

Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Lucia Tomková

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Léčba neinvazivního karcinomu močového měchýře (NMIBC) by měla u středně a vysoce rizikových pacientů dodržovat rizikově stratifikovaný přístup s transuretrální resekcí (TUR) a intravezikální chemoterapií (ChT) nebo Bacillus Calmette-Guérin vakcínou (BCG). Použití neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny u karcinomu močového měchýře je podporováno. Kombinovaná ChT obsahující cisplatinu je standardní u pokročilých nebo metastatických pacientů, kteří jsou dostatečně zdatní, aby tolerovali cisplatinu. ChT na bázi karboplatiny se doporučuje u pacientů nevhodných pro cisplatinu. Pembrolizumab nebo atezolizumab jsou alternativní volbou pro pacienty, kteří jsou PD-L1-pozitivní a nejsou způsobilí pro ChT na bázi cisplatiny. Prvním konjugátem protilátka-lék, který přinesl povzbudivé údaje, byl enfortumab vedotin. Erdafitinib je pan-FGFR tyrozinkinázový inhibitor a první Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických (FDA) schválená cílená terapie pro metastatický uroteliální karcinom s alterací FGFR2/3 po chemoterapii obsahující platinu.

Klíčová slova: uroteliální karcinom močového měchýře, chemoterapie na bázi platiny, inhibitory imunitního kontrolního bodu, inhibitory receptoru fibroblastového růstového faktoru, konjugáty protilátek.

Treatment of urothelial carcinoma bladder cancer

Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) should follow a risk-stratified approach with transurethral resection (TUR) and intravesical chemotherapy (ChT) or Bacillus Calmette-Guérin vaccine (BCG) in intermediate- and high-risk patients. The use of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer is supported. Cisplatin-containing combination ChT is standard in advanced or metastatic patients fit enough to tolerate cisplatin. Carboplatin-based ChT is recommended in patients unfit for cisplatin. Pembrolizumab or atezolizumab are alternative choices for patients who are PD-L1-positive and not eligible for cisplatin-based ChT. The first antibody drug conjugate to report encouraging data was enfortumab vedotin. Erdafitinib is a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor and the first U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved targeted therapy for metastatic urothelial carcinoma with FGFR2/3 alterations following platinum-containing chemotherapy.

Key words: urothelial carcinoma bladder cancer, platinum based chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, fibroblast growth factor receptor inhibitors, antibody drug conjugates.

Přibližně 75 % pacientů s karcinomem močového měchýře má neinvazivní karcinom močového měchýře (pTa-pT1, pTis). U pacientů s T2a-T4b je diagnostikován primární invazivní karcinom močového měchýře (MIBC) a až 15 % pacientů má předchozí anamnézu NMIBC, téměř výhradně vysoce rizikové NMIBC (1).

Neinvazivní karcinom močového měchýře [stadium 0a (TaN0M0), stadium I (T1N0M0), karcinoma in situ (CIS)]

Základem léčby je transuretrální resektce. Opakovaná resektce (re-TUR) je doporučena v případě pochybností o úplnosti první resektce, u všech T1 tumorů a v případě absence

svaloviny detruzoru v resekátu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS) (2). Intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progresu, které odhadujeme na základě prognostických faktorů (Tab. 1).

Absolutní kontraindikace intravezikální instilace BCG jsou: podání během prvních dvou týdnů po TUR, u pacientů s viditelnou hematu-

říí, po traumatické katetrizaci a také u pacientů se symptomatickou infekcí močových cest (4).

Invazivní karcinom močového měchýře (T2a-T4b N0 M0)

Neoadjuvantní chemoterapie

Podávání chemoterapie před plánovanou cystektomií u pacientů s operabilním svalovinu infiltrujícím uroteliálním karcinomem močového měchýře (T2-T4N0M0) má teoretické výhody a nevýhody. Očekává se, že snášenlivost chemoterapie a její tolerance bude před cystektomií lepší. Lze očekávat příznivou patologickou odpověď, což je určeno především dosažením ypT0, <ypT1, ypN0 a negativních chirurgických okrajů. Neexistují žádné prospektivní studie, které by naznačovaly, že opožděný chirurgický zákrok v důsledku neoadjuvantní chemoterapie má negativní dopad na přežití. ChT v neoadjuvantní zřejmě neovlivňuje výsledek chirurgické morbidit. Měla být použita pouze u pacientů vhodných pro chemoterapii kombinovanou s cisplatinou; jiné kombinace (nebo monoterapie) nebyly v neoadjuvantní léčbě plně testovány. Nejčastěji jsou používané režimy dose-dense MVAC (ddMVAC) a gemcitabin/cisplatina (GC)(5).

