

2022

Bexiga

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Daniel Herchenhorn

Dr. Fernando Nunes Galvão de Oliveira

Dr. Igor Alexandre Protzner Morbeck

Dr. José Maurício Segundo Correia Mota

Dra. Mariane Sousa Fontes Dias

Dr. Oren Smaletz

Publicação

14/03/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem 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 (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

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	<i>Carcinoma in situ</i>
ClCr	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
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
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RTU	Ressecção transuretral
SG	Sobrevida global
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, íliaca interna ou externa ou pré-sacral)
N2	Metástases em múltiplos LFN na pelve verdadeira
N3	Metástases em LFN da cadeia íliaca 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 íliaca 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 (EAU)²

Grupo de risco	Características
Baixo risco	Todas as seguintes: - Primário solitário < 3cm - Ta/G1 - Não carcinoma <i>in situ</i> (CIS)
Risco intermediário	Tumores não classificáveis como baixo ou alto risco
Alto risco	Qualquer das seguintes: - T1 - G3 - CIS - Múltiplos, recorrentes ou grandes (> 3cm) Ta/G1/G2 (todas as condições devem estar presentes neste critério)
Muito alto risco	- T1G3 com CIS concomitante, múltiplos e/ou grandes T1G3 e/ou recorrentes T1G3 - T1G3 com CIS na topografia na uretra prostática - CA uroteliais com histologia não-típica - Falha à BCG

Exames para estadiamento

Exames de imagem

TC de tórax, abdome e pelve

- Fase excretora: deve ser realizada para a exclusão de tumores uroteliais do trato urinário superior³.

RM de pelve

- Pode ser realizada no estadiamento, mas implica em custos mais elevados com similar sensibilidade⁴;
- Deve ser realizada nos pacientes com alergia ao contraste iodado ou naqueles com contraindicação à TC.

Cistoscopia com biópsia ou ressecção endoscópica de lesões

- Devem ser sempre realizados para confirmação diagnóstica em todos os pacientes com achados de lesões suspeitas nos diversos exames de imagem.

Ressecção endoscópica de lesões vesicais (RTU)

- Deve envolver a lesão e todas as camadas da parede da bexiga;
- Em casos de doença de alto grau, lesão residual é encontrada em até 33-53% dos pacientes⁵. Nestes casos uma 2ª ressecção endoscópica está recomendada 4 a 6 semanas após a 1ª ressecção.

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 experientes⁶.

Definição de condição física e elegibilidade à cisplatina⁷

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

- $\text{ClCr} < 60\text{mL/min}$;
- Insuficiência cardíaca classe funcional $\geq$ III (NYHA)
- $\text{ECOG} \geq 2$ ou $\text{KPS} \leq 60\text{-}70\%$
- Neuropatia periférica $\geq$ grau 2 (CTC-AE v4);
- Perda auditiva $\geq$ grau 2 (CTC-AE v4).

Tratamento

Doses dos esquemas de tratamento

MVAC	
Metotrexato 30mg/m² EV D1, D15 e D22	A cada 4 semanas
Vimblastina 3mg/m² EV D2, D15 e D22	
Doxorrubicina 30mg/m² EV D2	
Cisplatina 70mg/m² EV D2	
GC	
Padrão Cisplatina 70mg/m² EV D1 Gencitabina 1.000mg/m² EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas
Alternativa Cisplatina 35mg/m2 EV D1 e D8 Gencitabina 1.000mg/m2 EV D1 e D8	A cada 3 semanas
HD-MVAC	
Metotrexato 30mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Vimblastina 3mg/m² EV D2	
Doxorrubicina 30mg/m² EV D2	
Cisplatina 70mg/m² EV D2	
Filgrastima 300mcg SC D3 ao D9	
CMV	
Metotrexato 30mg/m² EV D1 e D8	A cada 3 semanas
Vimblastina 4mg/m² EV D1 e D8	
Cisplatina 100mg/m² EV D2	
Ácido folínico 15mg VO 6/6h D2 ao D9	

