PP100

Ανασκόπηση Νεοεπικουρικής Θεραπείας σε Μυοδιηθητικό Καρκίνο της Ουροδόχου κύστης (MIBC)

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ειδικ., ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γεν. Ιατρός, ΡΟΒΙΘΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
Επικ.Επιμ.Β, ΤΖΟΥΛΑΚΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Δ/ΝΤΗΣ, ΤΖΩΡΤΖΑΚΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Επιμ. Α, ΧΑΙΡΕΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Δ/ΝΤΗΣ ΕΣΥ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΠΓΝΗ.

27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης με πάνω από 500.000 νέες περιπτώσεις ετησίως, κατατάσσεται μεταξύ των δέκα κορυφαίων καρκίνων παγκοσμίως. Η ριζική κυστεκτομή (RC) με πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό με ή χωρίς νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NAC) με βάση τη σισπλατίνη αποτελεί το ιστορικό πρότυπο φροντίδας στο MIBC (cT2-T4a/N0/M0). Ωστόσο, παρά τα σημαντικά οφέλη ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν είναι υποψήφιοι για αυτή τη θεραπεία ή δεν επιτυγχάνουν βέλτιστες ανταποκρίσεις και υποτροπιάζουν. Σήμερα η διαχείριση του μυοδιηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης (MIBC) εξελίσσεται ραγδαία λόγω των εξελίξεων στις συστηματικές θεραπείες και στη μοριακή κατανόηση.

Η φάσης 3 SWOG 8710 μελέτη συνέκρινε τη νεοεπικουρική μεθοτρεξάτη, βινβλαστίνη, δοξορουβικίνη και σισπλατίνη (MVAC) ακολουθούμενη από κυστεκτομή σε 317 ασθενείς με επαρκή νεφρική λειτουργία και λειτουργική κατάσταση. Αυτή η δοκιμή κατέδειξε όφελος επιβίωσης με τη διάμεση συνολική επιβίωση (OS) να κυμαίνεται από 46 έως 77 μήνες (λόγος κινδύνου [HR] 0,68, p=0,06). Με σημαντική αύξηση στον αριθμό των ασθενών στην ομάδα MVAC με περισσότερες παθολογικές πλήρεις ανταποκρίσεις (pCRs,38%, p < 0,001). Η μελέτη φάσης 3 JCOG0209 τυχαιοποίησε 130 Ιάπωνες ασθενείς σε μεθοτρεξάτη στον σισπλατίνη ακολουθούμενη από RC έναντι άμεσης RC. Αυτή η δοκιμή έκλεισε νωρίς λόγω αργής συσσώρευσης, αλλά έδειξε μια τάση για καλύτερη συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία. Αναδρομικές και προοπτικές μελέτες έχουν επικυρώσει τη γεμσιταβίνη συν σισπλατίνη (GC) ως εναλλακτικό σχήμα έναντι της MVAC, παρουσιάζοντας καλύτερο προφίλ ασφάλειας με παρόμοια αποτελέσματα. Η αμερικανική φάση 2 COXEN μελέτη συνέκρινε το ddMVAC και το GC σε ασθενείς με MIBC. Μεταξύ των 227 ασθενών τα ποσοστά pCR (pT0) ήταν συγκρίσιμα μεταξύ του ddMVAC (28%) και του GC (30%, p=0,75), με υποσταδιοποιηση του όγκου να παρατηρείται στο 47% και 40% των περιπτώσεων, αντίστοιχα (p=0,27). Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην συνολική επιβίωση (OS) ή την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (EFS) μεταξύ των δύο σχημάτων. Τα ωφρευτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεραπεία με βάση τη σισπλατίνη ενισχύθηκαν από μετα-αναλύσεις. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην συνολική επιβίωση(OS)(HR0,86,p=0,003),που αντιστοιχεί σε απόλυτη αύξηση 5%5ετούς επιβίωσης.

