léčby či predikci pravděpodobné reakce na konjugáty protilátka–léčivo (antibody–drug conjugates, ADC), např. enfortumab vedotin. Ve studiích je ale vidět také význam skóre věku – vysoká hodnota skóre se pojí s mnohem lepší reakcí na enfortumab vedotin.²⁷ „Podle Toma Powlese by měl každý dostat enfortumab vedotin. Nicméně také v jeho studiích, pokud máte vysoké skóre věku, máte mnohem lepší odpověď na léčbu“, uvedl přednášející s tím, že k podobnému zjištění dospěl také jeho tým na své kohortě pacientů. „Vidíme velmi silnou korelaci mezi skóre věku a odpovědí na enfortumab vedotin.“

Otevírá se potenciál pro další cíle ADC. Například studie fáze II DESTINY-PANTUMOR02 ukazuje na roli HER2-neu. Do budoucna tak podle přednášejícího bude několik možných cílů ADC, jako je Nectin-4, EGFR, HER2-neu, HER3, TROP2 aj. – a pro odezvu na tuto cílenou léčbu budou potřeba prediktivní markery.

Role multidisciplinárního tumor boardu

Kazuistika 1

Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. David D'Andrea, FEBU, z Medizinischen Universität a Allgemeinen Krankenhauses ve Vídni představil případ, který se vyvíjel od svalovinu neinvadujícího BC (NMIBC) k metastazujícímu.²⁸ Narazil přitom na důležitou roli multidisciplinárního tumor boardu.

Jde o 62letého pacienta, kuřáka, s ECOG PS 0, je ženatý, má tři děti, je sporadicky aktivní, tj. jde o netypického pacienta s UC. Pacient se dostavil na pohotovost kvůli makrohématurii. Vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography, CT) odhalilo ztlustění močového měchýře, ale žádné vzdálené metastázy.

Při cystoskopii provedené několik týdnů předtím byl zjištěn třicetimetrový papilární nádor na pravé stěně močového měchýře. Cílem bylo zcela odstranit nádor (nejdůležitější krok u NMIBC), ale nikoli močový měchýř, získat dobrý vzorek pro patologa a optimalizovat onkologické výsledky, a zároveň provést bezpečnou operaci s minimalizací morbidit.

Pacient tedy podstoupil transuretrální resekci (transurethral resection of bladder tumor, TURB) *en bloc*, která podle literatury poskytuje oproti standardní resekci BC lepší histologický vzorek s méně komplikacemi. „Během operace také vyplňujeme kontrolní check list, což je velmi důležité, a to jsme udělali i u tohoto pacienta. Doporučuji vám, abyste jej používali ve své klinické praxi. Jedná se pouze o 10 položek, které uvedete ve své chirurgické zprávě. Bylo prokázáno, že u těchto pacientů to skutečně zlepšuje výsledky a přežití bez recidivy,“ uvedl s tím, že zpráva je velmi informativní pro chirurga, ale i pro lékaře, který následně musí rozhodnout o typu adjuvantní léčby.

Patologická zpráva pacienta tedy uváděla UC pTa high grade, bez konkomitantního karcinomu *in situ* a nepříznivých znaků, s přítomností fragmentů detruzoru ve vzorku, nejednalo se o jiný histologický podtyp.

V souladu s odbornými pokyny byla provedena druhá TURB, neboť u těchto pacientů může být až 50 % zbytkového nádoru. Jelikož ta vyšla negativní, přešlo se k adjuvantní léčbě.

Po diskusi s pacientem byla v adjuvantní fázi zvolena intravezikální instilace Bacillus Calmette–Guérin (BCG). Absolvoval celý indukční cyklus a první kontrolní cystoskopie, cytologie i biopsie prokázaly rekurenci během nebo po instilaci BCG. Jako vsuvku přednášející uvedl, že nedávno byly shrnuty všechny studie publikované do roku 2024 na téma absence účinku intravezikální instilace BCG nebo její selhávání a dohromady zahrnovaly 68 různých léčebných ramen.²⁹ „Máme tedy k dispozici celou řadu léků a možností, které můžeme pacientům nabídnout,“ poznamenal a připomněl zejména studii KEYNOTE-057 s monoterapií pembrolizumabem.³⁰ Doporučení současných evropských i amerických směrnic, jak postupovat při selhání intravezikální instilace BCG, se shodují – tento pacient musí podstoupit radikální cystektomii. Pacient je ovšem mladý, aktivní, má rodinu, chce si zachovat kvalitu života a žádá alternativy. V roce 2025 je řada možností, které by mu teoreticky bylo možné nabídnout, jako chemohypertermii, do jisté míry také druhou šanci pro BCG, ICI, inhibitor FGFR, superagonistu interleukinu 15 a stále ještě též CHT, která je pravděpodobně nejlevnější ze všech.

Pacientovi byla na základě dat z retrospektivní studie nabídnuta chemoterapie gemcitabin–docetaxel.³¹ Podává se 6 týdnů 1× týdně v dávce 1 g gemcitabinu a 37,5 mg docetaxelu. Ze zmíněné studie vyplývá vysoká odezva, která je navíc trvalá, a velmi vysoké přežití bez recidivy (po 1 roce 60 %, po 2 letech 46 %).

Kontrola po šesti měsících ukázala, že pacient terapii velmi dobře snáší, nevyskytly se žádné nežádoucí účinky. Z kontrolní CT vyplynulo podezření na patologii jedné kyčelní lymfatické uzliny vpravo. Kromě toho měl urostomii vyplněnou papilárním nádorem. Cytologie byla negativní na nádor vysokého stupně, močový měchýř byl bez patologie.

Na řadu přišla diskuse v multidisciplinárním tumor boardu, který přednášející označil za „pro tyto pacienty velmi důležitý“, o tom, co nabídnout. Pacient opět odmítl radikální cystektomii. Nádorový tým navrhl provést TURB, lymfadenektomii a sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS) u nádoru a/nebo uzliny. Histologie po TURB ukázala invazivní UC, laparoskopická lymfadenektomie prokázala pozitivitu jedné lymfatické uzliny a NGS panel u metastáz v lymfatické uzlině ukázal mutaci čtyř genů (FGFR, ERBB2, KRAS, HER2). „Máme tedy určitý prostor pro cílenou terapii,“ poznamenal přednášející.

CtDNA šest týdnů po operaci byla negativní.



Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. David D'Andrea, FEBU

„Existují tedy určité náznaky nebo signály, že u těchto pacientů by mohlo být onkologické onemocnění vyléčeno,“ konstatoval přednášející.

Kazuistika 2

Jiný případ přiblížila OĀ Dr. Dora Niedersüß-Beke, MBA, z Wiener Gesundheitsverbund Klinik Ottakring.³²

Jedná se o mladšího, 59letého muže, jemuž byl v roce 2014 diagnostikován UC. Podstoupil 3× TURB, poslední v roce 2015, a histologie potvrdila stadium T1 G3. V roce 2019 se ztratil ze sledování.

Až v červnu 2022 se dostavil s bolestí a makrohematurií. Měl hydronefrózu na obou stranách stupně 3–4, koncentraci kreatininu 1,6 mg/dl a recidivu lokalizovaného BC, ECOG PS byl 1. Anamnéza zahrnovala prodělání cévní mozkové příhody (2019), hypertenzi, diabetes mellitus nezávislý na inzulínu, ischemickou chorobu srdeční (zavedený stent), vše s náležitou medikací.

Nová TURB doložila vysoký stupeň papilárního UC, dále byly zjištěny PD-L1 pozitivita, mikrosatelitová stabilita a podle NGS mutace *PIK3CA* a *ERBB3*. Urolog naplánoval cystektomii na září 2022. Pro tohoto pacienta nebyla vhodná neoadjuvantní CHT.

Izotopový nefrogram v srpnu 2022 již odhalil nefunkční pravou ledvinu. Pacient se ovšem nedostavil k operaci a opět se ztratil z dohledu.

V červenci 2023 přišel na pohotovost pro stejný problém. Měl makrohematurii, byl unavený, dostavovaly se křeče, měl anémii, opět zvýšenou koncentraci kreatininu (5,5 mg/dl) a všechny příznaky akutního selhání ledvin.

Vyšetření CT prokázalo progresi nádoru. Močový měchýř byl vyplněn nádorem, který infiltroval m. rectus abdominis. Pacient měl patologické lokální, paraaortální a paraaortální

lymfatické uzliny, ale žádné viscerální metastázy. Radiologicky se jednalo o stadium rT4N3M0.

Pacientovi byla provedena nefrostomie vlevo a poprvé bylo povoláno onkologické konsilium, tedy pracoviště přednášející. Podána byla podpůrná terapie a pacient podstoupil rebiopsii.

V srpnu 2023 byl zařazen do multidisciplinárního tumor boardu. ECOG PS měl 2, funkce ledvin se po nefrostomii mírně zlepšila (koncentraci kreatininu 2,2 mg/dl). Podána byla kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab. „Ještě před prezentací na kongresu European Society for Medical Oncology jsme u tohoto pacienta zahájili léčbu kombinací enfortumab vedotin + pembrolizumab kvůli jeho špatné funkci ledvin, protože jsme již měli na našem oddělení k dispozici některé údaje,“ vysvětlila přednášející.

Po dvou dávkách enfortumab vedotinu (za 16 dnů) se pacient dostavil na naše onkologické oddělení s horečkou, bolestmi v podbřišku a obrovským abscesem v dolní části břišní stěny. Příčinou byla infekce v místě bulky onemocnění po velké regresi nádorové hmoty. Pacient dostal antibiotika, byla mu provedena drenáž a „dařilo se mu dobře“.

Ve druhém cyklu byl nejprve podán jen pembrolizumab, až poté (8. den) opět podán enfortumab vedotin, a to v dávce snížené na 85 %. Ve 3. až 5. cyklu byla pacientovi znovu podána plná dávka enfortumab vedotinu, objevila se však mírná neuropatie. V prosinci 2023 dostal 6. cyklus kombinační terapie enfortumab vedotin + pembrolizumab, ve kterém byla proto dávka opět snížena na 85 %. Jak uvedla přednášející, „pacient léčbu toleroval docela dobře“.

V lednu 2024 byla prokázána regrese primárního nádoru a úplná remise všech patologických lymfatických uzlin. Zmenšoval se i MM, který ještě zbývalo dořešit. „V celém těle pacienta jsme již nenacházeli žádné další patologie,“ doplnila přednášející.



OĀ Dr. Dora Niedersüß-Beke, MBA

Pacient byl znovu předložen multidisciplinárnímu tumor boardu. „Myslím, že je to opravdu důležité, protože časy se mění a stav pacientů s metastázami se díky novým terapeutickým možnostem bude stále zlepšovat. Musíme tedy zvážit pozdější radikální cystektomii. A to jsme u našeho pacienta provedli, protože jsme věděli, že hlavním problémem je močový měchýř, a ne metastázy v lymfatických uzlinách, které během této terapie zmizely,“ dodala přednášející.

V březnu 2024 muž podstoupil rozsáhlou operaci s cystektomií, prostatektomií a vpravo též ureterektomií i nefrektomií. Histologicky byl stále přítomen nádor ypT2a (invazivní nediferencovaný papilární UC, chronická infekční infiltrace a myxoidní degenerace), ale všechny lymfatické uzliny a všechny ostatní lokalizace byly negativní. Pacient odmítl adjuvantní IT se slovy, že „už podstoupil šest cyklů systémové terapie a má toho dost“.

Zatím poslední vyšetření mu bylo provedeno tři měsíce předtím, než byl ve stavu ECOG 0, s koncentrací kreatininu 2,0 mg/dl, a 1,5 roku poté stále neměl žádné známky onemocnění.

Rozhodování s individualizací péče

Jako souhrn a rekapitulace řečeného s akcentací personalizované medicíny na příkladech z praxe byly pojaty dvě kazuistiky, které přiblížil **prof. Dr. Javier Puente, PhD**, z Institute of Oncology v Hospital Clinico San Carlos v Madridu³³

Kazuistika 1

Jednalo se o 66letého muže s hematurií, s dobře kontrolovanou hypertenzí v anamnéze, bývalého kuřáka (20 krabičkových let), který měl velmi dobrý ECOG PS 0 a dobrou funkci ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [estimated glomerular filtration rate, eGFR] 67 ml/min). Ultrasonografie odhalila zesílení stěny MM vlevo s podezřením na malignitu, vyšetření CT prokázalo 42milimetrovou pevnou masu v levé části močového měchýře s extenzí do perivezikálního tuku. TURB potvrdila UC ve stadiu cT3 a invazi do lamina muscularis propria.

Pacient podstoupil neoadjuvantní CHT na bázi gemcitabin–cisplatina s durvalumabem, 4 cykly podle studie NIAGARA, a po ní radikální cystektomií + disekci pánevních lymfatických uzlin. Volbu odejmutí MM namísto snahy o jeho zachování trimodální terapií přednášející zdůvodnil stadiem nádoru.

Histopatologická zpráva odhaluje vysokou míru infiltrace s rozsáhlou skvamózní diferenciací do celé tloušťky stěny MM, žádné metastázy v uzlinách, PD-L1 pozitivitu (kombinované pozitivní skóre 20). Stadium tedy bylo T3N0M0.

Jako následné možnosti se nabízely pouze sledování, podávání nivolumabu po dobu jednoho roku, radioterapie nebo adjuvantní CHT. Zvolen byl nivolumab na základě studie CheckMate 274.³⁴

Po 11 měsících užívání nivolumabu došlo k progresi – metastazování do plic a lymfatických uzlin. Pacient měl stále ECOG PS 1 a eGFR 60 ml/min. Jako další postup bylo možné zvolit enfortumab vedotin nebo IT atezolizumabem či pembrolizumabem, nebo CHT kombinací gemcitabin–cisplatina, a po ní avelumab nebo kombinaci gemcitabin–cisplatina + nivolumab nebo kombinaci enfortumab vedotin + pembrolizumab.

Vzhledem k nízké odezvě na neoadjuvantní CHT (pacient měl po ní nádor ve stadiu T3) byla radši než režim s CHT zvolena kombinace enfortumab vedotin + pembrolizumab (v ČR v době konání kolokvia nebyla schválena).

Další vývoj přednášející neprezentoval.

Kazuistika 2

Druhý klinický případ pojednával o 72leté ženě s ECOG PS 1 s metastazujícím UC, který u ní byl stabilizován podáním CHT na bázi gemcitabin–cisplatina coby 1. linie léčby. Jako udržovací terapii následně užívala avelumab. V anamnéze má dále hypercholesterolémii a diabetes mellitus, CrCl kolem 45 ml/min (jako konkomitantní medikaci užívá enalapril 10 mg, omeprazol 20 mg, metformin 850 mg a podle potřeby paracetamol).

„V našem zařízení provádíme molekulární analýzu a pacientka je mikrosatelitově stabilní, má mutaci FGFR3, ale také amplifikaci ERBB2 s pozitivním HercepTestem,“ připojil přednášející.

Přežití bez progresu při prvoliniové CHT a avelumabu činilo 21 měsíců, pak se ukázala progres s metastázami v plicích, lymfatických uzlinách a kostech. „Pacientka je však v dobrém výkonnostním stavu, má dobrou clearance kreatininu (48 ml/min) a je mírně symptomatická,“ doplnil přednášející.

K výběru nyní byly enfortumab vedotin, pembrolizumab, erdafitinib, trastuzumab deruxtekan nebo sacituzumab gov-

tekan. Pacientka užívala v 2. linii enfortumab vedotin, který byl podáván i.v. infuzemi v dávce 1,25 mg/kg 1., 8. a 15. den 28denního cyklu. Trpěla dermatologickou toxicitou (erytematózní pruritické papuly) a také periferní neuropatií stupně 2. Na enfortumab vedotin reagovala dobře, což prokázaly zobrazovací metody 12 týdnů po jeho nasazení.

Poté však došlo k metastazování do mozku a k progresi v plicích. V tomto okamžiku se rozhodovalo mezi nejlepší podpůrnou péčí, pembrolizumabem, erdafitinibem, trastuzumab deruxtekanem nebo sacituzumab govitekanem. Kromě toho bylo možné zařadit pacientku do otevřené studie, v níž byl napříč kohortami medián PFS 6,9 měsíce a medián OS 13,4 měsíce.^{35,36}

Pacientka účast ve studii odmítla a ve 3. linii léčby jí byl podán erdafitinib. Na něj reagovala dobře, ještě 12 měsíců od zahájení jeho podávání trvala odpověď v mozku a plicích, což přednášející označil za zázrak. „Jedná se o výjimky. Většina našich pacientů v těchto situacích zemře do dvou, nejpozději tři měsíců. Začala užívat erdafitinib a v tuto chvíli je stále naživu,“ konstatoval v závěru.

