

# A kemoterápia szerepének megújulása és a fenntartó immunterápia indikációi uroteliális daganatokban

MARÁZ ANIKÓ<sup>1</sup>, VARGA LINDA<sup>1</sup>, PÓSFAI BOGLÁRKA<sup>1</sup>, GÉCZI LAJOS<sup>2</sup>, KÜRONYA ZSÓFIA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, <sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

## Levezetési cím:

Dr. Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Tel.: +36-62-545404; fax: +36-62-545922; e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

## Közlésre érkezett:

2021. október 1.

## Elfogadva:

2021. október 20.

Az uroteliális daganatok kemoterápiája megújult indikációkkal került fókuszba a modern terápiák vizsgálatainak tükrében, melyet ismertetünk összefoglalónkban. A húgyhólyag-daganatok standard terápiája a radikális sebészi eltávolítás, T2-T4a, N0-1, M0 stádiumban ciszplatinra alkalmas esetekben neoadjuváns ciszplatinbázisú kemoterápia (KT) után. Szerényebb, mégis kedvező túlélési eredmény észlelhető adjuváns KT hatására, pT3-4 és/vagy N+ stádiumban (high grade, reszekciószél-pozitív esetekben), ha neoadjuváns KT nem történt. Lokálisan előrehaladott vagy áttétes, ciszplatinra alkalmas betegek elsővonalas kezelése ciszplatinbázisú KT. Előrehaladott, ciszplatinra alkalmatlan, de KT-ra alkalmas betegek elsővonalas kezelése leggyakrabban karboplatin (CBP) bázisú KT. A ciszplatin vagy CBP KT 4-6 ciklusa után stabil betegség / regresszió esetén fenntartó avelumab-immunterápia jelentősen javítja a betegek túlélését. Platinabázisú KT alatt vagy után progrediáló betegeknél másod/többvonalban a klasszikus KT eredményessége szerény, elmarad az immunterápia, célzott terápia hatékonysága mellett. A KT hatóanyagcsoportja a modern, antitest-gyógyszer konjugátumokban (ADC) újra felfedezésre került enfortumab vedotin és sacituzumab govitecan formájában, KT és immunterápia utáni harmadvonalban ismert jelenleg eredményességük. *Magy Onkol* 65:329–337, 2021

**Kulcsszavak:** húgyhólyagdaganat, kemoterápia, ciszplatin, avelumab, antitest-gyógyszer konjugátum

*Chemotherapy for the treatment of urothelial and bladder cancers has focused on renewed indications in light of clinical trials of modern therapies, which are described in our review. In stage T2-T4a N0-1 M0 cases, that are suitable for cisplatin, surgery is performed after neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy. Less significant result is observed with adjuvant chemotherapy, especially in pT3-4 and/or N+ stage, if no neoadjuvant chemotherapy was administered. Cisplatin-based chemotherapy is the first-line treatment of cisplatin-eligible metastatic patients. First-line choice in chemo-fit cases with cisplatin ineligibility can be carboplatin-based chemotherapy. 4-6 cycles of cisplatin or carboplatin cause stable disease or regression, maintenance avelumab immunotherapy improves patient's survival. For those patients who progress during or after platinum-based chemotherapy, the effectiveness of chemotherapy in the second/multiple lines is less favourable in comparison with immunotherapy and targeted therapy. Modern antibody – cytotoxic drug conjugates have been discovered in the form of enfortumab vedotin and sacituzumab govitecan, and currently they seem to be effective in the third line after chemotherapy and immunotherapy.*

*Maráz A, Varga L, Pósfai B, Gécz L, Küronya Z. New aspects of chemotherapy and indications for maintenance immunotherapy in urothelial cancers. *Magy Onkol* 65:329–337, 2021*

**Keywords:** bladder cancer, chemotherapy, cisplatin, avelumab, antibody-drug conjugates

## BEVEZETÉS

Az uroteliális szövettanú daganatok a húgyúti rendszer (vesemedence, ureter, húgyhólyag, húgycső) területét borító hámból indulnak ki, jelentős részét képezi a húgyhólyag karcinómája (bladder cancer, BC). Jellemzően az idősebb kor betegsége, az esetek közel 70 százaléka 65 év feletti életkorban kerül diagnosztizálásra [1–3].

A diagnózis időpontjában a nem izominvazív húgyhólyagdaganatok (non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC) között a magas rizikójúak rendelkezhetnek leginkább szisztémás terjedési potenciállal. A távoli áttét képződésére gyakran képes, felismeréskor már izominvazív húgyhólyagdaganatok (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) előfordulási aránya 25–42%, míg a disszeminált stádiumúaké 4–15% [4, 5]. A lokalizált MIBC-k a betegség kórlefordulása során csaknem 50%-ban válnak távoli áttétessé [5]. A húgyhólyag falán túl a zsírszövetbe, környező szervekre vagy regionális nyirokcsomókba terjedő tumorokat lokálisan előrehaladottnak nevezük [3, 4].

Az MIBC standardnak tekinthető kezelése a radikális cisztekтомia (RC), önmagában 5 éves 50%-os teljes túlélési (OS) aránnyal. A betegek életkilátásai leginkább a neoadjuváns (NA) (válogatott esetekben adjuváns) kemoterápiával (KT) javíthatóak [1, 2, 4, 5]. A lokális kezelés célja a helyi kontroll és a tumor eradikációja a mikrometasztázisok disszeminációja előtt, míg a perioperatív KT-s kezelések célpontja a mikrometasztatikussá válás megelőzése.

Definitív, húgyhólyag megtartását célzó kezelés a trimodális terápiás módszer (TMT), mely maximálisan kivitelezett transzuretrális reszekció (TUR), radioterápia (RT) és KT kombinált alkalmazását jelenti, bizonyos esetekben a cisztekтомia alternatívája lehet [2, 4].

A ciszplatin (CDDP) bázisú kombinált infúziós kezelés a cisztekтомia előtti NA KT báziskészítménye, áttétes és előrehaladott esetekben az immunonkológiai (IO) terápiák robbanásszerű fejlődése mellett is megállja a helyét. A KT és IO egymás kiegészítéseként, progresszió után, vagy akár a KT hatásának fenntartására is alkalmazható szekvenciában ismert. Az elmúlt években megjelent immunellenőrzőpont-blokkolók az uroteliális karcinómás (UC) betegek onkológiai kezelésének standard elemeivé váltak a platinabázisú KT mellett. A molekuláris célpontú készítmények közül fibroblaszt növekedési faktor 1-4 receptor (FGFR) alteráció esetén a célzott blokkoló erdafitinib eredményei igen biztatóak platina utáni vonalban [6, 7]. További két új antitest-gyógyszer konjugátum (ADC) készítmény színezi az UC daganatok terápiás palettáját, melyek a kapcsolt antitest miatt célzottan juttatják be az UC sejtekbe a citosztatikus hatású gyógyszereket, mint az enfortumab vedotin (EV) és a sacituzumab govitekan (SG) [8, 9] (1. ábra).

