

Neoadjuvantno liječenje urotelnog raka mokraćnog mjehura

Antunović, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:967905>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dora Antunović

**Neoadjuvantno liječenje urotelnog raka
mokraćnog mjehura**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc Marije Gamulin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS OZNAKA I KRATICA

cCR – klinički potpuni odgovor

CFS – preživljenje bez raka

CI – interval pouzdanosti

CPI – inhibitor kontrolnih točaka

CR – potpuni odgovor

CSS – specifično preživljenje od raka

CT – računalna tomografija

CTC – cirkulirajuće tumorske stanice

DFS – preživljenje bez povrata bolesti

GC – gemcitabin, cisplatin

G-CSF – čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija

Gy – grej

HR – omjer rizika

MIBC – mišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura

MVAC – metotreksat, vinblastin, doksorubicin, cisplatin

NAC – neoadjuvantna kemoterapija

ORR – objektivna stopa odgovora

OS – ukupno preživljenje

pCR – patohistološki potpuni odgovor

PFS – preživljenje bez napredovanja bolesti

PR – djelomični odgovor

RC – radikalna cistektomija

TMB – mutacijski teret tumora

TMT – trimodalno liječenje

TNM – tumor, limfni čvorovi, presadnice

TURBT – transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

UVOD	1
EPIDEMIOLOGIJA	1
RIZIČNI FAKTORI	2
SIMPTOMI I DIJAGNOSTIKA.....	3
DEFINIRANJE USPJEŠNOSTI TERAPIJE	7
MEHANIZAM DJELOVANJA KEMOTERAPIJE	8
POVIJESNI PREGLED KLINIČKIH ISPITIVANJA NAC.....	9
SMJERNICE ZA PRIMJENU NEOADJUVANTNE TERAPIJE.....	10
USPOREDBA NEOADJUVANTNIH PROTOKOLA	11
KONTRAINDIKACIJE I NUSPOJAVE NAC	12
PREDIKTIVNI MARKERI ODGOVORA NA KEMOTERAPIJU	14
ODABIR BOLESNIKAKOJIMA KEMOTERAPIJA NIJE POTREBNA	16
NEOADJUVANTNA IMUNOTERAPIJA	17
KLINIČKA ISPITIVANJA NEOADJUVANTNE IMUNOTERAPIJE	18
PREDIKTIVNI MARKERI ODGOVORA NA IMUNOTERAPIJU.....	20
KONZERVATIVNO LIJEČENJE MIŠIĆNO INVAZIVNOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA.....	20
ZAHVALE.....	22
LITERATURA	23
ŽIVOTOPIS.....	28

SAŽETAK

Neoadjuvantno liječenje urotelnog raka mokraćnog mjehura

Dora Antunović

Urotelni karcinom mokraćnog mjehura zloćudna je novotvorina povezana s visokim morbiditetom i mortalitetom. Površinski oblik raka mokraćnog mjehura liječi se transuretralnom endoskopskom resekcijom, a mišićno invazivni radikalnom cistektomijom uz prethodnu neoadjuvantnu kemoterapiju (NAC) temeljenu na cisplatinu. Prednosti neoadjuvantne sistemske terapije su uklanjanje mikrometastaza, postizanje boljeg patohistološkog odgovora, negativnih resekcijskih rubova i boljeg preživljenja. Dva neoadjuvantna protokola koja se najčešće primjenjuju su GC (gemcitabin, cisplatin) i ddMVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin, cisplatin). Više puta su provedene usporedbe njihove učinkovitosti i oba protokola su pokazala kao rezultat liječenja potpuni patohistološki odgovor kod približno 30% bolesnika i poboljšala su petogodišnje preživljenje za 5 do 8%. Nova ispitivanja su ipak pokazala veću učinkovitost ddMVAC protokola koji se stoga preporuča po najnovijim smjernicama. Najveći problem neoadjuvantne kemoterapije je njena toksičnost. Zbog toga postoje brojni pokušaji da se unaprijed odredi koji će bolesnik imati dobar odgovor na NAC, a koji ne, ali zasad nijedan kriterij nije dovoljno precizan. Imunoterapija trenutno se primjenjuje samo u slučaju metastatskog ili lokalno uznapredovalog karcinoma kod bolesnika koji ne mogu primiti cisplatinu. Neoadjuvantna imunoterapija kao se za sada uglavnom koristi samo u kliničkim ispitivanjima. Istražuje se efikasnost inhibitora kontrolnih točaka s obećavajućim rezultatima. Za probrane bolesnike koji žele izbjeći cistektomiju postoji opcija trimodalnog liječenja koja obuhvaća TURBT, kemoterapiju i radioterapiju. Potrebno je napraviti više kliničkih ispitivanja trimodalne terapije i usporediti je s neoadjuvantnom sistemskom terapijom i radikalnom cistektomijom kako bi se odredio optimalan protokol za bolesnike s lokalnim urotelnim rakom.

Ključne riječi: kemoterapija, imunoterapija, patohistološki odgovor, ukupno preživljenje

SUMMARY

Neoadjuvant therapy of urothelial bladder cancer

Dora Antunović

Urothelial bladder cancer is a malignant neoplasm linked to high morbidity and mortality. Superficial bladder cancer is treated with endoscopic treatment with transurethral resection (TURBT), and muscle-invasive bladder cancer with radical cystectomy with prior cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NAC). The advantages of neoadjuvant systemic treatment are removal of micro metastases and achievement of better pathohistological response, negative resection margins and better survival chances. Two most commonly applied NAC protocols are GC (gemcitabine, cisplatin) and ddMVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin).

Multiple comparisons between their efficiency and both protocols have shown a complete pathohistological response in approximately 30% of patients and have increased 5-year OS by 5 – 8%. However, new trials have shown better efficacy of ddMVAC regimen which is therefore now recommended according to the latest guidelines. The biggest issue of neoadjuvant chemotherapy is its toxicity. There are multiple attempts at determining in advance which patient will or will not respond positively to NAC, but unfortunately so far none of these factors have shown as precise enough. Immunotherapy is currently used only in patients with metastatic or locally advanced cancer unsuitable for cisplatin. Neoadjuvant immunotherapy is used only in clinical trials for the time being. Checkpoint inhibitor efficiency is being investigated with promising results. For selected patients who wish to avoid cystectomy there is an option of trimodal treatment which consists of TURBT, chemotherapy and radiotherapy. To determine optimal protocol for patients with local urothelial cancer, more clinical trials for trimodal treatment need to be conducted and to compare it with neoadjuvant systemic treatment and radical cystectomy.

Key words: chemotherapy, immunotherapy, pathohistological response, overall survival

UVOD

Mokraćni mjehur je šuplji organ koji služi kao spremnik urina koji se izluči bubrezima. S gornje vanjske strane obložen je potrbušnicom, srednji sloj građen mu je od mišića, a s unutrašnje strane obložen je sluznicom koju čini prijelazni epitel. Urotelne stanice prijelaznog epitela stalno su izložene okolišnim, potencijalno mutagenim čimbenicima preko urina te 90% tumora mokraćnog mjehura nastaje iz tih stanica. Rak mokraćnog mjehura zloćudna je novotvorina povezana s visokim morbiditetom i mortalitetom. Prema podacima iz 2018. godine dijagnosticirana su 549,393 nova slučaja u svijetu, što čini 3% svih novodijagnosticiranih novotvorina, a umrlo je 199,922 ljudi, što je 2,1% od svih smrti uzrokovanih rakom. (1)

EPIDEMIOLOGIJA

Prema podacima iz 2008. godine rak mokraćnog mjehura je bio na 11.mjestu po učestalosti i incidencija na 100 000 osoba-godišnje je za muškarce bila najviša u Izraelu i iznosila je 29.7, a za žene na Islandu i iznosila je 7.8. Općenito, najviša incidencija za oba spola je bila u Europi, Sjevernoj Americi, na sjeveru Afrike i Oceaniji, a najniža u supsaharskoj Africi, južnoj i centralnoj Aziji i Južnoj Americi. (2) U Republici Hrvatskoj u 2019. godini bilo je 971 novih slučajeva, od tog se 721 slučaj odnosi na muškarce, a 250 na žene. Kod muškaraca rak mokraćnog mjehura je 5. najčešće sijelo raka (nakon raka prostate, raka traheje, bronha i pluća, raka kolona i raka rektuma, rektosigme i anusa) i iznosi 5% svih novih slučajeva. Kod žena je rak mokraćnog mjehura nešto rjeđi, nalazi se na 11. mjestu po učestalosti i iznosi 2% svih dijagnoza raka u 2019.godini. (3) U zadnjih nekoliko desetljeća u Hrvatskoj je postojao trend ili porasta ili održavanja visoke incidencije, tj. od 1993.-2002.godine bilježio se porast za oba spola, najveći porast je bio za muškarce od 4.3%, a zatim se incidencija nije značajno mijenjala u periodu od 2001.-2010. godine ni za žene ni za muškarce. (2)