Klíčové body

- Volba 1. linie u pokročilého/metastazujícího UC má vycházet z prognostické stratifikace (ECOG PS, hemoglobin < 10 g/dl, jaterní metastázy, CRP), cíle léčby (kontrola symptomů vs. dlouhodobé přežití) a plánované sekvence dalších linií.
- Enfortumab vedotin + pembrolizumab představuje vysoce účinný režim; interpretace studie EV-302/KEYNOTE-A39 však musí zohlednit design (časově omezená CHT v kontrolním rameni, neplošné použití udržovací léčby avelumabem, kontinuální expozice v rameni enfortumab vedotin + pembrolizumab).
- Profily toxicit se zásadně liší: hematologická toxicita CHT je obvykle předvídatelná a zvládnutelná, zatímco u režimu enfortumab vedotin + pembrolizumab dominuje kumulativní dlouhodobá toxicita (kožní nežádoucí účinky, periferní neuropatie), včetně vzácné, ale fatální toxické epidermální nekrolýzy.
- Cisplatinová CHT zůstává referenčním standardem u vhodných pacientů; split-dose cisplatina umožňuje rozšířit populaci způsobilých k užívání cisplatinu při zachování účinnosti a přijatelné bezpečnosti.
- Gemcitabin–cisplatina + nivolumab (CheckMate 901) přináší zlepšení OS, PFS i ORR oproti samotné CHT a představuje klinicky relevantní alternativu 1. linie s dobře známým a zvládnutelným profilem toxicity.
- Renální funkce je klíčovým determinantem strategie: cisplatina je kontraindikována u pacientů s GFR < 40 ml/min, u pacientů s GFR 40–60 ml/min jen nutno použít rozdělenou dávku cisplatinu; je vhodné aktivně vyloučit reverzibilní urologické příčiny zhoršení renálních funkcí.
- Po platině má zásadní roli imunoterapie: udržovací léčba avelumabem po odpovědi či stabilizaci (JAVELIN Bladder 100) nebo pembrolizumabem ve 2. linii (KEYNOTE-045), s důrazem na kvalitu života a dlouhodobou kontrolu onemocnění.
- V dalších liniích je rozhodování založeno na různých biomarkerech, potenciální toxicitě: u mutací FGFR3 přichází v úvahu erdafitinib a/nebo enfortumab vedotin; optimální sekvence není univerzálně stanovena a závisí na klinickém kontextu.
- Patologie, molekulární subtypizace a fenotyp tumorového mikroprostředí (studené/horké/s únikem) podporují predikci odpovědi zejména na ICI; pro rozhodování v metastatickém stadiu může být přínosnější biopsie metastázy než primárního tumoru.
- Multidisciplinární tumor board je nezbytný pro dynamické rozhodování, eskalaci či deeskalaci léčby a případné konverzní lokální řešení po hluboké systémové odpovědi (včetně využití NGS/ctDNA, správného sekvenování a načasování cystektomie).

Literatura

- [1] Wysocki P. Urothelial bladder cancer finding the right treatment sequence. Bladder Cancer Master Class; 24–26 Sep 2025; Brno.
- [2] Abuhelwa AY, Sonpavde G, Galsky MD, et al. Enhanced Bellmunt risk score for survival prediction in urothelial carcinoma treated with immunotherapy. Clin Genitourin Cancer 2022; 20: 132–138.
- [3] Wysocki P, Rutkowski P, Jassem J, et al. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer – expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Oncol Clin Pract 2025; 21: 177–192.
- [4] Powles T, Perez-Valderrama B, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 2024; 390: 875–888.
- [5] Gupta S, Powles T, Sonpavde G, et al. Age and other criteria influencing non-treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a physician survey in five European countries. Presented at: ASCO Annual Meeting; 2024.
- [6] Huang RS, Yang J, Lee J, et al. Patient-reported outcomes as prognostic indicators for overall survival in cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2025; 11: 1303–1312.
- [7] Khanjar B, Lacouture ME, Anadkat MJ, et al. Enfortumab vedotin toxic epidermal necrolysis–like blistering dermatitis: a case series and review of the literature. JAAD Case Rep 2024; 43: 40–50.
- [8] Bilen MA, Zibelman M, Geysman DM, et al. Clinical and economic outcomes in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line systemic treatment (IMPACT UC I). Oncologist 2023; 28: 790–798.
- [9] Galsky M, Powles T, van der Heijden MS, et al. Characterization of complete responders to nivolumab plus gemcitabine–cisplatin vs gemcitabine–cisplatin alone in advanced urothelial carcinoma (CheckMate 901). J Clin Oncol 2024; 42(Suppl): abstract 4509.
- [10] Gupta S, Powles T, Petrylak DP, et al. Exploratory analysis of responders from the phase 3 EV-302 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab vs chemotherapy in untreated advanced urothelial carcinoma. Presented at: ASCO Annual Meeting; 2025.

- [11] van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus gemcitabine–cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 1778–1789.
- [12] de Velasco G, Castellano D, Puente J, et al. Split-dose cisplatin plus atezolizumab for patients with urothelial carcinoma considered ineligible for full-dose cisplatin (SOGUG-AUREA). *JCO Oncol Adv* 2025; 2: e2500033.
- [13] Grant RC, Dixon S, Booth CM, et al. Predicting chronic kidney disease after cisplatin treatment using population-level data. *JAMA Oncol* 2025; 11: 1179–1185.
- [14] Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 33–64.
- [15] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3486–3492.
- [16] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045: open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer. Presented at: SITC Annual Meeting; 9–13 Nov 2016; abstract 470.
- [17] Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Long-term follow-up of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced urothelial carcinoma: KEYNOTE-045. *Ann Oncol* 2019; 30: 970–976.
- [18] Hartmann A. Urothelial cancer – subtypes and biomarkers — role of pathology. *Bladder Cancer Master Class*; 24–26 Sep 2025; Brno.
- [19] Taber A, Christensen E, Lamy P, et al. Molecular correlates of cisplatin-based chemotherapy response in muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 4858.
- [20] Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020; 77: 420–433.
- [21] Wullweber A, Seiler R, Junker K, et al. Bladder tumor subtype commitment occurs in carcinoma in situ driven by key signaling pathways. *Cancer Res* 2021; 81: 1552–1566.
- [22] Mori K, Janisch F, Mostafaei H, et al. Variant histology in urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020; 204: 224–232.
- [23] Pfannstiel C, Strissel PL, Chiappinelli KB, et al. The tumor immune microenvironment correlates with bladder cancer subtypes and prognosis. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 923–938.
- [24] Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, et al. Cytotoxic T-cell gene expression signature predicts survival in muscle-invasive bladder cancer. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000162.
- [25] Erlmeier F, Eckstein M, Wirtz RM, et al. Spatial immune phenotypes of distant metastases predict response to immune checkpoint inhibition. *Eur Urol* 2023; 83: 133–142.
- [26] Bolenz C, Kunath F, Zengerling F, Wezel F, Schmidt S, Hartmann A, Eckstein M. Increasing biomarker guidance in the treatment of urothelial carcinoma: systematic review of international clinical trials. *Urol Int* 2023; 107: 480–488.
- [27] Klumpers N, Raggi D, Alessi A, et al. NECTIN4 amplification predicts response to enfortumab vedotin in metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42: 2446–2455.
- [28] D'Andrea D. Multidisciplinary tumor board – case presentation. *Bladder Cancer Master Class*; 24–26 Sep 2025; Brno.
- [29] D'Andrea D, Soria F, Abufaraj M, et al. En bloc versus conventional resection of primary bladder tumor (eBLOC). *Eur Urol Oncol* 2023; 6: 508–515.
- [30] Necchi A, Raggi D, Gallina A, et al. Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057). *Lancet Oncol* 2024; 25: 720–730.
- [31] Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA, et al. Sequential gemcitabine and docetaxel as rescue therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2020; 203: 902–909.
- [32] Niedersüss-Beke D. Case presentation. *Bladder Cancer Master Class*; 24–26 Sep 2025; Brno.
- [33] Puente J. Case studies and interactive discussions. *Bladder Cancer Master Class*; 24–26 Sep 2025; Brno.
- [34] Galsky M, Arijia JAA, Bamias A, et al. Adjuvant nivolumab in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: CheckMate 274. *J Clin Oncol* 2025; 43: 15–21.
- [35] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 interim results. Presented at: ASCO Annual Meeting; 2023; abstract LBA3000.
- [36] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02. *J Clin Oncol* 2024; 42: 47–58.





MIBC v roce 2025: Kam se posunuly diagnostika a léčba a jaké otázky se aktuálně řeší?

Jak má dnes vypadat hodnocení, diagnostika a léčba invazivního karcinomu močového měchýře a uroteliálního karcinomu horních močových cest? Jaké poznatky jsou k dispozici u přístupů šetrných močový měchýř? Co pacientům nabízejí neoadjuvantní režimy léčby, pro koho jsou vhodné a co by měly zahrnovat? Může být u pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře nápomocná tekutá biopsie? A je optimální současná cesta, kterou musí urazit pacient s karcinomem močového měchýře? Na tyto i další otázky odpověděli přednášející v rámci III. sekce odborného programu kolokvia Bladder Cancer Master Class, zaměřené na svalovinu invadující karcinom močového měchýře.

Staging, diagnostika a endoskopická léčba MIBC a UTUC

První přednášky se ujal **prof. Yann Neuzillet, MD, PhD**, z Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines ve Francii. Hovořil o stagingu, diagnostice a endoskopické léčbě svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře (muscle-invasive bladder cancer, MIBC).¹

Uroteliální karcinom (urothelial carcinoma, UC) v podstatě tvoří dvě onemocnění – drtivou většinu (95 %) případů představuje karcinom močového měchýře (bladder cancer, BC), zbytek (5 %) uroteliální karcinom horních močových cest (upper tract urothelial carcinoma, UTUC). Světová data o výskytu UC tedy odrážejí především výskyt BC. Karcinom močového měchýře se přitom od UTUC liší. Například kouření je hlavní rizikový faktor BC, ale jen mírně zvyšuje riziko UTUC, za nímž stojí spíše například Lynchův syndrom. Pacienti s UTUC jsou starší než ti s BC. Stejně nejsou ani mutace – BC a UTUC jich sice řadu sdílejí, ale v odlišné frekvenci; u UTUC se častěji vyskytují mutace *H-RAS* a *FGFR3*, u BC mutace *RBI*, *TP53* a *ERBB2*.^{2,3} „Celkově lze říci, že ačkoli mají stejný histologický původ, UTUC a BC jsou dvě odlišné nemoci,“ konstatoval přednášející s dovětkem, že existují případy, kdy se BC a UTUC klonálně podobají, protože se šíří do jiné části močového systému.

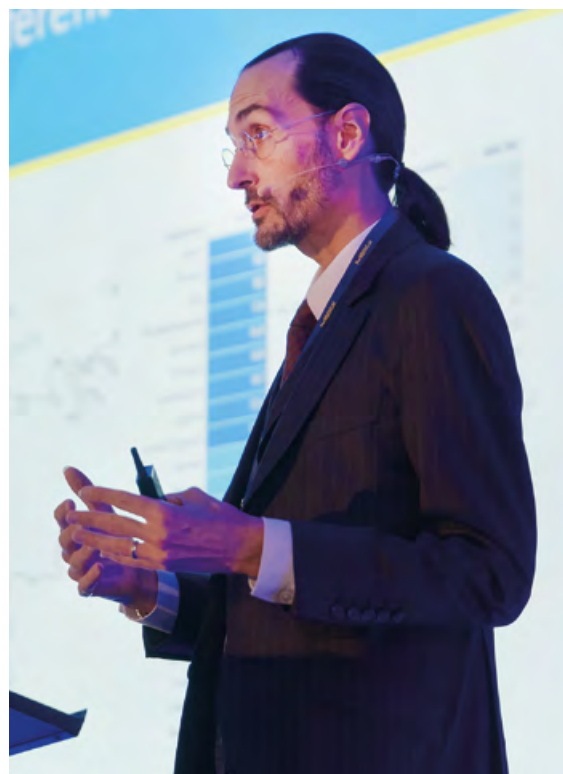
Rozdíly plynou i z odlišné tloušťky svalové vrstvy močového měchýře a horních močových cest – to ovlivňuje histologickou prognózu i TNM (Tumor–Node–Metastasis) klasifikaci (u BC se u stadií T2 [rozšíření do svaloviny] a T3 [rozšíření do perivezikálních tkání] rozlišují ještě podstadia A a B), u UTUC se ve stadiu T3 zohledňuje lokalizace nádoru v ledvině pánvičce nebo močovodu (nádory močovodu mají horší prognózu).⁴

Diagnostika a staging UC

Hlavní nástroj pro detekci a staging BC a UTUC tvoří zobrazovací metody. U BC je přínosnější magnetická rezonance (MR) než výpočetní tomografie (computed tomography, CT). Staging podle multiparametrické MR a klasifikace VI-RADS má pro MIBC citlivost 83 % a specifitu 90 %.⁵ „Je to tedy dobré vyšetření pro včasnou detekci nádoru močového měchýře s invazí do svaloviny,“ uvedl přednášející. Výpočetní tomografie je užitečná pro detekci invaze do perivezikální tkáně a přilehlých orgánů. V případě UTUC označil za lepší pro detekci i staging nádoru CT urografii, jejíž citlivost je asi 92 % a specifita 95 %.⁶

Přednášející ovšem varoval, že staging pomocí zobrazovacího vyšetření není optimální – může podcenit stadium, tj. hloubku invaze, z čehož plyne špatný odhad prognózy pacienta. Hrozí to zejména u nádorů močovodu, stává se to ale i u BC.^{4,7}

Nemalé riziko podcenění stadia nádoru ale existuje i u histologických vzorků. Podle přednášejícího by výsledky pacienta včetně prognózy zlepšil konsenzus ohledně centralizovaného přezkoumávání vzorků odbornými patologi. Ten však chybí. Stále tak platí, že léčba se v některých případech může mýjet se skutečným stadiem nádoru a není přizpůsobena danému pacientovi. Prof. Neuzillet doplnil, že recentní literatura zmiňuje jako alternativu k endoskopickému odběru vzorků u BC perkutánní biopsii.^{8,9} Existují sice obavy z šíření nemoci po odběru části BC, bezpečnost tohoto druhu biopsie však byla prokázána. Stále ovšem zbývá definovat pozici perkutánní biopsie v léčbě pacienta.



