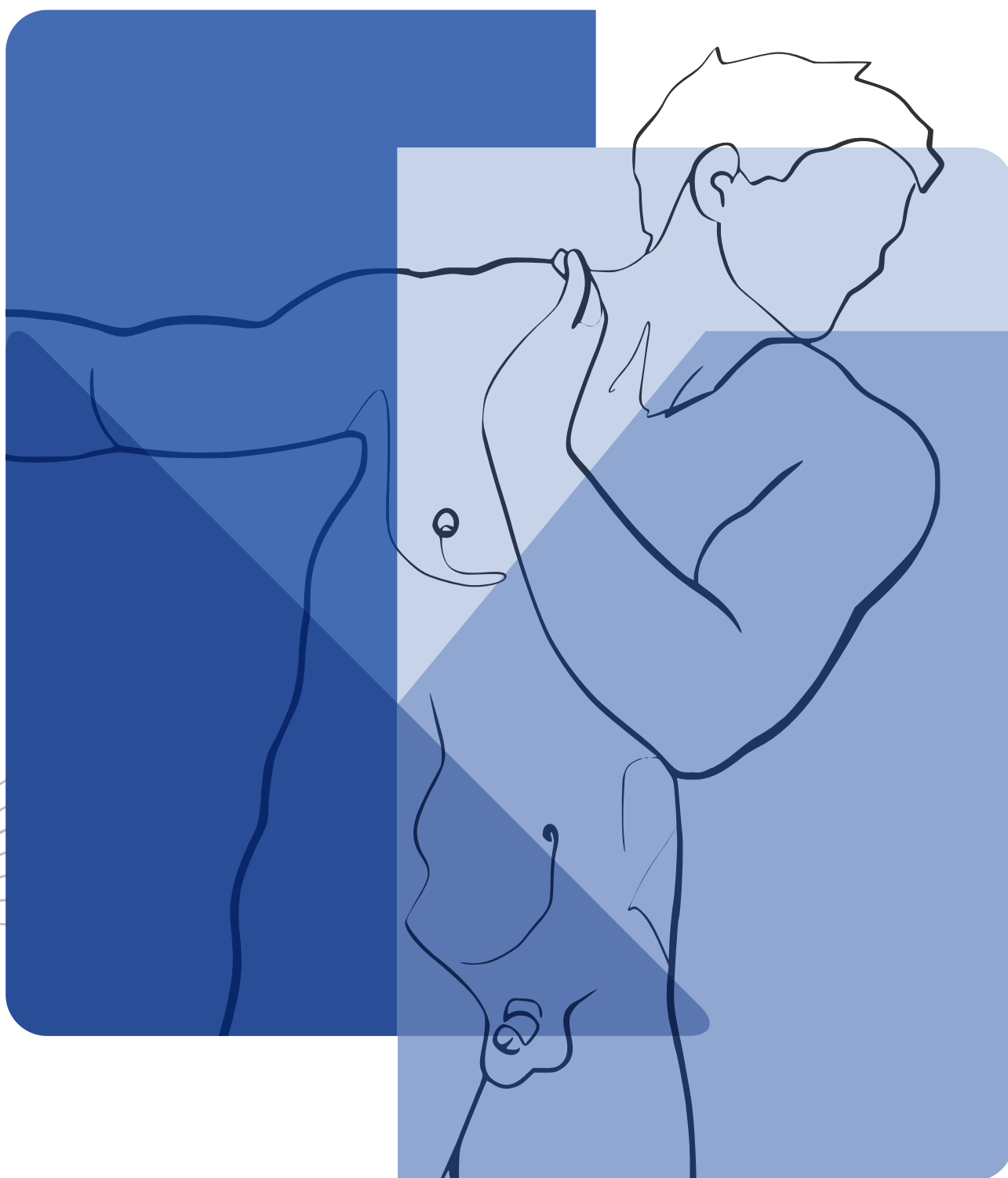


Diretrizes de tratamentos oncológicos

Bexiga



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de bexiga. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Fernando Cotait Maluf
Dr. Andrey Soares
Dr. Denis Leonardo Fontes Jardim
Dr. Diogo Assed Bastos
Dra. Mariane Fontes Dias
Dr. Nildevande Firmino Lima Junior
Dr. André Sasse

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Bexiga" DATA DE PUBLICAÇÃO 17/05/2025 **PRESIDENTE** Dra. Angélica Nogueira **PRESIDENTE ELEITA** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Anelisa Coutinho **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Expulsão de Adão" de Michelangelo Buonarroti, 1512) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Asco	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	Área sob a curva
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CDDP	Cisplatina
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CICr	Clearance de creatinina
CTC-AE	<i>Common Terminology Criteria - Adverse Events</i>
DE	Doença estável
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
Eortc	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EV	Endovenoso
FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IHQ	Imuno-histoquímica
IVCF	Índice de Vulnerabilidade Clínico-funcional
KPS	<i>Karnofsky Performance Scale</i>
LFN	Linfonodos
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NE	Nível de evidência
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PD	Progressão de doença
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RC	Resposta completa
RP	Resposta parcial
RPC	Resposta patológica completa
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RTU	Ressecção transuretral
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de eventos
SLP	Sobrevida livre de progressão
T-DXd	Trastuzumabe deruxtecana
UK	<i>United Kingdom</i> (Reino Unido)
VO	Via oral

Estadiamento

AJCC¹

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilar não-invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : “flat tumor”
T1	Invasão do tecido conjuntivo subepitelial
T2	Invasão da camada muscular própria
T2a	Invasão da camada muscular própria superficial (1/2 interna)
T2b	Invasão da camada muscular própria profunda (1/2 externa)
T3	Invasão do tecido perivesical
T3a	Invasão microscópica do tecido perivesical
T3b	Invasão macroscópica do tecido perivesical
T4	Invasão de qualquer um dos órgãos: próstata, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
T4a	Invasão da próstata, vesículas seminais, vagina ou do útero
T4b	Invasão da parede pélvica ou abdominal

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase para LFN regionais
N1	Metástase em 1 LFN na pelve verdadeira (perivesical, obturatório, ilíaca interna ou externa ou pré-sacral)
N2	Metástases em múltiplos LFN na pelve verdadeira
N3	Metástases em LFN da cadeia ilíaca comum

Metástases

M	Definição
Mx	Não avaliável
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase à distância em LFN (além da cadeia ilíaca comum)
M1b	Metástases à distância não-LFN

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a/T2b	N0	M0
III	T1-T4a	N0-N3	M0
IIIA	T3a/T3b/T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4a	N2/N3	M0
IV			
IVA	T4b	Qualquer	M0
	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b

Classificação de risco de tumores superficiais

Classificação OMS 2004/2016^{2,3}

Grupo de risco	Critérios
Baixo risco	Tumor primário, único, TaT1 LG/G1, diâmetro < 3 cm, sem CIS, em paciente ≤ 70 anos Tumor primário Ta LG/G1 sem CIS com no máximo UM fator clínico adicional
Risco intermediário	Pacientes sem CIS que não se encaixam nos grupos de baixo, alto ou muito alto risco
Alto risco	Todos os T1 HG/G3 sem CIS, exceto os do grupo de muito alto risco. Todos os pacientes com CIS, exceto os do grupo de muito alto risco Com fatores clínicos adicionais: - Ta LG/G2 ou T1G1, sem CIS, com todos os 3 fatores clínicos adicionais - Ta HG/G3 ou T1 LG, sem CIS, com pelo menos 2 fatores clínicos adicionais - T1G2, sem CIS, com pelo menos 1 fator clínico adicional
Muito alto risco	Com fatores clínicos adicionais: - Ta HG/G3 e CIS com todos os 3 fatores clínicos adicionais - T1G2 e CIS com pelo menos 2 fatores clínicos adicionais - T1 HG/G3 e CIS com pelo menos 1 fator clínico adicional - T1 HG/G3 sem CIS com todos os 3 fatores clínicos adicionais

Fatores de risco clínico adicionais:

- Idade > 70 anos;
- Tumores papilares múltiplos;
- Diâmetro do tumor > 3 cm.

