

Postavení imunoterapie v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu

Vladimír Šámal^{1,2}, Igor Richter³, Vít Paldus¹

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Urologická klinika LF a FN Hradec Králové

³Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Radikální cystektomie nebo nefroureterektomie s provedenou lymfadenektomií jsou standardem léčby u svalovinu infiltrujících uroteliálních karcinomů. Pacienti po kurativním operačním výkonu bez klinicky detekovatelných metastáz jsou ve vysokém riziku recurence onemocnění. Neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny poskytuje benefit prodloužení celkového přežití (OS) proti samotnému chirurgickému výkonu. U pacientů s vysokým rizikem recurence po radikálním chirurgickém výkonu není jasný léčebný standard. Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je často používána, (pokud není podána neoadjuvantně). Část pacientů chemoterapii odmítá nebo není schopna ji podstoupit. Efektivita a bezpečnost léčby checkpoint inhibitory PD-1/PD-L1 byla potvrzena v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu.

Adjuvantní léčba nivolumabem v klinické studii CheckMate 274 u pacientů s vysoce rizikovým invazivním uroteliálním karcinomem, kteří podstoupili radikální operaci, vedla k signifikantnímu prodloužení doby bez onemocnění (DFS) v ITT populaci a v podskupině s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Ve studii IMvigor010 neprokázala léčba atezolizumabem efektivitu v prodloužení DFS v porovnání s observací. Výsledky obou studií jsou tak rozporuplné.

Adjuvantní léčba checkpoint inhibitory u pacientů s nemetastatickým uroteliálním karcinomem po radikální chirurgické léčbě s vysokým rizikem recurence tak zatím není standardem.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, uroteliální karcinom, imunoterapie, checkpoint inhibitory, adjuvantní léčba.

Current status of immunotherapy in the adjuvant treatment of invasive urothelial carcinoma

Radical cystectomy or nephroureterectomy with lymphadenectomy is the standard treatment for muscle-invasive urothelial carcinomas. Patients after curative surgery without clinically detectable metastases are at high risk of disease recurrence. Neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy provides the benefit of prolonging overall survival (OS) versus surgery alone. There is no clear treatment standard for patients with a high risk of recurrence after radical surgery. Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is often used (if not given neoadjuvantly). Some patients refuse chemotherapy or are unable to undergo it.

The efficacy and safety of treatment with checkpoint inhibitors PD-1/PD-L1 has been confirmed in the treatment of metastatic urothelial carcinoma.

Adjuvant treatment with nivolumab in the CheckMate 274 clinical trial in patients with high-risk invasive urothelial carcinoma who underwent radical surgery resulted in a significant prolongation of disease-free time (DFS) in the ITT population and in the subgroup with PD-L1 expression $\geq 1\%$. In the IMvigor010 trial, treatment with atezolizumab did not demonstrate efficacy in prolonging DFS compared to observation. The results of the two studies are thus contradictory.

Adjuvant treatment with checkpoint inhibitors in patients with non-metastatic urothelial carcinoma after radical surgical treatment with a high risk of recurrence is not yet standard.

Key words: bladder cancer, urothelial cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors, adjuvant therapy.



MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.

Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

vladimir.samal@nemlib.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):26-30

Článek přijat redakcí: 5. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 11. 2022

Úvod

Karcinom močového měchýře patří mezi časté malignity urogenitálního traktu, v době diagnózy je 25 % nádorů invazivních, u uroteliálních nádorů horního močového traktu je to ~30 %. Radikální cystektomie (RC) nebo nefroureterektomie s lymfadenektomií jsou standardem léčby u svalovinu infiltrujících uroteliálních karcinomů (Muscle Invasive Urothelial Cancer – MIUC). I přes radikalitu léčby má invazivní uroteliální karcinom vysokou míru rekurence. Incidence vzdálených metastáz po RC je mnohem častější než výskyt lokální recidivy. Po radikální cystektomii dochází k lokoregionální rekurenci nebo metastazování během dvou let až u 50 % pacientů (1, 2). Pacienti po kurativním operačním výkonu pro invazivní karcinom močového měchýře (bladder cancer – BC) ve stadiu pT3/4 N+, bez klinicky detekovatelných metastáz jsou ve vysokém riziku rekurence onemocnění.

Neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) na bázi cisplatiny poskytuje benefit prodloužení celkového přežití (OS) proti samotnému chirurgickému výkonu. Také u uroteliálního karcinomu horního močového traktu poskytuje jak neoadjuvantní tak i adjuvantní chemoterapie benefit (3).

U pacientů po chirurgickém radikálním výkonu s vysokým rizikem rekurence není zcela jasný léčebný standard. Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je často používána (pokud není podána jako NACHT). Hlavní výhodou adjuvantní chemoterapie je komplexní znalost patologického stadia onemocnění. Nedochozí následně k podání léčby u pacientů s nízkým rizikem mikrometastáz. Další výhodou může být časné zařazení chirurgické léčby. Nevýhodou adjuvantní chemoterapie je riziko overtreatmentu, pooperační morbidita může zhoršovat toleranci chemoterapie. Další nevýhodou může být opožděné zahájení systémové léčby vzhledem k možným komplikacím po RC, kdy až 50 % není schopno tuto léčbu podstoupit. Je proto zvýšené riziko vzniku metastatického postižení (4). Jednotlivé klinické studie 3. fáze poskytují jen omezenou evidenci pro rutinní používání adjuvantní chemoterapie (5–7).

Retrospektivní kohortová analýza zahrnující 3 974 pacientů po RC ukázala benefit v prodloužení OS v podskupině pacientů

s vysokým rizikem extravezikální extenze nádoru a postižení lymfatických uzlin (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,90) (8). Analýza EORTC 30994 prokázala signifikantní zlepšení v přežití bez progresu (Progression-free survival – PFS) po podání adjuvantní vs. odložené cisplatinové chemoterapie (HR 0,54; 95% CI 0,4–0,73; $p < 0,0001$) se silným vlivem na prodloužení doby bez nemoci (Disease-free Survival – DFS) u N+ pacientů (9). Z dostupné evidence není tedy stále zcela jasné, zda je superiorní okamžitá adjuvantní chemoterapie nebo terapie podaná při rekurenci onemocnění, ani to, zda jsou oba postupy rovnocenné ve smyslu prodloužení OS. Zdá se, že podle analýzy EORTC 30994 je časná adjuvantní léčba schopná pouze oddálit vznik recidiv, vliv na prodloužení OS ve srovnání s odloženým podáním chemoterapie prokázán nebyl. Poslední velká metaanalýza z roku 2014 ukázala benefit adjuvantní chemoterapie, ale je kritizována pro malý stupeň evidence a vysokou heterogenitu studijní populace (6). Až polovina pacientů ovšem není schopna chemoterapie nebo jí odmítne a je léčena pouze chirurgicky (10).

Efektivita a bezpečnost léčby PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitory byla potvrzena v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu (11–17) a svalovinu neinfiltujícího uroteliálního karcinomu (18). Povzbudivé výsledky léčby metastatického BC checkpoint inhibitory vedly ke klinickým studiím s checkpoint inhibitory

v adjuvantní léčbě u pacientů s MIUC po chirurgické léčbě s vysokým rizikem rekurence.

Cílem práce je podat přehled o současném postavení imunoterapie checkpoint inhibitory, nivolumabem a atezolizumabem, v adjuvantní léčbě invazivního uroteliálního karcinomu.

Nivolumab

Jedná se o humánní monoklonální protilátku proti PD-1 receptoru. V léčbě metastatických uroteliálních nádorů prokázala v dávce 3 mg/kg ve dvoutýdenním schématu podávání protinádorovou aktivitu u pacientů předléčených chemoterapií na bázi cisplatiny (19, 20).