RIZIČNI FAKTORI

Rizični faktori za nastanak raka mokraćnog mjehura se mogu podijeliti na genetske i okolišne čimbenike. U genetsku predispoziciju pripada genotip sporog N-acetiltransferaza 2 (NAT2) acetilatora. Kod takvog genotipa rizik nastanka rakase objašnjava reakcijom na vanjski čimbenik kao što je duhanski dim. NAT1 i NAT2 enzimi služe za detoksifikaciju od karcinogena i u slučaju da je osoba slabi NAT2 acetilator pri izloženosti duhanskom dimu imat će značajno veći rizik za razvitak raka mokraćnog mjehura (HR: 1.31; 95% CI, 1.01-1.70). Za NAT1 varijante nije utvrđen povišeni rizik. (4) Najvažniji rizični čimbenik je pušenje jer duhanski dim sadrži aromatske amine i policikličke aromatske ugljikovodike koji se izlučuju bubrežnim putem i imaju kancerogeni učinak na cijeli mokraćni sustav. Trenutna procjena je da su 20% odraslog stanovništva SAD-a i Europe aktivni pušači, ali postoji pozitivan trend smanjivanja tog postotka u razvijenim zemljama. Trenutno puši podjednak broj muškaraca i žena, tako da se broj karcinoma mokraćnog mjehura kod muškaraca smanjuje, a kod žena povećava jer postoji latencija pojave karcinoma od 30 i više godina(5).

Drugi najvažniji rizični faktor je profesionalna izloženost aromatskim aminima (benzidin, 4-aminobifenil, 2-naftilamin itd.) koji su prisutni u industriji nafte, metala i boja. Žene koje koriste trajne boje za kosu nemaju povećani rizik za rak mokraćnog mjehura osim ako nisu NAT2 spori acetilatori (HR: 7.3; 95% CI 1.6-32.6) (6) Veći unos vode u organizam bi trebao biti zaštitni čimbenik zbog učestalijeg mokrenja i veće razrijeđenosti urina pa tako i kraćeg doticaja s karcinogenima, ali to ne vrijedi ukoliko se radi o kloriranoj vodi bogatoj trihalometanima te je istraživanje pokazalo da količina dnevnog unosa vode ne utječe na rizik od rakamokraćnog mjehura (HR: 1.12; 95% CI, 0.86-1.45), (7). Što se hrane tiče, niti povećani unos crvenog mesa niti smanjen unos voća i povrća se nisu pokazali kao rizični čimbenici (8). S druge strane, za neke lijekove, kao ciklofosfamid i pioglitazon, i bolest, *diabetes mellitus*, dokazano je da povećavaju rizik za nastanak raka mokraćnog mjehura(5).

SIMPTOMI I DIJAGNOSTIKA

Najčešći simptom raka mokraćnog mjehura je bezbolna mikro ili makrohaturija, a može se javiti i uz dizuriju i polakisuriju. U slučaju sumnje na rak, potrebno je napraviti cistoskopiju i ako se na cistoskopiji opazi abnormalni urotel, sljedeći korak je napraviti TURBT. Osim cistoskopije, može se napraviti i citološki pregled urina, ali ta pretraga ima manju senzitivnost i ne smije se koristiti kao jedina dijagnostička metoda. U slučaju da je na cistoskopiji nalaz uredan, ali simptomi upućuju na rak, rade se pretrage gornjeg dijela mokraćnog trakta. 75% karcinoma mokraćnog mjehura se dijagnosticira u neinvazivnoj fazi i tada je TURBT osim dijagnostičke metode ujedno i terapijska ako se tumor u cijelosti resektira, a dodatno primanje intravezikalne terapije ovisi o izračunatom riziku recidiva. Oko 20% tumora je mišićno-invazivno i tada dijagnostički postupak osim TURBT-a i histološke analize uključuje i CT toraksa, abdomena i zdjelice (9). Nakon obavljenih pretraga, tumor se klasificira po TNM klasifikaciji:

Tablica 1- TNM klasifikacija raka mokraćnog mjehura

Primarni tumor (T)	
Tx	Primarni se tumor ne može opisati
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Ta	Neinvazivni papilarni karcinom
Tis	Karcinom in situ: „flat tumor“
T1	Tumor invadira subepitelno vezivno tkivo
T2	Tumor invadira mišićni sloj
T2a	Tumor invadira površinski mišićni sloj (unutarnja polovica)
T2b	Tumor invadira duboki mišićni sloj (vanjska polovica)

T3	Tumor invadira perivezikalno tkivo
T3a	Mikroskopska invazija perivezikalnoga tkiva
T3b	Makroskopska invazija perivezikalnoga tkiva
T4	Tumor invadira jedno od navedenoga: stroma prostate, sjemeni mjehurići, maternica, vagina, zdjelična stijenka, trbušna stijenka
T4a	Tumor invadira jedno od navedenoga: stroma prostate, sjemeni mjehurići, maternica, vagina
T4b	Tumor invadira zdjeličnu stijenku, trbušnu stijenku
Limfni čvorovi (N)	
Nx	Limfni čvorovi ne mogu biti određeni
N0	Nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova
N1	Jedan zahvaćeni regionalni limfni čvor u zdjelici
N2	Više od jednog zahvaćenog limfnog čvora u zdjelici
N3	Metastaze u zajedničkim ili jačnim limfnim čvorovima
Udaljene presadnice (M)	
M0	Nema udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice

Tumori koji po TNM klasifikaciji pripadaju u mišićno invazivne, tj. T2-T4a N0M0 histološki se klasificiraju u 10 podskupina:

1. Urotelni rak (najčešći, preko 90% slučajeva)
2. Urotelni rak sa skvamoznom i/ili žljezdanom ili trofoblastičkom komponentom
3. Mikropapilarni urotelni rak
4. Ugniježđena varijanta i mikrocistični urotelni rak

5. Plazmacitoid, gigantocelularni, stanice prstena pečatnjaka, difuzni, nediferencirani
6. Sličan limfoepiteliomu
7. Sitnostanični rak
8. Sarkomatoidni urotelni rak
9. Neuroendokrini varijanta urotelnog raka
10. Drugi rijetki urotelni karcinomi

Prema histološkom gradusu, tumori se mogu svrstati u 2 skupine:

1. LG (engl. low grade) – niski gradus
2. HG (engl. high grade) – visoki gradus

Ako se radi o skvamoznom ili adenokarcinomu, onda je klasifikacija po gradusu sljedeća:

1. GX – gradus se ne može utvrditi
2. G1 – dobro diferencirani tumor
3. G2 – srednje diferencirani tumor
4. G3 – slabo diferencirani tumor

U slučaju da se tumor proširi na prostatični dio uretre, vrijedi TNM klasifikacija:

Tablica 2 – TNM klasifikacija tumora prostatičnog dijela uretre

Primarni tumor (T)	
Tx	Primarni tumor se ne može opisati
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Ta	Neinvazivni papilarni karcinom
Tis	Karcinom in situ koji zahvaća prostatičnu uretru ili periuretralne ili prostatične kanaliće bez stromalnog zahvaćanja
T1	Tumor zahvaća uretralno subepitelno vezivno tkivo neposredno ispod urotela

T2	Tumor zahvaća stromu prostate šireći se direktno s urotela ili preko kanalića prostate
T3	Tumor zahvaća periprostatico masno tkivo
T4	Tumor zahvaća okolne organe (stijenku mokraćnog mjehura, debelo crijevo itd.)
Limfni čvorovi (N)	
Nx	Limfni čvorovi ne mogu biti određeni
N0	Nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova
N1	Zahvaćen jedan limfni čvor u ingvinalnoj regiji ili maloj zdjelici
N2	Više od jednog zahvaćenog limfnog čvora u ingvinalnoj regiji ili maloj zdjelici
Udaljene presadnice (M)	
M0	Nema udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice

Stadiji bolesti o kojima ovisi prognoza su sukladni TNM klasifikaciji:

Tablica 3 – Klasifikacija stadija tumora

	T	N	M
Stadij 0is	Tis	N0	M0
Stadij 0a	Ta	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij II	T2	N0	M0
Stadij III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stadij IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Bilo koji T	N2	M0
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Mišićno-invazivni rak mokraćnog mjehura je agresivna bolest te se čak i nakon radikalne cistektomije recidiv bilježi u više od 50% slučajeva unutar 2 godine. Zato je za bolesnike koji se prezentiraju s mišićno-invazivnim rakom zlatni standard neoadjuvantna kemoterapija temeljena na cispladini i potom radikalna cistektomija sa limfadenektomijom zdjelčnih limfnih čvorova. Prednosti neoadjuvantne terapije su uklanjanje mikrometastaza, postizanje povoljnog patohistološkog odgovora, negativnih resekcijskih rubova i boljeg preživljenja (5-8% bolji 5-godišnji OS), bolja podnošljivost terapije u odnosu na adjuvantnu, mogućnost procjene osjetljivosti na terapiju „in vivo“ i neutjecanje na post-operativni morbiditet (10). Ipak, zbog straha od odgađanja cistektomije i time kompromitiranja konačnog ishoda, bespotrebnog liječenja bolesnika bez mikrometastaza i „non-respondera“, neoadjuvantna kemoterapija se primjenjuje rjeđe nego što bi trebala. Istraživanje u SAD-u je pokazalo da je u 2006. godini 10.1% bolesnika primilo NAC, u 2010. 20.8%. a u 2015. 32.3% (11,12). Slična situacija je i u Engleskoj, gdje je NAC u 2016. primilo 37% bolesnika (13).

DEFINIRANJE USPJEŠNOSTI TERAPIJE

Zlatni standard kojim se mjeri uspješnost liječenja je ukupno preživljenje, tj. OS (*engl. overall survival*). To je ukupno vrijeme od dijagnoze do smrti, neovisno o uzroku smrti. Preživljenje bez napredovanja bolesti, PFS (*engl. progression free survival*) je vrijeme od početka liječenja do napredovanja bolesti ili smrti i ono se uzima kao zamjenski pokazatelj za OS jer je potrebno kraće vrijeme praćenja, iako ta 2 pokazatelja ne moraju uvijek korelirati. Preživljenje bez povrata bolesti, DFS (*engl. disease free survival*) se računa kao period od završetka liječenja do recidiva bolesti. ORR (*engl. objective response rate*) je postotak pacijenata kod kojih se bolest smanji ili nestane tijekom liječenja, što znači da se može raditi o bolesnicima kod kojih se utvrdi potpuni nestanak bolesti, tj. potpuni odgovor, CR (*engl. complete response*) ili djelomično smanjenje bolesti, tj. djelomični odgovor, PR (*engl. partial response*). Bitno je razlikovati 2 vrste potpunog odgovora, klinički i patohistološki. U kliničkom potpunom

odgovoru (cCR) se slikovnim dijagnostičkim metodama, cistoskopijom ili TURBT-om utvrdi nestanak bolesti, a u patohistološkom (pCR) se nakon resekcije mokraćnog mjehura mikroskopski utvrdi nestanak bolesti. Patohistološki potpuni odgovor korelira s OS, ali mu je mana što se mora napraviti cistektomija da bi se mogao procijeniti. cCR se određuje neinvazivnim ili minimalno invazivnim metodama i koristi se kao pokazatelj pCR, ali njegova mana je što je manje precizan (14).

MEHANIZAM DJELOVANJA KEMOTERAPIJE

Citostatici koji se najčešće koriste u liječenju MIBC su cisplatina, gemcitabin, metotreksat, doksorubicin i vinblastin. Cisplatina je spoj metala platine koji je u plazmi inaktivan, ali kada uđe u stanicu otpušta 2 iona klora i postaje reaktivna molekula koja stvara kovalentne veze s DNA. To rezultira inhibicijom ili netočnom replikacijom DNA što dovodi do stanične smrti. Izlučuje se bubrezima i jedna od njegovih glavnih nuspojava je nefrotoksičnost zbog čega se primjenjuje u infuziji 10%-tnog manitola uz intravensku hidraciju fiziološkom otopinom prije i nakon primjene terapije.

Gemcitabin i metotreksat su antimetaboliti, tj. djeluju kao lažni supstrati za biokemijske reakcije i tako dovode do pogrešnog kodiranja DNA ili inhibicije enzima koji služe za sintezu DNA, što oboje završava staničnom smrću. Metotreksat inhibira redukciju dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu koja je nužna za sintezu timidilata. Najvažnije nuspojave su mu izazivanje mijelosupresije i mukozitisa. Gemcitabin je analog deoksicitidina koji se u stanici inkorporira u DNA i dovodi do apoptoze. Izlučuje se uglavnom bubrezima, a najizraženije nuspojave su mu mijelosupresija, parestezije i osip.

Doksorubicin je protutumorski antibiotik koji se ugrađuje između parova baza dvostrukih lanaca DNA, dovodi do oštećenja stanice slobodnim radikalima i inhibira topoizomerazu II. Izaziva alopeciju gotovo kod svih pacijenata, a često i mijelosupresiju i kardioksičnost.

Vinblastin je vinka-alkaloid koji se veže na tubulin i tako zaustavlja mitozu u metafazi. Metabolizira ga jetra nakon čega se njegova ekskrecija događa putem žući. Najčešće neželjene posljedice su mu kašalj, vrućica i bol u donjem dijelu leđa (14).

POVIJESNI PREGLED KLINIČKIH ISPITIVANJA NAC

Jedno od prvih kliničkih ispitivanja NAC je bilo Nordijsko cistektomijsko kliničko ispitivanje I provođeno od 1986. do 1989. godine. 325 bolesnika stadija T1 gradusa 3 ili stadija T2-T4a NXM0 podijeljeno je u 2 skupine od kojih je jedna primila 2 ciklusa cisplatine (70 mg/m^2) i doksorubicina (30 mg/m^2) u razmaku od 3 tjedna i zatim radioterapiju (20 Gy) te je učinjena radikalna cistektomija, a druga skupina je samo primila radioterapiju i zatim cistektomiju. Kada je 5 godina kasnije učinjena analiza rezultata, nije bilo statistički značajne razlike (OS za NAC skupinu 59%, OS za RC skupinu 51%; $p=0,1$), (15). Nakon toga, slijedilo je Nordijsko cistektomijsko ispitivanje II od 1991. do 1997. godine u kojem je 317 bolesnika stadija T2-T4a NXM0 podijeljeno u 2 skupine. Jedna grupa primila je 3 ciklusa cisplatine (100 mg/m^2) i metotreksata (250 mg/m^2) u razmacima od 3 tjedna, a zatim RC, dok je drugoj napravljen samo RC. 5-godišnji OS se svejedno nije značajno razlikovao (53% za NAC skupinu, 46% za RC skupinu; $p=0,2$) (16). Nakon što su podaci iz oba ispitivanja uzeti u obzir i analiza je ponovno napravljena na tako uvećanom broju ispitanika, rezultat je bio statistički značajno povećanje OS (56% s NAC nasuprot 48% sa samo RC; HR 0,80; 95% CI 0,64-0,99; $p=0,049$), tj. bolje preživljenje od 8% s korištenjem NAC (17). Zatim je 1999. godine objavljeno ispitivanje u kojem je uspoređena učinkovitost primanja 3 ciklusa neoadjuvantne terapije cisplatine (100 mg/m^2), metotreksata (30 mg/m^2) i vinblastina (4 mg/m^2) u intervalima od 3 tjedna i potom RC sa samim RC. U ispitivanju je sudjelovalo 976 ispitanika i cilj je bio 10% povećavanje 3-godišnjeg OS s korištenjem NAC. Taj rezultat nije postignut već je izračunato statistički neznačajno povećanje OS od 5.5%(18). Jedno od ključnih ispitivanja bilo je SWOG- 8710 (*engl. Southwest Oncology Group*) kliničko ispitivanje koje je usporedilo MVAC terapiju koja se daje i po današnjim smjernicama sa RC bez neoadjuvantne terapije. Prikupljeno je 317

ispitanika stadija T2-T4a N0M0 prikladnih za terapiju cisplatinom i podijeljeni su u 2 grupe. Kontrolnoj grupi odmah je napravljena cistektomija, a eksperimentalna grupa primila je MVAC: metotreksat (30 mg/m²), vinblastin (3 mg/m²), doksorubicin (30 mg/m²) i cisplatin (70 mg/m²) u 3 ciklusa i potom RC. Iako rezultat boljeg OS u NAC grupi nije bio statistički značajan (p=0,06), važan rezultat je 23% (p<0,001) češći pCR nakon primanja neoadjuvantne terapije (19). pCR znači da nakon resekcije mokraćnog mjehura i histološkog pregleda tkiva nisu nađene tumorske stanice i takav potpuni odgovor na terapiju se povezuje s 5-godišnjim OS od 85%, dok bolesnici kojima je nakon cistektomije mikroskopski utvrđeno postojanje rezidualnih tumorskih stanica imaju 5-godišnju šansu preživljenja 50%.