Neoadjuvantní imunoterapie

Checkpoint inhibitory PD-1/PD-L1 jsou stále častěji testovány v neoadjuvantním prostředí; buď jako monoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií nebo inhibicí kontrolního bodu CTLA-4. Údaje ze dvou studií fáze II byly předloženy s povzbudivými výsledky. Výsledky studie fáze II s použitím inhibitoru PD-1 pembrolizumab uváděly úplnou patologickou remisi (pT0) u 42 % a patologickou odpověď (< pT2) u 54 % pacientů (6), zatímco ve studii fáze II s jedním ramenem s atezolizumabem byla hlášena míra patologické kompletní odpovědi 31% (7). Imunoterapie samotná nebo v kombinaci však zatím není v neoadjuvantní léčbě schválena.

Adjuvantní chemoterapie: velká retrospektivní analýza založená na National Cancer Data Base zahrnující 15 397 pacientů s lokálně pokročilým (pT3/4) nebo uzlinově pozitivním onemocněním prokázala přínos adjuvantní chemoterapie v celkovém přežití u pacientů

Tab. 1. *Neinvazivní karcinom močového měchýře – léčba podle rizikových skupin (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
EAU riziková skupina: nízké riziko	
Nabídněte jednu okamžitou instilaci intravezikální chemoterapie (mitomycin C, epirubicin po transuretrální resekci močového měchýře).	silné
EAU riziková skupina: střední riziko	
U všech pacientů buď jednoletá léčba plnou dávkou BCG (indukce, která zahrnuje 6 aplikací po týdnu plus 3týdenní instilace po 3, 6 a 12 měsících), nebo instilace chemoterapie (optimální schéma není známo), doporučuje se jeden rok. Konečná volba by měla odrážet individuální riziko recidivy a progresu pacienta, jakož i účinnost a vedlejší účinky každé léčebné modality. Nabídněte jednu okamžitou instilaci chemoterapie pacientům s malými papilárními recidivami (pravděpodobně Ta LG/G1) detekovanými více než jeden rok po předchozí TUR.	silné
EAU riziková skupina: vysoké riziko	
Nabídněte intravezikální instilace plné dávky BCG po dobu jednoho až 3 let nebo diskutujte o okamžité radikální cystektomii (RC).	silné
EAU riziková skupina: velmi vysoké riziko	
Nabídněte RC nebo intravezikální plné dávky BCG instilace po dobu jednoho až 3 let těm, kteří odmítají nebo nejsou způsobilí pro radikální cystektomii.	silné

Tab. 2. *Neoadjuvantní chemoterapie a imunoterapie u MIBC (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Pokud je vhodná chemoterapie na bázi cisplatin, nabídněte pacientům se svalovinu invazivním karcinomem močového měchýře (T2-T4a, N0 M0) neoadjuvantní kombinovanou chemoterapii na její bázi.	silné
Nenabízejte neoadjuvantní kombinovanou chemoterapii pacientům, kteří nejsou způsobilí pro kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin.	silné
Neoadjuvantní imunoterapii nabídněte pouze pacientům v rámci klinické studie.	silné

Tab. 3. *Adjuvantní chemoterapie a imunoterapie u MIBC (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie, nabídněte pacientům s onemocněním pT3/4 a/nebo pN+ adjuvantní kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin.	silné
Diskutujte o imunoterapii nivolumabem u vybraných pacientů s onemocněním pT3/4 a/nebo pN+, kteří nejsou způsobilí pro adjuvantní chemoterapii na bázi cisplatin nebo ji odmítli.	slabé

s uroteliálním karcinomem (UC) (8). U pacientů s konkomitantní variantní nebo čistě variantní histologií však nebyl zjištěn žádný přínos.

Adjuvantní imunoterapie: tři studie fáze III hodnotily přínos monoterapie inhibitorů kontrolních bodů PD-1/PD-L1 (atezolizumab, nivolumab nebo pembrolizumab) u pacientů se svalovinu invadujícím uroteliálním karcinomem. Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná studie CheckMate 274 fáze III adjuvantní nivolumab vs. placebo po dobu až jednoho roku (neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin byla povolena před vstupem do studie) prokázala významné zlepšení mediánu bez příznaku onemocnění (DFS), a to 20,8 měsíce u nivolumabu a 10,8 měsíce u placeba (9). Úřad pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických a Evropská léková agentura (EMA) schválili nivolumab pro adjuvantní léčbu pacientů s UC, kteří mají po cystektomii vysoké riziko recidivy. Nivolumab v České republice nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Metastatický uroteliální karcinom (mUC)

První linie systémové terapie

Obecně můžeme pacienty s ještě neléčeným mUC rozdělit do tří kategorií. Jde o pacienty schopné podstoupit terapii na bázi cisplatin, pacienty schopné podstoupit léčbu na bázi karboplatinu a pacienty, pro které je léčba na bázi platinových derivátů zcela nevhodná (Tab. 4). Až 50 % pacientů s karcinomem močového měchýře není vhodnými kandidáty pro terapii cisplatinovými deriváty. Většina z nich však pořád může podstoupit terapii karboplatinou.