Multicentrická studie 3. fáze CheckMate 274 hodnotila efekt nivolumabu podávaného pacientům po radikální operační léčbě MIUC. Do studie bylo zařazeno 709 pacientů, po randomizaci v poměru 1 : 1 byli léčeni nivolumabem (240 mg i. v.) nebo placebem ve dvoutýdenním intervalu po dobu až jednoho roku nebo do progresu onemocnění. Primárním cílem bylo zhodnotit DFS v celém souboru pacientů (Intent-to-treat – ITT) a u podskupiny s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Sekundárním cílem bylo přežití bez rekurence mimo urogenitální trakt.

Studii absolvovalo celkem 709 pacientů, charakteristika souboru je uvedena v tabulce č. 1. Medián přežití bez známek onemocnění v ITT populaci byl 20,8 měsíce (95% CI 16,5–27,6) u nivolumabu a 10,8 měsíce (95% CI 8,3–13,9) u placeba. Procento paci-

Tab. 1. Charakteristika souboru klinické studie CheckMate 274

Charakteristika	Nivolumab (N = 353)	Placebo (N = 356)
Věk – průměr (rozpětí)	65,3 (30–92)	65,9 (42–88)
Pohlaví		
Muži – N (%)	265 (75,1)	275 (77,2)
Ženy – N (%)	88 (24,9)	81 (22,8)
ECOG – N (%)		
0	224 (63,5)	221 (62,1)
1	122 (34,6)	125 (35,1)
2	7 (2,0)	9 (2,5)
Primární tumor v době diagnózy – N (%)		
Močový měchýř	279 (79,0)	281 (78,9)
Ledvinná pánevka	44 (12,5)	52 (14,6)
Močovod	30 (8,5)	23 (6,5)
PD-L1 exprese $\geq 1\%$ – N (%)	140 (39,7)	142 (39,9)
Předchozí neoadjuvantní CHT N (%)	153 (43,3)	142 (36,9)
TNM klasifikace po operaci – N (%)		
pT2N-	25 (7,1)	29 (8,1)
pT3/4N-	158 (44,8)	159 (44,7)
pT0-4N1	71 (20,1)	72 (20,2)
pT0N2,3	96 (27,2)	96 (27,0)
pTisN-	1 (0,3)	0
Nereportováno	2 (0,6)	0

entů, kteří byli naživu a byli bez onemocnění po 6 měsících, bylo 74,9 % léčených nivolumabem a u 60,3 % léčených placebem (HR pro recidivu onemocnění nebo úmrtí 0,70; 98,22 % CI 0,55–0,90; $p < 0,001$). Mezi pacienty s vyjádřenou expresí PD-L1 ≥ 1 % bylo procento pacientů také významně vyšší ve skupině léčené nivolumabem (74,5 %, resp. 55,7 %, HR 0,55; 98,72 % CI 0,35–0,85; $p < 0,001$) (Obr. č. 1). Medián přežití bez známek recidivy mimo uroteliální trakt v ITT populaci byl 22,9 měsíce (95 % CI 19,233,4) u nivolumabu a 13,7 měsíce (95 % CI 8,4–20,3) u placeba. Procento pacientů, kteří byli naživu a bez recidivy mimo uroteliální trakt po 6 měsících, bylo 77,0 % s nivolumabem a 62,7 % s placebem (HR pro recidivu mimo uroteliální trakt nebo úmrtí 0,72; 95 % CI 0,59–0,89). Mezi pacienty s expre-