SMJERNICE ZA PRIMJENU NEOADJUVANTNE TERAPIJE

Napravljeno je nekoliko meta-analiza kojima se pokušalo odgovoriti na pitanje djelotvornosti neoadjuvantne terapije u poboljšanju sveukupnog preživljenja u odnosu na samu radikalnu cistektomiju. U prvoj meta-analizi obrađeno je 3005 bolesnika kroz 11 istraživanja, što je uključivalo 98% svih bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima do tog trena. Rezultat je bilo statistički značajno poboljšanje 5-godišnjeg preživljenja od 5% (HR=0,86; 95% CI 0,77-0,95, p=0,003). Uočeno je i povećanje preživljenja bez napretka bolesti (DFS) od 9% kod korištenja NAC (HR=0,78; 95% CI 0,71-0,86; p<0,0001) (20). (Ipak, u 2017. godini objavljena je meta-analiza u koju su uključena 3302 bolesnika kroz 14 istraživanja i zaključak je bio da bolesnici koji su primili NAC nisu imali značajnu razliku u preživljenju u odnosu na one koji nisu primili NAC (HR=0,92; 95% CI 0,84-1,00; p=0,056), (21). Zbog takvih razlika, 2020. godine napravljena je najnovija meta-analiza u koju je uključen 13 391 bolesniku 17 istraživanja i rezultat je pokazao da je preživljenje značajno veće u NAC+RC skupini nego u RC skupini (HR=0,82; 95% CI 0,71-0,95; p=0,009) (22). S obzirom na te dokaze, izdane su ESMO (*engl. European Society for Medical Oncology*) smjernice koje navode neoadjuvantnu terapiju temeljenu na cisplatinu i radikalnu cistektomiju kao zlatni standard liječenja MIBC, ali nije precizirano točno koliko ciklusa i koji protokol je

najučinkovitiji. Opcije su 3 ili 4 ciklusa GC (cisplatina, gemcitabina) ili akcelerirani, tj. dd MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin, cisplatina). Ukoliko se radi o planocelularnom ili adenokarcinomu, tada se NAC izostavi i odmah se radi RC. Primanje adjuvantne kemoterapije ukoliko neoadjuvantna nije primljena je diskutabilno, a ako se radi o bolesniku koji ima kontraindikacije za primanje cisplatine, tada se kemoterapija ne primjenjuje (23). EAU (*engl. European Association of Urology*) smjernice također navode neoadjuvantnu kemoterapiju temeljenu na cisplatinu kao optimalan način liječenja MIBC, nebitno koji protokol jer su jednako učinkoviti. Pozitivan odgovor na NAC se mjeri patohistološkim odgovorom i za bolesnike kod kojih se postigne ypT0 ili \leq ypT1 ypN0 i negativan patohistološki rub se smatra da imaju povoljniju prognozu, ali nažalost ne postoje dovoljno dobri prognostički parametri kojima bi bolesnici kod kojih je takav odgovor moguć bili selektirani. Učinkovitost imunoterapije se još ispituje i ne treba se koristiti kao prva linija liječenja osim ako se ne radi o kliničkim ispitivanjima(10).

USPOREDBA NEOADJUVANTNIH PROTOKOLA

Gemcitabin, cisplatina protokol se često koristi u liječenju MIBC, ali ne postoje konkretne smjernice kako ga primjenjivati. Može se davati u ciklusima od 21 dana, što se najčešće i radi, ili 28 dana. U slučaju 21-dnevnog ciklusa, obično se cisplatin (70 mg/m²) daje u jednoj dozi ili podijeljeno, a gemcitabin (2000 mg/m²) podijeljen u dvije doze prvi i osmi dan ciklusa. Preko 90% bolesnika primi barem 2 ciklusa, a većina 3 ili 4 (24). Prema američkim NCCN (*engl. National Comprehensive Cancer Network*) smjericama, GC bi se trebao primjenjivati u 4 ciklusa, ali bolesnika često prime samo 3 ciklusa kemoterapije. Zbog toga je napravljena usporedba učinkovitosti 3 i 4 ciklusa GC i rezultat je bio da su jednako efikasni, tj. CFS (*engl. cancer free survival*) se nije razlikovao za obje skupine, ali kod primanja 3 ciklusa bolesnici su imali manje toksičnih nuspojava. Štoviše, skupina koja je primila manje ciklusa je imala bolje sveukupno preživljenje za što su autori pretpostavili da se može povezati s manjom toksičnošću terapije (25).

MVAC se primjenjuje u dd (dose dense) obliku: metotreksat (30 mg/m^2) se daje prvi dan ciklusa, a vinblastin (3 mg/m^2), doksorubicin (30 mg/m^2) i cisplatin (70 mg/m^2) se daju drugi dan ciklusa. Primjenjuju se 4 ciklusa u razmacima od 2 tjedna. Zajedno s kemoterapijom bolesnici primaju i G-CSF da bi se smanjila toksičnost terapije. Taj akcelerirani protokol je modifikacija starog MVAC protokola u kojem su se primjenjivali ciklusi s razmakom od 4 tjedna; posljedično tome su nuspojave bile učestalije, ali učinkovitost nije bila veća. Primjenom ddMVAC postiže se kompletni patohistološki odgovor u 26-38% bolesnika, a toksičnost 3. i 4. stupnja samo kod 0-10% bolesnika i zato 93-95% bolesnika koji započnu s terapijom je i prime do kraja (23).

Više puta su provedene usporedbe između ta 2 protokola, pogotovo jer GC nije ispitan kliničkim istraživanjima već su retrospektivne studije potvrdile njegovu učinkovitost. Komparativna studija iz 2015. godine pokazala je da GC i dd MVAC imaju jednaku efikasnost, tj. nije dokazana razlika u patohistološkom odgovoru (pCR za GC kohortu 31%, pCR za MVAC kohortu 29%; OR 0,91; 95% CI 0,48-1,72; $p=0,77$) niti u preživljenju (HR 0,78; 95% CI 0,40-1,54; $p=0,48$) (26). Ipak, recentna VESPER studija na 500 ispitanika ponudila je nove dokaze. Tom studijom usporedila se primjena 6 ciklusa ddMVAC svakih 2 tjedna i 4 ciklusa GC svakih 3 tjedna. Pokazalo se da nakon ddMVAC više pacijenata postiže ograničavanje bolesti na mokraćni mjehur (77% nasuprot 63% za GC; $p=0,001$). Također, 3-godišnji PFS je bio bolji u dd MVAC grupi (HR= 0,7; 95% CI 0,51-0,96; $p=0,025$) (27). Zbog tih rezultata, prema NCCN (*engl. National Comprehensive Cancer Network*) smjernicama iz 2022. godine preporuča se neoadjuvatna primjena 3-6 ciklusa dd MVAC uz dodatak faktora rasta leukocita.