Pacientes com tumor recorrente devem ser classificados nos grupos intermediário, alto ou muito alto risco, conforme fatores prognósticos.

Exames para estadiamento

Exames de imagem

Exame/procedimento	Pontos positivos	Pontos negativos	Recomendação
TC tórax e abdome total (com fase excretora)⁴	- Avaliação abrangente do tórax, abdome e pelve - A fase excretora possibilita exclusão de tumores uroteliais do trato urinário superior - Boa disponibilidade e menor custo em comparação à RM	- Exposição à radiação ionizante - Necessidade de contraste iodado (risco de alergia ou nefrotoxicidade)	- Método de primeira linha para estadiamento inicial e seguimento - A fase excretora fundamental para detectar possíveis lesões uroteliais em ureteres e pelve renal. - Usar com cautela em pacientes com função renal comprometida ou alergia a iodo
RM de pelve (incluindo multiparamétrica e VI-RADS)⁵	- Excelente definição anatômica de partes moles - Útil para avaliar extensão local do tumor (parede vesical e órgãos adjacentes) - Livre de radiação ionizante - A RM multiparamétrica (VI-RADS) melhora a acurácia na distinção entre T1 e T2	- Custo mais elevado que a TC - Disponibilidade limitada em alguns centros - Necessita equipe especializada (particularmente para interpretar VI-RADS)	- Alternativa para estadiamento pélvico quando há contraindicação ao contraste iodado ou necessidade de melhor detalhamento das estruturas pélvicas - RM multiparamétrica (VI-RADS): idealmente antes da RTU, em casos em que diferenciar tumor superficial (T1) de invasão muscular (T2) é crucial para a decisão terapêutica
PET/CT FDG⁶	- Maior sensibilidade na avaliação linfonodal (comparado à TC) - Possibilidade de detectar focos metastáticos ocultos	- Especificidade semelhante à da TC (falsos-positivos possíveis) - Evidência limitada quanto ao uso sistemático no estadiamento de metástases distantes no carcinoma de bexiga músculo-invasivo - Alto custo	- Considerar em situações selecionadas em que se suspeita de metástases distantes ou dúvidas específicas no estadiamento - Ainda não é padrão universal no estadiamento inicial de todos os casos de carcinoma de bexiga músculo-invasivo

Exame/ procedimento	Pontos positivos	Pontos negativos	Recomendação
Cistoscopia com biópsia	- Padrão-ouro para confirmação diagnóstica - Permite visualização direta da bexiga e coleta de fragmentos para histopatologia	- Exame invasivo, requer sedação ou anestesia - Risco (baixo) de sangramento e perfuração. - Não substitui avaliação sistêmica por imagem	- Deve ser sempre realizada em pacientes com achados suspeitos - A amostra deve conter camada muscular para estadiamento preciso e ser enviada ao patologista em recipiente separado - O laudo deve incluir localização, número e tamanho das lesões, padrão morfológico (papilífero/sólido) e presença de anormalidades na mucosa
RTU de lesões vesicais⁷	- Remove a lesão e permite avaliação histológica de todas as camadas vesicais - Diagnóstica e potencialmente terapêutica em tumores superficiais	- Em doença de alto grau, pode haver até 33–53% de lesão residual - Necessidade de 2ª RTU em casos de ressecção incompleta ou doença de alto grau	- Fundamental para estadiamento e determinação do grau de invasão muscular - Nova RTU em 4 a 6 semanas é recomendada em tumores de alto grau ou suspeita de doença residual - O laudo deve incluir localização, número e tamanho das lesões, padrão morfológico e anormalidades na mucosa, garantindo estadiamento acurado

Anatomia patológica

Citologia urinária:

- Tem grande sensibilidade para diagnóstico de tumores de alto grau e CIS;
- A especificidade do exame chega a 90% com examinadores experientes.⁸
- A citologia urinária negativa não exclui a presença de tumor;

Não há marcador urinário específico para o diagnóstico de carcinoma invasivo de bexiga (BC).

Classificação de citologia urinária - Sistema de Paris (atualização 2022)⁹

Classificação	Descrição
Negativo para carcinoma urotelial de alto grau	Ausência de células suspeitas
Células uroteliais atípicas	Alterações morfológicas inespecíficas
Suspeito para carcinoma de alto grau	Alterações morfológicas sugestivas de malignidade
Carcinoma urotelial de alto grau (HGUC)	Presença de células neoplásicas malignas

Definição de condição física e elegibilidade à cisplatina¹⁰

Presença de qualquer dos seguintes critérios torna o paciente inelegível à cisplatina:

- ClCr < 60 mL/min;
- Insuficiência cardíaca classe funcional ≥ III (NYHA);
- ECOG ≥ 2 ou KPS ≤ 60-70%;
- Neuropatia periférica ≥ grau 2 (CTC-AE v4);
- Perda auditiva ≥ grau 2 (CTC-AE v4).

Tratamento

Doses dos esquemas de tratamento

Gencitabina + CDDP (GC)	
Padrão Cisplatina 70 mg/m² EV D1 Gencitabina 1.000 mg/m² EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas
Alternativa Cisplatina 35 mg/m2 EV D1 e D8 Gencitabina 1.000 mg/m2 EV D1 e D8	A cada 3 semanas
Gencitabina + Platina + Nivolumabe	
Gencitabina 1.000 mg/m² EV D1 e D8 Cisplatina 70 mg/m² EV D1 Nivolumabe 360 mg EV D1	A cada 3 semanas até 6 ciclos e, ao término de GC, manutenção com Nivolumabe 480 mg EV D1 a cada 4 semanas por até 2 anos
MVAC dose densa (MVACdd)	
Metotrexato 30 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Vimblastina 3 mg/m² EV D2	
Doxorrubicina 30 mg/m² EV D2	
Cisplatina 70 mg/m² EV D2	
Filgrastima 300 mcg SC D3 ao D9	
GC + Durvalumabe (Niagara)	
Gencitabina 1.000 mg/m² EV D1 e D8	A cada 3 semanas, 4 ciclos; após a cistectomia, manter durvalumabe a cada 4 semanas por 8 ciclos
Cisplatina 70 mg/m² EV D1 (se ClCr 40-59 ml/min: 35 mg/m² EV D1 e D8)	
Durvalumabe 1.500 mg EV D1	
CDDP + RT	
Cisplatina 70 mg/m² EV D1 e D22 da RT (+ 1 dose adicional, se prosseguir QT/RT)	

5-FU + Mitomicina + RT	
5-Fluorouracil 500 mg/m² EV D1 a D5 e D16 a D20 da RT	
Mitomicina-C 12 mg/m² EV D1 da RT.	
Gencitabina + RT	
Gencitabina 100 mg/m² EV D1, D8, D15, D22, D28 (concomitante à RT)	
Gencitabina + Carboplatina	
Carboplatina AUC 5 EV D1	A cada 3 semanas
Gencitabina 1.000 mg/m² EV D1 e D8	
Gencitabina + Paclitaxel	
Paclitaxel 150 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Gencitabina 2.500 mg/m² EV D1	
Suporte com Filgrastima, se necessário	
Carboplatina + Paclitaxel	
Paclitaxel 200 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas
Carboplatina AUC 5 EV D1	
Atezolizumabe	
Atezolizumabe 1.200 mg EV D1	A cada 3 semanas
Pembrolizumabe	
Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas
Alternativa Pembrolizumabe 400 mg EV D1	A cada 6 semanas
Nivolumabe	
Nivolumabe 240 mg EV D1	A cada 2 semanas
Alternativa Nivolumabe 480 mg EV	A cada 4 semanas