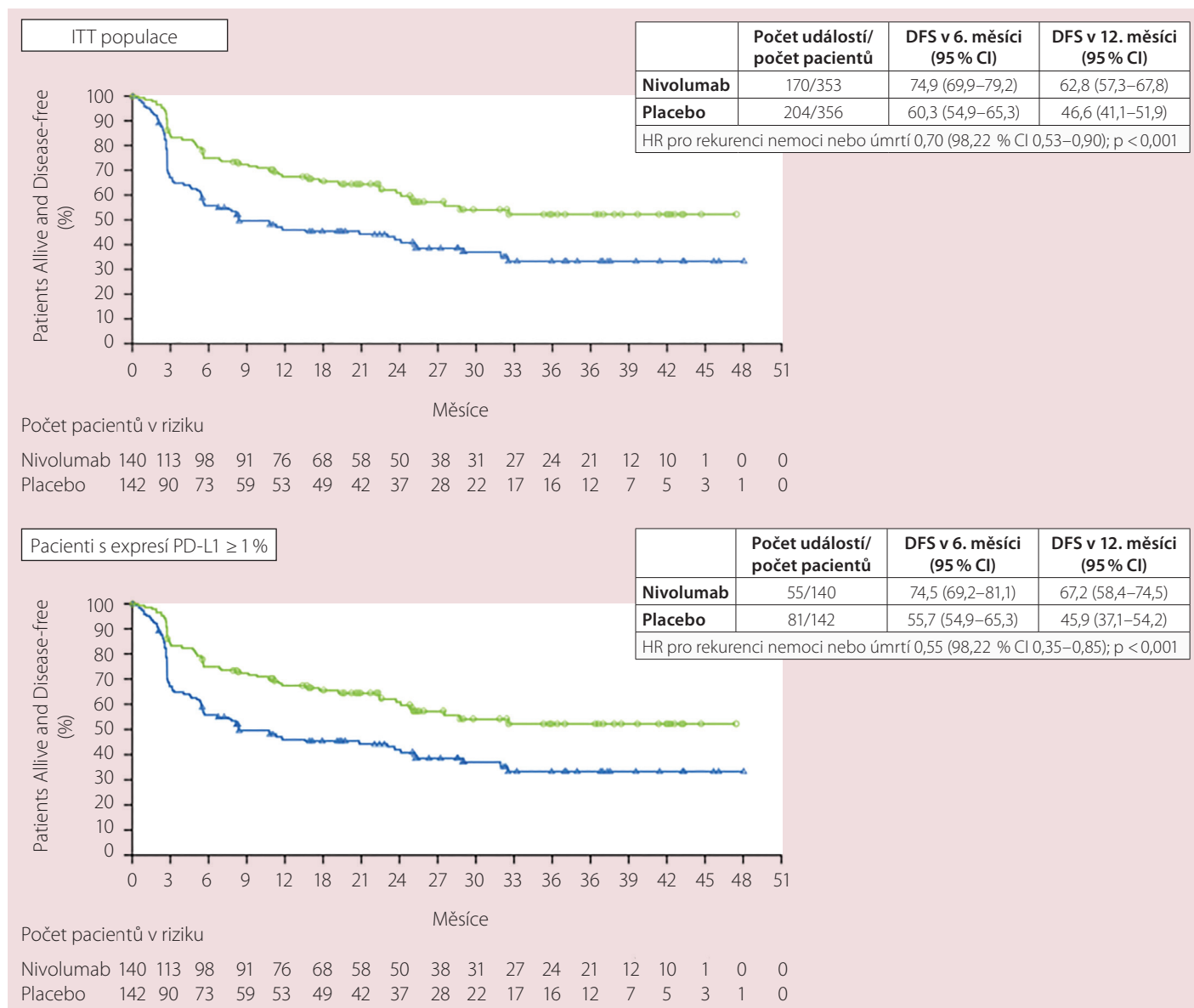
sí PD-L1 ≥ 1 % bylo procento pacientů ve skupině léčené nivolumabem (75,3 % vs. 56,7 %; HR 0,55; 95 % CI 0,39–0,79). Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně související s léčbou se vyskytly u 17,9 % ve skupině s nivolumabem a u 7,2 % ve skupině s placebem. Ve skupině s nivolumabem byla zaznamenána dvě úmrtí související s léčbou v důsledku pneumonitidy. V této studii zahrnující pacienty s vysoce rizikovým svalově invazivním uroteliálním karcinomem, kteří podstoupili radikální operaci vedla adjuvantní terapie nivolumabem k prodloužení DFS v celé populaci, podobně i v podskupině s expresí PD-L1 ≥ 1 %.