A citotoxikus gyógyszerek helye és indikációs köre az új terápiák megjelenése mellett, az érő, friss klinikai vizsgálati adatok eredményei szerint ártékelődik, új fénykorukat élik. Összefoglalónk célja segítséget nyújtani a gyakorló orvosok

és onkoteamek számára a kemoterápiás kezelések optimális típusának és időzítésének megválasztásához a terápiás döntések során.

## NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA CISZTEKTÓMIA ELŐTT

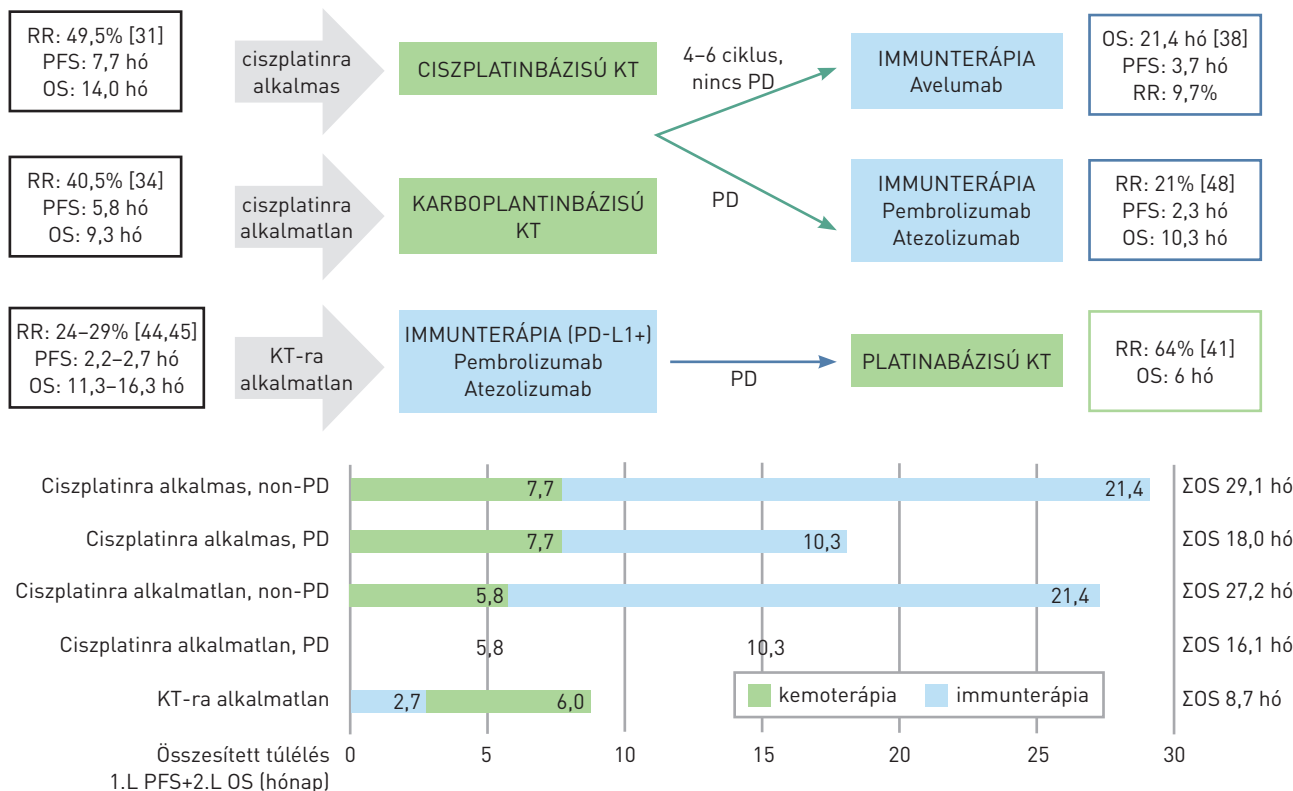
A radikális cisztekтомiára alkalmas, potenciálisan reszekábilis (T2b–T4a N0 M0) MIBC-s betegek műtétjét megelőző NA KT előnye a mikrometasztázisok arányának és a tumor-szóródásnak a csökkentése, az R0 reszekciók és a patológiai komplett remissziók arányának javítása a tumor-downstaging által. A NA kezelés további előnye, hogy radikális cisztekтомia után csökken a KT-ra alkalmas betegek aránya. Randomizált vizsgálat alapján (skandináv vizsgálatban 71%-ban 3 ciklus KT után) nem volt különbség a magas grádusú posztoperatív komplikációkban [4, 10]. A NA KT esetleges hátránya, hogy a kiinduláskor nem áll rendelkezésre korrekt patológiai stádium (leginkább a képkalkotók alapján meghatározott, mely 70%-ban adekvát). Ennek következtében túlkezelés lehetséges, továbbá a kemorezisztens betegeknél a hatástalan KT miatt a definitív műtét késlekedhet. Fontos szempont a megfelelő KT indikálása, mert mialatt a műtét esetleges ineffektív kezelés miatt késlekedik, a tumoros folyamat progrediálhat, melynek következtében kedvezőtlenebb lesz a túlélés [4].

### A neoadjuváns kemoterápia eredményessége

A NA KT-ről évekig bizonytalan eredmények láttak napvilágot annak ellenére, hogy több klinikai vizsgálatban igazolták a '80-as évektől kezdve a cisztekтомiára dedikált T2–T3 stádiumú betegek NA kezelés után végzett cisztekтомiát követő 26–33%-os halálozásirizikó-csökkenését a csak műtéthez képest [10–13]. Az első publikált MIBC NA vizsgálat (BA06 30894) 3 ciklus ciszplatin/metotrexát/vinblasztin (CMV) kombináció és cisztekтомia hatékonyságát elemezte csak cisztekтомiához képest [976 beteg, 8 éves medián utánkövetés]. A 10 éves túlélést 6%-kal javította a NA terápia (30% vs. 36%), a hólyagtumoros halálozás rizikóját 26%-kal csökkentette (HR 0,74, p=0,022) [13].