Vinflunina	
Vinflunina 320 mg/m ² EV D1 (A dose pode ser reduzida para 280 mg/m ² se ECOG 2)	A cada 3 semanas
Erdafitinibe	
Erdafitinibe 8-9 mg/dia VO	Continuamente
Avelumabe (manutenção)	
Avelumabe 800 mg EV D1 (após 4-6 ciclos de QT baseada em platina)	A cada 2 semanas
Enfortumabe vedotina	
Enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg/dose EV D1, D8 e D15	A cada 28 dias
Enfortumabe vedotina + Pembrolizumabe	
Enfortumabe vedotina 1,25 mg/kg EV D1 e D8 Pembrolizumabe 200 mg D1	A cada 3 semanas
Trastuzumabe-deruxtecana	
Trastuzumabe-deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas

Doença localizada

Doença não-músculo invasiva (tumores superficiais)

Baixo risco:

- Instilação intravesical única de quimioterápico após RTU NE ALTO/FR FORTE.

Risco intermediário:

- Instilação intravesical de BCG por 1 ano NE ALTO/FR FORTE.

Alto risco:

- Instilação intravesical de BCG por 1 a 3 anos NE ALTO/FR FORTE ;
- Duração de acordo com custo e disponibilidade de BCG.

Muito alto risco:

- Considerar cistectomia imediata;
- Em caso de falha da adjuvância com BCG, considerar cistectomia imediata.

Contraindicações absolutas ao uso da BCG intravesical:

- Nas duas primeiras semanas após a RTU;
- Em pacientes com hematúria macroscópica;
- Após cateterização uretral traumática;
- Em pacientes com infecção do trato urinário (sintomáticos).

Indicações de cistectomia radical precoce para CBNMI:

- Estadiamento subestimado na RTU (27-51% dos pacientes são reclassificados como doença muscular invasiva na CR);
- Progressão da doença para estágio muscular invasivo;
- Pacientes com tumores não responsivos BCG;
- Cistectomia radical precoce melhora a sobrevida livre de doença em 5 anos (> 80%) se realizada antes da progressão para tumor músculo-invasivo.

Classificação de falha a BCG

Categoria	Critérios
Refratário a BCG	- Se um tumor T1 HG/G3 estiver presente em 3 meses - Se um tumor Ta HG/G3 estiver presente após 3 meses e/ou aos 6 meses, após reindução ou primeiro ciclo de manutenção Se CIS (sem tumor papilífero concomitante) estiver presente em 3 meses e persistir em 6 meses, após reindução ou primeiro ciclo de manutenção. Se pacientes com CIS estiverem presentes em 3 meses, um ciclo adicional de BCG pode alcançar resposta completa em mais de 50% dos casos Se um tumor de alto grau (HG) surgir durante a terapia de manutenção com BCG.*
Recorrente a BCG	Recorrência de HG/G3 após termino da manutenção de BCG, apesar da resposta inicial.
Não responsivo a BCG	Os tumores não responsivos ao BCG incluem todos os tumores refratários ao BCG e aqueles que apresentam recorrência T1/Ta de alto grau <6 meses após a conclusão de uma exposição adequada** ao BCG, ou que desenvolvem CIS < 12 meses após a conclusão de uma exposição adequada ao BCG
Exposto a BCG	- Ta HG/G3 ou CIS na avaliação de 3 meses após indução - Recidiva tardia após BCG adequado** ou inadequado
Intolerância a BCG	Efeitos adversos graves que impedem a continuidade do tratamento

*Recorrências de tumores de baixo grau após BCG não são consideradas falha do tratamento.

** Tratamento adequado com BCG é definido como a conclusão de pelo menos 5 das 6 doses de um ciclo inicial de indução, mais, no mínimo, 2 das 6 doses de um segundo ciclo de indução ou 2 das 3 doses da terapia de manutenção.

Recomendações de manejo de falha a BCG

Categoria	
Não responsivo a BCG	Cistectomia radical (preferível) Tratamentos sistêmicos: - Pembrolizumabe IV 200 mg IV a cada 3 semanas ou 400 mg IV a cada 6 semanas por 24 meses. Pode ser considerado para o tratamento de pacientes com NMIBC (carcinoma urotelial não invasivo de alto risco) não responsivos ao BCG e que apresentem Tis (com ou sem componente papilífero), ou que apresentem apenas tumores papilíferos Ta/T1 de alto grau sem Tis, desde que sejam inelegíveis para cistectomia. Tratamentos intravesicais: - Gencitabina 1 g + Docetaxel 37,5 mg seguido de manutenção mensal por 12-24 meses;^{11,12} - Gencitabina 2 g IV semanal por 6 semanas seguido de manutenção mensal por 10 meses.^{13,14} Ensaio clínico com novas terapias Estratégias de preservação de bexiga em pacientes inelegíveis ou que recusam cistectomia radical
Recorrência tardia (TaT1 HG > 6 meses ou CIS > 12 meses após BCG)	Cistectomia radical ou novo curso de BCG, dependendo do perfil do paciente Estratégias de preservação de bexiga Ensaio clínico
Recorrência de tumores baixo grau após BCG em pacientes de risco intermediário	Novo curso de BCG ou quimioterapia intravesical Ensaio clínico



Considerações e bases científicas para recomendações

Três meta-análises, com cerca de 1.476 a 3.103 pacientes, demonstraram que a instilação vesical após a RTU reduziu a recorrência em até 13% quando comparada à cirurgia sem adjuvância.