Prof. Yann Neuzillet, MD, PhD

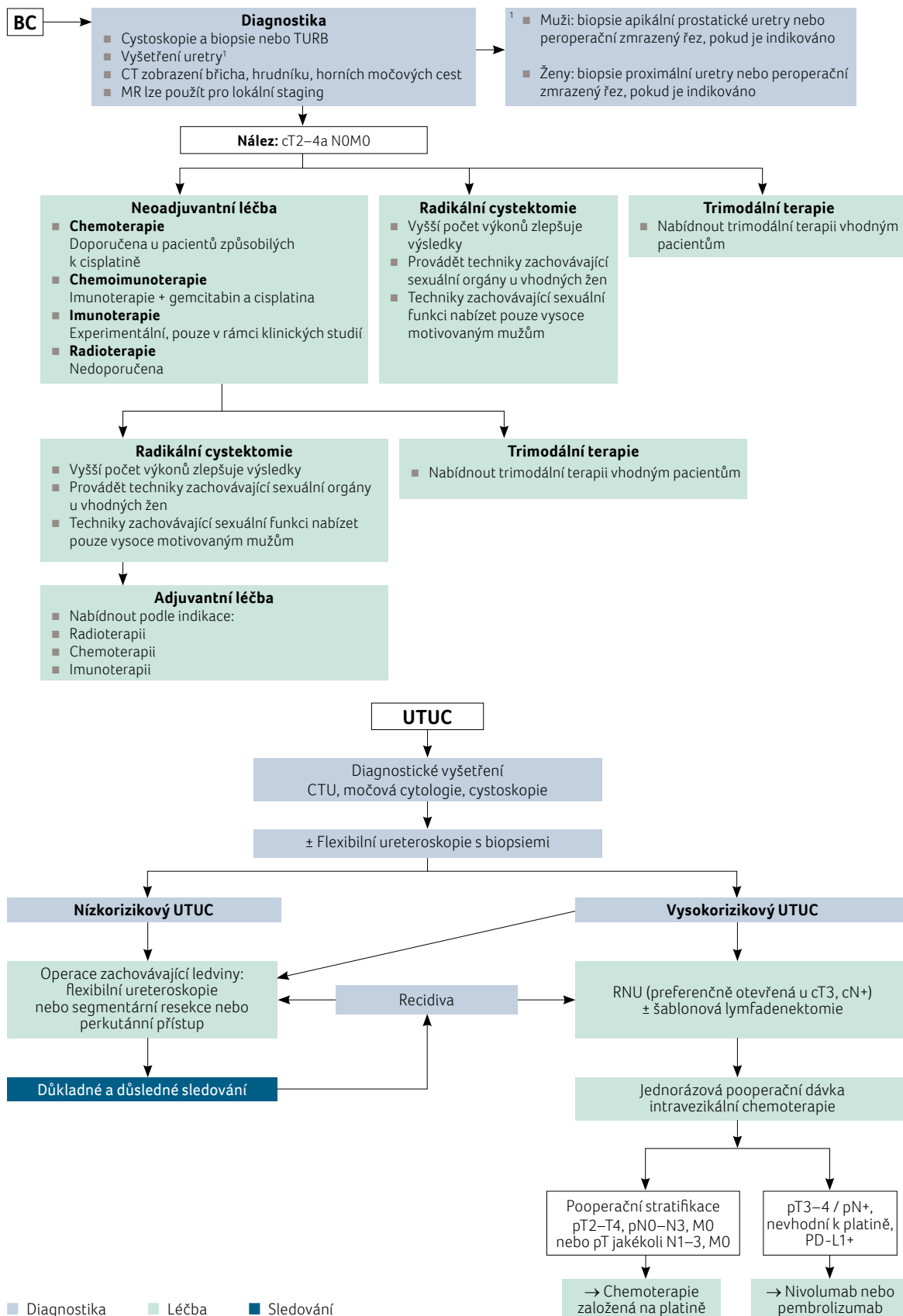


SCHÉMA 1 Algoritmus diagnostického a léčebného přístupu k BC a UTUC

BC – karcinom močového měchýře, bladder cancer; CT – výpočetní tomografie, computed tomography; CTU – urografie pomocí výpočetní tomografie, computed tomography urography; cN – klinické postižení regionálních lymfatických uzlin, clinical nodal stage; cT – klinické stadium primárního tumoru, clinical tumor stage; M0 – bez vzdálených metastáz; MR – magnetická rezonance; N0–N3 – rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin, nodal stage N0–N3; PD–L1 – ligand programované buněčné smrti 1, programmed death–ligand 1; pN – patologické stadium postižení lymfatických uzlin, pathological nodal stage; pT – patologické stadium primárního tumoru, pathological tumor stage; RNU – radikální nefroureterektomie; TURB – transuretrální resekce močového měchýře, transurethral resection of bladder; UTUC – uroteliální karcinom horních močových cest, upper tract urothelial carcinoma

Zdroj: upraveno podle citací 10 a 11

Endoskopický management

Odborné pokyny pro léčbu pacientů s BC či UTUC upozorňují, že ve vhodných případech má pro pacienty značný význam neoadjuvantní chemoterapie (NAC) na bázi cisplatiny nebo chemoimunoterapie (schéma 1).¹⁰ Pro neoadjuvantní režimy u pacientů s UTUC je zde málo prostoru, typ chirurgického zákroku se má zvažovat podle rizika progresu onemocnění, zejména invaze do lymfatických uzlin, a možnosti konzervativní léčby s využitím endoskopie.¹¹

U BC je také podstatné nepodcenit přínosy transuretrální resekce močového měchýře (transurethral resection of bladder tumor, TURB). Nedávná studie prokázala, že u pacientů, kteří po radikální cystektomii (RC) dosáhli pT0, nemělo vliv na prognózu celkového přežití to, zda podstoupili samotnou TURB nebo kombinaci TURB + NAC.¹² „Hlavním problémem je, že neexistuje žádný biomarker pro detekci pacientů, kteří mohou profitovat z neoadjuvantní chemoterapie,“ zamyslel se prof. Neuzillet. „Musíme tedy provést co nejlepší resekci. A pokud to není možné, musíme doufat, že pacient bude reagovat na chemoterapii na bázi cisplatin, aby se zlepšila prognóza.“

U UTUC je situace velmi odlišná. O operaci se rozhoduje v závislosti na umístění nádoru a riziku daném velikostí, stadiem a počtem nádorů (schéma 2).¹¹ V případě eventuální operace šetřící nefrony je nutná jistota zachování renální funkce, což však u tohoto onemocnění bývá velký problém, protože se obvykle jedná o nejstarší pacienty s komorbiditami a s již narušenou renální funkcí. Hrozí tedy chronické selhání ledvin a nutnost dialýzy, která má podle přednášejícího u komorbidních starších osob vyšší mortalitu než samotný uroteriální karcinom. „U tohoto typu nádoru tedy musíme porovnat riziko dialýzy s konzervativním přístupem,“ upozornil prof. Neuzillet a doplnil, že u BC, a konkrétně MIBC, je důležité odstranit pokud možno celý nádor, zatímco u UTUC tomu tak není.

Léčba šetřících měchýř: Poznatky, výhody a výzvy

Kromě radikální cystektomie existuje rovněž několik možností šetřících měchýř (maximální TURB, partiální cystektomie, radioterapie [RT], chemoradioterapie [CRT], chemoterapie [CHT], trimodální terapie [TMT]), mezi lékaři vůči nim ale přetrvává skepse. Data byla dlouho omezená a zůstávaly i zásadní otázky: kdo je vhodný pacient a zda výsledky mohou odpovídat výsledkům chirurgického zákroku. Současné úrovně poznání v této oblasti se věnoval **doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.**, z Oddělení urologické onkologie MOU v Brně.¹³

Vyzdvihl, že pohledy lékařů na chirurgické zákroky a strategie zachovávající močový měchýř se značně liší od pohledu pacientů.^{14,15} „Odstranění každého močového měchýře není zrovna precizní medicína. Lékaři však vždy mají obavy z rizika rekurence a dopadu na přežití, pokud nebude měchýř odstraněn. Data podporující TMT jsou pořád spíše pro invazivní nádory menšího rozsahu u selektovaných nemocných. Také je nedostatečná multidisciplinární spolupráce,“ uvedl přednášející s tím, že naopak pro pacienty je v mnoha případech zachování močového měchýře hlavním cílem. Nakonec jde tedy o vyvážení – zaměření se na onkologické výsledky versus přání pacientů zachovat močový měchýř.

Většina léčebných možností šetřících měchýř je ale vhodná jen pro určité skupiny pacientů a výsledky v ukazatelích

pětileté míry rekurence nebo pětiletého celkového přežití (overall survival, OS) bývají horší než v případě přikročení k RC. Nadějnější je TMT, tedy trojkombinace maximální TURB + CRT ± CHT (neoadjuvantní/adjuvantní). Optimálním pacientem pro ni je osoba s unifokálním tumorem cT2, bez hydronefrózy a multifokálního karcinomu *in situ*, dobrou funkcí močového měchýře a kompletní TURB.¹⁶ „Pokud má pacient po trimodální terapii dobrou odpověď, může být sledován. V opačném případě by dalším krokem byla záchranná cystektomie,“ dodal přednášející.

Radikální cystektomie vs. TMT

Může trimodální terapie dosáhnout stejných výsledků jako chirurgický zákrok? Přímou tyto dva přístupy porovnávala pouze jediná randomizovaná kontrolovaná studie fáze III SPARE, která testovala vliv TMT a RC na celkové přežití.¹⁷ Bohužel však ve 27 centrech mohlo být randomizováno pouze 45 pacientů, a to především pro non-compliance k léčbě. Na konci výsledky jasně favorizovaly chirurgický zákrok. První metaanalýza TMT vs. RC byla publikována v roce 2018.¹⁸ Zahrnula 57 studií se zhruba 30 000 pacienty, z nichž 3 402 podstoupilo TMT, přičemž desetileté přežití specifické pro daný typ karcinomu (cancer-specific survival, CSS) rovněž favorizovalo RC.

Nicméně v roce 2023 byla publikována další analýza z hlediska TMT, tentokrát provedená ve dvou významných institucích v Bostonu a Torontu.¹⁹ Zahrnuto bylo 722 pacientů s cT2–4N0M0, a to pečlivě vybraných. Většina představovala ideální případy pro TMT – cT2 (90 %), bez karcinomu *in situ* (79 %), bez hydronefrózy (90 %), po kompletní TURB. Způsobilých pro TMT bylo jen 33 %. Chemoterapii (neoadjuvantní/adjuvantní) podstoupilo 56 vs. 59 % účastníků. Ve skupině s cystektomií mělo 44 % pacientů lokálně pokročilé onemoc-



Doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.

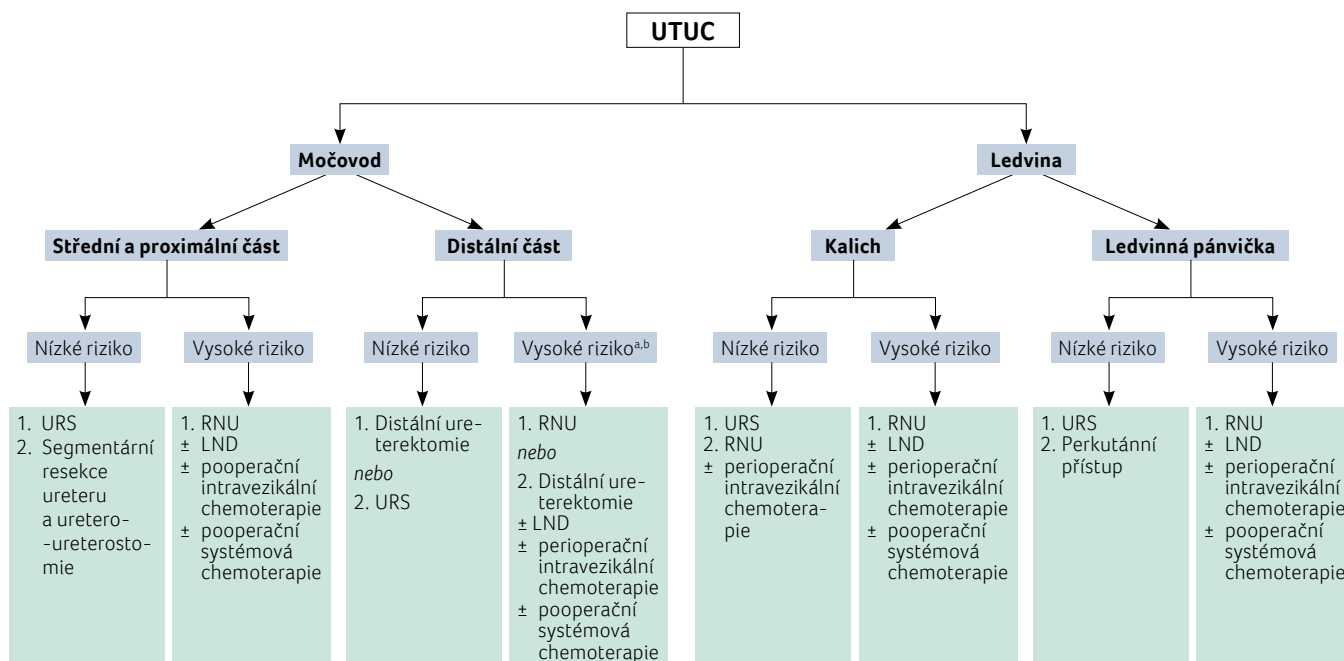


What do you think are the main trends in bladder-preserving surgeries of MIBC area?

Jaké jsou podle vás hlavní trendy v chirurgických postupech zachovávajících močový měchýř v oblasti MIBC?

(doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.)

<https://www.remédia.cz/z-novinek/bladder-cancer-master-class-vse-co-se-deje-kolem-karcinomu-mocoveho-mechyry/#stanik>



SCHEMA 2 Algoritmus přístupu k UTUC podle charakteristiky nádoru

LND – lymfadenektomie, lymph node dissection; RNU – radikální nefroureterektomie; URS – ureteroskopie; UTUC – uroteliální karcinom horních močových cest, upper tract urothelial carcinoma

Zdroj: upraveno podle citace 11

nění T3 či T4. Analýza neprokázala rozdíl mezi TMT a cystektomií – přežití bez metastáz (metastasis-free survival, MFS) bylo shodně 74 %, CSS 81 vs. 84 %. „Na základě těchto údajů tedy TMT může u vybraných pacientů přinést srovnatelné výsledky jako chirurgický zákrok,“ shrnul doc. Staník.

Konstatoval, že na základě dosavadních důkazů pro možnosti zachování močového měchýře představuje hlavní skutečnou alternativu k cystektomii trimodální terapie zvolená u vhodně vybraných pacientů.

Co je zapotřebí pro zavedení TMT?

Přednášející připojil rovněž svůj pohled na výhody a výzvy, které je potřeba překonat pro bezpečné zavedení této metody:

1. Přijetí TMT v reálné praxi – v současnosti tvoří skutečná cílová skupina maximálně 15 až 20 % (pacienti s klinicky lokalizovaným karcinomem vhodní pro CHT), příchod kombinací konjugátů protilátka–léčivo (antibody–drug conjugate, ADC) (ADC + imunoterapie) ji v blízké budoucnosti může rozšířit na 30–40 %;²⁰
2. Infrastruktura a přístup k léčbě – pro reprodukci vynikajících výsledků jsou potřeba odborné znalosti, centralizace a výborná multidisciplinární spolupráce; cesta pacienta je podle přednášejícího velmi složitá a také volbu léčby ovlivňuje mnoho praktických faktorů (třeba vzdálenost bydliště pacienta od onkologického centra);²⁰
3. Lepší definování úplné odpovědi – v současné době se spoléhá na cystoskopii a CT; lepší by měly být cirkulující nádorová DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) – tady jsou podle doc. Staníka ovšem zapotřebí další studie pro zjištění, jak tyto biomarkery začlenit a využívat;²¹
4. Nutnost pečlivého doživotního sledování (cystoskopie, biopsie a cytologie, zobrazovací vyšetření atd.) pro kontroly funkčnosti močového měchýře; u některých pacientů hrozí chronická radiační toxicita, která se může projevit například jako zmenšení kapacity močového měchýře nebo těžká hemoragická cystitida a nese s sebou riziko ztráty močového měchýře i bez známek onkologického onemocnění;²²

5. Odpověď na otázku, zda záchranná cystektomie je skutečně záchranná, zní: data jsou omezená, ale slovy přednášejícího pravděpodobně lze pacienty zachránit, pokud byli pečlivě vybráni již na začátku.¹⁹

Co by mohlo v nejbližší době přinést změnu?

Jak uvedl doc. Staník, v blízké budoucnosti je očekávána účinnější systémová léčba (ADC + imunoterapie), která přinese vyšší míru dosažení úplné odpovědi, i využití lepších biomarkerů (kinetika ctDNA u pacientů s TMT), které umožní lépe definovat kompletní odpověď i minimální reziduální nemoc. Dodají nám větší jistotu při rozhodování a při volbě strategií deeskalace, které nám možná jednoho dne umožní u části nemocných s invazivními nádory měchýře zcela se vyhnout lokální terapii.

„Všechny tyto pokroky nás pravděpodobně posunou více směrem k personalizovaným možnostem léčby močového měchýře,“ uvedl doc. Staník s tím, že pečlivý výběr pacientů bude naprosto zásadní. „Očekáváme pokroky v oblasti biomarkerů a strategií deeskalace systémové léčby, ale stále budou existovat faktory související s pacienty a institucemi, které budou možná překážkou pro jejich široké zavedení. Potřebujeme i studie, které všechny tyto nové strategie ověří.“

Neoadjuvantní chemoterapie, imunoterapie a ADC

Své pojednání o aktuální roli NAC, imunoterapie a ADC v léčbě MIBC začal **Prof. Dr. med. Jonas Busch** z Vivantes Klinikum am Urban v Berlíně-Kreuzbergu klinickým případem.²³

Kazuistika pacienta – a co z ní vyplývá

Jedná se o 70letého muže s mírně zhoršeným výkonnostním stavem (performance status, PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS). Trpí retencí moči (od března 2025), má hematurii a zavedený katétr. Anamnéza zahrnuje hypertenzi, diabetes mellitus 2. typu, bolesti zad, cévní mozkovou příhodu; netrpí alergiemi. Cystoskopie odhalila nádor, transuretrální resekce tumoru močového měchýře

prokázala multifokální karcinom, MR prokázala nádor cT4 a jednu zasaženou lymfatickou uzlinu. Absolvoval čtyři cykly chemoterapie na bázi gemcitabin–cisplatina s durvalumabem podle studie NIAGARA.²⁴ Během aplikace se neobjevily žádné imunitní nežádoucí účinky, ale ve 4. cyklu došlo k závažné neutropenii. Pacient nakonec podstoupil otevřenou RC, přičemž volba otevřené operace vyšla ze stadia cT4.