A SWOG-8710 vizsgálat alapján az MIBC NA KT-jának egyik ellátási standardja a metotrexát, vinblasztin, adriamicin (doxorubicin), ciszplatin (MVAC) kombináció, melynek hatására a pozitív reszekciós szél aránya NA KT vs. cisztekтомia 7% vs. 14% volt, OS-előny mutatkozott komplett remisszió és T2 tumorok esetén is. A NA kezelés a kedvezőbb toxicitása miatt a gemcitabin/ciszplatin (GC) formában terjedt el, de ezt a két kombinációt korábban nem vizsgálták NA protokollként egymással szemben, csak az idén publikált, emelt dózisú protokollt [10].

Több retrospektív vizsgálat és metaanalízis alapján [11 trial, 3005 beteg] a NA ciszplatinbázisú KT hatására 5–8%-os 5 éves teljes túlélési előny és 9%-os 5 éves betegségmentes túlélési (disease-free survival, DFS) haszon mutatkozik [4, 12, 14]. Egyes T3-as betegeknél 11% benefit volt elérhető a NA KT hatására csak cisztekтомiához képest, mely 8 éves követés után 16%-ra emelkedett egy skandináv fázis III-as vizsgálatban [15].



**1. ÁBRA.** KT-IO IO-KT szekvenciák összesített túlélési eredményei UC indikációban (IO: immunterápia, KT: kemoterápia, 1.L: első vonal, 2.L: másodvonal, PD: progresszív betegség, OS: teljes túlélés, PD-L1: programozott sejthálal ligandum-1, PFS: progressziómentes túlélés, RR: remissziós ráta)

Az egyes KT-s kombinációk NA alkalmazásával, mint az MVAC és a GC, a jól reagáló pT0/pT1 esetek hasonló aránya érhető el. Patológiai komplett remisszió (pCR) esetén (12–50% MVAC, 12–22% GC) 8 éves követés után a halálzási rizikó 16%-os csökkenése és a 10 éves OS 30-ról 36%-ra emelkedése detektálható változatlan lokoregionális kontroll mellett, a távoli áttétek kialakulásának késleltetésével (4, 13). A módosított, dózisdenz (dd) MVAC esetén a pCR-ráta magas, bár a GETUG/AFU V05 VESPER vizsgálatban kezelt 437 beteg adatai alapján a GC-hoz hasonló pCR-arány adódott (ypT0N0 – ddMVAC vs. GC: 42% vs. 36%, p=0,2). Kedvezőbb volt a ddMVAC hatására a szerven belül maradó daganatok rátája (<ypT3pN0 – ddMVAC vs. GC 77% vs. 63%, p=0,001), jobb volt a ddMVAC hatására a lokális kontroll aránya (p=0,021) és a 3 éves PFS-arány is (66% vs. 56%, HR=0,70, 95% CI 0,51–0,96, p=0,025), bár jelentősen több toxicitással járt a GC kezeléssel szemben (16).

A NA ciszplatinbázisú kezelések alkalmazásának aránya csekély, sajnálatos módon mindösszesen csak a betegek 15–17%-a kap jelenleg KT-t a cisztektómia előtt (10). Jól ismert tény, hogy mivel csak a ciszplatinbázisú NA KT-s kombináció eredményez OS-előnyt, emiatt NA KT jelen ismereteink szerint a ciszplatinra alkalmas betegeknek ja-

vasolt (4, 13) (1. táblázat). Nemzetközi ajánlások radikális cisztektómia előtt javasolják a multidiszciplináris döntés alapján meghatározott NA ciszplatinbázisú KT-t (a protokoll megnevezése nélkül), amennyiben a beteg KT-ra fitt és ciszplatinkezelésre alkalmas.

Modern kutatások a húgyhólyag-daganatok molekuláris altípusainak alapján keresik a további terápiás érzékenységet megjósoló összefüggéseket, melyeknek fokozó hatása lehet a különböző szöveti altípusok elkülönítése által (luminális, bazális típusú UC).

**1. TÁBLÁZAT.** Ciszplatinkezelésre alkalmatlanság kritériumai (15)

Ciszplatinkezelésre alkalmatlanság (legalább 1 faktor jelenléte)
Vesefunkció GFR <60 ml/min (>30 ml/min)
≥Grade 2 halláscsökkenés vagy perifériás neuropátia
ECOG PS ≥2
NYHA III szívelégtelenség

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR: glomerulusfiltrációs ráta, NYHA: New York Heart Association, PS: performance status

### Kinek nem javasolt a NA KT, azaz kik a ciszplatinra alkalmatlan betegek? (17) (1. táblázat).

- WHO vagy ECOG PS 2 vagy Karnofsky PS 60–70%
- Kreatinin-clearance <60 ml/min
- CTCAE v4 grade  $\geq 2$  halláscsökkenés
- CTCAE v4 grade  $\geq 2$  perifériás neuropátia
- NYHA III szívelégtelenség

Azok a betegek, akik bármelyik paraméterrel rendelkeznek, alkalmatlanok ciszplatinbázisú KT-ra. Esetükben NA kezelés során a karboplatin nem kellően eredményes, ezekben az esetekben mielőbb radikális cisztektómia végzendő, hiszen az MIBC diagnózisától a cisztektómiáig eltelt idő 3 hónapon túli késlekedése rontja a betegek túlélését (18).

### Kiknél opcionális a NA KT?

Az új klasszifikáció szerint T2a (izomréteg belső fele érintett), kis kiterjedésű tumorok esetén a mikrometasztázisok aránya alacsonyabb az előrehaladottakéhoz képest. A klinikai vizsgálatokban mivel alacsonyan voltak reprezentálva ezen betegek, esetükben a NA KT indikációja nem egyértelmű. A NA KT javallatát erősíti inkább, hogy a műtéti preparátumokban 43–73%-ban magasabb patológiai tumorstádiumot találtak a képalkotó diagnózisához képest, így a T2 tumorok klinikai stádiuma alulértékelt lehet (4, 19). Magas rizikót eredményez a mikropapillaris és neuroendokrin faktorok jelenléte, a limfovaszkuláris invázió és a hidronefrózis (1, 20).

Optimális lenne prediktív biomarkerek ismerete a NA kezelés eredményességének megjósolására, de jelenleg hiányukban a szoros képalkotó és cisztoszkópos kontroll alkalmazható a rezisztens betegek korai kiemelésére (4). A közeljövőben az egyes molekuláris altípusok szélesebb körű terápiás érzékenységének megismerése segítheti a hatékony NA terápia kiválasztását (pl. lumináris, bazális stb).