KONTRAINDIKACIJE I NUSPOJAVE NAC

Problem kod primjene kemoterapije je što velik broj bolesnika nije u stanju podnijeti više ciklusa lijekova zbog razvijanja nuspojava. Utvrđeni su kriteriji koje bolesnik mora zadovoljiti da bi mogao primiti cisplatinu ako se radi o metastatskom rakumokračnog mjehura, ali nisu točno određeni kriteriji ako se radi o neoadjuvantnoj primjeni lijeka. Razlika je što se u metastatskoj bolesti terapija daje u palijativne svrhe i kriteriji su

stroži te zbog toga ako se isti kriteriji primjene kada bi se trebala davati s kurativnim ciljem, dio bolesnikakoji bi imao koristi od NAC neće primiti terapiju. Prema Galsky kriterijima bolesnici ne smiju primiti cisplatinu ako imaju barem jedno od navedenog (28):

1. ECOG performans status ≥ 2 ili Karnofsky performans status 60-70%
2. Klirens kreatinina < 60 ml/min
3. Stupanj oštećenja sluha ≥ 2
4. Stupanj neuropatije ≥ 2
5. Zatajenje srca NYHA III

Prema CTCAE (*engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events*) kategorizaciji, nuspojave se mogu podijeliti na 26 kategorija i onda svaka ocijeniti na skali od 0 do 5 s tim da 0 znači da nema nuspojava, 1-2 su blage, 3 teške nuspojave, 4 trajno oštećenje i 5 smrt. U Finskoj je napravljeno istraživanje u kojem su prikupljeni podaci o bolesnicimakoji su primili NAC između 2005. i 2015. godine i prikazane su njihove nuspojave. Od ukupno 229 bolesnika njih 46% nije imalo nikakvih nuspojava, 20% je imalo blage (stupanj 1-2), 32% teške (stupanj 3-4), a 1 bolesnik (0,5%) je umro zbog toksičnosti terapije. Od teških nuspojava, najčešće su bile hematološke i to citopenija i sepsa. Slijedile su ih kardijalne (infarkt, zatajenje srca, mioperikarditis), vaskularne (plućna embolija, kritična ishemija), urinarne (zatajenje bubrega, opstrukcija) i hepatobilijarne (zatajenje jetre). Pronađena je negativna korelacija između broja primljenih ciklusa i toksičnosti terapije, tj. kod bolesnika koji su imali teške nuspojave, one su se javile odmah nakon prvog ciklusa i zatim je terapija prekinuta, a kod onih koji su dobro podnijeli prvi ciklus najčešće se ni kasnije nije opazila toksičnost (29). Osim toksičnosti, liječnike brine i utjecaj odgađanja RC zbog NAC na konačni ishod. Kod bolesnika koji se liječe samo radikalnom cistektomijom i limfadenektomijom, odgađanje iste preko 90 dana negativno utječe na preživljenje i zbog toga postoji zabrinutost da odgađanje zbog liječenja kemoterapijom isto može negativno utjecati na OS. Opći je konsenzus da se nakon neoadjuvantne kemoterapije treba pričekati s operacijom dok se bolesnikovo opće stanje i krvna slika ne poprave. Objavljeno je više radova koji istražuju povezanost kasnije cistektomije zbog kemoterapije s

preživljenjem, ali nema dovoljno dokaza da takva praksa pogoršava OS ni CSS, naročito ako se RC obavi između 4. i 12. tjedna nakon završetka NAC (30).

PREDIKTIVNI MARKERI ODGOVORA NA KEMOTERAPIJU

Nakon primjene neoadjuvantne kemoterapije, oko 30% bolesnika ima potpuni patohistološki odgovor, tj. na histološkom pregledu mokraćnog mjehura nakon cistektomije ne uočavaju se maligne stanice, a još 44% bolesnika se smanji stadij, što također poboljšava prognozu. Ali to znači da 26% bolesnika liječenih kemoterapijom nema pozitivan odgovor i bespotrebno se izlaže toksičnosti terapije, a uz to se i kasnije obavi cistektomija što ih dodatno ugrožava. Postoje brojni pokušaji da se unaprijed odredi koji bolesnici će imati pozitivan odgovor, a koji ne, ali zasad nijedan kriterij nije dovoljno precizan. Analizirano je SWOG-8710 ispitivanje da bi se odredilo koji bolesnici su najbolje reagirali na kemoterapiju. Bolesnici koji su inicijalno dijagnosticirani kao cT2 stadij su nakon NAC i reevaluacije u 55% slučajeva bili niži stadij, a oni dijagnosticirani kao cT3 ili cT4 u samo 35% slučajeva. Od toga je 39% bolesnika s cT2 imalo kompletan patohistološki odgovor, a 24% sa cT3 ili cT4. Preživljenje se razlikovalo ovisno o patohistološkom stadiju. Bolesnici kod kojih je postignut pT0 su imali median preživljenja 13.6 godina, a oni kod kojih kompletan patološki odgovor nije postignut, tj. pT1/a/cis su imali median preživljenja 10.6 godina. To dovodi do zaključka da klinički stadij korelira s patohistološkim, a da o patohistološkom ovisi ukupno preživljenje(31). Budući da je cistektomija stresna operacija za bolesnike na koju se često nadovezuje dugotrajniji boravak u bolnici, perioperativni morbiditet i mortalitet (prosječna smrtnost u prvih 30 dana nakon operacije je 2.7%, a u prvih 90 dana 7.2% (32)) i dugoročno smanjenje kvalitete života, postavljeno je pitanje je li cCR dovoljno dobar prediktivni marker ukupnog preživljenja da bi se kod bolesnikakoji ga postignu moglo dalje postupati konzervativno, tj. bez RC. Kod cCR postoje dva problema. Prvi je što nije točno propisano kako se kompletni klinički odgovor uopće definira. Najčešće metode su ponavljana cistoskopija s biopsijom, slikovne dijagnostičke metode kao CT, TURBT i citološki pregled urina.

Drugi, veći problem, je što su istraživanja pokazala da se bolesnicima koji budu proglašeni cT0N0M0, nakon resekcije i patološkog određivanja stadija često ipak nađe rezidualna bolest. U jednoj analizi je utvrđeno da od 157 bolesnika koji su bili proglašeni cT0 nakon TURBT-a, nakon patohistološke reevaluacije samo njih 56, tj. 35.5% je bilo i pT0. A 20 bolesnika, tj. njih 12.7%, za koje se nakon snimki CT-om smatralo da su cN0, je imalo metastazu u limfnom čvoru(33). Takvi podaci jasno pokazuju da slikovne dijagnostičke metode i TURBT još nisu dovoljno precizni da bi se cCR mogao uzeti u obzir kao zamjena za pCR. Ipak, pokazalo se u istraživanjima da bolesnici koji odbiju cistektomiju nakon što postignu cCR imaju dobar ishod. 5-godišnji CSS takvih bolesnika je bio 90%, a OS 86%. Uz to je 82% preživjelih nakon 5 godina i dalje imalo svoj mokraćni mjehur, što znači da je aktivno praćenje probranih bolesnika, umjesto da svi neselektivno prolaze operacijski postupak, sigurna praksa(34). Radi se na uvođenju novih metoda u kliničku praksu koje bi s većom preciznošću utvrdile bolesnike bez MRD (engl. minimal residual disease) koji onda ne bi morali ići na operaciju. Neke od njih su detekcija proteina nuklearnog matriksa, testovi DNA metilacije, sekvencioniranje cfDNA u urinu itd. Kada se te pretrage koriste zajedno s citološkim pregledom urina, imaju visoku senzitivnost i ubuduće će se moći sve bolje selektirati bolesnike za konzervativno liječenje (35).

