

cykly, je nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu ChT. Pokud nedojde na této terapii k progresi, případně je dosaženo parciální nebo kompletní remise, je indikována udržovací léčba imunoterapií avelumabem (10).

### Cis-platina „unfit“ pacienti

U této skupiny pacientů je standardem gemcitabin/karboplatina s opět možnou udržovací léčbou avelumabem, pokud nedošlo minimálně k progresi choroby. Je potřeba mít na paměti, že karboplatina není považována za ekvivalentní náhradu cisplatinu a není indikována u pacientů schopných podstoupit terapii cisplatinou (10). Studie IMvigor 130, Keynote 361 a DANUBE zahrnovaly experimentální rameno se samotnou imunoterapií s použitím atezolizumabu, pembrolizumabu a durvalumabu (11, 12, 13). Nebyl nalezen žádný přínos z hlediska doby do progresse onemocnění (PFS) nebo celkového přežití (OS) pro použití monoterapie imunoterapií ve srovnání s chemoterapií na bázi platiny. Kombinace karboplatina/gemcitabin je proto považována za preferovanou volbu léčby první volby u pacientů, kteří nejsou vhodní pro cisplatinu, ale jsou způsobilí pro karboplatinu. Imunoterapie atezolizumabem, nebo pembrolizumabem je alternativou při PD-L1 pozitivitě v monoterapii (3). V České republice však tyto přípravky v první linii léčby zatím nemají úhradu ze zdravotního pojištění.

### Platina „unfit“ pacienti

Existuje jen málo dat o terapii pacientů, u kterých není možné podat platinové deriváty. Dle European Society for Medical Oncology (ESMO) doporučení je možnou alternativou u těchto pacientů při PD-L1 pozitivitě imunoterapie. Na základě výsledků dvou jednoramenných studií fáze II (14, 15) byly inhibitory kontrolních bodů pembrolizumab a atezolizumab schváleny americkou FDA a evropskou EMA pro léčbu první linie u pacientů bez cisplatinu v případě pozitivního nálezu PD-L1. Pozitivita PD-L1 pro použití pembrolizumabu je imunohistochemicky definována jako CPS > 10 s použitím platformy Dako 22C33 a pro atezolizumab jako pozitivita > 5 % imunitních buněk infiltrujících

Tab. 4. Kontraindikace k podání cisplatinu a platinových derivátů (3)

Kontraindikace podání cisplatinu	Kontraindikace podání všech platinových derivátů	Obecné kontraindikace chemoterapie
GFR < 60 ml/min	GFR < 30 ml/min	Závažné komorbidity
ECOG PS ≥ 1	ECOG PS ≥ 2	Závažná infekce
Periferní neuropatie ≥ 2		Nesouhlas a nespolupráce pacienta
Srdeční selhání III. stupně a více		
Audiometrická ztráta sluchu ≥ 2		

GFR: glomerulární filtrace, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status, ml/min: mililitr za minutu

Tab. 5. Přehled léčebných možností metastatického uroteliálního karcinomu (3)

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
<b>Léčba první linie u pacientů vhodných pro chemoterapii na bázi platiny</b>	
Použijte kombinovanou chemoterapii obsahující cisplatinu s GC nebo ddMVAC.	silné
U pacientů nevhodných pro cisplatinu, ale vhodných pro karboplatinu, použijte kombinaci karboplatiny a gemcitabinu.	silné
U pacientů, kteří dosahují stabilního onemocnění nebo lépe po chemoterapii první linie na bázi platiny, použijte udržovací léčbu inhibitory PD-L1 avelumabem.	silné
<b>Léčba první linie u pacientů nevhodných pro chemoterapii na bázi platiny</b>	
V případě vysoké exprese PD-1 zvažte inhibitory kontrolních bodů pembrolizumab nebo atezolizumab.	slabé
Druhá linie léčby.	
Nabídněte pembrolizumab pacientům s progresí během nebo po kombinované chemoterapii na bázi platiny pro metastatické onemocnění.	silné
<b>Další léčba po platině a imunoterapii</b>	
Nabídněte konjugát enfortumab vedotin jako monoterapii pacientům s pokročilým nebo metastazujícím UC předem léčeným platinou a imunoterapií.	silné
Nabídněte léčbu v klinických studiích testujících nová léčiva (např. sacituzumab govitecan); nebo v případě pacientů se změnami FGFR3 inhibitory tyrosinkinázy FGFR.	silné
Vyhodnoťte genetické změny FGFR2/3 pro potenciální použití erdafitinibu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří progredovali po chemoterapii obsahující platinu (včetně během 12 měsíců neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie obsahující platinu).	slabé

cích nádor pomocí Ventana SP142. V České republice však není léčba pembrolizumabem, nebo atezolizumabem v této indikaci hrazena z veřejného pojištění.

### Kombinace chemoterapie + imunoterapie v 1. linii léčby mUC

Nedávno byly publikovány výsledky tří studií fáze III, které zkoumaly použití imunoterapie v kombinaci s chemoterapií s platinovým derivátem v první linii u pacientů vhodných pro platinu nebo kombinace imunoterapie s imunoterapií. Výsledkem toho zhodnocení je, že tyto tři studie nepodporují použití kombinace inhibitorů kontrolního bodu PD-1/L1 plus chemoterapie nebo kombinace imunoterapie + imunoterapie jako léčby první volby (11, 12, 13).

### II. linie systémové terapie

Pokud dojde k progresi po víc než 6–12 měsících od podání první linie ChT, je jednou z možností „rechallenge“ původně platinu-senzitivních pacientů. Odpověď do 20% vykazují

z chemoterapie paclitaxel, gemcitabin, vinflunin (3). Z imunoterapie je v České republice v této indikaci doporučován jenom pembrolizumab, který je v monoterapii hrazen v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu. Dle ESMO má nejvíce dat pro terapii po progresi na platinových derivátech (2). V rámci léčby mUC je možné po progresi na terapii platinou a imunoterapií indikovat cílenou léčbu. Erdafitinib, pan-FGFR inhibitor, je schváleným k léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu. Studie fáze 2 (BCL2001) s erdafitinibem u pacientů s pokročilým UC s alterací FGFR3, refrakterním na platinu, ukázala objektivní odpověď (ORR) 42% a kontrolu onemocnění u 80% pacientů (16). Medián doby do progresse (PFS) a celkového přežití (OS) byl 5,5 měsíce a 13,8 měsíce. Na základě těchto výsledků byl erdafitinib v březnu 2018 schválen FDA pro pacienty s pokročilým UC s alterací FGFR2/FGFR3, který progreduje navzdory předchozí léčbě. Toxicita erdafitinibu je pozoruhodná, téměř polovina stupně 3/4, včetně