Přednášející na tomto příkladu poukázal na některé slabé stránky randomizované kontrolované studie fáze III NIAGARA. V ní jedno rameno užívalo NAC (gemcitabin–cisplatina) + durvalumab a druhé samotnou NAC a po RC první rameno pokračovalo adjuvantní monoterapií durvalumabem a srovnávací rameno zůstalo bez adjuvantní léčby. Řada cílových ukazatelů (přežití bez události [event-free survival, EFS], míra dosažení úplné odpovědi [complete response, CR], OS, MFS) i analýza podskupin prokázaly výhody přidání durvalumabu. Přednášející se řečnický otázel, jak by se promítlo do výsledků, kdyby komparátorem v neoadjuvantní fázi byl režim ddMVAC (dose-dense MVAC [methotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina]), kdyby i srovnávací skupina užívala adjuvantní léčbu, například nivolumab, či kolik pacientů je asi nadléčeno adjuvantně durvalumabem, pokud dosáhli patologické CR nebo neodpovídají na inhibitory kontrolních bodů imunity. Zastavil se i u skutečnosti, že studijní soubor měl clearance kreatininu ≥ 40 ml/min – podle přednášejícího je otázka, zda jsme přesvědčeni léčit tuto populaci. Vyjádřil přesvědčení, že pacienti by měli užívat chemoterapii, kdykoli je to možné, a prospěch z ní má i podskupina s mírně zhoršenou renální funkcí.

Dále mimo jiné upozornil, že pacienti, kteří nepodstoupili RC (došlo k odložení), tvořili jen 1 %. *„To jsou klasické argumenty chirurgů, jako jsem já, kteří se v minulosti vyhýbali neoadjuvantní chemoterapii. Musíte tyto údaje ukázat chirurgům a pak jim říct: Dobře, neoadjuvantní chemoterapie neodkládá operaci, nezabrání tomu, aby byl váš pacient nakonec operován, pomůže vašemu pacientovi. Tyto údaje jsou tedy důležité, aby přesvědčily chirurgy ohledně chemoterapie,”* apeloval prof. Busch s tím, že chirurgové by také měli znát další možné nežádoucí účinky. Ve studii NIAGARA přidání durvalumabu ke standardní CHT nežádoucí účinky nezměnilo, což označil za dobrou zprávu.

Studie NIAGARA je zatím jediná publikovaná studie fáze III s přesvědčivými výsledky. Probíhá velká diskuse o podávání samotné neoadjuvantní imunoterapie. Určitou účinnost ukázaly studie fáze II s pembrolizumabem a atezolizumabem, ale dosud nebyla publikována studie fáze III. Pokyny tedy v současné době říkají, že samotná neoadjuvantní imunoterapie by měla být pouze ve studiích. *„Jsem si však docela jistý, že se tato oblast v budoucnu výrazně změní,”* podotkl.

Na co se čeká

Přednášející rovněž poukázal na několik studií, u nichž je očekáváno zveřejnění v příštích týdnech, měsících a letech:²⁵

- EV-303 – neoadjuvantně pembrolizumab ± enfortumab vedotin před radikální cystektomií u pacientů, kteří nejsou vhodní pro cisplatinu, a poté adjuvantní fáze;
- EV-304 – viz EV-303, ale pro pacienty vhodné pro cisplatinu je pembrolizumab + enfortumab vedotin versus standardní CHT. *„Ale i zde po standardní chemoterapii nemáme adjuvantní léčbu, což bude pravděpodobně malý problém při závěrečném vyhodnocení těchto studií, protože adjuvantní imunoterapie je dnes standardem.”*
- VOLGA – trojkombinace durvalumab + tremelimumab + enfortumab vedotin vs. durvalumab + enfortumab



Prof. Jonas Busch, MD.

vedotin vs. cystektomie a adjuvantní terapie – tj. jedna skupina nepodstupuje cystektomii, druhá ano.

- ENERGIZE – NAC + nivolumab ± linodostat mesylát, pak cystektomie a v adjuvantní fázi nivolumab.

„Nivolumab známe z adjuvantního prostředí,” uvedl s připomenutím studie CheckMate 274.

„Je tedy důležité připomenout, že kdykoli máte pacienta, který dosud neužíval žádnou neoadjuvantní imunoterapii, měl by ji dostat,” konstatoval přednášející. Vyjádřil názor, že u nádorů cT2 je zapotřebí diskuse o možnostech v rámci multidisciplinárního tumor boardu – označil to za dobrou interdisciplinární praxi. Chemoterapie by měla být standardem pro všechny pacienty, kteří jsou dostatečně zdravotně způsobilí pro cisplatinu. V současné době je u pacientů vhodných pro cisplatinu novým standardem přidání durvalumabu k CHT. Imunoterapie samotná je zatím pouze experimentální možností. Mimo rámec MIBC lze doplnit, že u UTUC se u vysoce rizikového onemocnění (např. od stadia cT3) diskutuje role neoadjuvantní systémové léčby, a to zejména s ohledem na vysoké riziko mikrometastatického postižení již v době diagnózy. Neoadjuvance je v tomto kontextu chápána jako strategický nástroj časněho ovlivnění systémového onemocnění a dosažení downstagingu s prognostickým významem.

„Jsem si docela jistý, že uvidíme obrovské změny,” prohlásil prof. Busch závěrem.

Role ctDNA

Významnou roli (nejen) v onkologii mají biomarkery a mezi důležité vyšetřovací možnosti patří tekutá biopsie – tedy možnost identifikovat různé složky tělních tekutin, zejména krve, např. cirkulující nádorové buňky, extracelulární vezikuly, nebo dokonce bezbuněčnou DNA (cell-free DNA, cfDNA), jež může být uvolňována do krevního systému několika mechanismy, nejčastěji v souvislosti s buněčnou smrtí. U pacientů se zhoubnými nádory stoupá koncentrace z obvyklých < 10 ng/ml až na $> 1\,000$ ng/ml. Podrobněji se jí věnovala **dr. Brigida Anna Maiorano** z San Raffaele Scientific Institute v Miláně.²⁶

Jak uvedla, různé studie prokázaly, že v ctDNA lze nalézt specifické genomické nebo epigenetické změny, které umožňují propojit ji s primárním nádorem. Tekutá biopsie pro analýzu ctDNA je minimálně invazivní a snadno opakovatelná, velmi užitečná u solidních nádorů k monitorování progresu, identifikaci genetických změn a je reprezentativnější pro heterogenitu nádoru v porovnání s tkáňovou biopsií. Používané metody digitální kapkové polymerázové řetězové reakce (droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR) a sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS) jsou poměrně přesné. Hlavním omezením analýzy tekuté biopsie a jejího zavedení do rutinní praxe zůstává množství ctDNA, které se uvolňuje do krevního řečiště a je ovlivněno různými preklinickými a patofyziologickými parametry.

Důkazů o výhodách tekuté biopsie a analýzy ctDNA u UC, zejména pak MIBC, přibývá. Různé studie se zaměřují na prognostickou stratifikaci UC, možnost definovat tekutou biopsií relaps nebo vyhodnotit minimální reziduální onemocnění, které nelze detekovat současnými zobrazovacími nástroji, stratifikovat odpověď nebo předpovědět rezistenci na léčbu, ale i ji využít k hodnocení v reálném čase během onemocnění či pomoci při rozhodování o různých liniích léčby v rámci kontinua péče.²⁷

Příklad z reálné praxe

Přednášející se podělila o kazuistiku, kterou uvedla slovy, „jak sériové monitorování ctDNA může pomoci při rozhodování o léčbě a hodnocení odpovědi na léčbu a posloužit jako prognostický biomarker“.



Dr. Brigida Anna Maiorano

Jde o 71letou ženu s MIBC ve stadiu pT3N0M0, která podstoupila radikální cystektomii, po níž měla ctDNA negativní. Zhruba šest měsíců po operaci došlo k nevysvětlitelnému úbytku hmotnosti se zhoršením celkového stavu. Vyšetření CT bylo negativní, ale koncentrace ctDNA začala stoupat a pozitronová emisní tomografie ukázala progresi. Po dalších třech měsících byly hodnoty ctDNA 3× vyšší než výchozí. Pacientka vstoupila do klinické studie fáze II a zahájila léčbu pembrolizumabem. Po zahájení podávání koncentrace ctDNA klesaly. Po třech měsících užívání pembrolizumabu se na CT skenu ukázala progresie, ale byla interpretována jako pseudoprogrese, protože koncentrace ctDNA dále klesaly. Po dalších třech měsících se na CT skenu potvrdila pseudoprogrese. Hodnoty ctDNA se vrátily na nulu.²⁸

ctDNA v rozhodování o léčbě

Pokud jde o biomarkery, u UC přibývají důkazy o prognostické hodnotě mutační nálože nádoru. U MIBC byla prokázána prognostická role ctDNA při monitorování přežití bez známek nemoci. Detekce ctDNA před cystektomií, v okně minimální reziduální nemoci i okně surveillance je u pacientů s BC prognosticky spojena s přežitím bez známek nemoci.

Ve studii IMvigor010 mělo použití atezolizumabu určující vliv na přežití pacientů s pozitivní ctDNA, a proto byla studie IMvigor011 navržena jako studie řízená biomarkery.^{29,30} V tomto kontextu dr. Maiorano rozdělila studie na dvě generace – za novou označila ty, které používají ctDNA k vedení klinického rozhodnutí o použití adjuvantní terapie (například IMvigor011).

Analýza ctDNA v IMvigor010 potvrdila, že u pacientů s negativní ctDNA není nutné používat adjuvantně atezolizumab, u těch s pozitivní ctDNA však adjuvantní léčba zlepšila přežití bez progresu oproti sledování. „A proto má studie IMvigor011 nový design,“ uvedla přednášející. „Pacienti s negativní ctDNA jsou tedy pouze sledováni, ale pacienti s pozitivní ctDNA randomizováni k adjuvantnímu užívání atezolizumabu oproti placebu.“

Jinými slovy, ctDNA by mohla být užitečná pro zlepšení prognostické stratifikace pacientů u přístupů šetřících močový měchýř či při rozhodování, který pacient by měl pokračovat v udržovací terapii nebo podstoupit intenzifikaci léčby.

V budoucnu by podle dr. Maiorano mohlo být pro personalizovanou léčbu pacientů s UC přínosné, kdyby součástí multidisciplinárních tumor boardů byl i molekulární biolog. Dodala, že před zavedením analýzy ctDNA do rutinní klinické praxe je potřeba standardizovat postup, ale také znát ekonomické náklady. „Myslím si, že v budoucnu budeme analýzu ctDNA používat stále více, a to jak u invazivních, tak metastazujících nádorů,“ uvedla závěrem.

Jak zlepšit péči o pacienty s UC?

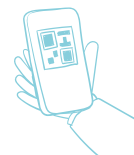
V poslední přednášce sekce dr. Jorge Dias z Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia v portugalském Espinhu poukázal na obtížnost cesty pacienta s uroteliálním karcinomem za diagnózou a léčbou.³¹ Zabýval se přitom rozdílem mezi ideálním světem a realitou v klinické praxi.

„Máme pokyny od všech společností, ať už jde o European Association of Urology (EAU), American Urological Association

Could you summarize the session dedicated to muscle-invasive bladder cancer? What were the key points discussed regarding diagnosis, treatment, and the organization of care?
Mohla byste shrnout sekci věnovanou svalovinu invadujícímu karcinomu močového měchýře? Jaká klíčová témata byla probírána v oblasti diagnostiky, léčby a organizace péče?

(Dr. Brigida Anna Maiorano)

<https://www.remedia.cz/z-novinek/bladder-cancer-master-class-vse-co-se-deje-kolem-karcinomu-mocoveho-mechyre/#maiorano>



tion, National Comprehensive Cancer Network nebo European Society for Medical Oncology, realita je však někdy velmi odlišná,“ konstatoval. Problémy s sebou nesou zpoždění diagnózy i obtížný přístup k léčbě, které odrážejí dopad socioekonomických rozdílů. „Víme, že 75–90 % případů karcinomu močového měchýře se projevuje makrohématurií. Ale pouze 10–15 % diagnostických vyšetření zánětlivého močového ústrojí odhalí nádory. Někdy je tedy stále obtížné to zjistit, zejména u žen.“ Za zpožděním mohou být faktory na straně pacienta (nízké povědomí o tomto onemocnění, nižší socioekonomický status spojený s nezdravým životním stylem, kouření, méně časté screeningové vyšetření na onkologické onemocnění, omezený přístup ke zdravotní péči) i zdravotníků (chybná diagnóza před diagnózou BC, chybné neodeslání k urologovi, dlouhé objednací lhůty – 6 až 12 měsíců je u BC příliš).

Světová koalice pacientů s karcinomem močového měchýře podle slov přednášejícího uvádí, že u 57 % byla před odhalením BC stanovena chybná diagnóza.

Nízké využívání NAC a odklady cystektomie

Přestože NAC zvyšuje pětileté OS až o 8 %, její celkové světové využívání je podle dat z metaanalýzy 13 studií (n = 35 738) publikované v roce 2019 pouze 17 % (!).³² Existují geografické rozdíly – dobrá data mají například v Japonsku a Švédsku, naopak nízká čísla přicházejí například z Nizozemí nebo Kanady. Mezi důvody nevyužívání NAC patří vysoký věk, horší ECOG PS a velká zátěž pacienta komorbiditami, ale také rozdíly ve zdravotnických systémech, doporučeních a v tom, kdy se pacient odesílá na onkologii. European Association of Urology například doporučuje, aby mezi diagnózou BC a cystektomií byl maximálně tříměsíční interval. Většina z 19 studií (n = 17 232) zahrnutých do metaanalýzy a systematického přehledu z roku 2019 ale uváděla zpoždění – mezi důvody patřily stav pacienta (nejsou zdravotně způsobilí pro operaci, tedy nutnost optimalizovat komorbiditu), potřeba druhého názoru, socioekonomické faktory (přístup k nemocnicím s nízkou úrovní vybavení, nutnost odeslání do jiných nemocnic) a častěji nižší vzdělání.³³ „A musíme být upřímní, cystektomie není procházka růžovým sadem. Je to velmi agresivní operace,“ připomněl přednášející s upřesněním, že úmrtnost po radikální cystektomii může být stále až 3,2 %

do 30 dnů a až 8 % do 90 dnů, míra rehospitalizací do 30 dnů dosahuje 25 % a míra komplikací 30–40 %. Minimálně invazivní operace (laparoskopické nebo robotické) snížily potřebu transfuzí a zkrátily hospitalizace, ale v míře komplikací do 90 dnů nebo času do rekurence rozdíl nepřinesly. Roli hraje rovněž počet operací provedených v daném zařízení. Na optimalizaci míry komplikací je podle EAU potřeba alespoň 20 operací ročně v každé nemocnici. „A pokud provádíme tyto operace ve velkých centrech, víme také, že pacientům budeme schopni poskytnout komplexnější péči,“ uvedl dr. Dias s poukázáním, že u kolorektálního karcinomu je již prokázán příznivý vliv multimodálního prehabilitačního programu – zahrnujícího výživu, fyzickou aktivitu, psychickou podporu a zanechání kouření – na snížení výskytu komplikací. Určité výsledky k tomuto přístupu jsou i u BC a v Nizozemí na toto téma probíhá studie ENHANCE.³⁴

Zkoumá se souvislost mezi socioekonomickými nevýhodami, rasou, pokročilostí BC, diagnózou a horšími vyhlídkami na přežití.

Co s tím?