Pokušalo se pronaći molekularne markere odgovora na kemoterapiju i prvi koji je istražen je bio p53. U radu iz 1995. godine je objavljeno da je p53 nezavisna prognostička varijabla za OS kod bolesnika koji prime NAC, posebice ako se radi o tumoru T2 ili T3a stadija. Bolesnici s prekomjernom ekspresijom p53 su imali gore dugoročno preživljenje (41%) u odnosu na kontrolnu grupu (77%), (36). Ipak, u meta-analizi objavljenoj 10 godina kasnije, samo 27% studija uključenih u analizu je pokazalo povezanost veće ekspresije p53 i lošijeg ishoda te je zaključeno da nema dovoljno dokaza u literaturi o utjecaju p53 na prognozu(37). U analizi genoma 131 uzorka raka mokraćnog mjehura iz 2014. godine ustanovljeno je da se 32 somatske mutacije gena ponavljaju. Uglavnom se radi o genima koji reguliraju stanični ciklus ili kromatin i genima za signalne puteve ovisne o kinazama, ali pronađene su mutacije i nekih gena koje se prije nije povezivalo s tumorima. Mutirani geni uključuju TP53, FGFR3, EGFR, HRAS, PPAR γ itd (38). Daljnja istraživanja su uputila na povezanost određenih mutacija s prognozom i odgovorom na terapiju. Ekspresija FGFR3 proteina

je povezana s učestalijim metastazama u limfnim čvorovima, ERBB2 mutacija se nalazi isključivo kod bolesnika koji odgovaraju na neoadjuvantnu kemoterapiju, a BRCA1 mutacija je povezana sa slabijim odgovorom na terapiju i slabijim ukupnim preživljenjem (39). Sve više se pokušava klasificirati tumore prema molekularnim karakteristikama i onda ovisno o molekularnom podtipu odrediti terapiju. Postoji RNA podjela na 5 tipova: tip sličan urotelu, genomski nestabilan, bazalno-skvamozni, tip sličan mezenhimu i tip sličan sitnostaničnom/neuroendokrinom, koji imaju različit odgovor na kemoterapiju. Najbolje odgovaraju urotelni (pCR 32%) i genomski nestabilni tip (pCR 41%), a najlošije bazalno-skvamozni (pCR 21%). Sukladno tome, ukupno preživljenje je lošije za bazalno- skvamozni nego za urotelni i genomski nestabilni podtip. U bazalno skvamoznom je nađena pojačana ekspresija gena HOXD10 i SPP1 koji se povezuju s lošijim odgovorom na kemoterapiju, što onda objašnjava i lošiji odgovor tog podtipa. SPP1, tj. gen za osteopontin (protein ključan za rezistenciju raka na terapiju) je povezan sa slabijim odgovorom na NAC, osim u slučaju kada se eksprimira u tipu sličnom urotelu u kojem nema utjecaja na konačni ishod(40). Da bi se odgovor na NAC mogao još preciznije procijeniti, potrebno je napraviti više kliničkih ispitivanja na što većim uzorcima.

ODABIR BOLESNIKAKOJIMA KEMOTERAPIJA NIJE POTREBNA

S obzirom na toksičnost terapije i smanjenu kvalitetu života tijekom liječenja, postavilo se pitanje mogu li se odabrati bolesnici s mišićno invazivnim rakom koji imaju toliko dobru prognozu da im NAC nije potrebna. U jednom ispitivanju provedenom u Nizozemskoj pretpostavilo se da pacijenti kod kojih nisu nađene cirkulirajuće tumorske stanice u krvotoku imaju 2-godišnji OS $\geq 75\%$ i bez NAC. Cirkulirajuće stanice se mogu naći kod nekih solidnih tumora i povezuju se s lošijom prognozom. Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju podijeljeni su u 2 grupe, onu s dokazanim CTC (engl. circulating tumor cells) u 10 mL krvi i onu bez CTC. Grupa bolesnika s cirkulirajućim tumorskim stanicama primila je NAC, a preostali bolesnici su odmah išli na operacijski zahvat. 2-godišnji OS kod CTC negativnih bolesnika je bio 69,5% (95% CI 62,6% -

75,5%), a kod CTC pozitivnih 58,2% (95% CI 45,5% - 68,9%) i nije se statistički značajno razlikovao u te 2 grupe (HR 1,40, 95% CI 0,94-2,10, p=0,10), drugim riječima, ispitivanje nije uspjelo dokazati da se kod nepostojanja cirkulirajućih tumorskih stanica može izostaviti NAC. Ipak, ispitanici tog istraživanja su bili u poodmakloj dobi i smrtnost nevezana uz rak je bila visoka, pa postoji mogućnost da će buduća istraživanja dati drugačiji odgovor(41). Zadnje dvije godine zbog COVID-19 pandemije promijenile su se smjernice vezane uz NAC kod MIBC-a. Zbog prepunjenosti bolnica i izbjegavanja izlaganja imunokompromitiranih bolesnika infekciji, preporuke su bile da bolesnici stadija T2-3N0M0 pričekaju s kemoterapijom do kraja pandemije. Provedena je meta-analiza u kojoj je ocijenjena učinkovitost takvog pristupa. Ustanovljeno je da neoadjuvantna kemoterapija poboljšava preživljenje za bolesnike stadija T2-T4a N0M0 u odnosu na samu cistektomiju, ali da za bolesnike stadija T2N0M0 nema razlike u OS između NAC + RC ili isključivo RC. To ide u prilog smjernicama da kod T2 stadija može pričekati s kemoterapijom. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja zašto kod tog stadija kemoterapija nije nužna: mogućnost postojanja mikrometastaza je manja, ako je terapija neučinkovita onda se samo odgađa efektivno liječenje, rakje organski ograničen pa smanjenje njegove veličine ne igra toliku ulogu itd. Za bolesnike stadija T3N0M0 je teško sa sigurnošću reći smije li se kod njih NAC odgađati jer većina studija nije posebno izdvajala taj stadij i zato nema dovoljno podataka u literaturi (42).

NEOADJUVANTNA IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija kod rakamokraćnog mjehura zasad se primjenjuje samo u slučaju metastatskog ili lokalno uznapredovalog raka kod bolesnika koji ne mogu primiti cisplatinu. U takvom slučaju, prema EAU smjernicama, inhibitori kontrolnih točaka pembrolizumab ili atezolizumb postaju prva linija terapije(10.) Neoadjuvantna imunoterapija kao prva opcijaliječenja trenutno se primjenjuje samo u kliničkim ispitivanjima. Istražuje se efikasnost nekoliko inhibitora kontrolnih točaka.

Ipilimumab i tremelimumab su anti-CTLA-4 protutijela. CTLA-4 (*engl. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) je protein koji se eksprimira na T-limfocitima i

spriječava njihovu aktivaciju te tako prigušuje imunski odgovor. Anti-CTLA-4 protutijela aktiviraju imunski odgovor na način da se vežu na CTLA-4 receptore na limfocitima i blokiraju inaktivaciju limfocita. Najčešće neželjene posljedice su proljev, osip, svrbež, umor, mučnina, povraćanje, te endokrinopatije. Pembrolizumab i nivolumab su PD-1 inhibitori. PD-1 (*engl. programmed death -1*) je protein na T-limfocitima koji ih inhibira tako što se veže na PD-L1 (*engl. programmed death – ligand 1*) koji se nalazi na zdravim i tumorskim stanicama. PD-1 inhibitori djeluju tako što se vežu na PD-1 i time onemogućavaju njegovo vezivanje na PD-L1 i inaktivaciju limfocita. Često uzrokuju autoimunosne reakcije kao upalu hipofize, štitnjače, pankreatitis, hepatitis, upalne bolesti crijeva.

Atezolizumab i durvalumab su PD-L1 inhibitori i djeluju na sličan način kao pembrolizumab i nivolumab, samo što se oni vežu na PD-L1 na tumorskim i ostalim stanicama. Nuspojave mogu biti umor, mučnina i infekcije (14).