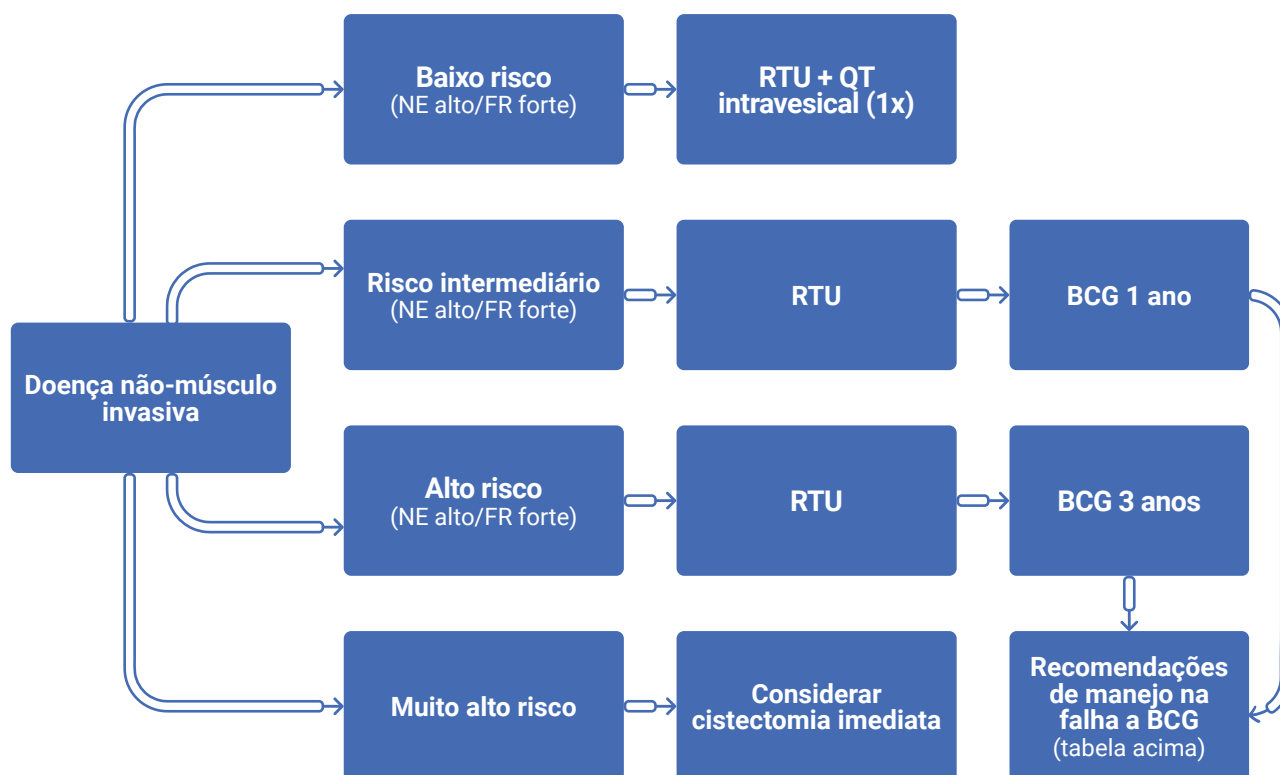
Não há um quimioterápico com eficácia superior demonstrada. Mitomicina C, gencitabina e doxorrubicina apresentaram os mesmos resultados. Recomenda-se instilação única de QT intravesical em casos de suspeita de doença não-músculo invasiva na avaliação endoscópica.¹⁵ A instilação pós-RTU deve ser feita em até 24h após o procedimento, não podendo ser realizada quando há ocorrência de perfuração vesical. A droga deve ser mantida por cerca de 1-2 horas.^{16,17}

Existem cinco estudos de revisão que corroboram a utilização da BCG intravesical adjuvante após a RTU com resultado superior na prevenção de recorrência quando comparado à RTU isolada ou RTU associada à instilação com quimioterápico. Observou-se diminuição ou adiamento da progressão tumoral com uso da BCG.¹⁸ Não há consenso acerca do melhor esquema a ser utilizado (número, manutenção, duração ou dose). A EORTC indica a dose *full* (120 mg) durante 3 anos como padrão para os tumores

de alto risco. A dose de 1/3 (40 mg) durante um ano, para os tumores de risco intermediário, é o preconizado, pois não há justificativa para se manter esta terapia por mais tempo nos pacientes de risco intermediário, uma vez que não se observou superioridade neste grupo de pacientes. Não há diferença na toxicidade das duas doses. Em comparação aos dois esquemas de tratamento nos pacientes de alto risco, a dose *full* durante três anos, apresentou menos recorrência em comparação ao esquema de 1/3 e um ano, porém sem mudança na melhora na progressão e sobrevida em um seguimento mais longo. Para escolha de utilização entre os dois esquemas de doses disponíveis, deve-se levar em conta também o custo, a sensibilidade individual, a acessibilidade ao tratamento e a adesão ao mesmo.

Em pacientes com tumor de alto risco, com CIS com ou sem tumores papilíferos, e que falharam BCG, considerar QT intravesical com docetaxel e gencitabina combinados¹⁹ ou isolados.^{20,21} Também é possível considerar o uso de pembrolizumabe. Estudo de fase II em 96 pacientes com estas características tiveram taxa de resposta completa de 41% (IC 95% 31-51) e mediana de duração de resposta de 16,2 meses. 46% dos pacientes com resposta completa permaneceram assim por no mínimo 12 meses.²² Mais recentemente, um outro braço deste mesmo estudo, agora em 132 pacientes com tumores papilíferos exclusivamente não-invasivos (Ta de alto grau ou T1 de qualquer grau) sem CIS e que falharam BCG tiveram SLD de 42% em 12 meses com 23% dos pacientes submetidos a cistectomia após cessarem pembrolizumabe, porém sem aprovação em bula até o término deste capítulo.²³

Fluxograma para tratamento da doença não-músculo invasiva



Doença músculo-invasiva

Tratamento cirúrgico:

Cistectomia radical + linfadenectomia pélvica bilateral.

Tratamento neoadjuvante NE ALTO/FR FORTE:

Pacientes elegíveis:

- Tumores T2-T4a e/ou N1;
- Elegíveis à cisplatina.

Esquemas de QT:

- MVACdd 3 a 6 ciclos;
- GC + Durvalumabe (Niagara) 4 ciclos neoadjuvante seguido de 8 ciclos de Durvalumabe adjuvante;
- GC 4 ciclos.



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo Fase III com 317 pacientes que investigou MVAC neoadjuvante à cirurgia *versus* cirurgia isolada mostrou ganho de sobrevida em 5 anos de 43% para 57% ($p = 0,06$). O ganho de sobrevida média de foi 46 meses com cirurgia isolada para 77 meses com quimioterapia seguido de cirurgia. Meta-análise com 3005 pacientes mostrou que poliquimioterapia baseada em cisplatina aumenta a sobrevida em 5 anos em 5% (de 45 para 50%) e reduz o risco de morte em 14% (HR 0,86; IC 95% 0,77-0,95; $p = 0,003$).²⁴

Estudo fase III que investigou a efetividade de CMV (cisplatina, metotrexate e vimblastina) em 976 pacientes mostrou, em seguimento de 8 anos, redução de mortalidade de 16% (HR 0,84; IC 95% 0,72-0,99; $p = 0,037$), com aumento da sobrevida em 10 anos de 30 para 36%.²⁵

Estudos Fase II com HD-MVAC mostraram eficácia em termos de taxa de resposta completa com QT neoadjuvante. O *guideline* do NCCN recomenda o uso de HD-MVAC baseado em estudo Fase III que comparou MVAC clássico com HD-MVAC em doença avançada que mostrou melhor eficácia e menos efeitos colaterais com HD-MVAC.^{26,27}

Estudo Fase III em doença avançada que comparou MVAC e GC mostrando benefício de sobrevida similar em ambos os braços, mas com menor toxicidade no braço que recebeu GC. Guideline do NCCN recomenda GC por 4 ciclos a cada 21 dias (diferentemente do estudo original, cada 28 dias), baseado em estudo retrospectivo em neoadjuvância, que mostrou RPC em 26% dos pacientes que receberam GC *versus* 28% para MVAC em controle histórico.²⁸

Mais recentemente, um estudo de fase III em terapia peri-operatória comparou os resultados de MVAC dose densa (a cada 2 semanas x 6 ciclos) e GC (cada 3 semanas x 4 ciclos) em 493 pacientes submetidos a cistectomia radical. Cerca de 89% destes pacientes receberam terapia neoadjuvante e neste grupo. A SG em 5 anos foi melhor no braço de MVACdd em relação a GC (66% *versus* 57%, HR 0,71), assim como morte por câncer

de bexiga em 5 anos (24% *versus* 38%; HR 0,55). Os ciclos de QT neste estudo foram mais numerosos que os estudos prévios com MVACdd e não responde a pergunta de quantos ciclos de MVACdd são necessários. Recomendamos pelo menos 3 e no máximo 6 ciclos.²⁹

Os tratamentos, tanto neoadjuvante como adjuvante, apresentam os benefícios expostos apenas em pacientes elegíveis a receber cisplatina. Os resultados não são intercambiáveis para esquemas baseados em carboplatina.