CDDP + RT	
Cisplatina 70mg/m² EV D1 e D22 da RT (+ 1 dose adicional, se prosseguir QT/RT)	
5-FU + Mitomicina + RT	
5-Fluorouracil 500mg/m² EV D1 a D5 e D16 a D20 da RT	
Mitomicina-C 12mg/m² EV D1 da RT.	
Gencitabina + RT	
Gencitabina 100mg/m² EV D1, D8, D15, D22, D28 (concomitante à RT)	
PCG	
Paclitaxel 80mg/m² EV D1 e D8	A cada 3 semanas
Cisplatina 70mg/m² EV D1	
Gencitabina 1.000mg/m² EV D1 e D8	
Suporte com Filgrastima, se necessário	
Gencitabina e Carboplatina	
Carboplatina AUC 5 EV D1	A cada 3 semanas
Gencitabina 1.000mg/m² EV D1 e D8	
Gencitabina e Paclitaxel	
Paclitaxel 150mg/m² EV D1	A cada 2 semanas
Gencitabina 2.500mg/m² EV D1	
Suporte com Filgrastima, se necessário	
Carbotaxol	
Paclitaxel 200mg/m² EV D1	A cada 3 semanas
Carboplatina AUC 5 EV D1	
Atezolizumabe	
Atezolizumabe 1.200mg EV D1	A cada 3 semanas
Pembrolizumabe	
Pembrolizumabe 200mg EV D1	A cada 3 semanas

Durvalumabe	
Durvalumabe 10mg/kg EV D1	A cada 2 semanas
Vinflunina	
Vinflunina 320mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas
A dose pode ser reduzida para 280mg/m ² se ECOG 2	
Erdafitinibe	
Erdafitinibe 8-9mg/dia VO continuamente	
Avelumabe (manutenção)	
Avelumabe 800mg EV D1 a cada 2 semanas após 4-6 ciclos de QT baseada em platina	

Doença localizada

Doença não-músculo invasiva (tumores superficiais)

Baixo risco

Instilação intravesical única de quimioterápico após RTU (NE I/FR A).

Risco intermediário

Instilação intravesical única de quimioterápico após RTU + instilações de BCG por 1 ano (NE I/FR A).

Alto risco

Instilação intravesical única de quimioterápico após RTU + instilações de BCG por 1 a 3 anos (NE I/FR A);

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).



Considerações e bases científicas para recomendações

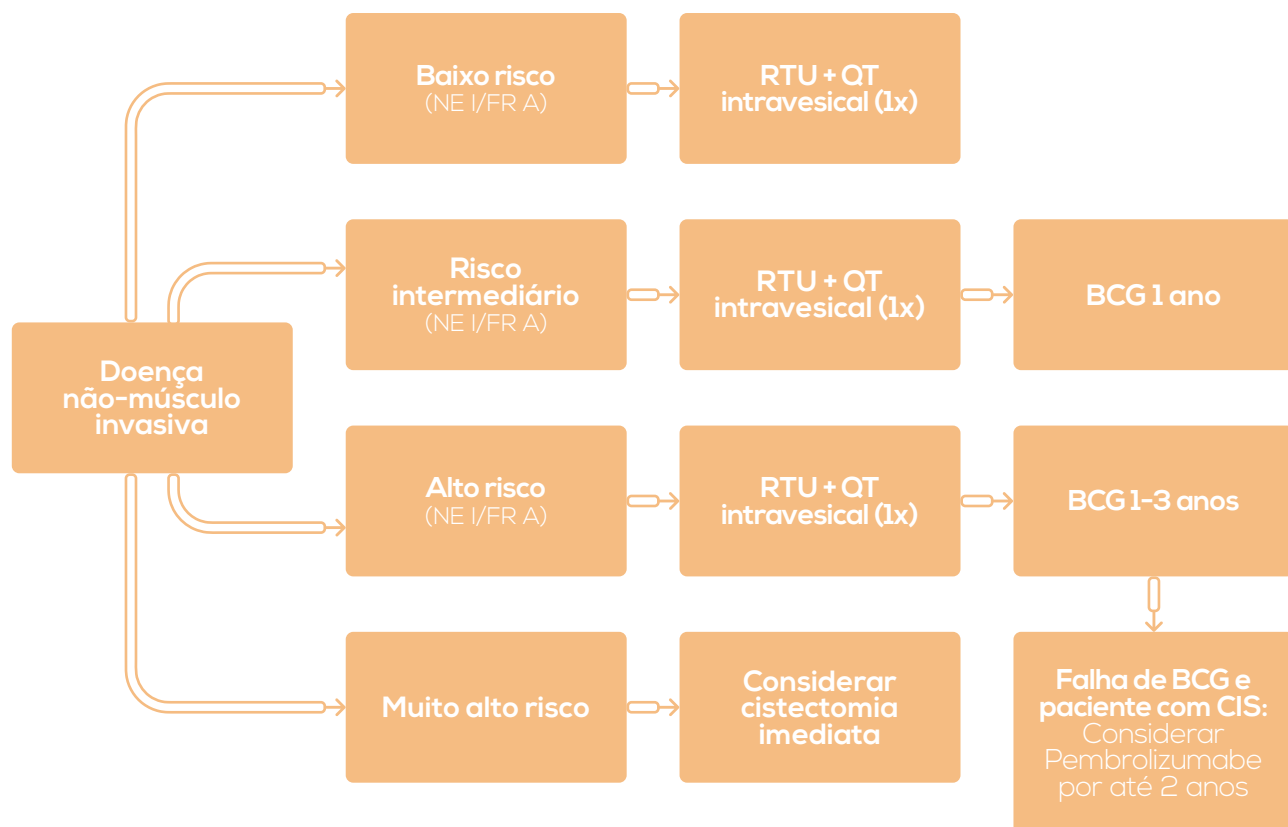
Três meta-análises, com cerca de 1.476 a 3.103 pacientes, demonstraram que a instilação vesical após a RTU reduziu a recorrência em até 13% quando comparada à cirurgia sem adjuvância.