Επιπλέον, αναφέρθηκε απόλυτη βελτίωση 9% στην 5ετή επιβίωση χωρίς νόσο (DFS). Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες δοκιμές σε αυτό το πλαίσιο ήταν η πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 GETUG/AFU V05 VESPER που συνέκρινε το ddMVAC με το GC στο περιεγχειρητικό περιβάλλον για 500 ασθενείς. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν 3ετή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τοξικότητα, παθολογικές αποκρίσεις και 5ετή συνολική επιβίωση (OS). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθηκε, καθώς το ποσοστό 3ετούς PFS ήταν 64% για το MVAC έναντι 56% για το GC (p=0,066). Παρ' όλα αυτά, στην υποομάδα νεοεπικουρικής θεραπείας, η ddMVAC παρουσίασε ανώτερα αποτελέσματα με ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) 66% στα 5 έτη (ddMVAC) έναντι 57% (GC, HR 0,71, p =0,03) και υψηλότερα ποσοστά pCR (42% έναντι 36%) και υποσταδιοποίησηση όγκου (77% έναντι 63%). Ωστόσο, η ddMVAC είχε συχνότερη γαστρεντερική τοξικότητα βαθμού ≥3 (π.χ., βλεννογονίτιδα) και εξασθένιση από την GC, 40% των ασθενών δεν έλαβαν όλους τους προγραμματισμένους κύκλους.

Ο άξονας PD-1/PD-L1 είναι ένας κρίσιμος μηχανισμός αποφυγής του ανοσοποιητικού συστήματος στο MIBC. Τα καρκινικά κύτταρα και τα διεισδυτικά ανοσοκύτταρα υπερεκφράζουν το PD-L1, το οποίο δεσμεύει το PD-1 στα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα, καταστέλλοντας τη δραστηριότητά τους. Οι Carthon et al. διεξήγαγαν την πρώτη στον κόσμο κλινική μελέτη αξιολόγησης της νεοεπικουρικής ανοσοθεραπείας για τοπικά προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο. Σε αυτή τη μελέτη, έξι ασθενείς έλαβαν ipilimumab στα 3 mg/kg, ενώ οι υπόλοιποι έξι έλαβαν υψηλότερη δόση 10 mg/kg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ipilimumab παρουσίασε ένα διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας και προκάλεσε πολλαπλασιασμό των CD4+ICOShi Τ κυττάρων τόσο στον ιστό του όγκου όσο και στη συστηματική κυκλοφορία, κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής φάσης. Οι δύο κύριες μελέτες με μονοθεραπεία ανοσοθεραπείας σε νεοεπικουρικό πλαίσιο ήταν οι δοκιμές φάσης 2 PURE-01 και ABACUS. Η δοκιμή PURE-01 διερεύνησε το pembrolizumab σε ασθενείς ≤cT3bN0 ουροθηλιακό καρκίνωμα. Μεταξύ των 50 συμμετεχόντων, το 92% πληρούσε τα κριτήρια επιλεξιμότητας για σισπλατίνη. Οι ασθενείς έλαβαν τρεις κύκλους pembrolizumab (200 mg κάθε 3 εβδομάδες) πριν από την RC, επιτυγχάνοντας ποσοστό pCR (pT0N0) 42%, με το 54% να παρουσιάζει υποσταδιοποιηση του όγκου σε <pT2N0. Είναι εντυπωσιακό ότι οι ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό pCR 54%.

Η δοκιμή ABACUS περιελάμβανε 95 ασθενείς με νόσο cT2-T4N0 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έλαβαν δύο προεγχειρητικούς κύκλους ατεζολιζουμάμπης (1200 mg κάθε 3 εβδομάδες). Μεταξύ 87 ασθενών που προχώρησαν σε RC, η παθολογοανατομική αξιολόγηση αποκάλυψε pCR (pT0N0) στο 31% των περιπτώσεων, με το 39% των ασθενών να επιτυγχάνουν υποβάθμιση του όγκου σε μη μυοδιηθητική νόσο. Η ανάλυση βιοδεικτών έδειξε αυξημένη αποτελεσματικότητα σε άτομα με υψηλή έκφραση PD-L1, τα οποία εμφάνισαν ποσοστό pCR 40% σε σύγκριση με τη συνολική ομάδα. Τα εκτεταμένα δεδομένα παρακολούθησης αποκάλυψαν πολλά υποσχόμενη διάρκεια ανταπόκρισης, με ποσοστά DFS και OS 2 ετών 68% και 77% αντίστοιχα.

Η μονοθεραπεία με αβελουμάμπη μελετήθηκε στη δοκιμή AURA. Αυτή η φάσης 2 μελέτη περιελάμβανε ασθενείς που δεν ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μονοθεραπεία με Αβελουμάμπη ή Αβελουμάμπη συν Πακλιταξέλη-Γεμσιταβίνη. Είκοσι οκτώ ασθενείς στο σκέλος μονοθεραπείας με Αβελουμάμπη πέτυχαν ποσοστό pCR 36%, ενώ χαμηλότερο ποσοστό pCR (18%) παρατηρήθηκε στη συνδυαστική θεραπεία.