Co se týče zpoždění diagnózy, je podle dr. Diase potřeba vycházet z úspěšných národních osvětových kampaní v oblasti veřejného zdraví, zlepšit své odborné znalosti v oblasti primární péče a diagnostika musí být rychlá. „Tito pacienti nemohou čekat půl roku, než půjdou do nemocnice. Musí být přednostně odesláni a cystoskopie by měla být provedena co nejrychleji.“ Vyzdvihl význam role multidisciplinárního tumor boardu od samého začátku. „Některé studie ukazují, že předhodnocení radiologie a patologie může změnit léčebný plán až u 44 % těchto pacientů.“ Pacienti s vyššími indexy komorbiditu měli být léčeni v centrech s vysokými počty výkonů. Rychlé musejí být i léčebné postupy. Důležité jsou také dostupné informace pro pacienty ve srozumitelném jazyce (nejspíše jako konzultace s onkologickými sestrami, pomoc patientských organizací). „Někdy se pacient ztratí v množství informací a má strach, co se bude dít,“ vysvětlil přednášející. Na mysl je potřeba mít i již zmíněné socioekonomické faktory. Stejně je týmová spolupráce ve všech aspektech, které se pacienta s UC dotýkají – tedy společné úsilí urologů, onkologů, sester, fyzioterapeutů, psychologů, případně i sociálních pracovníků.

Klíčové body

- BC a UTUC jsou klinicky i biologicky odlišné jednotky (rizikové faktory, věk, spektrum mutací), což se promítá do odlišného stagingu, prognózy i léčebných algoritmů.
- Staging je primárně pomocí zobrazovacích metod: u MIBC preferujeme multiparametrickou MR s VI-RADS (dobrá přesnost pro detekci svalové invaze), u UTUC CT urografii; přesto se stadium, tj. hloubka invaze, často podcení, zvláště u nádorů močovodu.
- Variabilita patologie může vést k nesprávné stratifikaci; přínosná by byla centralizovaná revize. Diskutuje se perkutánní biopsie (bezpečnost doložena, indikace a role se vymezují).
- U MIBC je zásadní maximálně kvalitní TURB; chybí robustní biomarker pro predikci profitu z neoadjuvantní léčby, proto se praxe opírá o optimální lokální kontrolu a cisplatinovou neoadjuvantní chemoterapii u způsobilých pacientů.
- UTUC vyžaduje s přihlédnutím k riziku volbu mezi radikálním a konzervativním/endoskopickým postupem; rozhodování je limitováno renální rezervou a u starších komorbidních nemocných může být riziko dialýzy prognosticky dominantní.
- U UTUC se u vysoce rizikového onemocnění (např. od stadia cT3) diskutuje role neoadjuvantní systémové léčby, zejména s ohledem na riziko mikrometastatického postižení a možnost downstagingu; nejde zatím o jednoznačný standard.
- Z přístupů šetřících močový měchýř má nejsilnější důkazy trimodální terapie (TMT: maximální TURB + CHT + CRT) u pečlivě vybraných pacientů (typicky unifokální cT2, bez hydronefrózy a karcinomu *in situ*, kompletní TURB) se zachrannou cystektomií při nedostatečné odpovědi.
- Data porovnávající radikální cystektomii a TMT jsou heterogenní; při přísné selekci může být TMT onkologicky srovnatelná s chirurgickým řešením za cenu intenzivního celoživotního sledování a rizika chronické radiační toxicity.
- Neoadjuvantní léčba u MIBC se posouvá: výsledky studie NIAGARA podporují přidání durvalumabu k cisplatinové chemoterapii u způsobilých pacientů a tento přístup směřuje k novému standardu perioperační léčby; samotná neoadjuvantní imunoterapie zůstává zatím vyhrazena klinickým studiím.

- Probíhající studie kombinací ADC a imunoterapie (EV-303/304, VOLGA, ENERGIZE) mohou v budoucnu měnit léčebné standardy; otevřené zůstávají otázky optimální adjuvantní léčby a rizika nadlěčení u pacientů s velmi dobrou odpovědí.
- CtDNA se profiluje jako nástroj pro detekci minimálního reziduálního onemocnění, časného relapsu a biomarkerově řízenou adjuvantní léčbu (např. IMvigor011); limitací zůstávají preanalytické faktory a nízké uvolňování ctDNA u části pacientů.
- Slabým místem péče zůstává cesta pacienta: nízké využití neoadjuvantní léčby a odklady cystektomie; klíčové jsou časná multidisciplinární diskuse, centralizace výkonů a prehabilitace.

Literatura

- [1] Neuzillet Y. Staging, diagnosis, and endoscopic management and therapy of MIBC and UTUC. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [2] Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genetic differences between bladder and upper urinary tract carcinoma: implications for therapy. *Eur Urol Oncol* 2021; 4: 170–179.
- [3] Audenet F, Isharwal S, Cha EK, et al. Clonal relatedness and mutational differences between upper tract and bladder urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 967–976.
- [4] Shiga M, Nagumo Y, Kojo K, et al. The correlation between discrepancies in clinical and pathological T stages and overall survival in upper urinary tract urothelial carcinoma: analysis of the hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol* 2025; 32: 394–400.
- [5] Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020; 3: 306–315.
- [6] Janisch F, Abufaraj M, Fajkovic H, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic urography in upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2020; 38: 1165–1175.
- [7] del Giudice F, Rosiello G, Palumbo C, et al. Contemporary trends and predictors of pT0 in radical cystectomy specimens among non-muscle and muscle-invasive bladder cancer patients: a propensity score-matched analysis from a single tertiary centre in the United Kingdom. *Cancers* 2025; 17: 3110.
- [8] Tucker A, Patel N, Allen BC, et al. Safety and diagnostic yield of percutaneous urinary bladder tumor biopsy. *Abdom Radiol* 2025.
- [9] Prost D, Colin P, Rouprêt M, et al. Oncological safety and diagnostic yield of percutaneous needle-core biopsies in upper tract urothelial carcinoma: the UPERCUT study. *Eur Urol Oncol* 2025.
- [10] van der Heijden AG, Witjes JA, Gakis G, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2025 guidelines. *Eur Urol* 2025; 87: 582–600.
- [11] Masson-Lecomte A, Colin P, Rouprêt M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: summary of the 2025 update. *Eur Urol* 2025; 87: 697–716.
- [12] Lavery HJ, Shariat SF, Chang SS, et al. Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. *J Urol* 2014; 191: 898–906.
- [13] Staník M. Bladder-sparing treatment – myth, or reality? Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [14] Mannion M, O'Neill L, Fitzpatrick JM, et al. Treatment preferences of patients with muscle-invasive bladder cancer: a discrete choice experiment. *BJU Compass* 2024; 5: 1173–1182.
- [15] Smith AB, Gore JL, Chisolm S, et al. Muscle-invasive bladder cancer treatment selection in an emerging treatment era: a patient preference study. *Urology* 2025.
- [16] Hamad J, McKiernan JM, Shah JB, et al. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review. *Int Braz J Urol* 2020; 46: 169–184.
- [17] Huddart RA, Hall E, Hussain SA, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int* 2017; 120: 639–650.
- [18] Williams SB, Huo J, Chamie K, et al. Comparing survival outcomes and costs associated with radical cystectomy and trimodal therapy for older adults with muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Surg* 2018; 153: 881–889.
- [19] Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MAS, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol* 2023; 24: 669–681.
- [20] Davies-Teye BB, Mahal BA, Aizer AA, et al. Treatment patterns and radical cystectomy outcomes in patients diagnosed with urothelial nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer in the United States. *Cancer Med* 2025; 14: e70644.
- [21] Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah NN, et al. Circulating tumor DNA in patients with muscle-invasive bladder cancer who received perioperative durvalumab in NIAGARA. *J Clin Oncol* 2025; 43 (Suppl).
- [22] Kaufmann A, Eapen RS, Rodel C, et al. Follow-up strategies after trimodal treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *World J Urol* 2024; 42: 527.
- [23] Busch J. Neoadjuvant chemo vs IO vs ADCs + case. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [24] Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah NN, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *N Engl J Med* 2024; 391: 1773–1786.
- [25] ClinicalTrials.gov. KEYNOTE-905/EV-303 (NCT03924895); EV-304 (NCT04700124); KEYNOTE-866 (NCT03924856); VOLGA (NCT04960709); ENERGIZE (NCT03661320). Cit. 14. 12. 2025.
- [26] Maiorano BA. Role of ctDNA, practical example. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [27] Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 409–424.
- [28] Bratman SV, Yang SYC, lafolla MAJ, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab. *Nat Cancer* 2020; 1: 873–881.
- [29] 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: 525–537.
- [30] Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah NN, et al. CtDNA-guided adjuvant atezolizumab in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2025.
- [31] Dias J. Patient journey with urothelial carcinoma: “Ideal world versus reality”. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [32] Liu W, Wang Y, Zhang X, et al. The utilization status of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol* 2021; 73: 144–153.
- [33] Russell B, Parekh DJ, Bochner BH, et al. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2020; 3: 239–249.
- [34] Akdemir E, van der Heijden MS, Boormans JL, et al. Effectiveness of a multimodal prehabilitation program in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: protocol of the ENHANCE multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2023; 13: e071304.



Moderní léčba přináší naději na lepší výsledky u pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem – v klinických studiích i v reálné praxi

Jaký význam dnes mají kritéria způsobilosti pro podávání chemoterapie založené na platině? Jaké poznatky jsou k dispozici o udržovací léčbě metastazujícího uroteliálního karcinomu v 1. linii? Proč je důležité sekvenovat léčbu metastazujícího uroteliálního karcinomu a co to obnáší? Souzní data z klinických studií s daty z reálné praxe? Čím se zabývá aktuální výzkum? Těmito tématy se zabývala IV. sekce odborného programu kolokvia Bladder Cancer Master Class.

Kritéria způsobilosti pacientů s uroteliálními nádory pro systémovou léčbu

Incidence uroteliálního karcinomu (urothelial carcinoma, UC) v Evropské unii, včetně České republiky, stoupá. Úmrtnost nicméně zůstává poměrně stabilní. Typický průměrný věk pro tuto diagnózu je v České republice kolem 70 let. Podobná data platí i pro 18 zemí, které představovaly domovinu zahraničních hostů kolokvia. Těmito informacemi zahájil svou přednášku **prof. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.**, z Kliniky komplexní onkologické péče MOU v Brně.

Kritéria Guptové versus Galského

Pacienti s UC, a zejména s metastazujícím uroteliálním karcinomem (metastatic urothelial carcinoma, mUC), jsou křehcí. Přednášející nicméně přiznal, že ve své praxi nemá časový

prostor na používání dotazníků křehkosti. Za užitečný nástroj, který mu pomáhá při rozhodování o léčbě, označil kritéria způsobilosti pro užívání chemoterapie (CHT) založené na platině. Ta zohledňují i velmi silná doporučení European Society for Medical Oncology (ESMO) z let 2022 a 2024 pro léčbu UC, s nimiž se ztotožňují česká doporučení v Modré knize.^{2,3} Důležité jsou také celkový zdravotní stav pacienta, komorbidity, compliance, motivace k léčbě aj.

Kritéria způsobilosti pro CHT založenou na platině jsou dvojí – podle Guptové a podle Galského.^{4,5} Přednášející sám podle vlastních slov ve své klinické praxi používá kritéria podle Galského. Připojil svůj názor, že není pochyb o významu ukazatelů, jako je výkonnostní stav (performance status, PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), funkční třída New York Heart Association (NYHA) a neuropatie, které zahrnují oboje kritéria, za témata k diskusi ovšem považuje ztrátu sluchu a renální insuficienci – Guptové kritéria obsahují clearance kreatininu (creatinine clearance, CrCl) < 30 ml/min a nezmiňují ztrátu sluchu, Galského kritéria uvádějí CrCl < 60 ml/min i ztrátu sluchu.

Přednášející v tomto kontextu připomněl souvislost závažnosti renální insuficience s mortalitou a morbiditou. Hodnoty CrCl v rozmezí 40–60 ml/min označil za šedou zónu a velkou výzvu. Dotkl se též nefrotoxicity vyvolané cisplatinou a upozornil, že nemusí být ireverzibilní – lze ji předcházet hydratací a korekcí hypomagnezémie substitucí hořčíkem. Některé strategie, jak zmírnit nefrotoxicitu, vyplynuly z komplexní práce Jiangové et al.⁶

Ztráta sluchu z důvodu ototoxicity hrozí hlavně u cisplatin.⁷ Přednášející ale zdůraznil potřebu vnímat, co je pro pacienta skutečně důležité. „Když máte pacienta v adjuvantním nebo metastatickém stadiu, myslím, že je potřeba o této potenciální toxicitě diskutovat s pacientem s ohledem na efekty léčby a přežití, jiná je role této toxicity v adjuvantní indikaci ve srovnání s paliativní,“ uvedl přednášející ke kritériu ztráty sluchu.

V současné éře imunoterapie (IT) a konjugátů protilátka–léčivo (antibody–drug conjugates, ADC) se rovněž porovnávají účinky cisplatin versus karboplatiny, neboť jejich působení na imunitní systém se liší. Přehodnocuje se postavení karboplatiny – řada studií ukázala, že cisplatinu u mUC nepřináší signifikantní benefit z hlediska odpovědi na léčbu a přežití v porovnání s karboplatinou.^{8,9} Přednášející ovšem podle svých zkušeností považuje za účinnější cisplatinu a to obzvláště v éře moderní imunoterapie.



Prof. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Kritéria EVITA

Výše zmíněná doporučení ESMO mimo jiné zmiňují pro léčbu dosud neléčených pacientů s pokročilým nebo metastazujícím UC (stadium IV) kombinaci pembrolizumabu s enfortumab vedotinem – po progresi při léčbě touto kombinací nebo u osob, pro které není kombinace vhodná či u nichž je kontraindikována, by se měla podávat CHT založená na platině. V České republice v době konání kolokvia tato možnost nebyla schválena. Nabízí dlouhé trvání odpovědi a u některých pacientů je schopna navodit dlouhodobou remisi, má ale „určitou specifickou toxicitu pro pacienta“, jak řekl přednášející, a „finanční toxicitu“ například podle dat ze Spojených států amerických či z Německa.

Pro určení způsobilosti k užívání této kombinace existují kritéria EVITA (EV-ineligible criteria), byť dosud nebyla validována. Zahrnují následující body:

- hodnota glykovaného hemoglobinu $\geq 8\%$,
- senzorická nebo motorická neuropatie stupně ≥ 2 ,
- jakákoli korneální nebo retinální abnormalita,
- CrCl nebo míra glomerulární filtrace ≤ 45 ml/min,
- ECOG PS ≥ 2 .

Přednášející uvedl, že není jejich zastáncem, protože významná část pacientů by podle nich nebyla k užívání pembrolizumabu s enfortumab vedotinem vhodná – při očekávaném profilu toxicity, kam patří i neuropatie nebo kožní choroby, jsou za nevhodné považovány například osoby s komorbiditami, agresivními nádory, nekontrolovaným či nejištěným diabetem, nadužíváním alkoholu aj.¹⁰ „Kritéria představují

nástroj, nikoli dogma,“ upozornil přednášející, jak se na kritéria EVITA pohlíží v České republice.

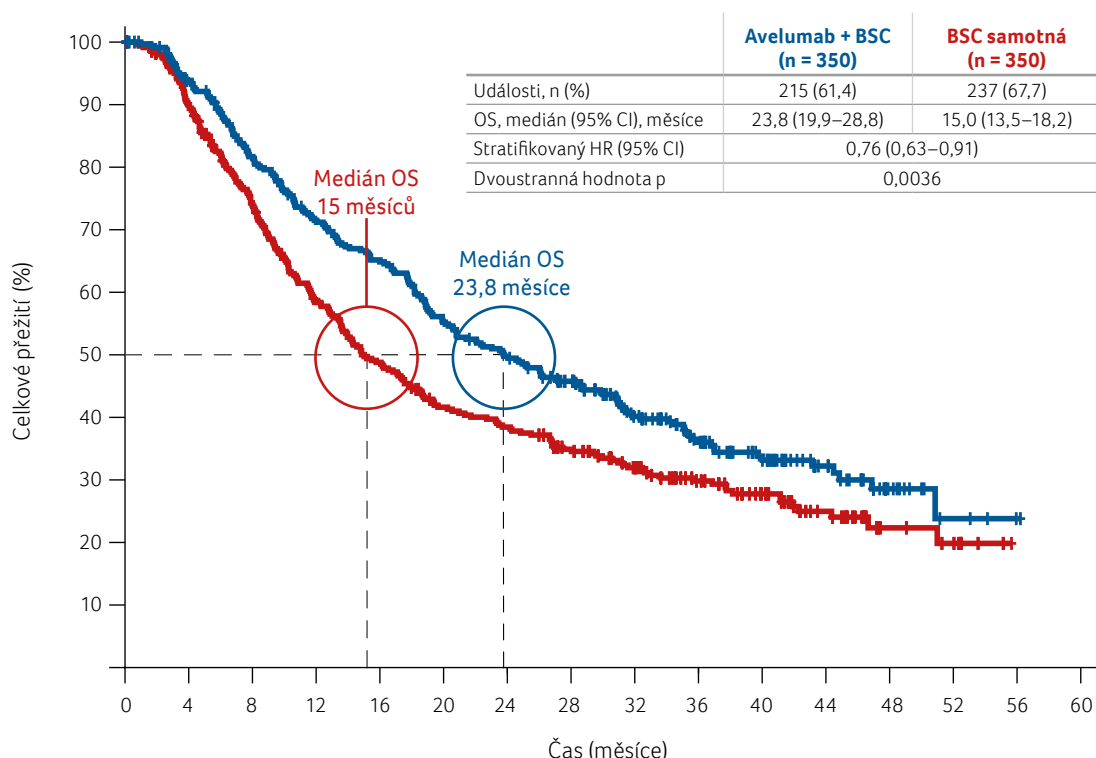
Závěrem svého vystoupení zdůraznil, že základem je individualizace léčby a její přizpůsobení konkrétním pacientům podle podtypu jejich malignity, metastáz, rozsahu onemocnění, komorbidit i specifík různých možností terapie.