O estudo de fase III Niagara avaliou o impacto do durvalumabe no tratamento perioperatório do carcinoma urotelial musculo invasivo em pacientes elegíveis para cisplatina. Os participantes foram randomizados para durvalumabe e QT neoadjuvante com gencitabina (1.000 mg/m² nos dias 1 e 8) e cisplatina (70 mg/m² no dia 1) associada ao inibidor de *checkpoint*, durvalumabe (1.500 mg a cada 3 semanas por 4 ciclos), seguida de cistectomia radical e adjuvância com durvalumabe (1.500 mg a cada 4 semanas por 8 ciclos). O grupo controle recebeu apenas QT neoadjuvante com gencitabina e cisplatina, seguida de cistectomia radical, sem tratamento adjuvante.³⁰

Os principais desfechos avaliados foram a SLE e a SG. Em 24 meses, a taxa estimada de SLE foi de 67,8% no grupo durvalumabe *versus* 59,8% no grupo controle (HR 0,68; IC 95% 0,56–0,82; p<0,001). Da mesma forma, a SG em 24 meses foi de 82,2% no grupo durvalumabe contra 75,2% no grupo controle (HR 0,75; IC 95% 0,59–0,93; p=0,01), indicando um benefício significativo na redução do risco de morte.³⁰

A segurança do tratamento foi avaliada e demonstrou perfil semelhante entre os grupos. Eventos adversos de graus 3 ou 4 ocorreram em 40,6% dos pacientes tratados com durvalumabe e em 40,9% dos pacientes do grupo controle. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorreram em 0,6% dos casos em ambos os grupos. Além disso, a cistectomia radical foi realizada em 88,0% dos pacientes no grupo durvalumabe e em 83,2% no grupo controle, demonstrando que a adição de imunoterapia não comprometeu a viabilidade cirúrgica.³⁰

Tratamento adjuvante:

Doença localizada (pT2pN0):

Sem indicação de tratamento adjuvante (em caso de pT2N0 após QT neoadjuvante, o uso de imunoterapia adjuvante com nivolumabe pode ser considerado).

Doença de alto risco (T3-4 e/ou N+) sem neoadjuvância:

QT adjuvante **NE BAIXO/FR FORTE**:

- GC 4 ciclos;
- MVACdd 3-4 ciclos;
- Nivolumabe por 1 ano (em caso de doença residual músculo-invasiva após QT neoadjuvante);
- Durvalumabe 8 ciclos (para aqueles que receberam neoadjuvância com GC + Durvalumabe adjuvante por 4 ciclos).



Considerações e bases científicas para recomendações

Permanece controverso o papel da QT adjuvante. Entretanto, pacientes com doença localmente avançada (pT3-4 e/ou com metástase linfonodal) submetidos à cistectomia radical sem QT neoadjuvante são elegíveis para QT adjuvante, se não apresentarem contraindicações clínicas (ECOG $\geq$ 2, neuropatia periférica $\geq$ grau 2, ClCr $<$ 60 ml/min). Para doentes com idade $>$ 70 anos, acrescentar o cálculo do índice de vulnerabilidade clinico-funcional pelo IVCF-20.³¹

O racional para essa indicação reside na elevada taxa de recidiva sistêmica e na alta taxa de mortalidade relacionada ao câncer de bexiga em 5 anos após cistectomia radical. Estudo fase III demonstrou melhora da SLP com a terapia adjuvante (Eortc 30994).³² A Asco publicou um guia de conduta para câncer invasivo de bexiga recomendado quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina para doentes com doença invasiva de alto risco (T3-T4 ou N+) que não receberam quimioterapia neoadjuvante.³³ Ainda sem dados maduros de SG, mas com dados de SLD e sobrevida livre de metástases, nivolumabe adjuvante deve ser discutido em pacientes de alto risco após cistectomia (com ou sem neoadjuvância).

Outra alternativa de tratamento adjuvante à base de imunoterapia pode ser discutida com paciente que tem doença com alta chance de recidiva após cistectomia é o pembrolizumabe adjuvante. Dados de análise interina também mostram ganho de SLD.³⁴

Estratégias de preservação da bexiga

Indicação:

Carcinoma urotelial;
Doença músculo-invasiva;
Localizada (ideal T2-T3a), sem metástase à distância;
Não candidatos à cistectomia radical ou que recusem o tratamento cirúrgico;
Ressecção completa do tumor na RTU (ideal);
Sem hidronefrose ou alteração de função renal (ideal, não obrigatório);
Sem CIS extenso associado (ideal);
Tumor unifocal < 5 cm (ideal);
Bexiga com função preservada.

Terapia multimodal NE MODERADA/FR FORTE:

RTU máxima → QT + RT → Nova citologia urinária + RTU
(após 40-45 Gy):

- Se resposta completa ou parcial (Ta ou Tis): prosseguir QT + RT até dose de 60-64 Gy;
- Se ausência de resposta ou progressão: cistectomia radical.

Esquemas recomendados:

RT (opções):

40-45 Gy em toda a bexiga, próstata, uretra proximal e drenagem linfática pélvica;

Se resposta completa ou parcial, *boost* de 10-15 Gy em toda a bexiga seguido de *boost* de 10 Gy no tumor (dose total: 64-65 Gy);

64 Gy em 32 frações em toda a bexiga (protocolo UK).

QT (opções):

Preferencial:

- CDDP + RT.

Pacientes com baixo *performance status* ou alteração da função renal:

- 5-FU + Mitomicina + RT;
- Gencitabina + RT.

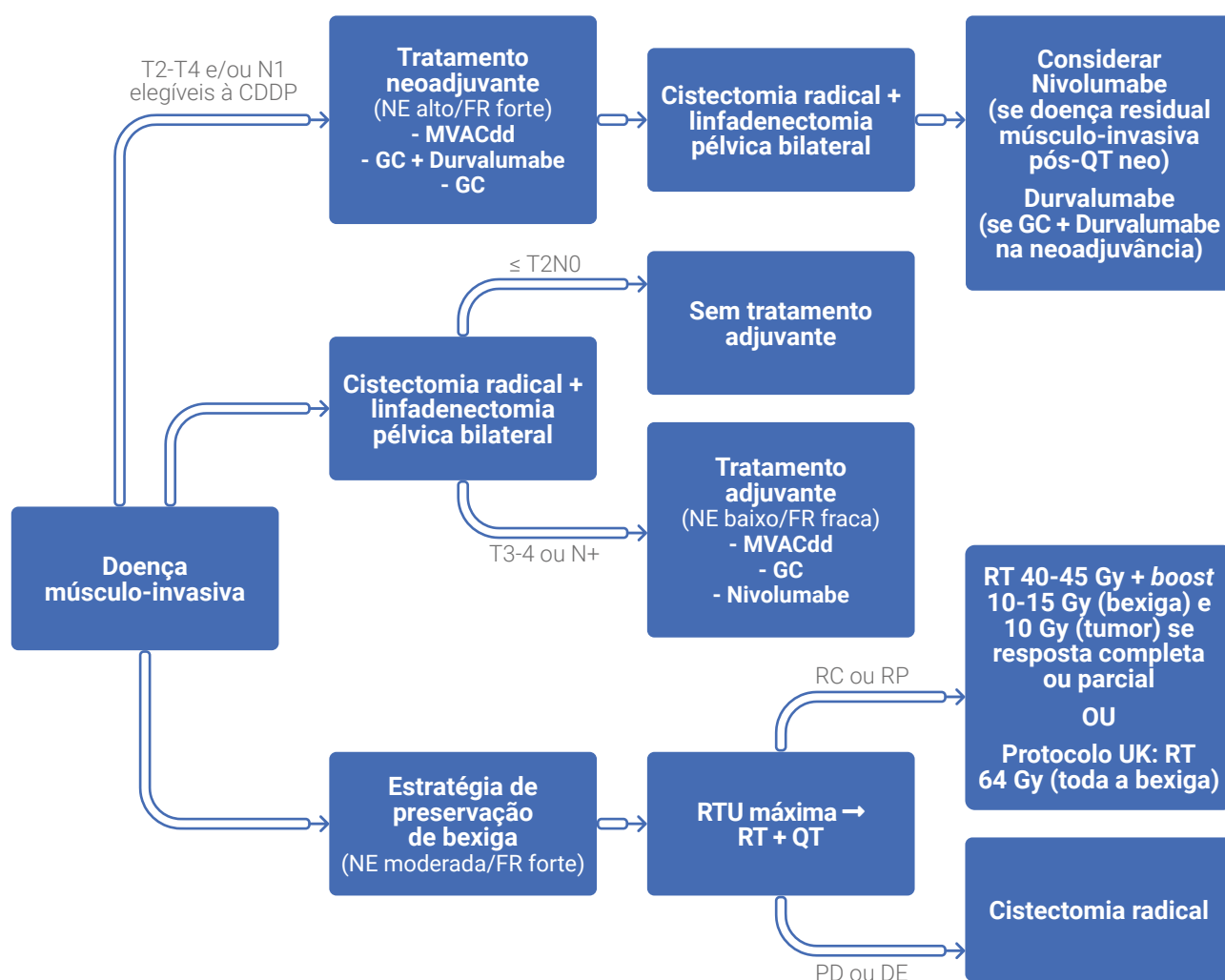
Considerações e bases científicas para recomendações