KLINIČKA ISPITIVANJA NEOADJUVANTNE IMUNOTERAPIJE

Postoji nekoliko ključnih kliničkih ispitivanja neoadjuvantne primjene inhibitora kontrolnih točaka, CPI (*engl. checkpoint inhibitor*). Jedno od njih je PURE-01. Radi se o kliničkom ispitivanju faze II u kojem se pokušala utvrditi učinkovitost neoadjuvantne primjene pembrolizumaba nakon koje je slijedila radikalna cistektomija. 50 bolesnika stadija T2-3b N0M0, kojima je napravljena tumorska analiza PD-L1, primilo je 3 puta svaka 3 tjedna po 200 mg pembrolizumaba. Nakon toga, svima je napravljena cistektomija i dokazano je da je 42% bolesnika postiglo pCR. Oni bolesnici kod kojih je PD-L1 u tumoru bio izraženiji su imali bolji odgovor na terapiju (pCR 54.3%) nasuprot bolesnika s manje izraženim tumorskim PD-L1 (pCR 13.3%). Najčešća nuspojava tijekom ispitivanja je bila disfunkcija štitnjače, ali samo jednom bolesniku se terapija morala prekinuti zbog neželjenih posljedica(43). Dvije godine kasnije objavljena je analiza preživljenja bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju. Jednogodišnji EFS (*engl. event-free survival*) bio je 84.5%, a dvogodišnji 71.7%, što upućuje na dobar dugotrajni učinak CPI(44). U ABACUS ispitivanju istražio se učinak neoadjuvantne primjene atezolizumaba. Sudjelovalo je 95 bolesnika stadija T2-T4N0M0 i nakon 2 ciklusa

primanja 1200 mg atezolizumaba svaka 3 tjedna i po završetku RC, pCR je postiglo 31% bolesnika . Toksičnost 3. ili 4. stupnja se javila kod 12 % bolesnika . Svi bolesnici ovog istraživanja imali su kontraindikacije za terapiju cisplatinom. (45)

Osim monoterapije nekim od inhibitora kontrolnih točaka, ispituje se i učinak primjene nekoliko različitih CPI. Anti- CTLA-4 protutijela inhibiraju ranu inaktivaciju T-limfocita, najčešće u limfnom čvoru, a PD-1 inhibitori pojačavaju učinak limfocita u tumorskom tkivu. Zato se pretpostavlja da se može postići sinergistički učinak kada se različite vrste CPI primjenjuju skupa. U NABUCCO ispitivanju, 24 bolesnika su primila 2 doze ipilimumaba i nivolumaba nakon kojih je slijedila resekcija. 46% bolesnika je postiglo pCR, a još 12% je postiglo <pT2, ali čak 55% bolesnika je imalo nuspojave stupnja 3 ili 4. (46) DUTRENEO ispitivanje je usporedilo odgovor na durvalumab i tremelimumab s odgovorom na klasičnu neoadjuvantnu kemoterapiju. Bolesnici su bili raspoređeni u 2 skupine s obzirom na TIS (*engl. tumor immune score*), klasifikaciju tumora po količini imunskih stanica koje okružuju tumor. „Hladna“ skupina je primila NAC, a u „vrućoj“ grupi 22 bolesnika su primila NAC, a druga 23 durvalumab i tremelimumab. Nakon cistektomije, pokazalo se da je 8 bolesnika u „vrućoj“ grupi nakon kemoterapije postiglo pCR, što čini 36.4% i još 8 ih je to postiglo nakon CPI, što čini 34.8% bolesnika. U „hladnoj“ grupi 11, tj. 68.8% bolesnika je postiglo NAC. Toksičnost 3. i 4. stupnja je bila najmanja u CPI skupini (21.7%), a najviša u „hladnoj“ NAC skupini (62.5%) (47).

Aktivno se istražuje učinak zajedničke primjene imuno i kemoterapije. Kemoterapija može pospješiti imunski učinak poticanjem efektorskih stanica, inhibiranjem imunosupresivnih stanica, aktivacijom mehanizama koji potiču imunološki odgovor organizma itd. Zbog toga je istraženo nekoliko kombinacija imuno-kemoterapije, a brojna ispitivanja još traju. BLASST-1 ispitivanje analiziralo je efikasnost zajedničke neoadjuvantne primjene nivolumaba, cisplatine i gemcitabina. 41 bolesnik primio je 4 ciklusa terapije svaka 3 tjedna i zatim 8 tjedana kasnije RC. Patološki odgovor zabilježen je u 65.8% bolesnika. Najčešće neželjene posljedice su bile neutropenija, trombocitopenija i insuficijencija bubrega i većina ih se mogla pripisati kemoterapiji. Što se nuspojava imunoterapije tiče, najteža je bila razvijanje Guillian Barreevog sindroma kod jednog bolesnika, što je izliječeno primjenom intravenskih imunoglobulina(48). HCRN GU 14-188 ispitivanje istražilo je učinak neoadjuvantne

terapije pembrolizumabom, cisplatinom i gemcitabinom. U prosjeku, 5.3 tjedna nakon primjene imunokemoterapije bolesnici su bili podvrgnuti operacijskom zahvatu te je 44.4% njih postiglo pCR. Jedan bolesnik je 9 dana nakon RC umro zbog mezenterijske ishemije, ali ukupni zaključak ispitivanja je bio da je toksičnost prihvatljiva, a rezultati obećavajući (49). Trenutno se provode 3 klinička ispitivanja faze III u kojima se analizira uspješnost neoadjuvantne imunoterapije u kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na cisplatinu. To su NIAGARA, ENERGIZE i KEYNOTE-866, a rezultati se očekuju 2025/6. godine.

PREDIKTIVNI MARKERI ODGOVORA NA IMUNOTERAPIJU

Kao i za kemoterapiju, postoji potreba da se za imunoterapiju unaprijed odrede bolesnici koji će dobro reagirati na liječenje tako da ne bi bespotrebno svih izlagali toksičnoj terapiji koja neće imati učinka. U PURE-01 i NABUCCO ispitivanju, ekspresija PD-L1 na tumoru je korelirala s odgovorom na imunoterapiju. Drugi česti biomarker je TMB (*engl. tumor mutational burden*), broj somatskih mutacija u tumorskoj stanici. Kao visoki TMB se obično uzima >10 mutacija na 1 megabazu i pretpostavlja se da povećani broj mutacija olakšava imunskim stanicama prepoznavanje tumorskih stanica i njihovo uništavanje. Za sada nije uočena povezanost između visoke ekspresije PD-L1 na tumoru i visokog TMB. Povećana aktivnost CD8+ limfocita je povezana s boljim odgovorom na imunoterapiju i geni zaslužni za aktivaciju citotoksičnih T-limfocita služe kao prediktivni čimbenik (50).

KONZERVATIVNO LIJEČENJE MIŠIĆNO INVAZIVNOG KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA

Prema smjernicama, svi bolesnici, bez obzira jesu ili nisu postigli klinički potpuni odgovor, trebaju obaviti radikalnu cistektomiju. Određeni dio bolesnika ne želi pristati

na takav zahvat koji poprilično smanjuje kvalitetu života. U slučaju da se bolesnika i liječnik odluče na konzervativni pristup, izvodi se TMT (*engl. trimodality treatment*). TMT obuhvaća maksimalnu transuretralnu resekciju rakamokraćnog mjehura i to idealno makroskopski cijelog tumora, zatim kemoterapiju i radioterapiju. Bitno je pažljivo odabrati bolesnike za trimodalnu terapiju jer se tako postižu bolji rezultati. Idealan kandidat ima unifokalan tumor stadija T2 kojeg je moguće potpuno ukloniti TURBT-om, ima dobro očuvanu funkciju mokraćnog mjehura bez hidronefroze bubrega te nema CIS. Apsolutne kontraindikacije za trimodalnu terapiju su hidronefroza uzrokovana tumorom, stadij T4b, prijašnja radijacija zdjelice, nemogućnost primanja kemoterapije te stromalna invazija prostate. Nakon početka terapije, provjerava se je li bolesnik postigao potpuni odgovor. Ako je na citološkom pregledu urina nalaz negativan te je cistoskopija s biopsijom uredna, smatra se da se može nastaviti s primjenom kemoradioterapije do pune doze, a u slučaju da citološki nalaz urina i cistoskopija dokažu ostatnu bolest, ipak se mora napraviti cistektomija. Također, ako se nakon završetka liječenja na kontrolnim pregledima ustanovi da je došlo do relapsa, obavezno je napraviti RC (51).

U TMT koristi se kemoterapija temeljena na cisplatini. U RTOG 9506 ispitivanju primjenjivali su se 5-fluorouracil i cisplatina, u RTOG 9906 paklitaksel i cisplatina, a RTOG 0233 ispitivanje usporedilo je ta 2 protokola. U skupini koja je primala paklitaksel, 89% bolesnika je postiglo T0, Ta ili Tcis, a u skupini koja je primala 5-fluorouracil, 82% pacijenata je postiglo takav odgovor. 5- godišnje preživljenje za bolesnike koji su primili paklitaksel je bilo 71% (95% CI 57%- 84%), a za bolesnike koji su primili 5- FU 75% (95% CI 62%- 88%), (52).