Role udržovací léčby u metastazujícího uroteliálního karcinomu

Skutečnost, že „jedna velikost nepadne každému“, tedy že léčbu je potřeba individualizovat, a že v 1. linii léčby mUC jsou k dispozici různé možnosti, vyzdvihl také **prof. Álvaro Pinto, MD, PhD**, z Hospital Universitario La Paz ve španělském Madridu.¹¹

V rámci udržovací léčby v současnosti existuje standard, který zlepšuje celkové přežití (overall survival, OS), a ten vyplynul ze studie JAVELIN Bladder 100 – pacienti, u kterých bylo dosaženo kontroly onemocnění chemoterapií na bázi platiny v 1. linii a byli randomizováni do skupiny s avelumabem plus nejlepší podpůrnou péčí (best supportive care, BSC), dosáhli významného zlepšení OS oproti skupině s BSC samotnou (podle dat z roku 2023 činilo OS 23,8 měsíců vs. 15 měsíců) (**graf 1**).^{12,13} Jednalo se o první studii, která u tohoto onemocnění zlepšila OS, včetně léčby platinovými deriváty v 1. linii. „Strategie udržovací léčby se ukázala jako nejúspěšnější,“ uvedl přednášející.

Z analýzy studie JAVELIN Bladder navíc vyplývá, že podávání avelumabu pacientům nemá na organismus žádný negativní dopad. „Takže přidání látky, která zlepšuje přežití,



Počet pacientů v riziku:

Avelumab + BSC	350	318	274	237	216	183	164	140	99	74	53	31	13	4	1	0
BSC samotná	350	304	243	190	158	131	121	103	82	62	46	27	10	7	0	

GRAF 1 Kaplanův–Meierův odhad celkového přežití v celé populaci ve studii JAVELIN Bladder 100

BSC – nejlepší podpůrná péče, best supportive care; CI – interval spolehlivosti, confidence interval; HR – poměr rizik, hazard ratio; n – počet pacientů, number of patients; OS – celkové přežití, overall survival; p – hodnota statistické významnosti

Zdroj: upraveno podle citace 13



Prof. Álvaro Pinto, MD, PhD

nemá vliv na kvalitu života a bezpečnostní profil,“ vyzdvihl prof. Pinto. „*Ne přidáváme žádnou významnou toxicitu a míra imunitních nežádoucích účinků je opravdu nízká, přičemž obvykle se jedná o nežádoucí účinky nízkého stupně.*“

Z analýzy podskupin vyplynul přínos udržovací léčby avelumabem bez ohledu na věk, index tělesné hmotnosti (BMI), ale i bez ohledu na volbu předchozí CHT (cisplatina/karboblatina) a odpověď na CHT. „*Pokud se jedná o stabilní onemocnění, částečnou odezvu nebo úplnou odezvu nacházíme ve všech těchto podskupinách.*“

Jak správně zvolit léčbu 1. linie?

„*Je dobré, že máme v 1. linii léčby různé možnosti, ale musíme si vybrat, neboť je to možná poslední linie, kterou pacient podstoupí,*“ upozornil prof. Pinto. Připomněl, že sekvenční léčba u karcinomu močového měchýře (bladder cancer, BC) není tak úspěšná jako u karcinomu prostaty, protože pacienti se zhoršují s každou progresí, kterou zažívají.

V různých klinických studiích i studiích z reálné praxe přibližně 80 % pacientů dosáhne odpovědi, případně alespoň stabilizace onemocnění po CHT na bázi platiny – to značí jejich způsobilost k podání udržovací léčby avelumabem v 1. linii. Jelikož studie z reálné praxe mohou být zkreslené, například u BC naznačují nižší míru podávání systémové terapie v 1. linii, přednášející doporučil pohled do studií klinických, v nichž kontrolní skupinu tvořila CHT na bázi platiny.

Například přidání nivolumabu k CHT na bázi cisplatina–gemcitabinu progresi onemocnění příliš nezmírnilo.¹⁴ Asi u 10 % pacientů dojde k progresi i přes CHT v 1. linii. To ukázala i studie EV-302/KEYNOTE-A39 s kombinací pembrolizumab + enfortumab vedotin.¹⁵ „*Míra progresi onemocnění je většinou stejná, kolem 10 %, ať už podáváte pembrolizumab + enfortumab vedotin, nebo chemoterapii,*“ upozornil

prof. Pinto. Znamená to ale, že u 85–90 % pacientů dojde alespoň ke stabilizaci onemocnění, a proto budou kandidáty na udržovací léčbu avelumabem.

Podle dat publikovaných v rámci kongresu ESMO v roce 2024 pacienti s udržovací terapií avelumabem mohou dosáhnout dlouhodobé odpovědi. V prezentované studii zhruba 1 ze 3 pacientů užíval avelumab alespoň jeden rok a přibližně 1 z 5 pacientů minimálně dva roky.

Toxicita 1. linie léčby – překážka pro avelumab

Pozor je ovšem potřeba dát na nadměrnou toxicitu některých možností léčby, kvůli nimž pak nebude udržovací terapie avelumabem možná. Ve studii EV-302/KEYNOTE-A39 35 % pacientů trvale přerušilo léčbu touto kombinací pro nežádoucí účinky související s léčbou, a tudíž nebudou moci užívat následnou protinádorovou léčbu. Nejvíce znepokojující jsou podle přednášejícího kožní reakce a neuropatie – 15 % pacientů léčených kombinací pembrolizumab + enfortumab vedotin vykazuje kožní toxicitu stupně 3 nebo 4, která je navíc obtížně zvládnutelná, nepředvídatelná a často nevratná. U 42 % pacientů, kteří se potýkají s kožní reakcí vysokého stupně, nedojde k úplnému vymizení. Reziduální neuropatie přetrvává u 89 % pacientů, u kterých se vyskytla.

Prof. Pinto ujasnil, že je při volbě 1. linie léčby třeba u pacienta najít rovnováhu mezi komorbiditami, individualizací léčby a tím, co lze očekávat od její účinnosti i toxicity. Zdůraznil nutnost naslouchat pacientům, zejména v případech většinou nevyléčitelných pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem.

„*Nasloucháme našim pacientům, nebo jen volíme 1. linii léčby a říkáme „je to pro vás nejlepší, je to v pořádku?“*“ otázal se řečnický a navázal daty z klinické studie porovnávající preference onkologů versus pacientů na začátku 1. linie léčby mUC. Onkologové nejvíce oceňovali OS, ale pacienti léčebný plán a menší výskyt nežádoucích účinků.¹⁶ „*Pokud chcete, aby si pacient vybral jednu možnost, víte, jak ho k tomu nasměrovat. Ale pacient musí být alespoň informován o různých možnostech léčby, o tom, co může očekávat z hlediska bezpečnosti a účinnosti, a pak se s ním musíme pokud možno dohodnout.*“

Shrnul, že v 1. linii existují tři různé možnosti, přičemž v současné době neexistují údaje, která z nich je lepší, protože nebyly přímo porovnány. Léčba by tedy měla být individualizována na základě klinických faktorů, očekávané toxicity, komorbidit, preferencí pacienta a dostupnosti. „*A na závěr bych rád citoval větu, která se mi velmi líbí: „Na každý složitý problém existuje jasná, jednoduchá a špatná odpověď.“* Neexistuje jediná možnost pro všechny naše pacienty,“ uzavřel své vystoupení prof. Pinto.

Udržovací léčba v reálné praxi – čtyři studie včetně českých dat

Důkazy z reálné praxe navázal doc. MUDr. Jindřich Kopecný, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové.¹⁷ Stejně jako jeho předchůdci připomněl, že UC zůstává onemocněním se špatnou prognózou. Pětileté přežití je horší než u renálního karcinomu nebo karcinomu prostaty.¹⁸ Moderní terapie inhibitory kontrolních bodů imunity (immune checkpoint inhibitors, ICI) a ADC ovšem přežití pacientů s UC přece jenom zlepšily. „*Posledních deset let přineslo naději pro naše pacienty, ale stále nejsme tam, kde bychom chtěli být, a možná nikdy nebudeme. Ale každý krok, každé zlepšení je dobré,*“ podotkl. Koncept udržovací terapie, tedy snaha o dlouhodobé udržení odpovědi méně toxickou léčbou známá z jiných onkologických diagnóz, je

u UC nový. Stal se novým standardem, je ale otázka, jak se uplatňuje v praxi.

Při získávání důkazů jsou důležitá data z klinických studií i z reálné praxe, protože poskytují odlišné informace. V současné době jsou již k dispozici reálná data hovořící o prospěšnosti udržovací léčby avelumabem v 1. linii u BC. Po celém světě ji zatím užívalo a je řádně registrováno přes 5 000 pacientů s lokálně pokročilým UC nebo mUC, z toho v Evropě přes 2 000 (včetně 107 v České republice).

Přednášející se zaměřil na čtyři studie – AVENANCE (Francie), READY (Itálie), PATRIOT-II (USA) a data z českého registru (CZECHREG) – a speciálně zmínil data ze svého pracoviště (FN HK).^{17,19–22} Kritéria zařazení a design se u nich podobají – účastníci museli dříve užívat CHT s určitou odpovědí, nebo alespoň stabilizací. Zdůraznil tři aspekty:

1. Podíl cisplatiny vs. karboplatiny v CHT režimech: ve studii AVENANCE, největší z uvedených čtveřice, užívalo cisplatinu jen 28 %, ve studii READY 44,4 %, ve studii PATRIOT-II 62,5 % a ve studii CZECHREG 51 % (přímo ve FN HK 71 %);
2. Lokalizace UC: v klinických studiích je podle přednášejícího obvykle z 20–30 % zastoupen karcinom horních močových cest (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) a 70–80 % připadá na BC, čemuž odpovídaly studie AVENANCE i READY, v datech z registru CZECHREG tyto údaje nejsou, přičemž ve FN HK byl podíl pacientů s UTUC vysoký (41 % vs. 59 %);
3. Přítomnost viscerálních metastáz: ve studii JAVELIN Bladder se vyskytovaly u 50 % pacientů, v souladu s tím byl soubor pacientů FN HK (53 %), v AVENANCE i READY to ale bylo mnohem více (85 %, resp. 69,2 %).

„Je třeba mít to na paměti, když popisujete nebo chcete interpretovat data z reálné praxe, a nesrovnávat je mezi sebou,“ poznamenal přednášející.

I přes tyto rozdíly v klinických charakteristikách je ale medián po určité době od zahájení léčby avelumabem docela podobný, kolem dvou let, stejně jako v JAVELIN. Přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) je krátké a nejdelší medián PFS byl v České republice (11 měsíců v CZECHREG a 14 měsíců ve FN HK), jak se zamyslel přednášející *„možná proto, že jsme měli méně pacientů s viscerálními metastázami“*.

Roční OS v reálných údajích dosáhlo 67 % (AVENANCE) až 87 % (FN HK; v CZECHREG 79,3 %), dvouleté OS bylo shodně výrazně nižší – pouze polovina pacientů, kteří přežili první rok, přežije i druhý. Celkové přežití po jednom roce a medián OS jsou v souladu se studií JAVELIN Bladder.

Podle přednášejícího by bylo vysoce žádoucí, kdyby nějaký nástroj pomohl najít pacienty, kteří z avelumabu za dva roky nebudou mít prospěch. *„Protože tyto pacienti by možná byli kandidáty na jinou agresivnější léčbu. Nicméně byl bych rád, kdybychom takové údaje měli,“* doplnil.

Toxicita v reálném prostředí je podle něj podhodnocena.

Co po avelumabu aneb Je prostor ještě dál?

Data z reálné praxe mohou přinést informace o následné terapii, které *„obvykle nezískáme z klinických studií, protože nejsou dostatečně statisticky silné nebo již neshromažďují data z následné terapie“*, dodal přednášející. Takto jeho slovy „existují signály“, že po avelumabu je stále ještě prostor pro další linii léčby – ADC a enfortumab vedotin. Z post hoc analýzy studie AVENANCE vyplývá, že účinnost ADC není ovlivněna předchozí linií léčby. Medián OS činil 40,8 měsíce.²³

Přednášející uvedl, že se jedná o retrospektivní studii a mnoho výsledků je zkreslených, i data z reálné praxe však podle něj ukazují, že další léčba po avelumabu je stále docela účinná, s trváním odpovědi obvykle kolem jednoho roku. Vyslovil souhlas s prof. Pintem, že *„ani prodloužení přežití o jeden rok není špatné a všechno má svou cenu“*.

Tristní přežití v České republice

Nakonec se doc. Kopecký věnoval problémům, s nimiž se léčba pacientů s UC potýká v České republice. Mortalita je vysoká (v roce 2022 činila incidence BC 2 352 osob, zemřelo na něj 935 pacientů), pětileté přežití se zvýšilo z 62 na 70 % a podle dat z Národního onkologického registru má Královéhradecký kraj nejhorší míru pětiletého přežití v ČR.²⁴ Vysvětlení je podle přednášejícího několik. Vyzdvihl z nich fakt, že v tuzemsku vážně odesílání pacientů z jiných měst k léčbě do velkých center, kde mohou dostat plnou škálu možností inovativní terapie.

V Královéhradeckém kraji jsou kromě hradeckého komplexního centra čtyři onkologická pracoviště (Jičín, Trutnov, Náchod, Rychnov nad Kněžnou), která mohou poskytovat systémovou léčbu, ale nikoli inovativní. *„Nejproblematictější je dostupnost péče, zejména pro starší pacienty s komorbiditami, kteří nejsou schopni či neměli by po aplikaci onkologické léčby řídit, protože jim během chemoterapie podáváme léky, které mohou narušit jejich koncentraci,“* upozornil doc. Kopecký. Dostat se k nám veřejnou dopravou pak znamená mnoho hodin strávených pouze přesunem a čekáním na léčbu. *„Taková je realita, a to nás trápí,“* dodal doc. Kopecký.

Situaci se snaží zlepšit odborníci z celého regionu – urologové, onkologové, kteří si rozdělili zodpovědnost pro předcházení zpoždění (provedení CT, chemoterapie, ...). *„Máme super inovativní léčbu, ale pokud se nedostane k pacientovi,*



Doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

nemá smysl takovou terapii mít," konstatoval přednášející. „Stále máme co zlepšovat a doufáme, že se zlepšíme.“

Závěrem podotkl, že „nejlepší léčbou metastazujícího onemocnění je samozřejmě prevence metastáz“, a vyjádřil naději, že „s novými terapiemi, pokud se pacient dostane do našeho centra, ji může dostat, a nevyvine se u něj metastatické onemocnění“.

Nové údaje z reálného světa v Chorvatsku

O poznatky z chorvatské praxe se podělil **doc. dr. Jure Murgić** z Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice v Záhřebu.²⁵

Do studie bylo zahrnuto 12 chorvatských center, z toho dvě v Záhřebu. V souladu s předchozími fečníky potvrdil, že onkologická péče je poskytována také v menších nemocnicích a vysvětlil, že za účelem analýzy reálných dat vznikla akademická skupina Uro-Oncology Cooperative Group. Jedním z jejích projektů je slovy přednášejícího „určit výsledky léčby avelumabem v reálné praxi, zejména nyní, kdy je k dispozici velmi účinná terapie 2. linie, a představit klíčové klinické faktory pacientů“. V rámci kolokvia představil data ze 4. analýzy studie léčby avelumabem, shromážděná od července 2022 do března 2025.