A cistectomia radical é o tratamento padrão para câncer de bexiga com doença músculo-invasiva. Não existem estudos de fase III que comparem a cistectomia radical com a terapia multimodal com preservação do órgão, e a comparação entre as séries prospectivas das duas abordagens é significativamente influenciada pelo viés de seleção dos pacientes (habitualmente pacientes com pior *performance status* são direcionados para a terapia multimodal) e pela diferença do estadiamento cirúrgico em relação ao clínico.

Na terapia multimodal, QT + RT é mais eficaz que RT isolada NE ALTO/FR FORTE após RTU. Compilado de estudos do RTOG,³⁵ grandes séries do Massachusetts General Hospital,³⁶ e estudo britânico (BC2001)³⁷ confirmam que a terapia multimodal, incluindo RTU, QT e RT conferem taxa de resposta de cerca de 70%, 20-30% dos pacientes necessitam cistectomia radical a despeito do tratamento e a SG em 5 anos é de aproximadamente 55%.

No contexto da terapia multimodal, QT neoadjuvante ou adjuvante à RT permanecem em investigação, com resultados de estudos conflitantes.

Fluxograma para tratamento da doença músculo-invasiva



Doença avançada

QT 1ª linha

Elegíveis à cisplatina:

- GC seguido de Avelumabe NE ALTO/FR FORTE,³⁸⁻⁴⁰
- MVACdd seguido de Avelumabe NE ALTO/FR FORTE,^{38,41,42}
- GC + Nivolumabe NE ALTO/FR FORTE,⁴³
- Enfortumabe vedotina + Pembrolizumabe NE ALTO/FR FORTE,⁴⁴

Inelegíveis à cisplatina:

- Enfortumabe vedotina + Pembrolizumabe NE ALTO/FR FORTE,³⁸⁻⁴⁰
- Gencitabina + Carboplatina seguido de Avelumabe NE ALTO/FR FORTE,^{38,39}
- Pembrolizumabe (se PD-L1 positivo) NE ALTO/FR FORTE,⁴⁵



Considerações e bases científicas para recomendações

Para pacientes elegíveis, regimes contendo cisplatina devem ser utilizados como primeira linha de tratamento.⁴⁶

MVAC tem sido o regime clássico para tratamento, mas tanto GC quanto MVAC alta intensidade de dose são preferíveis por melhor perfil de toxicidade ou melhor taxa de resposta, respectivamente.

PCG tem melhor taxa de resposta em relação a GC, mas às custas de maior toxicidade e sem ganho de sobrevida significativo.

Quando resposta é importante, tanto MVAC alta intensidade de dose quanto PCG podem ser alternativas úteis.

O estudo fase III Javelin Bladder 100 randomizou 700 pacientes com câncer de bexiga localmente avançado ou metastático para receber gencitabina e platina (cisplatina ou carboplatina) com ou sem manutenção com o avelumabe. A SG (objetivo primário deste estudo) foi de 71% para o braço da imunoterapia *versus* 58,4% para o grupo placebo (HR 0,56; p=0,001). A mediana de SG foi de 21,4 meses *versus* 14,3 meses, respectivamente. Algumas considerações importantes: apenas pacientes que não progredirem a QT devem receber o tratamento de manutenção. O benefício de SG ocorreu independentemente do *status* do PD-L1.³⁸

Além da opção de iniciar com QT à base de platina e fazer manutenção com avelumabe para os pacientes não-progressores, há duas novas alternativas que trazem a imunoterapia *upfront* para a 1ª linha.

O estudo de fase III EV 302 comparou a combinação de enfortumabe vedotina e pembrolizumabe com a QT baseada em platina (gencitabina associada à cisplatina ou carboplatina, conforme elegibilidade) em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático previamente não tratado. No braço experimental, os pacientes receberam enfortumabe vedotina (1,25 mg/kg EV D1 e D8) associado a pembrolizumabe (200 mg EV D1) a cada 3 semanas. No braço controle, os pacientes receberam gencitabina (1000 mg/m² no D1 e D8) combinada com cisplatina (70 mg/m² EV D1) ou carboplatina.

Os desfechos primários foram a SLP e a SG. Com seguimento mediano de 17,2 meses, a mediana da SLP foi de 12,5 meses no grupo enfortumabe vedotina + pembrolizumabe, em comparação com 6,3 meses no grupo de QT (HR 0,45; IC 95% 0,38-0,54; $p < 0,001$). Já a mediana da SG foi de 31,5 meses no grupo experimental *versus* 16,1 meses no grupo controle (HR 0,47; IC 95% 0,38 a 0,58; $p < 0,001$). A taxa de resposta global foi significativamente maior no grupo que recebeu a combinação, atingindo 67,7% contra 44,4% no grupo de QT, com uma taxa de resposta completa de 29,1% *versus* 12,5%, respectivamente.

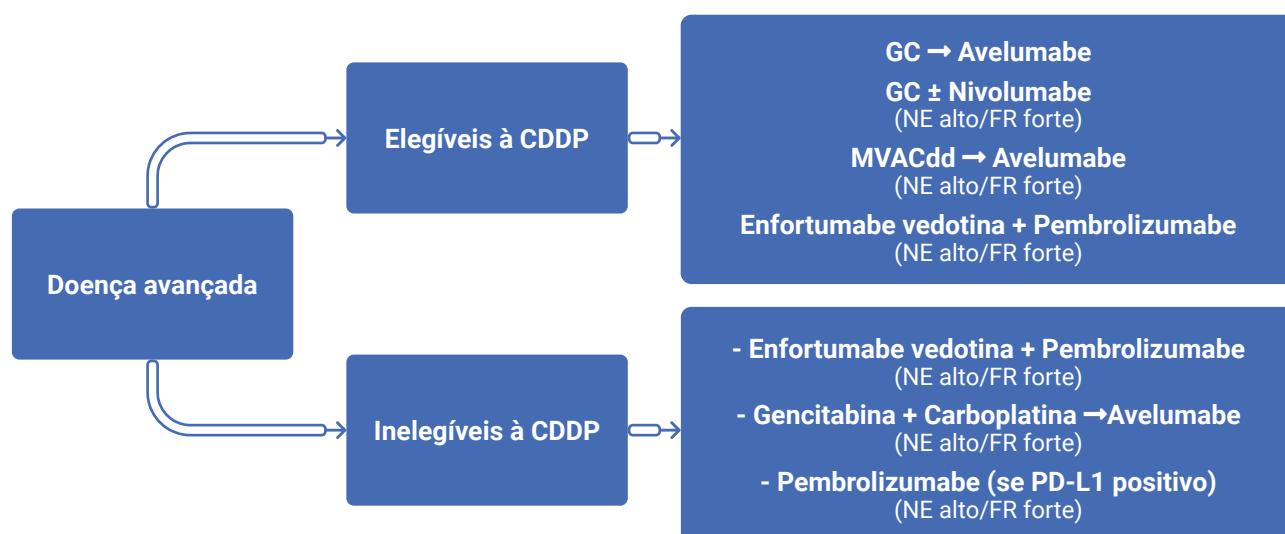
A combinação de enfortumabe vedotina e pembrolizumabe demonstrou um benefício clínico expressivo, com prolongamento significativo tanto da SLP quanto da SG, e apresentou um perfil de segurança comparável com a QT, evidenciando sua relevância como nova opção terapêutica na primeira linha para pacientes com carcinoma urotelial avançado.⁴⁴