Folyamatban vannak IO terápia és KT kombinációjával NA vizsgálatok, melyek a radikális cisztektómia előtt kombinált kezelést, utána adjuváns immunterápiát vagy kemoterápiát alkalmaznak (21–23) (2. táblázat).

### ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA RADIKÁLIS CISZTEKTÓMIA UTÁN

A radikális-definitív műtétet követő posztoperatív KT-t nevezzük adjuváns KT-nak. Nincs olyan jól vezetett és a betegbeválasztást befejező klinikai vizsgálat, mely egyértelmű adatot szolgáltatna az adjuváns kezelés hasznát illetően. Számos metaanalízis, retrospektív adatelemzés és obszervációs vizsgálat eredménye szerint az adjuváns kezelésnek van haszna a magas rizikójú (pozitív nyirokcsomók, pozitív sebészi szél, high grade, pT3/pT4 stádium) esetekben, ha nem történt neoadjuváns kezelés. A kezelési sémák a metasztatikus betegség kezelésében használt MVAC és GC, bár ezeket nem vizsgálták fázis III-as vizsgálatokban adjuváns protokollként.

Az adjuváns kezelés előnye, hogy rendelkezésre áll adekvát patológiai staging, továbbá az esetlegesen inefektív KT esetében nem késlekedik a definitív műtét elvégzése (4). Hátrányai, hogy nem ismerhető meg direkt módon az *in vivo* kemoszenzitivitás, illetve gyengébb a betegek általános állapota a radikális műtétet követően. Az alkalmanként elhúzódozó műtét utáni felgyógyulás miatt a betegek 1/3-a nem alkalmas onkológiai kezelésre (4).

### Adjuváns KT eredményessége

Nem teljesen tisztázott a pT3/4 és/vagy N+ M0 betegeknél az adjuváns KT hatékonysága. A korábbi randomizált vizsgálatok alapján nem volt egyértelmű az adjuváns KT OS-t javító hatása. Hat nagyobb vizsgálat (491 eset) felében korai vizsgálatzárás, alacsony betegszám, valamint az irreleváns végpontok miatt nem volt kimutatható előny a cisztektómiát követő posztoperatív KT hatására a csak cisztektómiához képest (24, 25). Az újabb adjuváns fázis III-as vizsgálatokkal (9 trial, 945 beteg), melyekből 3 vizsgálatban modern KT-s kombinációkat (GC, paklitaxel-GC) alkalmaztak (26), 23% OS- és 34% DFS-, míg N+ betegeknél 36% DFS-beli rizikócsökkenés volt detektálható (26). Kedvező trend volt észlelhető az adjuváns KT hatására különösen pT3-4 és/

2. TÁBLÁZAT. Radikális cisztektómia perioperatív IO+KT fontosabb fázis III-as kombinációs vizsgálatait (23–25)

Fázis III vizsgálatok Elsődleges végpont	Betegpopuláció	Kezelési karok
NIAGARA (23) (NCT03732677) pCR, EFS	reszekábilis MIBC, radikális cisztektómia perioperatív kezelése	NA durvalumab + KT → radikális cisztektómia után adjuváns durvalumab vs. KT
ENERGIZE (24) (NCT03661320) pCR, EFS	MIBC, alkalmas radikális cisztektómiára	NA nivolumab + KT vs. nivolumab/BMS-986205 + KT → radikális cisztektómia után nivolumab vs. KT
KEYNOTE-866 (25) (NCT03924856) pCR, EFS	ciszplatinra alkalmas MIBC, radikális cisztektómia perioperatív kezelése	NA KT + pembro / pbo → radikális cisztektómia után adjuváns pembro / pbo

EFS: event-free survival (eseménymentes túlélés), IO: immunterápia, KT: kemoterápia, MIBC: izominvazív húgyhólyagrák, NA: neoadjuváns, pCR: patológiai komplett remisszió, pembro: pembrolizumab, pbo: placebo

**3. TÁBLÁZAT.** Kemoterápiás hatóanyagok és fenntartó immunterápia eredményessége előrehaladott/áttétes uroteliális daganatok szisztémás kezelésében

	Stádium	Kritérium	Protokoll	PFS (hó)	OS (hó)	ORR
1. vonal	T4b N2-3 / M1	ciszplatinra alkalmas	ddMVAC [32] GC [31]	9,5 7,7	15,1 14,0	64% 49,4%
1. vonal	T4b N2-3 / M1	ciszplatinra alkalmatlan	MCAVI [34] G-CBP [34]	4,2 5,8	8,1 9,3	30,3% 41,2%
KT utáni fenntartó IO	T4b N2-3 / M1	4-6 ciklus GC/G-CBP KT nincs PD	avelumab [38]	3,7	21,4	9,7%
2. vonal	T4b N2-3 / M1		mono KT [41] doublet KT [41]	2,69 4,05	6,98 8,5	14,2% 31,9%
3. vonal (ADC)	T4b N2-3 / M1	IO és KT után	EV [8] SG [9]	5,55 5,4	12,88 10,9	40,6% 27,4%

ADC: antitest-gyógyszer konjugátum, EV: enfortumab vedotin, GC: gemcitabin-ciszplatin, G-CBP: gemcitabin-karboplatin, IO: immunterápia, KT: kemoterápia, MCAVI: metotrexát-karboplatin-vinblasztin, MVAC: metotrexát-vinblasztin-adriamicin-ciszplatin, ORR: objektív tumorválasz, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, PD: progresszív betegség, SG: sacituzumab govitékán

vagy N+ stádiumban, de az alkalmazás evidenciája alacsony. Legjobban profitálhatnak a magas rizikójú betegek (pT3-4 és/ vagy N+, pozitív sebési szél, high grade tumor), amennyiben NA KT nem történt. Az adjuváns KT esetén is szükséges ismerni a ciszplatinra való alkalmatlanság definícióját, mely esetben a CBP-alapú kombináció hatékonysága potenciálisan alacsonyabb, de alkalmazható opció [4, 25].

Az adjuváns KT előnyét igazolták az EORTC 30994-es fázis III-as vizsgálatában is pT3/T4 és/vagy N+ betegek radikális cisztektoniája utáni azonnali 4 ciklus adjuváns KT, vagy csak a relapszuskor indított 6 ciklus KT összehasonlítása során. Az előzetesen tervezett betegszámot ebbe a vizsgálatba sem tudták bevalogatni. A progressziómentes túlélésben (PFS) a műtét után alkalmazott KT mellett domináns előny mutatkozott a késleltetett kezeléssel szemben, a rizikó 48%-os csökkenésével. Bár a halálozás rizikója 22%-kal csökkent, a teljes túlélésben nem volt szignifikáns előny [27].