Pacientů s UC ve zmíněných 12 centrech přibývá – 4. března 2025 se jednalo o 128 osob. Většina měla dobrý ECOG PS (0 u 64 %, 1 u 35 %), 72 % trpělo BC. Kuřáci představovali 63 %. S lokalizovaným UC se dříve léčilo 51 %. Téměř tři čtvrtiny (73 %) tvořili muži, medián věku činil 69 let, 39 % subjektů podstoupilo radikální operaci, pouze 9 % pacientů užívalo neoadjuvantní chemoterapii, metastázy v době diagnózy mělo 51 % (jen viscerální 37 %, jen v lymfatických uzlinách 27 %, jen v kostech 8 %, s těžkou metastatickou zátěží [≥ 3 lokality] bylo 17 %). Hodnotu CrCl ≥ 60 ml/min mělo 64 %. Jako režim CHT v 1. linii byl nejčastěji volen gemcitabin–cisplatina v 62 % (dále gemcitabin–karboplatina 26 %, ddMVAC 12 %).

Plánem bylo absolvovat čtyři cykly indukční CHT a u pacientů s odpovědí poté přejít na udržovací léčbu avelumabem – tyto čtyři cykly CHT podstoupila většina (72 %) pacientů. Z celkového počtu pacientů, kteří měli kontrolu onemocnění, bylo u 5 % dosaženo úplné odpovědi, 58 % částečné odpovědi a stabilizace onemocnění dosáhlo 36 % pacientů. Medián doby od ukončení CHT do podání avelumabu činil 6 týdnů (rozmezí 2–14). U 41 % (52 ze 128) osob bylo k dispozici komplexní genomové profilování primárního nádoru, analýza mutačního statusu genů a klinických odpovědí na avelumab probíhá a slovy přednášejícího bude představena na dalších konferencích.

Medián doby sledování činil 19 měsíců (15–40), medián doby trvání léčby avelumabem 7 měsíců (0–30), v době konání kolokvia léčbu užívalo 42 %, k přerušení terapie došlo u 57 % (73 osob – 65 z důvodu progresu, 8 pro nežádoucí účinky). Pouze u 5 % nebylo možné provést radiologické vyšetření.

Celková míra odezvy na avelumab (úplná odpověď + částečná odpověď) dosáhla 14 %. Klinický přínos nebo kontrola onemocnění byly zjištěny u 53 % pacientů.

„Pozorovali jsme poměrně velký počet pacientů s výjimečnou odpovědí na avelumab s délkou léčby více než dva roky," uvedl přednášející. Medián PFS od podání avelumabu činil 14 měsíců, 12měsíčního PFS dosáhlo 51 %, vyskytlo se 68 případů progresu. Medián OS od podání avelumabu byl 26 měsíců, 12měsíčního OS docílilo 70 %, 45 pacientů zemřelo. Medián PFS od zahájení CHT činil 22 měsíců, 12měsíčního PFS dosáhlo 60 % a medián OS činil 49 měsíců (12měsíční

OS 80 %, 24měsíční OS 56 %, 36měsíční OS 52 %). „Myslím, že to ukazuje určitý druh předběžného výběru pacientů, kteří jsou schopni dostat se do našich center, aby podstoupili léčbu. Věříme totiž, že alespoň 30 % pacientů s metastázami by mělo být léčeno chemoterapií a většina z nich by přešla na udržovací léčbu avelumabem," uvedl přednášející.

Imunitní nežádoucí účinky související s podáváním avelumabu se vyskytly u 23 %, většinou stupně 2 (nežádoucí účinky související s léčbou stupně 3 tvořily 6 %, stupně 4 pak 2 %), nejčastější se objevily hypotyreóza, trombocytopenie, kolitida, nejhorší byl syndrom podobný myastenii stupně 4 u jednoho pacienta a jaterní toxicita stupně 3 u 2 pacientů. Osm procent pacientů léčbu trvale přerušilo kvůli nežádoucím účinkům.

Po progresi při léčbě avelumabem 41 % (27 z 65 pacientů) podstoupilo další aktivní léčbu:

15 pacientů užívalo enfortumab vedotin, tři pacienti pemi-gatinib, dva pacienti trastuzumab deruxtecan (TDx) a sedm pacientů paliativní CHT taxany. „Léčba pemigatinibem a TDx byla založena na našem speciálním programu Gratia, který byl zahájen před pěti lety a v rámci kterého můžeme podávat léky schválené European Medicines Agency (EMA) na základě komplexního profilování genomu," upřesnil přednášející.

V souboru 15 pacientů, kteří užívali v 2. linii enfortumab vedotin, nebyl dosud dosažen medián PFS ani OS, vyskytly se čtyři progresy onemocnění a tři pacienti zemřeli.

Přednášející uvedl příklad pacienta, u kterého bylo provedeno komplexní genomové profilování, které zjistilo vysokou nádorovou mutační nálož (19 mut/Mb), což může vysvětlit, proč je nyní dva roky při užívání avelumabu s úplnou odpovědí. „Tento pacient má amplifikaci ERBB2, což ho kvalifikuje pro terapii zaměřenou v další linii léčby na HER2, pravděpodobně po enfortumab vedotinu," doplnil přednášející.

Shrnuje, že OS ve studii bylo podle jeho názoru srovnatelné s jinými studiemi z reálné praxe. Vysoký podíl pacientů vhodných pro cisplatinu naznačuje určitý výběr pacientů. „Celkové přežití je tedy velmi dlouhé, medián OS nebyl dosažen, pokud pacienti užívali enfortumab vedotin. Tyto údaje však nejsou zralé," upozornil.

Nakonec vyzval k provádění komplexního genomového profilování, neboť na jeho základě se řadě pacientů otevírají i po avelumabu další možné linie léčby (většinou cílené na lidský receptor 2 epidermálního růstového faktoru [human epidermal growth factor receptor 2, HER2] či na receptor růstového faktoru fibroblastů [fibroblast growth factor receptor, FGFR]).

Sekvenční léčba u karcinomu močového měchýře

Klíčová pro maximalizaci OS při zachování kvality života u UC je sekvenční léčba, která je již u této diagnózy také možná. „V minulosti to tak nebylo, protože jsme měli jako účinnou možnost pouze chemoterapii na bázi platiny. Takže vše, co jsme měli k dispozici, jsme použili jako 1. linii," uvedl **doc. Jakub Kucharz, MD, PhD**, z Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie v Polsku.²⁶ „Údaje potvrzují účinnost sekvenční léčby v rutinní klinické praxi, ale je třeba vybrat správného pacienta pro správný přístup, resp. správný přístup pro správného pacienta. A personalizovaná léčba zohledňující prognostické faktory, profil toxicity a preference pacienta je základním pilířem optimální léčby," konstatoval. Svou přednášku zaměřil právě na sekvenování léčby.

Předeslal, že pro správnou volbu sekvenční terapie je důležitá biologie nádoru. U pacientů s metastazujícími ná-

dory, malignitami s velmi agresivním chováním a rychlým průběhem však není dobré o ní uvažovat. Pacient musí být v dobrém celkovém stavu s dobrým ECOG PS a s adekvátní funkcí orgánů. Mezi výhody sekvenční léčby obecně patří maximalizace OS, protože účinek několika účinných látek podávaných v průběhu času se kumuluje (viz např. u kolorektálního karcinomu, renálního karcinomu či karcinomu prsu). Mezi další výhody patří lepší snášenlivost, protože v rámci sekvencí se používají méně intenzivní režimy, i lepší prostor pro personalizaci léčby, protože přístup se přizpůsobuje reakci, toxicitě a klinickému scénáři, a dále nižší toxicita. Pokyny Polské společnosti klinické onkologie podle přednášejícího kladou důraz na klinickou stránku – první rozhodnutí o léčbě metastatického onemocnění by mělo být založeno na kontraindikacích, preferencích pacienta minimalizovat toxicitu nebo maximalizovat výsledek, na symptomech, přítomnosti jatrných metastáz, potřebě rychlé léčebné odpovědi aj.²⁷

Možnosti v 1. linii léčby

V 1. linii mUC se uplatňuje CHT na bázi platiny. U pacientů nevhodných pro cisplatinu se volí karboplatina. „Známe data, víme, že cisplatinu se zdá být o něco účinnější a obecně se upřednostňuje, a opravdu se mi líbí režimy rozdělených dávek, protože nám umožňují použít cisplatinu,“ uvedl doc. Kucharz. V udržovací léčbě se zahajuje imunoterapie po dosažení kontroly onemocnění chemoterapií a současný standard tvoří podle studie JAVELIN Bladder 100 avelumab u pacientů vhodných i nevhodných pro cisplatinu. „Podle mého názoru je nesmírně důležité, jak zmínil docent Kopecký, že pracujeme s daty, která nám poskytují jistotu výsledků,“ uvedl s připomenutím studii JAVELIN Bladder i AVENANCE.

Různé kombinace CHT + imunoterapie v 1. linii v různých studiích neměly jednotné výsledky v ukazatelích PFS a OS – některé vyšly pozitivně, jiné negativně. Ve studii IMvigor130 se ukázala role cisplatinu – u pacientů, kterým byla podána karboplatina, neměl atezolizumab přínos, zatímco ve skupině s cisplatinou se projevíly některé signály účinnosti.²⁸ Naopak ve studii CheckMate 901, kde v rameni s kombinací CHT založené na platině + nivolumab nebyla karboplatina, vyšly pozitivně PFS i OS.²⁹

„Kdybychom od samého začátku pozorovali synergii mezi chemoterapií a ICI, měli bychom méně pacientů s progresivním onemocněním jako první reakcí,“ doplnil.

Kombinace ADC + imunoterapie, konkrétně pembrolizumab + enfortumab vedotin, byla úspěšná ve studii EV-302/KEYNOTE-A39 – pacienti po celou dobu studie užívali enfortumab vedotin a maximálně dva roky pembrolizumab.³⁰ Mediány PFS i OS byly v rameni léčeném touto kombinací téměř dvojnásobné než v rameni se samotnou CHT. Do PFS se podle přednášejícího promítlo podávání enfortumab vedotinu až do progresu, do OS zase skutečnost, že v rameni se samotnou CHT pouze 30 % nemocných užívalo udržovací léčbu. Další možnost léčby po kombinaci pembrolizumab + enfortumab vedotin může změnit případná periferní neuropatie.

Co o kombinaci pembrolizumab + enfortumab vedotin říkají data z reálné praxe? Přednášející upozornil na studii z Mayo Clinic, které se účastnilo 120 pacientů (98 s mUC, 22 s lokálně pokročilým UC), v níž pacienti dosáhli stejné odpovědi i PFS jako ve studii EV-302/KEYNOTE-A39, ale krátkého OS (25 měsíců). „Pokud se podíváte na koncept sekvenční léčby a celkové přežití je tak nízké, znamená to, že



po progresi se něco děje,“ upozornil doc. Kucharz. „Domnívám se, že to může být špatný celkový stav nebo absence účinné látky, kterou lze použít. Zdá se tedy, že 2. linie léčby u těchto pacientů není účinná, nebo nejsou v dostatečně dobré kondici, aby mohli podstoupit další léčbu,“ dodal s poznámkou, že studie sice byla malá, ale spodní hranice intervalu spolehlivosti (confidence interval, CI) byla o 10 měsíců kratší než ve studii EV-302/KEYNOTE-A39.

Co dělat po selhání 1. linie léčby?

Pokud u pacienta, který dosud neužíval imunoterapii, selže CHT, použije se imunoterapie (podle studie z roku 2017 pembrolizumab).³¹

Selže-li CHT + imunoterapie, lze podle studie EV-301 použít enfortumab vedotin. „A víme, že je to vysoce účinný postup se 40% mírou odezvy u pacientů, kteří již podstoupili intenzivní léčbu,“ poznamenal přednášející. V reálné praxi ukázala databáze UNITE u pacientů, kteří užívali udržovací léčbu, stejné výsledky jako ve studii EV-301.

Jak postupovat u mutace FGFR

Pro pacienty s mutací FGFR platí úhrada erdafitinibu, jenž se osvědčil ve studii THOR.³² Představuje u nich možnou 3. linii léčby. Přednášející ho označil za velmi dobrou možnost, u níž je ale potřeba mít na paměti specifickou toxicitu, zejména oční.

Enfortumab vedotin a erdafitinib je podle analýzy lepší podávat v sekvenci, přičemž nebylo zřejmé, který z nich by měl být zvolen jako první.³³

Po dočasně progresi při užívání enfortumab vedotinu je podle odborných názorů prostor pro pokračování v CHT.

Studie kombinované terapie u UC: co je nového?

Z pacientů s nově diagnostikovaným pokročilým nebo metastazujícím UC se k 1. linii léčby dostane jen 48 % pacientů a do každé další linie postoupí opět jen necelá polovina pacientů. „A proto se musíme zaměřit především na 1. linii, protože šanci se do ní dostat má nejvíce pacientů,“ konstatoval **prof. Dr. med. Friedemann Zengerling** z Universitätsklinikums Ulm.³⁴ Ve své přednášce se zaměřil na nová data o kombinacích zavedených léků.

Imunoterapie + imunoterapie

Boj ICI s nádory podle přednášejícího připomíná Davida s Goliášem. Na imunoterapii v monoterapii odpovídá ne více než 30 % pacientů. Možnosti imunoterapie se často kombinují do duální inhibice kontrolních bodů imunity. Podle přednášejícího tudy cesta ke zlepšení výsledků pacientů s UC nepovede. Zmínil přitom nejvýznamnější studie pro kombinaci nivolumab + ipilimumab.^{30,35} Neosvědčila se ani kombinace pembrolizumab + epacadostat (molekula, která obnovuje vyšší reaktivitu T lymfocytů), při jejíž užívání nebyl zaznamenán žádný rozdíl; účinky vyvolával pouze pembrolizumab. Tento koncept byl tedy opuštěn, a i když se jednalo o rozsáhlou studii fáze III, byla předčasně ukončena.

Imunoterapie + inhibitor FGFR

Ve studii fáze II byla u pacientů s FGFR pozitivitou zkoumána kombinace erdafitinibu s protilátkou anti-PD-1 cetrelimabem. Průběžná analýza přinášela povzbuzivá data, kdy celková četnost odpovědí činila 68 %, tj. více než dvojnásobek oproti monoterapii erdafitinibem, ale v pozdější analýze prezentované v abstraktu na kongresu už výsledky nebyly tak výrazné, rozdíl činil pouze 10 %. „Tato kombinace má podle

mě také slibné výsledky, ale nestojí za to se jí dále zabývat,“ konstatoval přednášející.

Imunoterapie + chemoterapie

Co se týče kombinace imunoterapie + CHT, máme dnes k dispozici dva schválené režimy, a to nivolumab + CHT podle studie CheckMate 901 a pro léčbu svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) nově durvalumab + CHT podle studie NIAGARA. V tomto případě přednášející uvedl, že účinky imunoterapie + CHT jsou omezené, ale zejména spolu s cisplatinou funguje kombinace docela dobře.

Imunoterapie + ADC

Budoucnost ovšem přednášející spatřuje spíše v kombinaci imunoterapie + ADC. Mechanismy se podobají kombinaci CHT + imunoterapie, fragment Fc v molekule protilátky má ale specifické imunitní účinky – aktivizuje imunitní buňky, což by mohl být rozdíl oproti CHT. Mezi ADC a ICI také existuje synergie, což umožňuje hlubší odpověď a vytvoření systémové imunitní paměti. Dobrou reakci pacientů prokázala studie EV-302/KEYNOTE-A39 (pembrolizumab + enfortumab vedotin). Celkové přežití při užívání kombinace pembrolizumab + enfortumab vedotin bylo významně lepší než při CHT, přičemž dlouhodobého OS dosáhlo o 20 % více osob.

Zkoumány jsou i další ADC. Zajímavě se jeví kombinace disitamab vedotin + ICI – s pembrolizumabem i toripalimabem je celková četnost odpovědí 75 %, OS u kombinace disitamab vedotin + toripalimab 33 měsíců, u kombinace disitamab vedotin + pembrolizumab zatím nebylo dosaženo mediánu OS.