Iako je za bolesnike koji zadovoljavaju kriterije i imaju želju očuvati svoj mokraćni mjehur TMT dobar izbor, recidivi su česti te je potrebno aktivno pratiti bolesnike. Potrebno je napraviti više kliničkih ispitivanja faze III da bi se bolje odredilo koji bolesnici su pogodni kandidati i koji protokoli su optimalni u konzervativnom liječenju.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Gamulin na predloženoj temi, stručnom vodstvu i savjetima tijekom pisanja rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i ohrabrenju tijekom cijelog školovanja.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International Variations in Bladder Cancer Incidence and Mortality. *Eur Urol.* 2014;66(1):59–73.
3. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Glibo M i sur.. MOLIMO KORISNIKE OVE PUBLIKACIJE DA PRILIKOM KORIŠTENJA PODATAKA OBVEZNO NAVEDU IZVOR PLEASE QUOTE THE DATA SOURCE. (44):37.
4. Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res.* 2005;7;581(1–2):97–104.
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P i sur. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234–41.
6. Koutros S, Silverman DT, Baris D, Zahm SH, Morton LM, Colt JS i sur. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England bladder cancer study. *Int J Cancer.* 2011;129(12):2894–904.
7. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Aben KKH, Kampman E, Egevad L i sur. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2011;128(11):2695–708.
8. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Kampman E, Egevad L, Overvad K i sur. Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2011;128(12):2971–9.
9. Wit M de, Retz MM, Rödel C, Gschwend JE. The Diagnosis and Treatment of Patients With Bladder Carcinoma. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2020;118(Forthcoming):arztebl.m2021.0013.
10. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Efstathiou JA i sur. EAU GUIDELINES ON MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER:18.
11. Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB, Stimson CJ, Resnick MJ, Keegan KA i sur. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol.* 2015;67(1):165–70.
12. McFerrin C, Davaro F, May A, Raza S, Siddiqui S, Hamilton Z. Trends in utilization of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Investig Clin Urol.* 2020 ;61(6):565–72.
13. John JB, Varughese MA, Cooper N, Wong K, Hounscome L, Treece S i sur. Treatment Allocation and Survival in Patients Diagnosed with Nonmetastatic Muscle-invasive Bladder Cancer: An Analysis of a National Patient Cohort in England. *Eur Urol Focus.* 2021;7(2):359–65.

14. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3., obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
15. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol.* 1996;155(6):1903–6.
16. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S i sur. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer - Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(6):419–25.
17. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S i sur. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol.* 2004;45(3):297–303.
18. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet.* 1999;354(9178):533–40. *No authors listed.*
19. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL i sur. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 28;349(9):859–66.
20. 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.* 2005 ;48(2):202–5; discussion 205-206.
21. Li G, Niu HM, Wu HT, Lei BY, Wang XH, Guo XB i sur. Effect of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy on survival in patients with bladder cancer: a meta-analysis. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* 2017 26;40(2):E81–94.
22. Hamid ARAH, Ridwan FR, Parikesit D, Widia F, Mochtar CA, Umbas R. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urol.* 2020;20(1):158.
23. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y i sur. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 ;33(3):244–58.
24. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2013 ;189(5):1682–6.
25. Ferro M, de Cobelli O, Musi G, Lucarelli G, Terracciano D, Pacella D i sur. Three vs. Four Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy for Localized Muscle Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *Front Oncol.* 2021 ;11:651745.
26. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN i sur. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus

- cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015 ;121(15):2586–93.
27. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B i sur. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(18):2013–22.
 28. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK i sur. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011 ;12(3):211–4.
 29. Salminen AP, Montoya Perez I, Klén R, Ettala OO, Syvänen KT, Elo LL i sur. Adverse Events During Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2019 ;5(4):273–9.
 30. Alva AS, Tallman CT, He C, Hussain MH, Hafez K, Montie JE i sur. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a multidisciplinary approach. *Cancer*. 2012 ;118(1):44–53.
 31. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, Lerner SP, Wood DP, Vogelzang NJ i sur. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2009;115(18):4104–9.
 32. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, Palis B, Stewart A, Winchester DP i sur Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int*. 2014;114(1):46–55.
 33. Kukreja JB, Porten S, Golla V, Ho PL, Noguera-Gonzalez G, Navai N i sur. Absence of Tumor on Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor Does Not Predict Final Pathologic T0 Stage in Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2018 ;4(5):720–4.
 34. Mazza P, Moran GW, Li G, Robins DJ, Matulay JT, Herr HW i sur. Conservative Management Following Complete Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Muscle Invasive Bladder Cancer: Contemporary Outcomes of a Multi-Institutional Cohort Study. *J Urol*. 2018 ;200(5):1005–13.
 35. Wu J, Xie RY, Cao CZ, Shang BQ, Shi HZ, Shou JZ. Disease Management of Clinical Complete Responders to Neoadjuvant Chemotherapy of Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Review of Literature. *Front Oncol*. 2022 ;12:816444.
 36. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF i sur. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13(6):1384–90.
 37. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D i sur. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2005 ;6(9):678–86.

38. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014 ;507(7492):315–22.
39. Jayaratna IS, Navai N, Dinney CPN. Risk based neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):10.
40. Sjödaahl G, Abrahamsson J, Holmsten K, Bernardo C, Chebil G, Eriksson P i sur. Different responses to neoadjuvant chemotherapy in urothelial carcinoma molecular subtypes [Internet]. *Oncology*; 2021 . Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.11.21255912>
41. Beije N, de Kruijff IE, de Jong JJ, Klaver SO, de Vries P, Jacobs RAL i sur. Circulating tumour cells to drive the use of neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *ESMO Open*. 2022 ;7(2):100416.
42. Kang DH, Cho KS, Moon YJ, Chung DY, Jung HD, Lee JY. Effect of neoadjuvant chemotherapy on overall survival of patients with T2-4aN0M0 bladder cancer: A systematic review and meta-analysis according to EAU COVID-19 recommendation. Siddiqi TJ, editor. *PLOS ONE*. 2022 ;17(4):e0267410.
43. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R i sur. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 ;36(34):3353–60.
44. Bandini M, Gibb EA, Gallina A, Raggi D, Marandino L, Bianchi M i sur. Does the administration of preoperative pembrolizumab lead to sustained remission post-cystectomy? First survival outcomes from the PURE-01 study☆. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 ;31(12):1755–63.
45. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS i sur. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*. 2019;25(11):1706–14.
46. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, Hendricksen K, Smit LA, de Feijter JM i sur. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med*. 2020 ;26(12):1839–44.
47. Grande E, Guerrero F, Puente J, Galante I, Duran I, Dominguez M i sur. DUTRENEO Trial: A randomized phase II trial of DURvalumab and TRe melimumab versus chemotherapy as a NEOadjuvant approach to muscle-invasive urothelial bladder cancer (MIBC) patients (pts) prospectively selected by an interferon (INF)-gamma immune signature. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):5012–5012.
48. Gupta S, Sonpavde G, Weight CJ, McGregor BA, Gupta S, Maughan B Li sur. Results from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *J Clin Oncol*. 2020;38(6_suppl):439–439.
49. Hoimes CJ, Adra N, Fleming MT, Kaimakliotis HZ, Picus J, Smith Z Li sur. Phase Ib/II neoadjuvant (N-) pembrolizumab (P) and chemotherapy for locally advanced urothelial cancer (laUC): Final results from the cisplatin (C)- eligible cohort of HCRN GU14-188. *J Clin Oncol*. 2020 ;38(15_suppl):5047–5047.

50. Peyrottes A, Ouzaid I, Califano G, Hermieu JF, Xylinas E. Neoadjuvant Immunotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Medicina (Mex)*. 2021;57(8):769.
51. Premo C, Apolo AB, Agarwal PK, Citrin DE. Trimodality therapy in bladder cancer: who, what, and when? *Urol Clin North Am*. 2015;42(2):169–80, vii.
52. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL i sur. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 ;14(9):863–72.

ŽIVOTOPIS

Dora Antunović

- Rođena 1997. u Zagrebu
- Pohađala Osnovnu školu „Kuna“ u Kuni Pelješkoj od 2004. do 2012. godine
- Pohađala Srednju školu Petra Šegedina u Korčuli od 2012. do 2016. godine
- Upisala Medicinski fakultet u Zagrebu 2016. godine
- Tečno pričam engleski jezik, završila sam A2 stupanj njemačkog jezika u školi stranih jezika „Intellecta“
- Aktivni član Planinarskog društva „Runolist“ u kojem sam završila i opću planinarsku školu