Folyamatban van több fázis III-as immunterápiás klinikai vizsgálat, melyekkel új adatok várhatóak az adjuváns kezeléseknél (IMvigor010, Checkmate 274, AMBASSADOR).

### ELSŐVONALAS KEZELÉS LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT VAGY ÁTTÉTES, CISZPLATINRA ALKALMAS BETEGEKNÉL

A lokálisan előrehaladott, kiterjedten nyirokcsomó-áttétes, vagy technikailag irrezekábilis betegek esetleges radikális műtete előtti KT-s kezelést konverziós KT-nak nevezzük [4, 28]. A T4-es tumorok esetén a műtéti preparátumokban magas a makroszkópos nyirokcsomóáttétek aránya, ebben a stádiumban a KT célja a lehetőségek szerinti downstaging és a rezekabilitás javítása [4, 15]. Az N+ betegek kezelését lehetséges azonnali KT-val indítani 4-6 ciklusban, kedvező tumorválasz esetén radikális műtét (vagy definitív sugárkezelés/kemoirradiáció) végezhető. Ha műtét nem történik, az alkalmazott KT a lokálisan előrehaladott betegség elsővonalbeli kezelésének tekinthető [3. táblázat].

### Ciszplatinbázisú kemoterápia

A BC kemoterápiás kezelésének alapját a 15–20 évvel ezelőtt, áttétes betegek elsővonalbeli terápiája során vizsgált platinabázisú kombinációk jelentik. A ciszplatin a KT-s kezelés alapkészítménye, az objektív válaszarány (ORR) 33% monoterápiában. Az MVAC hatására fázis II-es vizsgálatban 70% ORR és 13 hónapos OS mutatkozott, míg fázis III-as vizsgálatokban az 1990-es években kedvezőbb eredmény volt detektálható, mint a ciszplatin-monoterápiával (ORR 39% vs. 12%,  $p < 0,0001$ ; PFS 10,0 vs. 4,3 hónap; OS 12,5 vs. 8,2 hónap). Előnyösebb volt az MVAC a ciszplatin, ciklofoszfamid, doxorubicin (CISCA) protokollnál is (ORR 65% vs. 46%,  $p < 0,05$ ; mOS 48,3 vs. 36,1 hét), így ez vált az MIBC standard első vonalas kezelésévé. Sajnos súlyos toxicitási profillal rendelkezett, magas arányban jelentkezett grade 3 vagy 4 leukopénia, trombocitopénia, lázas neutropénia, szepszis, mukozitisz, hányinger/hányás, renális és hepaticus toxicitás, kezeléssel összefüggő halál [29].

Gyorsan terjedt el és vált a preferált elsővonalas kezeléssé a fentiek miatt a GC kombináció, mivel az MVAC-nál kevésbé toxikus kezelés, de ugyanolyan effektív. Fázis II-es vizsgálatban ORR 52%, OS 13,2 hónap volt 1999-ben, majd a fázis III-as vizsgálatban a GC vs. MVAC hasonló ORR-t (GC vs. MVAC 49% vs. 46%), mPFS-t (7,7 vs. 8,3 hónap) és mOS-t (14,0 vs. 15,2 hónap) eredményezett, kedvezőbb toxicitási profil mellett [29]. Bár a vizsgálatban 4 hetes protokollt használtak, de a jobb toxicitási mutatók mellett elért hasonló dózisintenzitás és válaszráták (ORR 4 heti vs. 3 heti 55,6% vs. 59,7%) miatt napjainkban a gyakorlatban a 3 hetes protokoll használatos.

Megkísérelték fokozni a KT hatékonyságát a standard kezeléseknél intenzifikálásával. Fázis III-as, ddMVAC vs. MVAC [30] nem mutatkozott mOS-előny (15,1 vs. 14,9 hónap), de az ORR (64% vs. 50%) és az 5 éves OS is (22% vs. 14%) javult, jobb toxicitási profil mellett. A taxánok integrálása fázis III-as

vizsgálatokban nem hozott érdemi hasznot, mint a docetaxel/ciszplatin vs. MVAC, melyre nem jelentkezett szuperioritás, vagy a larotaxel/ciszplatin vs. GC, melynek hatására ugyancsak nem alakult ki szuperioritás. Végül a paklitaxel/GC vs. GC kombinációval az ORR ugyan nőtt (55,5% vs. 43,6%,  $p=0,031$ ), de nem volt OS-különbség detektálható [31].

A ciszplatintartalmú kezelésekkel összességében kedvezőbb terápiás eredmény érhető el, mint karboplatinral. A CDDP-alapú protokollokkal az ORR 45–50%, az 1. vonalbeli medián OS 14–15 hónap, a 2 éves OS 30% körüli, míg CBP-bázisú kombinációk esetén 30–40% ORR, medián OS 8–9 hónap, 2 éves OS 20% alatti arányú [2, 4, 29, 32]. A múltban kevésbé került hangsúlyozásra az UC-s betegek esetén a két készítmény közötti effektivitási különbség. Az előnyösebb kimenetel miatt lehetőség szerint ciszplatinbázisú kombinációk alkalmazása javasolt első választásként. Ciszplatin-kemoterápiára a betegek 50%-a azonban nem alkalmas gyenge általános állapot, csökkent vesefunkciós érték, halláscsökkenés, perifériás neuropátia vagy kardiális okok miatt [4, 5, 17] (1. táblázat). Platinaszármazékot nem tartalmazó terápiás lehetőségek a mono-gemcitabin, vinflunin, paklitaxel és docetaxel, utóbbiak leginkább másodvonalon indikáltak [2, 4, 5]. A GC és MVAC protokollok hasonló effektivitása mellett a GC kedvezőbb toxicitása miatt terjedt el jobban alkalmazása [33] (3. táblázat, 1. ábra).

### LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT VAGY ÁTTÉTES, CISZPLATINRA ALKALMATLAN BETEGEK ELSŐVONALAS KEMOTERÁPIÁS KEZELÉSE

Az immunterápiák megjelenése előtt a IV. stádiumú BC-s betegek relatív 5 éves túlélése 15% volt. A betegek kb. fele alkalmatlan ciszplatinbázisú kezelésre, túlélésük 8-9 hónapra volt tehető [17]. A ciszplatinra való alkalmatlanság definíciója azonos a NA kezeléssel alkalmazottal [17]. A CBP a fő terápiás lehetőség ebben a betegcsoportban, mivel a ciszplatinhoz képest kevésbé nefrotoxikus és emetogén, azonban 30 ml/perc alatti kreatinin-clearance esetén ez a készítmény sem alkalmazható. Lehetséges platina nélküli protokollok választása is (pl. mono-gemcitabin, paklitaxel-monoterápia), melyekkel 38–60% ORR érhető el [4]. A ciszplatinra alkalmatlan betegek első klinikai vizsgálatában metotrexát-CBP-vinblasztin és G-CBP összehasonlítása történt. A súlyos akut toxicitások aránya kedvezőbb volt a G-CBP karon, előnyösebb ORR mellett [42% vs. 30%], melyet fázis III-as eredmények is megerősítettek [32]. Az ismertett eredmények miatt a leggyakrabban alkalmazott protokollá és egyben a rosszabb vesefunkciójú, de kemoterápiás kezelésre alkalmas betegek kezelési standardjává a G-CBP kombináció vált. A később lefolytatott JASINT1 trial alapján a vinflunin-gemcitabin és vinflunin-karboplatin kombináció is kedvező eredményeket mutatott ORR és OS tekintetében, kedvezőbb G-vinflunin melletti toxicitással [34]. A ciszplatinkezelésre alkalmatlan betegcsoportban a COACH vizsgálat adatai szerint opció lehet a gemcitabin és oxaliplatin (GEMOX) kombináció is

nagyon alacsony vesefunkció esetén, melynek hatására magasabb válaszadási arány alakult ki, mint G-CBP mellett [35] (3. táblázat, 1. ábra).

### KEMOTERÁPIA UTÁNI FENNTARTÓ IMMUNTERÁPIA

A kemoterápiás kezelések kedvező eredményeinek és a betegek számára előnyös, kisebb tumorvolumen hosszú távú megőrzése fenntartó immunterápia alkalmazása mellett lehetséges.

A JAVELIN Bladder 100 klinikai vizsgálatban az avelumab-monoterápia hatékonysága került elemzésre fenntartó kezelésként platinaalapú kemoterápiás kombinációt követően [36]. A III. fázisú vizsgálatban véletlenszerűen randomizálták a lokálisan előrehaladott vagy áttétes uroteliális daganatos betegeket elsővonalbeli (négy-hat ciklus gemcitabin plusz ciszplatin vagy karboplatin) kemoterápia utáni stabil betegség vagy remisszió esetén a legjobb tüneti ellátás mellett fenntartó avelumab-immunterápiára a vizsgálati karon, míg legjobb tüneti ellátásra a kontrollkaron. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt minden randomizált betegnél (teljes populáció) és azoknál, akiknél a daganat programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) pozitív volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a PFS és a biztonságosság. A legfontosabb kizárási kritériumok az adjuváns vagy NA szisztémás terápia voltak az előző 12 hónapban, az immunterápia ellenjavallata vagy korábbi alkalmazása. A kezeléssel kapcsolatos reakciók előfordulásának enyhítésére antihisztamin és acetaminofent adtak be körülbelül 30–60 perccel az első 4 avelumabinfúzió előtt. Az avelumab dózisának csökkentése nem volt megengedett, de a későbbi infúziókat el lehetett hagyni a fennálló mellékhatások miatt.

A daganat kiterjedését és a tumorválaszt RECIST 1.1 szerint értékelték. A mellkas, a has és a medence képalkotó vizsgálatát 8 hetente végezték 12 hónapig, majd 12 hetente a betegség progressziójának megerősítéséig. A koponya képalkotására kiinduláskor szükség volt azoknál a betegeknél, akiknek kórtörténetében agyi áttéteket feltételeztek. A PD-L1-expressziót a daganatmintákban a VENTANA PD-L1 (SP263) vizsgálat segítségével értékelték.

A kezelés végleges abbahagyásának leggyakoribb okai az avelumab- és a kontrollcsoportokban a következők voltak: progresszív betegség (PD) 189 (54,0%) vs. 263 (75,1%), nemkívánatos események (AE) 39 (11,1%) vs. 2 (0,6%), hozzájárulás visszavonása 16 (4,6%) vs. 29 (8,3%), halál 5 (1,4%) vs. 14 (4,0%).

A 700 randomizált beteg közül a fenntartó avelumab hozzáadása a legjobb szupportív ellátáshoz jelentősen meghosszabbította az OS-t, a csak legjobb tüneti ellátáshoz képest. A teljes túlélés 1 év alatt 71,3% volt az avelumabcsoporthoz és 58,4% a kontrollcsoportban (a teljes túlélés mediánja 21,4 hónap vs. 14,3 hónap; halálozási kockázati arány 0,69, 95% -os konfidenciaintervallum (CI) 0,56–0,86,  $p=0,001$ ). Az avelumab szintén jelentősen meghosszabbította a teljes túlélést a PD-L1-pozitív populációban; a teljes túlélés 1 év alatt

79,1% volt az avelumabcsoporthoz és 60,4% a kontrollcsoportban (HR 0,56, 95% CI 0,40–0,79,  $p < 0,001$ ). A PFS a teljes populációban 3,7 hónap volt az avelumabcsoporthoz és 2,0 hónap a kontrollcsoportban (a betegség progressziójának vagy a halálnak a kockázati aránya 0,62, 95% CI 0,52–0,75). A PD-L1-pozitív populációban a PFS 5,7 hónap és 2,1 hónap volt (HR 0,56, 95% CI 0,43–0,73). A PD-L1-negatív daganatos betegeknek az OS HR-értéke 0,85 [95% CI 0,62–1,18], míg a PFS HR-értéke 0,63 [95% CI 0,47–0,85] volt. A megerősített objektív tumorválasz 9,7 [6,6–13,3] vs. 1,4 [0,5–3,3] % volt a teljes populációban.

A különböző kemoterápiás kombinációk alkalmazása nem befolyásolta a kimenetelt. A medián OS a PD-L1+ betegeknek az elsővonalú kemoterápiás séma szerint GC (N=199) után avelumab + legjobb szupportív kezelés (best supportive care, BSC) (N=101) mellett 28,3 hónap [95% CI 19,0–NE] vs. BSC önmagában (N=98) 17,4 hónap [95% CI 13,5–NE] volt. G+CBP-t (N=128) követően az avelumab+BSC (N=74) karon 24,0 hónap [95% CI 18,6–NE], vs. a BSC mellett (N=54) 16,1 hónap [95% CI 9,4–NE] volt [37, 38] (3. táblázat).