Sacituzumab govitekan byl testován v kombinaci s avelumabem jako udržovací léčba ve studii JAVELIN Bladder Medley, která navazovala na JAVELIN Bladder 100.³⁶ Ukázalo se, že kombinace sacituzumab govitekan + avelumab prodloužila PFS oproti monoterapii avelumabem (12 vs. 3 měsíce). „Přidání sacituzumab govitekany tedy činí udržovací léčbu v 1. linii ještě atraktivnější,“ poznamenal přednášející. Údaje o OS jsou numericky lepší, ale nejsou ještě zralé, medián OS ještě nebyl dosažen. Významně lepší byla i objektivní míra odpovědi (24,3 vs 2,7 %). Problémem sacituzumab govitekany je toxicita, což činí tento přístup méně atraktivním kvůli nežádoucím účinkům souvisejícím s léčbou. „Účinek avelumabu byl tedy potvrzen. Kombinace má dobré PFS. Myslím, že musíme počkat na OS, aby se tato terapie stala pro nás skutečně možností,“ podělil se o svůj názor přednášející.

Lze jít ještě dál?

V současnosti probíhá také výzkum trojkombinací. Neosvědčila se ADC (sacituzumab govitekan) + ICI (nivolumab) + ICI (ipilimumab) – tento režim byl velmi toxický a studie musela být ukončena. Nábor aktuálně probíhá do čtyř studií, které mají testovat ADC (enfortumab vedotin) + ADC (sacituzumab govitekan nebo sacituzumab tirumotekan nebo datopotamab deruxtekan) + ICI (pembrolizumab nebo zimberelimab).

Pokračují studie fáze III VOLGA, KEYNOTE 905/EV-303 a KEYNOTE-B15/EV-304 zaměřené na léčbu MIBC. U svalovinu neinvadujícího BC (NMIBC) se hodnotí ve studiích fáze I až II kombinace ADC + imunoterapie či například ADC + BCG (Bacillus Calmette–Guérin), intravezikální podávání sacituzumabu tirumotekanu a další možnosti.

„Myslím, že se objevuje mnoho slibných režimů,“ uvedl přednášející. Dodal, že je zapotřebí lépe vybírat pacienty a v poslední řadě přenést aktualizace pokynů do klinické praxe.

Klíčové body

- Epidemiologie mUC: incidence UC v EU/ČR roste při relativně stabilní mortalitě; typický věk kolem 70 let znamená vysoký podíl křehkých pacientů a nutnost pragmatické stratifikace již v 1. linii.
- Způsoblost k užívání platiny jako klíčové rozhodovací kritérium: v praxi se používají zejména kritéria Galského vs. Gupta; problematická zůstává „šedá zóna“ CrCl 40–60 ml/min a ototoxicita, rozhodnutí má vždy reflektovat cíl léčby a preference pacienta.
- Cisplatina vs. karboplatina v éře imunoterapie a ADC: část dat naznačuje srovnatelné výsledky, klinická zkušenost však často favorizuje cisplatinu; zásadní je prevence nefrotoxicity (hydratace, korekce Mg) a individualizace dávkování.
- Pembrolizumab + enfortumab vedotin a kritéria EVITA: existují zatím nevalidovaná kritéria „EV-ineligible“, která jsou v českém prostředí vnímána jako orientační pomůcka, nikoli rigidní selekce.
- Udržovací léčba avelumabem po 1. linii platinové CHT je standardem s prodloužením OS: studie JAVELIN Bladder 100 prokázala prodloužení OS po dosažení kontroly onemocnění při nízké imunitně zprostředkované toxicitě a bez zhoršení kvality života; přínos byl napříč podskupinami včetně režimu s cisplatinou i karboplatinou.
- Volba 1. linie musí zachovat možnost udržovací léčby: nadměrná toxicita může znemožnit navázání léčbou avelumabem; u kombinace pembrolizumab + enfortumab vedotin je nutné počítat s vyšším podílem přerušení léčby pro kožní toxicitu a periferní neuropatii.
- Reálná praxe potvrzuje účinnost avelumabu, ale registry (AVENANCE, READY, PATRIOT-II, CZECHREG) jsou klinicky nehomogenní, což limituje přímé srovnávání; výsledky jsou však konzistentní se studií JAVELIN Bladder 100.
- Po ukončení udržovací léčby avelumabem existuje prostor pro další systémovou terapii: u pacientů s progresí onemocnění se uplatní ADC (enfortumab vedotin) nebo cílená léčba při přítomnosti mutace *FGFR*; klíčové je plánování sekvence léčby a zachování kvality života.
- Systémové limity: dostupnost inovativní léčby závisí na dosažitelnosti center, přičemž logistika regionální péče může významně ovlivnit reálné přežití.
- Největší potenciál ve výzkumu mají kombinace imunoterapie + ADC (včetně intenzifikace udržovací léčby) a výběr pacientů pomocí komplexního genomového profilování (*HER2*, *FGFR3*).

Literatura

- [1] Poprach A. Eligibility criteria for patients with urothelial tumors. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [2] Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33: 244–258.
- [3] Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al., et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2024.
- [4] Gupta S. Defining platinum-ineligible patients with metastatic urothelial cancer (mUC). ASCO Annual Meeting 2022.
- [5] Galsky MD. Defining cisplatin-ineligible patients with metastatic bladder cancer. ASCO Annual Meeting 2011.
- [6] Jiang Y, Wang J, Li Y, et al. Natural products: Potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. Acta Pharmacol Sin 2021; 42: 1951–1969.
- [7] Dillard LK, McMahon CM, Austin DF, et al. Global burden of ototoxic hearing loss associated with platinum-based cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol 2022; 79: 102203.
- [8] Mori K, Prader B, Quhal F, et al. Reassessment of the efficacy of carboplatin for metastatic urothelial carcinoma in the era of immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus 2022; 8: 1687–1695.
- [9] Galsky MD, Stensland KD, Sfakianos JP, et al. Immunomodulatory effects and improved outcomes with cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy plus atezolizumab in urothelial cancer. Cell Rep Med 2024; 5: 101393.
- [10] Grande E, Pérez-Valderrama B, Gupta S, et al. Re: Powles T, Pérez-Valderrama B, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. Letter to the editor. N Engl J Med 2024; 390: 875–888.
- [11] Pinto Á. The role of maintenance in the treatment of metastatic urothelial cancer. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [12] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020; 383: 1218–1230.
- [13] Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: Results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. J Clin Oncol 2023; 41: 3486–3492.
- [14] van der Heijden M, Lortet Y, Durán I, et al. Nivolumab plus gemcitabine–cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2023; 389: 1778–1789.
- [15] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 2024; 390: 875–888.
- [16] Grivas P, Monk BJ, Petrylak DP, et al. Preferences for first-line treatment of advanced urothelial carcinoma among US practicing oncologists and patients. Future Oncol 2023; 19: 369–383.
- [17] Kopecký J. Summary of real-world evidence in urothelial carcinoma treatment with maintenance strategies: How the standard of care has evolved. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [18] ÚZIS ČR. Novotvary 2019–2021 v ČR. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf> [cit. 7. 1. 2025].
- [19] Barthelemy P, Lortet Y, Massard C, et al. Full analysis from AVENANCE: A real-world study of avelumab first-line maintenance treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2023; 41: 471.
- [20] Antonuzzo L, Galli L, Fontana A, et al. READY: Real-world data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2023; 41: 469.
- [21] Grivas P, Plimack ER, Bilen MA, et al. Avelumab first-line maintenance for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results from the real-world US PATRIOT-II study. Clin Genitourin Cancer 2024; 22: 102238.
- [22] Zemánková A, Kopecký J, Poprach A, et al. Avelumab first-line maintenance in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the Czech Republic: Interim real-world results from a national reimbursement registry. J Clin Oncol 2024; 42: 557.
- [23] Barthélémy P, Lortet Y, Massard C, et al. Real-world study of avelumab first-line maintenance treatment in patients with advanced urothelial carcinoma in France: Results from the AVENANCE study. Eur Urol Oncol 2025; 8: 407–416.
- [24] Národní onkologický registr, ÚZIS ČR. Analýza periody 2020–2022.
- [25] Murgic J. Avelumab as maintenance therapy in advanced urothelial carcinoma – new real-world data from Croatia. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [26] Kucharz J. Sequence treatments: Current approaches in bladder cancer. Bladder Cancer Master Class, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [27] Wysocki P, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter and renal pelvis cancer – expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Oncol Clin Pract 2025; 21: 177–192.
- [28] Bamias A, van der Heijden MS, Necchi A, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): Final overall survival analysis. Lancet Oncol 2024; 25: 46–61.
- [29] van der Heijden M, Galsky MD, Retz M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus gemcitabine–carboplatin in cisplatin-ineligible patients with metastatic urothelial carcinoma: Final results of CheckMate 901. ASCO Annual Meeting 2025, abstr. 4500.
- [30] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. EV-302/KEYNOTE-A39: Enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Ann Oncol 2023; 34 (Suppl): S1340.
- [31] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017; 376: 1015–1026.

- [32] Lortot Y, Necchi A, Park SH, et al. Phase III THOR study: Erdaftinib versus chemotherapy in patients with FGFR-altered advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2023; 41: LBA4619.
- [33] Jiang CY, Lee JL, Li CC, et al. Sequencing of erdaftinib and enfortumab vedotin in FGFR2/3-altered advanced urothelial carcinoma: UNITE database analysis. *J Clin Oncol* 2024; 42 (Suppl): 616.
- [34] Zengerling F. New combination studies in urothelial cancer. *Bladder Cancer Master Class*, Brno, 24.–26. 9. 2025.
- [35] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab alone or in combination with ipilimumab in platinum-pretreated metastatic urothelial carcinoma: Extended follow-up from CheckMate 032. *Ann Oncol* 2024; 31 (Suppl): S582–S583.
- [36] Hoffmann-Censits J, Grivas P, Petrylak DP, et al. Avelumab plus sacituzumab govitecan versus avelumab monotherapy as first-line maintenance treatment in advanced urothelial carcinoma: JAVELIN Bladder Medley interim analysis. *Ann Oncol* 2025; 36: 1088–1095.



Co jste během krátké návštěvy vaší kliniky chtěli účastníkům Bladder Cancer Master Class předat?

Co byste jim chtěli sdělit?

(doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.)

<https://www.remedia.cz/z-novinek/bladder-cancer-master-class-vse-co-se-deje-kolem-karcinomu-mocoveho-mechyre/#studentova>



Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO® (avelumab)

Název přípravku a složení: BAVENCIO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg avelumabu. Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje 200 mg avelumabu; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (MCC). Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UC), kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny. Přípravek BAVENCIO je v kombinaci s axitinibem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (renal cell carcinoma, RCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Přípravek BAVENCIO se má podávat podle doporučeného plánu až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v kombinaci s axitinibem je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny a dávka axitinibu 5 mg užívaná perorálně dvakrát denně (v rozmezí 12 hodin) s jídlem nebo bez jídla až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku BAVENCIO premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly anemie (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolest břicha (3,0 %). Závažnými nežádoucími účinky byly nežádoucí reakce související s imunitou a reakce spojené s infuzí. Více informací v úplné verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat reakce spojené s infuzí a nežádoucí účinky související s imunitou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že při podávání avelumabu nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci během léčby avelumabem a nejméně 1 měsíc po poslední dávce avelumabu. Podávání avelumabu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav ženy léčbu avelumabem nevyžaduje. Kojícím ženám by mělo být doporučeno, aby nekojily během léčby a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce v důsledku možných závažných nežádoucích účinků

na kojené novorozence. **Interakce:** Nejsou očekávány. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření naředěn a okamžitě podán v infuzi. **Velikost balení:** 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odnímatelným plastovým víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/17/1214/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 11/2025. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezeními. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na www.sukl.cz.

Před předepsáním léčivého přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

Reference:

- Sridhar SS, et al. Abstract No. 508. Presented at the 2023 ASCO GU Cancers Symposium, February 16-18, 2023; San Francisco, CA, USA.
- Barthélémy P, et al. Eur Urol Oncol. 2024;S2588-9311(24)00223-2.
- Powles T, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Published November 30, 2021.
- Witjes JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer - Limited update April 2024. EAU 2024.
- NCCN Bladder Cancer Guidelines Version 5.2024. October 28, 2024.
- Modrá kniha České onkologické společnosti.
- Grivas P, et al. Eur Urol Oncol. 2025;[In press].
- Mann Cohen I, et al. J Clin Oncol. 2025;43:e16571.
- Moon HH, et al. Curr Oncol. 2024;31:5662-5676.
- Grivas P, et al. Clin Genitourin Cancer. 2024; 22:102238.
- Bupathi M, et al. J Clin Oncol. 2024;42:e16551.
- Sura S, et al. Curr. Oncol. 2025;32:187.
- Carson K, et al. Ann Oncol. 2023;34:1215-1216.
- Carson K, et al. J Clin Oncol. 2024;42:e16621.
- Moon HH, et al. Curr. Oncol. 2025; 32: 384.
- Bakaloudi DR, et al. Clin Genitourin Cancer. 2023;21: 584-593.
- Goebell PJ, et al. ASCO GU 2025 (Abstract No. 706 – poster).
- Studentova H, et al. ASCO GU 2025 (Abstract No. 693 - poster).
- Barthélémy P, et al. Eur Urol Oncol. 2025;8:407-416.
- Moinard-Butot F, et al. J Clin Oncol. 2025;43:724.
- Belrhali I, et al. Eur Urol Open Sci. 2024;70:312.
- Ohlmann CH, et al. EMUC 2024 (Abstract No. P260 – poster).
- Schlack K, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2025;151:100.
- Alevizopoulos N, et al. Eur Urol Open Sci. 2023;57:S317.
- Antonuzzo L, et al. ESMO Real World Data Digit Oncol. 2024;5:100068.
- Gambale E, et al. Clin Genitourin Cancer. 2024; 22:102099.
- Gonçalves L, et al. Cancers (Basel). 2025;17:898.
- Tsimafeyu I, et al. Cancer Medicine. 2025;14:e70636.
- Sotelo M, et al. Clin Transl Oncol. 2025; online ahead of print.
- Fita MJ, et al. ASCO 2024 (Abstract No. e16561).
- Jones R, et al. ASCO GU 2025 (Abstract No. 723 – poster).
- Park SH, et al. ESMO 2024 (Abstract No. 2710).
- Moujaber T, et al. ANZUP 2023 (Abstract No. 68 – poster).
- Inderjeeth AD, et al. ANZUP 2024 (Abstract No. 58).
- Talwar V, et al. ISMPO-CON 2024 (Abstract No. 139 – poster).
- Kikuchi E, et al. Int J Urol. 2024;31:859-867.
- Nagata M, et al. ASCO GU 2025 (Abstract No. 692 – poster).
- Kitamura H, et al. ASCO GU 2025 (Abstract No. 701 – poster).
- Kobayashi T, et al. J Clin Oncol. 2025;43:700.
- Minato A, et al. Anticancer Res. 2024;44:3419-3426.
- Taneda Y, et al. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2025.
- Park SH, et al. Front Oncol. 2024;14:1403120.
- Ismail FB, et al. ASCOMOS 2024 (Abstract No. A-0177 – poster).
- Tural D, et al. ASCO 2025 (Abstract No. 708 -D5 - poster).

CESTA VAŠICH PACIENTŮ S mUC K PRODLOUŽENÍ OS

- NA ~30 MĚSÍCŮ mOS na základě dat ze studie JB100^{*,1}
- NA 41,5 MĚSÍCE mOS na základě dat z klinické praxe^{‡,2}

STANDARD
OF CARE

GUIDELINES

ESMO, NCCN, EAU,
Modrá kniha³⁻⁶

> 5 000
PACIENTŮ
RWE

**STÁLE ROSTOUCÍ DATA
Z KLINICKÉ PRAXE⁸⁻⁴⁴**

2×
DELŠÍ KVALITNÍ
ČAS

QoL DATA

bez toxicity a příznaků
onemocnění během léčby
přípravkem BAVENCIO + BSC
vs. samotná BSC⁷

¹L = první linie; **mOS** = median OS; **QoL** = quality of life; **OS** = celkové přežití;

BSC = nejlepší podpůrná péče; **2L** = druhá linie; **EV** = enfortumab vedotin; **ADC** = Antibody–Drug Conjugate

[‡]Při sekvenci JBR v 1L následované 2L EV/ADC²

^{*}Klinická studie JAVELIN Bladder zahrnuje 1L chemoterapii na bázi platiny, po níž u pacientů bez progresu následuje 1L udržovací léčba přípravkem BAVENCIO; v rámci exploratorní post hoc analýzy bylo OS počítáno od začátku chemoterapie.