Atezolizumab

Jedná se o monoklonální humanizovanou anti-PD-L1 protilátku. Postavení a výsledky

atezolizumabu v adjuvantní léčbě karcinomu močového měchýře hodnotila studie IMvigor010 (21). Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou studii 3. fáze. Do studie byli zařazeni pacienti po RC nebo nefroureterektomii s provedenou lymfadenektomií. Pacienti, kteří nepodstoupili NACHT, museli odmítnout adjuvantní chemoterapii nebo být nezpůsobilí k chemoterapii založené na podání cisplatinu. Zařazení byli pacienti s nádory ypT2-4a nebo ypN+ po NACHT nebo s nádory pT3-4a nebo pN+, pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie. Nebyla povolena žádná pooperační radioterapie ani předchozí adjuvantní chemoterapie. Do studie bylo zařazeno celkem 809 pacientů, z nichž 406 bylo zařazeno do skupiny k podání atezolizumabu a 403 do skupiny obser-

Obr. 1. Přežití bez známek nemoci ve studii CheckMate 274



vační (tab. č. 2). Randomizace byla v poměru 1:1. Atezolizumab byl podáván v dávce 1 200 mg intravenózně každé 3 týdny. Délka léčby byla 16 cyklů nebo 1 rok, podle toho, co nastane dříve, nebo do vzniku rekurence. Randomizace byla stratifikována podle předchozího použití neoadjuvantní chemoterapie, počtu resekovaných lymfatických uzlin, patologického stavu uzlin, stadia nádoru a exprese PD-L1 na imunitních buňkách infiltrujících nádor. Primárním cílovým parametrem bylo prodloužení DFS v ITT populaci.

Medián sledování byl 21,9 měsíců (IQR 13,2–29,8). Medián DFS byl 19,4 měsíce (95% CI 15,9–24,8) s atezolizumabem a 16,6 měsíců (11,2–24,8) v observačním rameni (HR 0,89; 95% CI 0,74–1,08; $p = 0,24$). Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byly infekce dolních močových cest (8%), pyelonefritida (3%) a anémie (2%). Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 31 % pacientů, kteří dostávali atezolizumab a 18%, kteří podstoupili pozorování (Obr. č. 2).

IMvigor010 je největší dokončená studie 3. fáze, která hodnotila roli checkpoint inhibitoru v adjuvantní léčbě u invazivního uroteliálního karcinomu. Studie nesplnila svůj primární cíl, kterým bylo zlepšení DFS ve skupině s atezolizumabem oproti pozorování. Atezolizumab byl obecně dobře tolerovatelný, bez pozorování nových bezpečnostních rizik, v porovnání s léčbou metastatického uroteliálního karcinomu však byly hlášeny vyšší frekvence nežádoucích účinků vedoucí k přerušení léčby. Data získaná z této studie v současné době nepodporují použití atezolizumabu v adjuvantní léčbě MIUC.