Η έννοια του διπλού ανοσολογικού αποκλεισμού σημείων ελέγχου που συνδυάζει την αναστολή CTLA-4 και PD-1 αναδείχθηκε ως μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική στο ουροθηλιακό καρκίνωμα. Αυτή η προσέγγιση αξιολογήθηκε για πρώτη φορά στο MIBC μέσω της μελέτης NABUCCO, η οποία αξιολόγησε το ipilimumab συν nivolumab σε 24 ασθενείς που δεν ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη ή αρνούνταν τη χημειοθεραπεία. Η pCR έφτασε 46% των περιπτώσεων και η υποστάδιοποίησηση στο 59%, με ιδιαίτερα εντυπωσιακά αποτελέσματα σε ασθενείς με υψηλό PD-L1 (ποσοστό pCR 73% έναντι 33% σε όγκους με χαμηλό PD-L1). Το γνωστό προφίλ τοξικότητας του σχήματος επιβεβαιώθηκε, με το 55% των ασθενών να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα βαθμού 3-4. Περαιτέρω διερεύνηση της διπλής αναστολής σημείων ανοσολογικού ελέγχου επεκτάθηκε στον συνδυασμό durvalumab-tremelimumab, ο οποίος επέδειξε συγκρίσιμη δράση με τη χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη σε δοκιμές φάσης 2. Αυτός ο συνδυασμός απέδωσε ποσοστό pCR 38% και υποσταδιοποιηση στο 58% των 28 ασθενών που δεν ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη, με διαχειρίσιμη τοξικότητα (21% συμβάντα βαθμού ≥3) και ένα ενθαρρυντικό ποσοστό επιβίωσης χωρίς υποτροπή 1 έτους 83%. Η κλινική δοκιμή DUTRENEO που βασίζεται σε βιοδείκτες παρείχε πρόσθετες πληροφορίες, κατηγοριοποιώντας 61 ασθενείς επιλέξιμους για σισπλατίνη. Ενώ η χημειοθεραπεία έδειξε ανότερη αποτελεσματικότητα σε «ψυχρούς» όγκους (ποσοστό pCR 68%), ο συνδυασμός χημειοανοσοθεραπείας πέτυχε συγκρίσιμα ποσοστά απόκρισης με τη χημειοθεραπεία σε «θερμούς» όγκους (36% έναντι 34%).

Ωστόσο, αυτές οι μελέτες έχουν σημαντικούς περιορισμούς που περιορίζουν τη γενικευσιμότητά τους. Πιο συγκεκριμένα, όλες ήταν μελέτες μονού σκέλους και μη τυχαιοποιημένες, χωρίς άμεση σύγκριση με το πρότυπο φροντίδας, γεγονός που περιορίζει την ερμηνεία της αποτελεσματικότητας σε σχέση με τη χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη. Τα μεγέθη των δειγμάτων ήταν μέτρια (κυμαινόμενα από 24 έως 95 ασθενείς), εισάγοντας τον κίνδυνο στατιστικής μεταβλητότητας και ανεπαρκούς ισχύος. Το επόμενο βήμα είναι συνδυασμός χημειοθεραπείας και ενδοφλεβίων αναστολέων σημείων ανοσολογικού ελέγχου (ICIs) στο νεοεπικουρικό περιβάλλον βάση ενδείξεων από της προηγούμενες μελέτες. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, ιδιαίτερα η σισπλατίνη και η γεμσιταβίνη, μπορούν να προκαλέσουν ανοσογόνο κυτταρικό θάνατο, οδηγώντας στην απελευθέρωση αντιγόνων που σχετίζονται με τον όγκο και μοριακών προτύπων που σχετίζονται με τη βλάβη, τα οποία με τη σειρά τους προάγουν την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων και την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Η χημειοθεραπεία τροποποιεί επίσης το μικροπεριβάλλον του όγκου μειώνοντας τους πληθυσμούς ανοσοκατασταλτικών κυττάρων, όπως τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα και τα κατασταλτικά κύτταρα, ενισχύοντας περαιτέρω τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Ταυτόχρονα, οι ICIs αποκαθιστούν τη δραστηριότητα των εξαντλημένων κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων μπλοκάροντας τον άξονα PD-1/PD-L1, επιτρέποντας τη συνεχή ανοσολογική απάντηση.

Αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης 2 έχουν διερευνήσει την προσθήκη ανοσοθεραπείας στην τυπική χημειοθεραπεία. Η μελέτη φάσης 2 BLASST-I εξέτασε το nivolumab με GC σε 39 ασθενείς, αναφέροντας ποσοστό pCR 49%. Η δοκιμή φάσης 2 SAKK 0617 αξιολόγησε το CG σε συνδυασμό με durvalumab σε 61 ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν νόσο cT2. Τριάντα τέσσερις ασθενείς πέτυχαν pCR και 60 ασθενείς εμφάνισαν υποσταδιοποίηση του όγκου. Η ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με GC σε μια μελέτη φάσης 2 έδειξε ποσοστό pCR 41% (100% σε ασθενείς θετικούς για PD-L1) και υποσταδιοποίηση του όγκου στο 69% των ασθενών. Άλλες μελέτες φάσης 2 διερευνούν συνδυασμούς ανοσοθεραπείας με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως το NURE combo. Αυτή η δοκιμή συνδυάζει nivolumab 360 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες με nab-paclitaxel 125 mg/m2 μία φορά τις ημέρες 1 και 8, κάθε 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από RC, και στη συνέχεια ανοσοενισχυτικό nivolumab 360 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες × 13 κύκλους. Η μελέτη επιτυγχάνει το κύριο καταληκτικό σημείο με ποσοστό pCR 32,3%.

Η δοκιμή φάσης 2 GU 14188 εξέτασε το pembrolizumab συν χημειοθεραπεία (GC σε ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη και γεμσιταβίνη σε ασθενείς που δεν ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη). Τα ποσοστά pCR ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (44% και 45%, αντίστοιχα), Σε αυτό το πλαίσιο, η μελέτη NIAGARA είναι η πρώτη μελέτη φάσης 3 που συγκρίνει προοπτικά τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας, ICI + σισπλατίνη έναντι της τυπικής χημειοθεραπείας μόνο. Συνολικά 1063 ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για σισπλατίνη τυχαιοποιήθηκαν σε νεοεπικουρική Durvalumab + CG ακολουθούμενη από RC και επικουρική Durvalumab για οκτώ κύκλους έναντι μόνο χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από RC.Η πρωτογενής ανάλυση αποκάλυψε ποσοστό pCR 33,8% (95% ΔΕ 29,8–38,0) στην ομάδα Durvalumab σε σύγκριση με 25,8% (95% ΔΕ 22,2–29,8) στην ομάδα ελέγχου (95% ΔΕ 1,09–1,56, p= 0,004). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 42,3 μηνών, τα εκτιμώμενα ποσοστά EFS στους 24 μήνες ήταν 67,8% στην ομάδα του Durvalumab και 59,8% στο σκέλος ελέγχου (HR 0,68 διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 0,56–0,82,p < 0,001).Αυτή η δοκιμή αποδεικνύει ότι η προσθήκη περιεγχειρητικού αποκλεισμού του PD-L1 στη χημειοθεραπεία απέδωσε σημαντική βελτίωση στα τελικά σημεία επιβίωσης. Γεγονός που οδήγησε ο συνδυασμός χημειοθεραπείας συν περιεγχειρητικής Durvalumab στο MIBC να λάβει έγκριση στις 28 Μαρτίου 2025 από τον FDA και στις 4 Ιουλίου 2025 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή EMA,λόγω των θετικών αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής φάσης 3 NIAGARA.

Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη παραμένει το καθιερωμένο σημείο αναφοράς. Αν και προηγήθηκαν πολλές και ποικίλες μελέτες δεν μπόρεσαν να καθιερώσουν σαφή θεραπευτικά σχήματα. Ωστόσο έθεσαν τα θεμέλια για τη μελέτη του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, ανοσορυθμιστικών παραγόντων, βιοδεικτών και την ανάδειξη της ανοσοθεραπείας ως πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική. Οι δοκιμές Φάσης 3, όπως οι VESPER και NIAGARA, έχουν βελτιώσει το πρότυπο φροντίδας, καταδεικνύοντας τα οφέλη του συνδυασμού μεθοτρεξάτης, βινβλαστίνης, δοξορουβικίνης και σισπλατίνης σε πυκνή δόση και της χημειοανοσοθεραπείας, αντίστοιχα. Η δοκιμή NIAGARA παρείχε τα πρώτα στοιχεία φάσης 3 που υποστηρίζουν τη νεοεπικουρική χημειοανοσοθεραπεία ως νέα εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή.