A nemkívánatos események előfordulása 98,0% volt az avelumabcsoporthoz, míg 77,7% a kontrollcsoportban. A grade 3 vagy magasabb fokú mellékhatások gyakorisága 47,4%, illetve 25,2% volt. Leggyakoribb mellékhatások avelumab mellett a fáradékonyság, pruritusz, hasmenés, ízületi fájdalom és aszténia voltak (1. ábra).

A fenti adatok alapján az avelumab immunterápia az összes nemzetközi ajánlásban a legmagasabb evidenciával szerepel 4–6 ciklus platinabázisú kemoterápiát követően kialakult stabil betegség vagy regresszió jelentkezése után [4, 5].

## MÁSOD- ÉS TÖBBEDVONALAS KEMOTERÁPIA

A másodvonalbeli kemoterápiás eredmények meglehetősen szerények. Meg kell jegyezni, hogy a neoadjuváns/adjuváns KT vagy elsővonalbeli platinabázisú kezelés esetén bekövetkező objektív tumorválasz után, ha progresszió 12 hónapon túl jelentkezik, az előzőleg alkalmazott KT-s kombináció reindukciója alkalmazható. Rövidebb idő utáni betegségromlás esetén leggyakrabban alkalmazott paklitaxel, docetaxel, nab-paklitaxel, topotekán, vinflunin válaszadási arányai fázis II-es vizsgálatok alapján 0–28%, metaanalízis szerint monoterápiában 14,2%, doubletben 31,9% ORR-t eredményeznek [41]. Paklitaxel-gemcitabin kombinációval 38–60% válasz érhető el, de nem állnak rendelkezésre fázis III-as eredmények, így a túlélésre való hatásuk ismeretlen [2]. A vinflunin talán az egyik legújabb készítmény, melynek fázis III-as vizsgálat alapján történt törzskönyvezése platinabázisú kemoterápia utáni progressziókor. A vinflunin mellett 8,6% ORR, kedvezőbb klinikaihaszon-ráta (CBR) és OS jelentkezett a kontrollkar kezeléséhez képest [34]. Kemoterápiás kezelés másod- vagy többed vonalban leginkább akkor javasolható, ha a betegnek immunterápia adása ellenjavallt (pl. aktív autoimmun betegség), vagy a betegség immunterápia után progrediált [3. táblázat].

## KEMOTERÁPIÁS HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ MODERN ANTITEST-GYÓGYSZER KONJUGÁTUMOK (ADC)

Az antitest-gyógyszer konjugátumok új szerkezetű molekulák, a nagy hatású biológiai gyógyszerek új osztálya, amelyet úgy alakítottak ki, hogy egy kismolekulás daganatellenes gyógyszert (pl. kemoterapeutikumot vagy más terápiás szert) erősítettek egy ellenanyaghoz. Az antitest egy specifikus antigént céloz meg, amely csak a daganatsejteken található. Az UC daganatok kezelésében 2 új ADC eredményei igen biztatóak, melyeknél az antigénhez kapcsolt készítmények mikrotubulus-, illetve topoizomerázgátló kemoterápiás szerek.

### Enfortumab vedotin (Padcev)

Az enfortumab vedotin parenterálisan alkalmazható monoklonális antitest, ADC. Az uroteliális karcinómákban erős expressziót mutató nektin-4 receptoron keresztül fejti ki antitubuláris hatását. Az EV a sejten belül szabadul fel, a mikrotubuláris hálózat károsításával gátolja a sejtciklust és daganatsejt-apoptózist eredményez [40].

Az EV-301 multicentrikus, fázis III-as nyílt vizsgálatban lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, platinaalapú kemoterápiában és immunterápiában (PD-1- vagy PD-L1-gátló) is részesült, uroteliális karcinómában szenvedő betegeknek az EV hatására [1,25 mg dózis/ttkg a 28 napos ciklus 1., 8., 15. napjain] a vizsgáló által választott kemoterápiával (docetaxel / paklitaxel / vinflunin 21 naponta) szemben 608 betegnél 11,1 hónapos követés után a halálozási kockázat 30%-os csökkenését eredményezte [8]. A teljes túlélés 12,88 vs. 8,97 hónap volt. A PFS [5,55 vs. 3,71 hónap], a válaszadási arány [40,6% vs. 17,9%] és a komplett remissziók aránya [4,9 vs. 2,7%] is szignifikánsan kedvezőbb volt az EV-karon [3. táblázat].

A fenti eredmények alapján az FDA 2021 nyarán fogadta be a készítmény alkalmazását, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő betegek számára, akik korábban platinabázisú kemoterápiában és PD-1- vagy PD-L1-gátló immunterápiában is részesültek, vagy alkalmatlanok voltak ciszplatinalapú terápiára és korábban egy vagy több kezelési vonalban részesültek [8].

### Sacituzumab govitekán (Trodelvy)

A sacituzumab govitekán (SG) is antitest-gyógyszer konjugátum (ADC). Az uroteliális daganatokban magasan expresszáló trófolaszt sejtfelszíni 2 antigént (Trop-2) célzó antitesthez kapcsolódik és az irinotekán SN-38 metabolitját tartalmazza [41].

A TROPHY-U-01 fázis II-es, nyílt vizsgálat I. karjában előrehaladott uroteliális karcinómában szenvedő betegek kerültek bevonásra, akik korábban platinaalapú KT-ban és IO-ban (PD-1- vagy PD-L1-gátló) is részesültek, vagy akiknek a betegsége 12 hónapon belül progrediált az adjuváns vagy neoadjuváns KT után [9]. Az 1. kohorszban az SG [10 mg/kg, 21 napos ciklusban, 1, 8. napokon] hatására az elsődleges végpont ORR 27,4% [31/113] volt, 5,3%-ban komplett remisszió, 22,1%-ban parciális remisszió alakult ki. A medián PFS

5,4 hónap, az OS 10,9 hónap volt. 9,1 hónapos követésnél a DOR 7,2 hónapnak bizonyult. A betegek átlagosan 6 ciklus SG-ban részesültek, a kezelés medián hossza 3,7 hónap volt (3. táblázat).