A outra possibilidade é fazer nivolumabe juntamente com QT GC por até 6 ciclos seguido de nivolumabe manutenção. Isto se deve ao estudo Checkmate 901, que randomizou 608 pacientes para QT com GC *versus* a mesma QT com nivolumabe. Os resultados mostraram aumento da SG (mediana 21,7 *versus* 18,9 meses; HR, 0,78; $P = 0,02$) e aumento de SLP (mediana 7,9 *versus* 7,6 meses; HR, 0,72; $P = 0,001$).⁴³

Quando o paciente não for elegível à cisplatina e o **tumor expressa PD-L1**, tratamento com imunoterapia é uma boa opção devido a melhor perfil de toxicidade, mas as evidências atuais se baseiam em estudos fase II. Estudos randomizados estão em andamento, mas existe aprovação para uso nesta indicação por diversas agências reguladoras, inclusive a Anvisa.

Para pacientes inelegíveis a cisplatina e com **tumores sem expressão de PD-L1**, diversos regimes podem ser utilizados. Gem/Carbo mostrou melhor taxa de resposta (41 *versus* 30%) em relação à M-CAVI, mas sem ganho de sobrevida. Regimes sem platina também são opção.

Fluxograma para tratamento da doença avançada (1ª linha)



QT 2ª linha

Após QT na 1ª linha:

- Pembrolizumabe;⁴⁷
- Atezolizumabe;⁴⁸
- Durvalumabe.⁴⁹

Após imunoterapia na 1ª linha:

- Opção preferencial: Enfortumabe-vedotina **NE ALTO/FR FORTE**;⁵⁰
- Vinflunina **NE ALTO/FR FORTE**;⁵¹
- Monoterapia com Paclitaxel, Docetaxel, Pemetrexede ou Paclitaxel ligado à albumina.⁵²⁻⁵⁴

Mutação FGFR3 ou fusão FGFR2/3:

- Erdafitinibe.⁵⁵

HER2 IHQ 3+:

- Trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd).⁵⁶



Considerações e bases científicas para recomendações

Pembrolizumabe mostrou aumento de SG em relação à QT (paclitaxel, docetaxel ou vinflunina) e melhor perfil de toxicidade em estudo fase III com ou sem expressão de PD-L1.⁴⁷

Atezolizumabe mostrou em estudo fase III menor toxicidade, mas sem ganho de SG em relação à QT.⁴⁸

A aprovação de durvalumabe se baseou em estudo fase II com 191 pacientes mostrando bom perfil de toxicidade com taxas de resposta objetiva de 17,8% variando entre 5,1% em tumores com baixa expressão de PD-L1 e 27,6% em tumores com alta expressão de PD-L1.⁴⁹

Em estudo randomizado, enfortumabe-vedotina mostrou ganho significativo de SG quando comparado a QT padrão em pacientes que já haviam falhado platina e imunoterapia.⁵⁰

Vinflunina em estudo fase III mostrou melhor taxa de resposta, melhor SLP quando comparado com cuidados clínicos, mas sem aumento de SG (HR 0,88; IC 95% 0,69-1,12; p=0,287);⁵¹

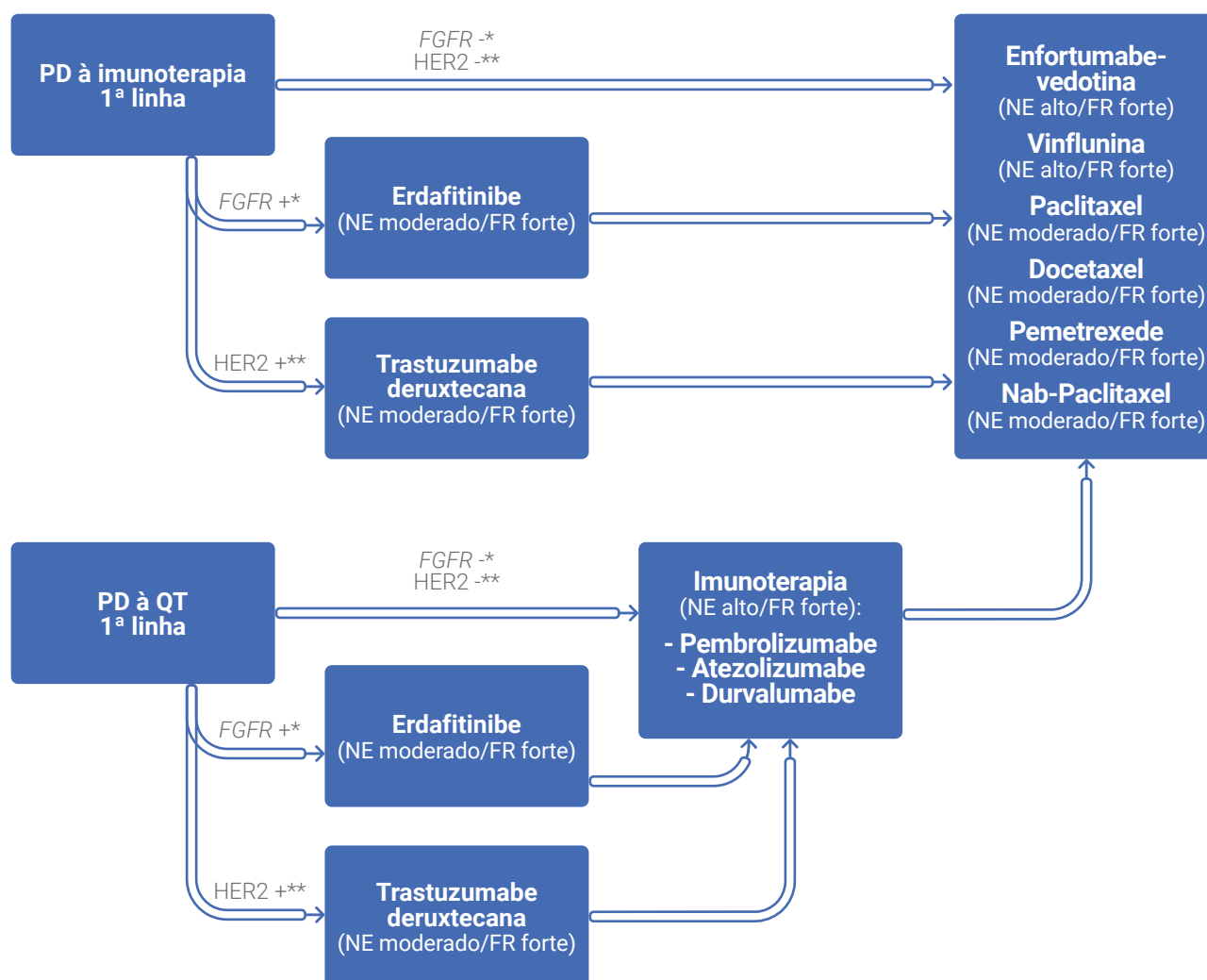
Taxanos em monoterapia são comumente utilizados e foram o braço comparador, junto com vinflunina, ambos em monoterapia, contra imunoterapia nos estudos randomizados de pembrolizumabe e atezolizumabe. Combinações com carboplatina ou sem platinas já foram estudadas e mostram melhor taxa de resposta, mas sem impacto em sobrevida e podem sem opção em pacientes com bom *performance status*.⁵²⁻⁵⁴