Συνοπτικά, η διαχείριση του MIBC εξελίσσεται ραγδαία προς ένα μοντέλο εξατομικευμένης θεραπείας καθοδηγούμενης από βιοδείκτες και διεπιστημονικης φροντίδας. Στο μέλλον ο ρόλος του ουρολόγου στην ανοσοθεραπεία αναμένεται να ενισχυθεί. Αντίστοιχες μελέτες τρέχουν για το μη μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνο. Η ενσωμάτωση του ctDNA και των γονιδιακών βιοδεικτών στις κλινικές μελέτες θα επιτρέψει τη δυναμική παρακολούθηση και διαστρωμάτωση των ασθενών και την εξαγωγή πραγματικών δεδομένων (real data). Ταυτόχρονα οι νέοι συνδυασμοί χημειοθεραπείας, ανοσοθεραπείας και συζευγμάτων αντισώματος-φαρμάκου διευρύνουν τις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς που προηγουμένως θεωρούνταν μη επιλέξιμοι για τυπικά σχήματα. Οι μελλοντικές εξελίξεις θα εξαρτηθούν από την επικύρωση κατάλληλων βιοδεικτών, τη βελτίωση της αλληλούχισης της θεραπείας, αποφυγή τοξικότητας και τη συνεχή ανάπτυξη προσαρμοστικών, ασθενοκεντρικών κλινικών σχημάτων θεραπείας. Καθώς αυτές οι καινοτομίες συγκλίνουν, έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τόσο την επιβίωση όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών με MIBC.

Βιβλιογραφία.

1. European Association of Urology. EAU guidelines on muscle- invasive and metastatic bladder cancer. 2025. https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer
2. Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated overall survival by circulating tumor DNA status from the phase 3 IMvigor010 trial: adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. Eur Urol 2024;85:114–22.
3. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 2024;391:1773–86.
4. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, et al. Randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. Ann Oncol 2014;25
5. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. 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 tumors. Eur J Cancer 2006;42:50–4.
6. 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 II I study. J Clin Oncol 2000;18:3068–77.
7. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, et al. Long-term outcomes from a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (SWOG S1314; NCT02177695). Eur Urol 2023;84:341–7.
8. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patient s with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. J Clin Oncol 2018;36:3353–60.
9. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med 2019 15:1706-14.
10. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. Nat Med 2020;26:1839–44.
11. Gao J, Navai N, Alhalabi O, et al. . Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma. Nat Med 2020;26:1845–51.
12. FDA. FDA approves durvalumab for muscle invasive bladder cancer. https://www. fda .gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ fda -approves-durvalumab-muscle-invasive-bladder-cancer.
13. EMA. Imfinzi: durvalumab. https://www.ema.europa.eu/en/med i cines/human/EPAR/ imfinzi.
14. Gupta S et al. Results from BLASST-I (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. J Clin Oncol 2020;38:439.
15. Mercinelli C, Moschini M, Cigliola A, et al. First results of NURE-Combo: a phase II study of neoadjuvant nivolumab and nab-paclitaxel, followed by postsurgical adj uvant nivolumab, for muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2024;42:4196–205.
16. Necchi A et al. First results of SURE-02: A phase 2 study of neoadjuvant sacituzumab govitecan (SG) plus pembrolizumab (Pembro), followed by response-adapted bladder sparing and adjuvant pembro, in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). J Clin Oncol 2025;43:4518.
17. Mar N et al. Study EV-103 cohort H: neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin (EV) monotherapy in cisplatin (cis)-ineligible patients (pts) with muscle invasive bladder cancer (MIBC) – 3-year efficacy results. J Clin Oncol 2025;43:4583.
18. Necchi A et al. Phase 3 KEYNOTE-905/EV-303: Perioperative pembrolizumab (pembro) or pembro + enfortumab vedotin (EV) for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). J Clin Oncol 2023;41:TPS585.
19. Hoimes CJ et al. KEYNOTE-B15/EV304: randomized phase 3 study of perioperative enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in cisplatin-eligible patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). J Clin Oncol 2021;39:TPS4587.
20. Wei XX et al. Durvalumab as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: preliminary results from the Bladder Cancer Signal Seeking Trial (BLASST)-2. J Clin Oncol 2020;38:507.
21. Javier Molina-Cerrillo, Enrique Grande, Javier Molina-Cerrillo, et al. James Catto Revisiting Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer. European Association of Urology. Published by Elsevier,2025. European Urology Oncology Vol.9,Pages 168-180.