A SG a fenti kohorsz kezelése alapján hatékonyak és biztonságosnak bizonyult, ezért az FDA 2021. 04. 13-án fogadta be alkalmazását lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus uroteliális karcinómás betegek részére, akik korábban platinabázisú KT-ban és PD-1- vagy PD-L1-gátló kezelésben részesültek. Hatékonyságának megerősítése fázis III-as (NCT04527991) vizsgálatban zajlik taxán és vinflunin kontrollkarok mellett.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az izominvazív kiterjedésű húgyhólyagdaganatok, mint potenciálisan szisztémás, távoli disszeminációra képes kórképek, onkológiai gyógyszeres terápiát igényelnek, leginkább a definitív műtéti eltávolítás előtt, esetleg utána. A NA KT optimális betegszelekciójáról jelenleg nem ismertek magas evidenciájú adatok, széles körben a ciszplatinra való alkalmatlanság terjedt el negatív szelekciós kritériumként, hogy az esetlegesen eredménytelen KT miatt a radikális cisztektómia ne késlekedjen, mely kedvezőtlenebb kimenetelt eredményezhet. A NA kezelések hatékonysága a jövőben potenciálisan javítható a daganatok genetikai profiljának megismerésével.

## IRODALOM

1. Horwich A, Babjuk M, J Bellmunt J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol* 30:1697–1727, 2019
2. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25:iii40–48, 2014
3. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* 2021, doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010
4. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol Oncol* 3:131–144, 2020
5. NCCN Guideline Bladder Cancer – [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf)
6. Kessel KE, Zuiverloon TC, Alberts AR, et al. Targeted therapies in bladder cancer: an overview of in vivo research. *Nat Rev Urol* 12:681–694, 2015
7. Lorient Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 381:338–348, 2019
8. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 384:1125–1135, 2021
9. Tagawa ST, Balar VA, Petrylak PD, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 39:2474–2485, 2021
10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349:859–866, 2003
11. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 178:451–454, 2007

Az adjuváns KT alkalmazása leginkább a NA kezelés elmaradása esetén lép be a terápiás palettába, magas kiújulási rizikót jelentő faktorok esetén, illetve 12 hónap utáni progresszió esetén már elsővonalas terápiaként.

Lokálisan előrehaladott, irrezekábilis vagy távoli áttétes, jó állapotú betegek elsővonalas kezelési iránya az utóbbi 1–2 évben ismét a KT fontosságát helyezte előtérbe, mivel a legkedvezőbb hosszú távú túlélési eredmények a 4–6 ciklus akár cisz-, akár karboplatin bázisú KT-ra reagáló betegek fenntartó, követő avelumab-immunterápiájával érhetőek el.

A KT, mint hatóanyagcsoport a modern, ADC készítményekben is újra felfedezésre került. A KT és immunterápia utáni harmadvonalban alkalmazva előremutató eredményeket látunk az enfortumab vedotin és sacituzumab govitekán hatásáról.

Természetesen a kezelési lehetőségek a kemoterápiákhoz optimálisan integrált immunterápiákkal válnak teljessé, melyekkel együtt érhetjük el a legjobb kimenetelt (42–47) (1. ábra).

Újabb közlemények alapján körvonalazódik a húgyhólyagdaganatok molekuláris profil alapján meghatározható felosztása, mely szerint a várható terápiás hatékonyság is előre megjósolhatóvá válhat (48, 49). Emellett az immunterápia és a kemoterápia, valamint a célzott kezelések kombinálása is további új, effektív lehetőséggel gazdagíthatja az UC kezelési palettáját a jövőben (50).

12. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 48:202–205, 2005
13. International Collaboration of Trialists, on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, the Australian Bladder Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 29:2171–2177, 2011
14. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 21:708–715, 2016
15. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 45:297–303, 2004
16. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol* 79:214–221, 2021
17. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg JE, et al. Defining „cisplatin ineligible“ patients with metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 29(7 suppl):abstr 238, 2011
18. Lee CT, Madii R, Daignault S, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 175:1262–1267, 2006
19. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 61:1229–1238, 2012



20. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 191:40–47, 2014
21. Powles T, Meeks JJ, Galsky MD, et al. A phase III, randomized, open-label, multicenter, global study of efficacy and safety of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for neoadjuvant treatment followed by durvalumab alone for adjuvant treatment in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). *J Clin Oncol* 39(6\_suppl):TPS505, 2021
22. Sonpavde G, Necchi A, Gupta S, et al. ENERGIZE: a phase III study of neoadjuvant chemotherapy alone or with nivolumab with/without linrodostat mesylate for muscle-invasive bladder cancer. *Future Oncol* 16:4359–4368, 2020
23. Siefker-Radtke AO, Steinberg GD, Bedke J, et al. Phase III study of perioperative pembrolizumab (pembro) plus neoadjuvant chemotherapy (chemo) versus placebo plus neoadjuvant chemo in cisplatin-eligible patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): KEYNOTE-866. *J Clin Oncol* 38(6\_suppl):TPS599, 2020
24. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48:189–199, 2005
25. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 66:42–54, 2014
26. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol* 28:LBA4518, 2010
27. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:76–86, 2015
28. NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45587>
29. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23:4602–4608, 2005
30. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 42:50–54, 2006
31. Bellmunt J, Van der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 30:1107–1113, 2012
32. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 30:191–199, 2012
33. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18:3068–3077, 2000
34. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol* 27:449–454, 2016
35. Park I, Kim BS, Lim HY, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). *Eur J Cancer* 127:183–190, 2020
36. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 383:1218–1230, 2020
37. Grivas P, Park SH, Voog E, et al. Avelumab 1L maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol* 31(suppl\_4):S550, 2020
38. Grivas P, Park SH, Eric Voog, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of time to end of next-line therapy in JAVELIN Bladder 100. *J Clin Oncol* 39(15\_suppl):4525, 2021
39. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 27:49–61, 2016
40. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 76:3003–3013, 2016
41. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM, et al. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget* 9:28989–29006, 2018
42. O'Donnel PH, Balar AV, Vuky J, et al. KEYNOTE-052: phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC)— Updated response and survival results. *J Clin Oncol* 37(15\_suppl):4546, 2019
43. Bellmunt J, Balar A, Galsky MD, et al. IMvigor210: updated analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) in cisplatin (cis)-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* 27(Suppl 6):782PD, 2016
44. Sharma P, Rezt M, Siefker-Radtke, A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312–322, 2017
45. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 391:748–757, 2018
46. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015–1026, 2017
47. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 381:338–348, 2019
48. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 11:400–410, 2014
49. Kamoun A, de Reyniès A, Yves Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 77:420–433, 2020
50. Maráz A, Varga L, Kürönya Zs. Az immunkezelés eredményességét javító lehetőségek, fókuszban a célzott terápiák. *Magy Onkol* 63:209–216, 2019