Cis-platina „fit“ pacienti

Standardem terapie jsou režimy na bázi cisplatin. Jako nejvhodnější režim se jeví gemcitabin + cisplatina, který má naproti režimu MVAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin, cisplatina) menší toxicitu. Při využití režimu ddMVAC se zkrácenými intervaly mezi

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 progresu 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 Performance status, ml/min: mililitr za minutu

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

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Léčba první linie u pacientů vhodných pro chemoterapii na bázi platiny	
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
Léčba první linie u pacientů nevhodných pro chemoterapii na bázi platiny	
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
Další léčba po platině a imunoterapii	
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 platina-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 progresu (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

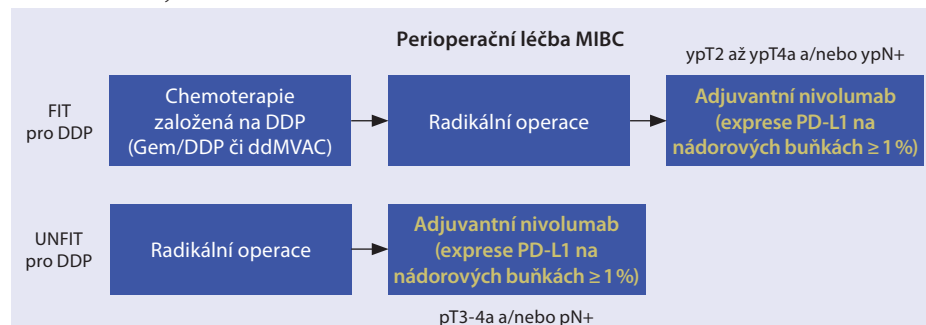
hyperfosfatemie, hyponatremie, stomatitidy, astenie, palmárnoplantárního syndromu, stejně jako oční toxicita (17). Enfortumab vedotin (EV) je konjugát skládající se z monoklonální protilátky zacílené na nektin-4 vázané na monomethyl auristatin E (MMAE), narušující mikrotubuly vedoucí k zástavě mitózy a buněčné smrti. Studie fáze III (EV-301) v rámci terapie druhé linie, kde se enfortumab vedotin srovnával s chemoterapií, včetně vinfluninu nebo taxanu, prokázala zlepšení OS (HR = 0,70; p = 0,001) a PFS (HR = 0,61; p < 0,00001) (18). Sacizumab govitecan (SG) je konjugát sestávající z anti-Trop-2 monoklonální protilátky napojené na SN38 (19). Proběhla studie fáze II TROPHY-U-01, do které byli zařazeni pacienti s mUC s progresí jak po chemoterapii na bázi platiny, tak po inhibitech PD1/L1. Konečný výsledek této kohorty ukázal ORR 27 %, medián PFS a OS byl 5,4 měsíce a 10,5 měsíců (20). V České republice ale prozatím ani jeden z uvedených preparátů nemá stanovenou úhradu.

Trimodální přístup (TMT)

Základní strategií TMT je, že usiluje o zlepšení kvality života související se zdravým zachováním nativního močového měchýře pacienta pomocí maximální transuretrální resekce nádoru močového měchýře s následnou chemoradiační terapií (ChTRT). Z cytostatik se nejvíce užívá cisplatina, obvyklý radiosenzitizující lék u pacientů s adekvátními renálními funkcemi, a je standardem péče. Před chemoradioterapií není indikována neadjuvantní chemoterapie. Potenciální riziko jejího použití před TMT spočívá v tom, že závažná toxicita související s chemoterapií může ohrozit schopnost pacienta provést definitivní TMT. Z tohoto důvodu se upřednostňuje TMT v první linii s následnou adjuvantní chemoterapií. TMT je velmi dobrá volba pro vybrané pacienty nebo pro ty pacienty, kteří opravdu nejsou vhodnými kandidáty na radikální cystektomii (21).