Não há um quimioterápico com eficácia superior demonstrada. Mitomicina C, epirrubicina e doxorubicina apresentaram os mesmos resultados. 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^{8,9}.

Existem cinco estudos de revisão que corroboram a utilização da BCG intra-vesical 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 BCG¹⁰. Não há consenso acerca do melhor esquema a ser utilizado (número, manutenção, duração ou dose). A EORTC indica a dose *full* (120mg) durante 3 anos como padrão para os tumores de alto risco. A dose de 1/3 (40mg) 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 o uso de Pembrolizumabe. Estudo de fase II em 96 pacientes com estas características tiveram taxa de resposta completa de 41% (95% IC: 31, 51) e mediana de duração de resposta de 16,2 meses (0+, 30,4+). 46% dos pacientes com resposta completa permaneceram assim por no mínimo 12 meses¹¹.

Fluxograma para tratamento da doença não-músculo invasiva



Doença músculo-invasiva

Tratamento cirúrgico

Cistectomia radical + linfadenectomia pélvica bilateral.

Tratamento adjuvante

Doença localizada ($\leq T2N0$)

Sem indicação de tratamento adjuvante.

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

QT adjuvante (NE III/FR B)

- Esquema GC 4 ciclos;
- Esquema MVAC 3-4 ciclos;
- Esquema PCG.



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, $ClCr < 60ml/min$). Para doentes com idade >70 anos, acrescentar o cálculo do índice de vulnerabilidade clínico-funcional pelo IVCF-20¹².

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 sobrevida livre de progressão com a terapia adjuvante (EORTC 30994)¹³. 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 neoadjuvante¹⁴.

Tratamento neoadjuvante (NE I/FR A)

Pacientes elegíveis

- Tumores $T2-T4a$;
- Elegíveis à platina.

Esquemas de QT

- MVAC 3 ciclos;
- CMV 3 ciclos;
- HD-MVAC 4 ciclos;
- Esquema 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 foi de 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; $p = 0,003$)¹⁵.

Estudo fase III que investigou a efetividade de CMV (cisplatina, metotrexato 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%¹⁶.

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^{17,18}.

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 resposta patológica completa em 26% dos pacientes que receberam GC *versus* 28% para MVAC em controle histórico¹⁹.

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.

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 < 5cm (ideal);
- Bexiga com função preservada.

Terapia multimodal (NE II/FR B)

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

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

Esquemas recomendados

RT

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

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

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

QT

Preferencial

- CDDP + RT.