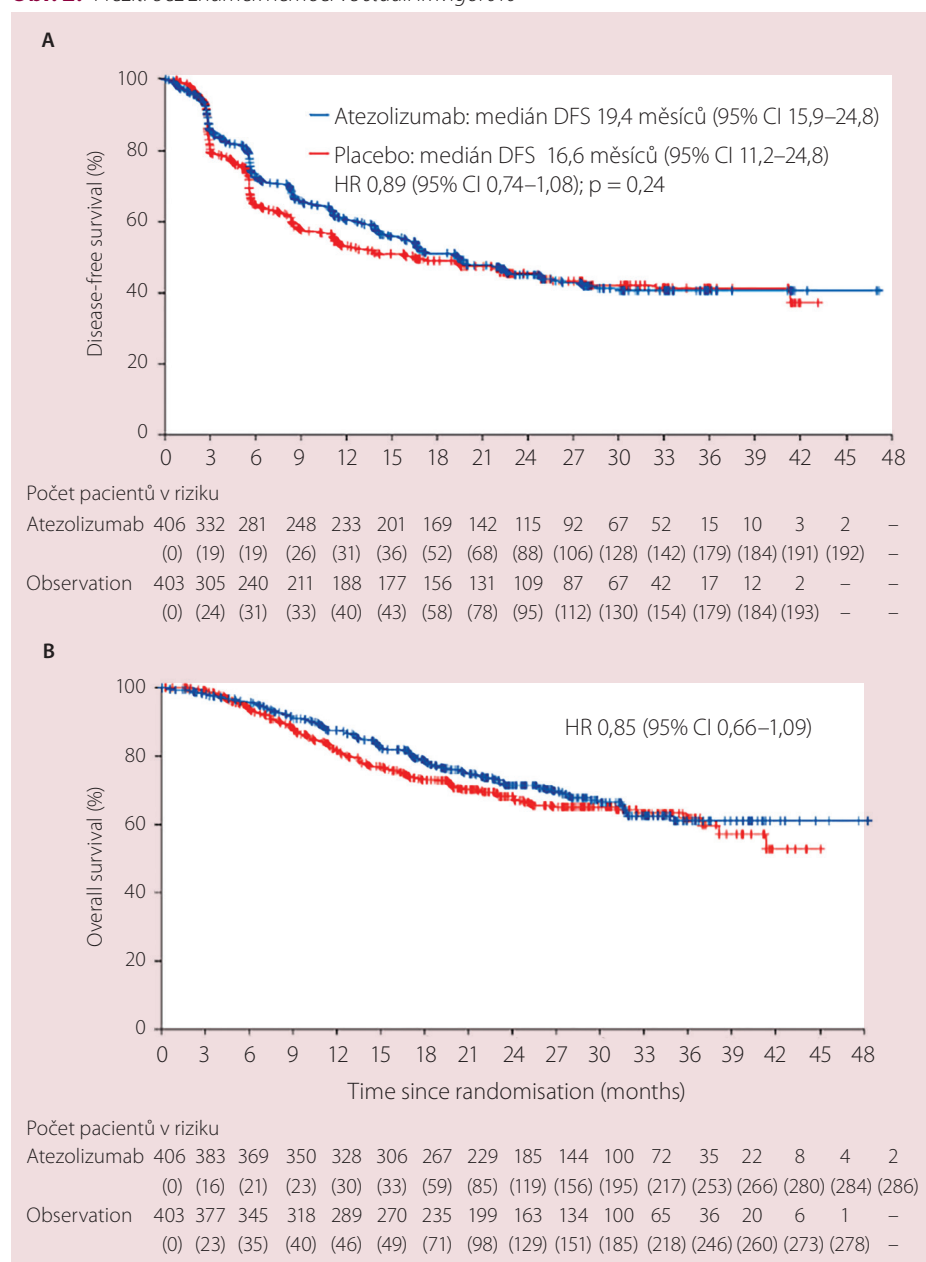
Pozornost výzkumu je upřena také na markery pro predikci odpovědi na léčbu checkpoint inhibitory. Expres PD-L1 pomocí imunohistochemie byla hodnocena v několika studiích s nejednoznačnými výsledky, které mohou částečně souviset s použitím různých protilátek a různých skórovacích systémů hodnotících různé kompartmenty, tj. nádorové buňky, imunitní buňky, nebo oboje. Hlavní omezení barvení PD-L1 souvisí s významným podílem PD-L1-negativních pacientů, kteří reagují na blokádu imunitního kontrolního bodu.

Uroteliální karcinom je spojen s vysokou nádorovou mutační zátěží (Tumor Mutational Burden – TMB). Vysoká TMB byla spojena

Tab. 2. Charakteristika souboru klinické studie IMvigor010

Charakteristika	Atezolizumab (N = 406)	Placebo (N = 403)
Věk – průměr (interkvartilové rozpětí), roky	67 (60–72)	66 (60–73)
Muži – N (%)	322 (79)	316 (78)
ECOG – N (%)		
0	248 (61)	259 (64)
1	142 (35)	130 (32)
2	16 (4)	14 (3)
Primární tumor v době diagnózy – N (%)		
Močový měchýř	377 (93)	378 (94)
Horní močový trakt	29 (7)	25 (6)
PD-L1 IHC status		
IC0/1	210 (52)	207 (51)
IC2/3	196 (48)	196 (49)
Předchozí neoadjuvantní chemoterapie N (%)	196 (48)	189 (47)
Patologický stage po operaci		
≤ pT2	104 (26)	101 (25)
pT3/4	302 (74)	302 (75)
Patologický stage uzlin		
N+	212 (52)	208 (52)
N-	194 (48)	195 (48)