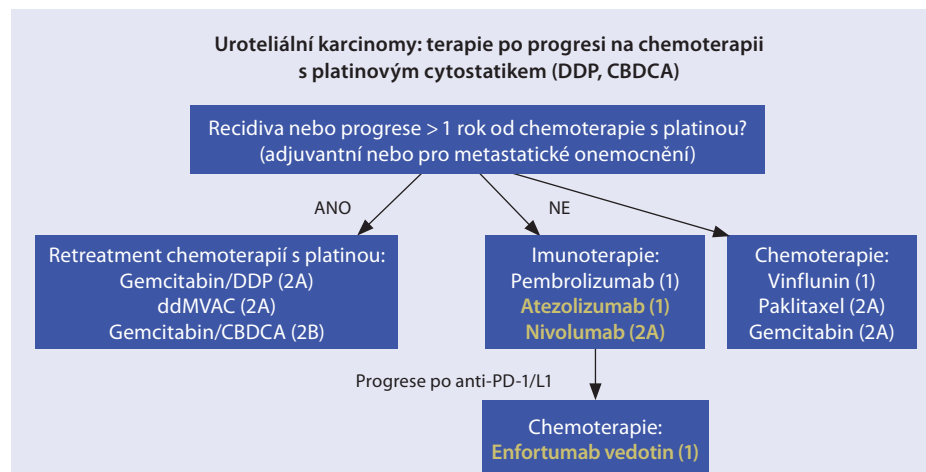
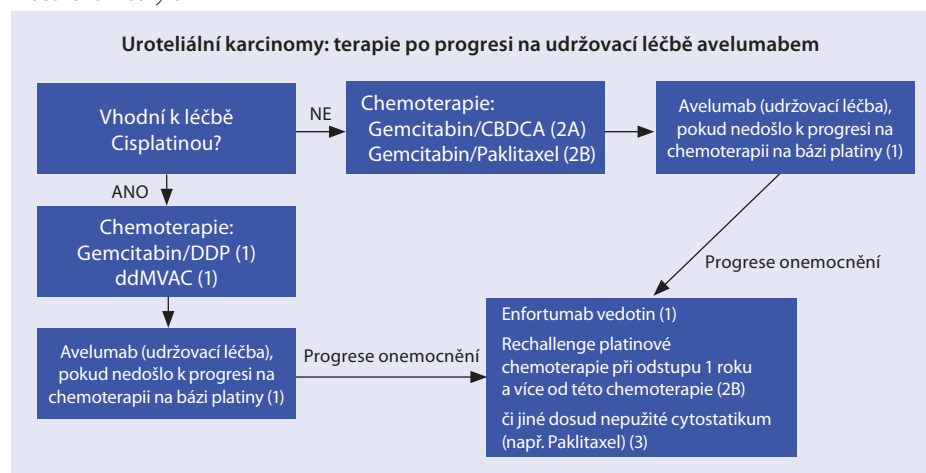
V rámci naší běžné klinické praxe prozatím není možné s ohledem na úhradovou vyhlášku dodržet všechna doporučení EAU. Modrá kniha České onkologické společnosti (2) v léč-

Obr. 1. Doporučení České onkologické společnosti v perioperační léčbě uroteliálního karcinomu močového měchýře



Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního checkpoint inhibitoru. Léčba imunoterapií probíhá do ověřené progresse onemocnění (možnost pseudoprogrese).

Obr. 2. a 3. Doporučení České onkologické společnosti v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře



Žlutě jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

bě mUC močového měchýře doporučuje – viz obrázky 1–3.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63:234–241.
- www.linkos.cz.
- Non-muscle-invasive Bladder Cancer – DISEASE MANAGE-

MENT – Uroweb.

- Unda-Urzaiz M, Cozar-Olmos JM, Miñana-Lipez B, et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guérin in the treatment of bladder tumours in standard clinical

practice. *Actas Urol Esp*. 2018;42:238.

- Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016;21:708.

6. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3353.
7. 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;25:1706.
8. Galsky MD, Stensland K, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:825.
9. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwendt JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:2102.
10. Powles T, Parj HS, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218.
11. Galsky MD, Ariba JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1547.
12. Powles T, CSösi T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:931.
13. Powles T, Heijden MS, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1574.
14. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1483.
15. Balar AV, Galsky MG, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389:67.
16. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl.):4503.
17. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(4):338-348.
18. Petrylak DP, Rosenberg JE, Duran I, et al. EV-301: Phase III study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7_suppl):TPS497-TPS497.
19. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconjug Chem.* 2015;26(5):919-931.
20. Loriot Y, Balar AV, Petrylak DV, et al. Editor TROPY-U-01 cohort 1 final results: A phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI). *Annals of Oncology.* 2020;31(suppl. 4):S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325; September 19, 2020; Presented at ESMO Virtual Congress 2020.
21. Huddart RA, Hall E, Lewis R, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2020;77:260.