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

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



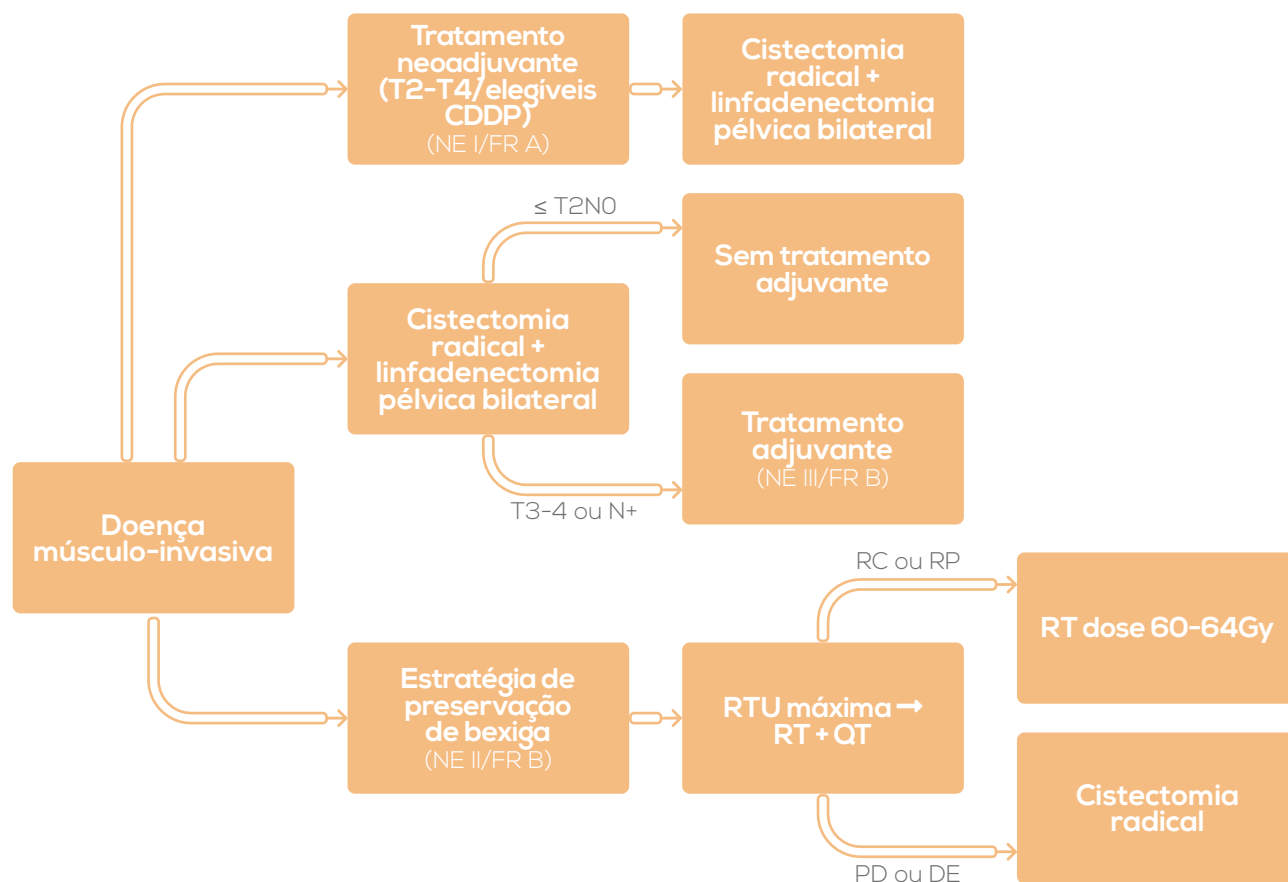
Considerações e bases científicas para recomendações

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 I/FR B) após RTU. Compilado de estudos do RTOG²⁰, grandes séries do Massachusetts General Hospital²¹, e estudo britânico (BC2001)²² 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 sobrevida global em 5 anos é de aproximadamente 55%.

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

Fluxograma para tratamento da doença músculo-invasiva



Doença avançada

QT 1ª linha

Elegíveis à cisplatina

Esquema MVAC (NE I/FR C)²³;
Esquema GC (NE I/FR A)^{24,25};
Esquema HD-MVAC (NE I/FR A)^{26,27};
Esquema PCG (NE I/FR C)²⁸.