Erdafitinibe foi aprovado em pacientes que tenham mutação em FGFR3 ou fusão de FGFR2/3 baseado em estudo fase 2 em 99 pacientes que mostrou 40% de resposta objetiva em pacientes previamente tratados.⁵⁵ Estudo fase III está em andamento.

O trastuzumabe deruxtecana está aprovado para pacientes adultos com tumores sólidos irrecutíveis ou metastáticos HER2 positivos (IHQ 3+), incluindo câncer de bexiga, desde que não haja outras opções terapêuticas satisfatórias ou após falha de tratamentos prévios (2ª ou 3ª linha). Estudos de Fase II demonstraram benefício clínico, como, por exemplo, no estudo de múltiplas coortes Destiny-PanTumor02, em que 27 pacientes com câncer de bexiga avançado ou metastático HER2 positivo (IHQ 3+) apresentaram taxa de resposta objetiva aproximada de 56,3% com mediana de SLP de 7,4 meses. A dose recomendada para essa indicação é de 5,4 mg/kg, administrada por infusão intravenosa a cada três semanas.

Esta é uma opção terapêutica promissora, mas é importante ressaltar a necessidade de confirmação de HER2 (IHQ 3+). Por isso, a adoção na prática clínica deve envolver avaliação cuidadosa dos benefícios, monitorização minuciosa e discussão multidisciplinar, sobretudo para pacientes que já não respondem a outros tratamentos, como QT à base de platina e imunoterapias.⁵⁶

Fluxograma para tratamento da doença avançada (2ª linha)



* FGFR3 mutado ou fusão FGFR2/3
** HER2 IHQ 3+

Seguimento

Seguimento cistoscópico da doença não-músculo invasiva **NE MUITO BAIXO/FR FORTE**:

Baixo risco: cistoscopia aos 3 meses, se negativo, após 9 meses e então anual por 5 anos;

Alto risco: cistoscopia + citologia urinária aos 3 meses, se negativo, a cada 3 meses por 2 anos e então a cada 6 meses até 5 anos e, após, anual.

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
2. Professionals S-O. EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#6>.
3. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021 Apr 1;79(4):480–8.
4. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1693–6.
5. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJG. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*. 2011 Dec;66(12):1140–5.
6. Coquan E, Gomez-Roca CA, Lambert A, You B, Vansteene D, Bigot F, et al. 2406P Phase II trial evaluating the efficacy of pembrolizumab combined with vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the penis: Subgroup analysis of the PEVOsq basket trial. *Ann Oncol*. 2023 Oct 1;34:S1223.
7. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):241–5.
8. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35–63.
9. Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL. We'll always have Paris The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2022. *J Am Soc Cytopathol*. 2022;11(2):62–6.
10. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):211–4.
11. Yim K, Melnick K, Mott SL, Carvalho FLF, Zafar A, Clinton TN, et al. Sequential intravesical gemcitabine/docetaxel provides a durable remission in recurrent high-risk NMIBC following BCG therapy. *Urol Oncol Semin Origin Invest*. 2023 Nov 1;41(11):458.e1-458.e7.

- 12.** Roumiguíé M, Black PC. Sequential Gemcitabine plus Docetaxel Is the Standard Second-line Intravesical Therapy for BCG-unresponsive Non-muscle-invasive bladder cancer: Pro. *Eur Urol Focus*. 2022 Jul;8(4):1117–20.
- 13.** Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):543–8.
- 14.** Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):485–90.
- 15.** Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, Sahasrabudhe DM, Koppie TM, Wood DP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 08;319(18):1880–8.
- 16.** Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):523–31.
- 17.** Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Apr 1;11(4):477–84.
- 18.** Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006 Jun;67(6):1216–23.
- 19.** Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2020 May;203(5):902–9.
- 20.** Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-Term Survival Outcomes with Intravesical Docetaxel for Recurrent Nonmuscle Invasive Bladder Cancer After Previous Bacillus Calmette-Guérin Therapy. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):834–9.
- 21.** Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer*. 2010 Apr 15;116(8):1893–900.
- 22.** Balar AV, Kamat AM, Kulkarni G, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguíé, 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 Jul;22(7):919-930.

- 23.** Necchi A, Roumigué M, Esen AA, Le Bret T, De Wit R, Shore ND, et al. Pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Results from cohort B of the phase 2 KEYNOTE-057 trial. *J Clin Oncol*. 20 de fevereiro de 2023;41(6_suppl):LBA442–LBA442.
- 24.** 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 Aug;48(2):202–5; discussion 205-206.
- 25.** International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2171–7.
- 26.** Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1889–94.
- 27.** Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1895–901.
- 28.** Dash A, Pettus JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2471–7.
- 29.** Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):255–64.
- 30.** Powles T, et al., Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*, 2024. 391(19): p. 1773-1786.
- 31.** Moraes EN de, Carmo JA do, Moraes FL de, Azevedo RS, Machado CJ, Montilla DER. Clinical-Functional Vulnerability Index-20 (IVCF-20): rapid recognition of frail older adults. *Rev Saude Publica [Internet]*. 2016 [cited 2019 Aug 27];50(0). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100254&lng=en&tlng=en.

- 32.** Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, 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 Jan 1;16(1):76–86.
- 33.** Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 21;34(16):1945–52.
- 34.** Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde GP, Berg SA, Kim WY, Parikh RA, et al. AMBASSADOR Alliance A031501: Phase III randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (MIUC) vs observation. *J Clin Oncol.* 2024 Feb 1;42(4_suppl):LBA531–LBA531.
- 35.** Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3801–9.
- 36.** Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):705–11.
- 37.** James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1477–88.
- 38.** Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-30.
- 39.** von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3068–77.
- 40.** von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4602–8.
- 41.** Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer.* 2006 Jan;42(1):50–4.

- 42.** Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2638–46.
- 43.** van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023 Nov 9;389(19):1778–89.
- 44.** Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Mar 7;390(10):875–88.
- 45.** Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, 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):1483–92.
- 46.** Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2012 Feb;23(2):406–10.
- 47.** Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 16;376(11):1015–26.
- 48.** Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, 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 24;391(10122):748–57.
- 49.** Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 14;3(9):e172411.
- 50.** Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1125–35.
- 51.** Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4454–61.

- 52.** Sonpavde G, Pond GR, Choueiri TK, Mullane S, Niegisch G, Albers P, et al. Single-agent Taxane Versus Taxane-containing Combination Chemotherapy as Salvage Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):634–41.
- 53.** Ko Y-J, Canil CM, Mukherjee SD, Winkquist E, Elser C, Eisen A, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):769–76.
- 54.** Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3451–7.
- 55.** Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1961–71.
- 56.** Meric-Bernstam, F., et al., Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2024. 42(1): p. 47-58.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