Obr. 2. Přežití bez známek nemoci ve studii IMvigor010



s lepší odpovědí na léčbu checkpoint inhibitory u metastatického uroteliálního karcinomu (13, 19). Recentně popsali Powles et al. potenciál využít cirkulující tumorovou DNA (ctDNA) jako vodítko pro použití adjuvantní imunoterapie u uroteliálního karcinomu (22). Provedli analýzu ctDNA u pacientů z 3. fáze randomizované, multicentrické studie adjuvantně podávaného atezolizumabu vs. pozorování u pacientů s vysokým rizikem rekurence po operačním výkonu (21). Testování ctDNA na začátku terapie identifikovalo 214 (37 %) pacientů, kteří byli pozitivní na ctDNA. U pacientů, kteří byli pozitivní na ctDNA, došlo ke zlepšení DFS a OS v rameni s atezolizumabem oproti rameni s pozorováním (DFS HR 0,58 (95% CI: 0,43–0,79); $p = 0,0024$, OS HR 0,59 (95% CI: 0,41–0,86)). Nebyl žádný rozdíl v DFS nebo OS mezi léčebnými

rameny u pacientů, kteří byli negativní na ctDNA. Rychlost clearance ctDNA v 6. týdnu byla vyšší v rameni s atezolizumabem než v rameni s pozorováním (18 % vs. 4 %, $p = 0,0204$).

Při analýze výsledků studie ABACUS, která sledovala vliv neoadjuvantně podávaného atezolizumabu před radikální cystektomií mělo na začátku studie 62,5% pacientů pozitivní ctDNA (23). Léčba atezolizumabem byla spojená s poklesem ctDNA u pacientů, kde se dosáhlo léčebné odpovědi (hodnoceno jako kompletní nebo velká patologická odpověď primárního nádoru). Probíhající klinická studie IMvigor011 hodnotí atezolizumab v adjuvantní léčbě u pacientů s vysoce rizikovým invazivním BC, kteří jsou ctDNA pozitivní po cystektomii (24). Přestože jsou výsledky slibné, v současné době neexistují ověřené

prediktivní molekulární markery, které by se rutinně používaly v klinické praxi. Čekají se další ověřovací studie.

Závěr

Adjuvantní chemoterapie cisplatinou pro high-risk skupinu pacientů (pT3/4 a/nebo pN+M0) bez předchozí neoadjuvantní léčby může být spojena se zlepšením DFS a OS, ale evidence klinických studií to doposud jednoznačně nepotvrdila. Léčba checkpoint inhibitory u high risk pacientů po RC nebo nefroureterektomii, kteří neměli neoadjuvantní chemoterapii prokázala konflikt závěrů. Nivolumab zlepšil DFS, zatímco atezolizumab nikoli. Stanovení ctDNA je slibným prognostickým a prediktivním biomarkerem, který pomůže vybrat skupinu pacientů, kteří budou profitovat z adjuvantní léčby checkpoint inhibitory.

LITERATURA

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):666-675.
2. 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.* 2021;79(1):82-104.
3. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol.* 2021;79(5):635-654.
4. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol.* 2009;55(1):177-185.
5. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol.* 2000;11(7):851-856.
6. 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.* 2014;66(1):42-54.
7. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23(3):695-700.
8. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2010;16(17):4461-4467.

9. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Fossa, 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.* 2015;16(1):76-86.
10. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2432-2438.
11. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748-757.
12. Galsky MD, Ariba A, Bamias A, De Santis, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-1557.
13. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909-1920.
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(11):1483-1492.
15. Balar AV, Galsky MD, 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(10064):67-76.
16. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N*

- Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026.
17. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230.
18. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):919-930.
19. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11): p. 1590-1598.
20. Sharma P, Retz 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.* 2017;18(3):312-322.
21. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):525-537.
22. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature.* 2021;595(7867):432-437.
23. Powles T, Kocx 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(11):1706-1714.
24. A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy (IMvigor011). 2021 October, 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660344>.