Inelegíveis à cisplatina

Com expressão de PD-L1

- Pembrolizumabe²⁹;
- Atezolizumabe³⁰.

Sem expressão de PD-L1

- Esquema Gem/Carbo (NE I/FR A)³¹
- Esquema Gem/Pacl³²
- Esquema Carbotaxol (NE II/FR B).

Considerações e bases científicas para recomendações

Para pacientes elegíveis, regimes contendo cisplatina devem ser utilizados como primeira linha de tratamento³³.

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.

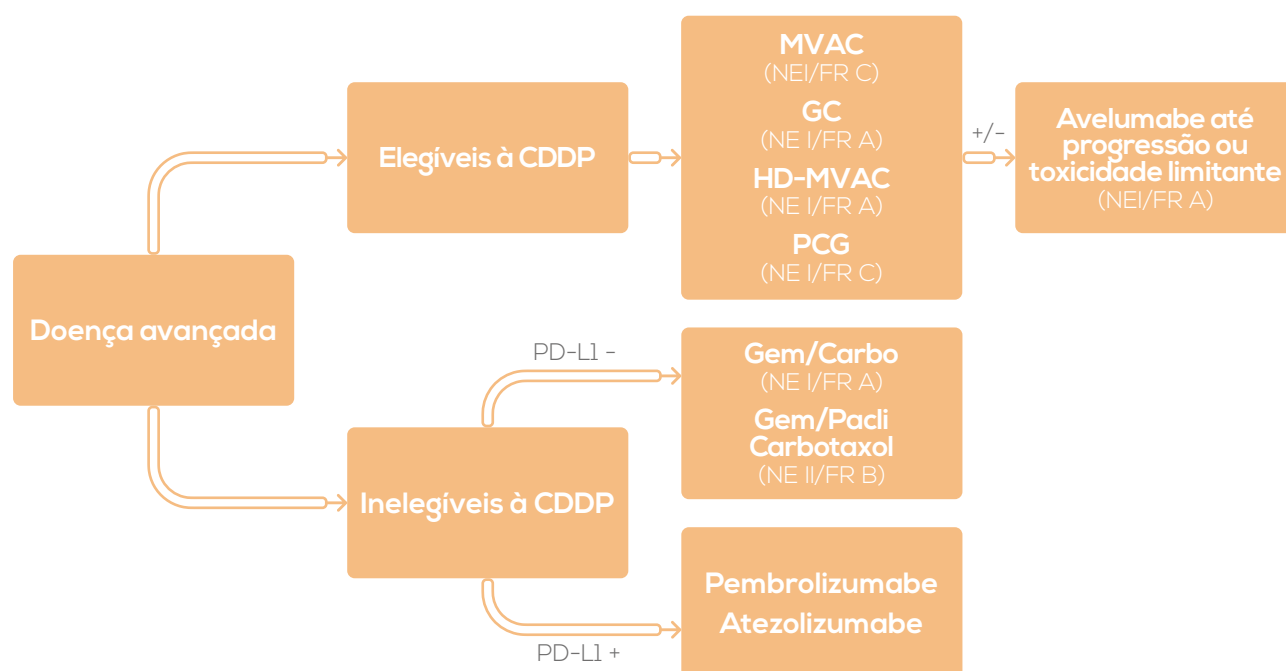
Quando resposta é importante, tanto MVAC alta intensidade de dose quanto PCG podem ser alternativas úteis.

O estudo fase III JAVELIN Bladder 100, recentemente publicado, 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 progridem a QT devem receber o tratamento de manutenção. O benefício de sobrevida global ocorreu independentemente do status do PD-L1³⁴.

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 ineligíveis 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

Pembrolizumabe³⁵;
Atezolizumabe³⁶;
Durvalumabe³⁷.

Após imunoterapia na 1ª linha

Vinflunina (NE I/FR B)³⁸;
Monoterapia com Paclitaxel, Docetaxel, Pemetrexede ou Paclitaxel
ligado à albumina³⁹⁻⁴¹;
Enfortumabe-vedotina⁴².

Pacientes com mutação FGFR3 ou fusão FGFR2/3

Erdaftinibe⁴¹.



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.

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

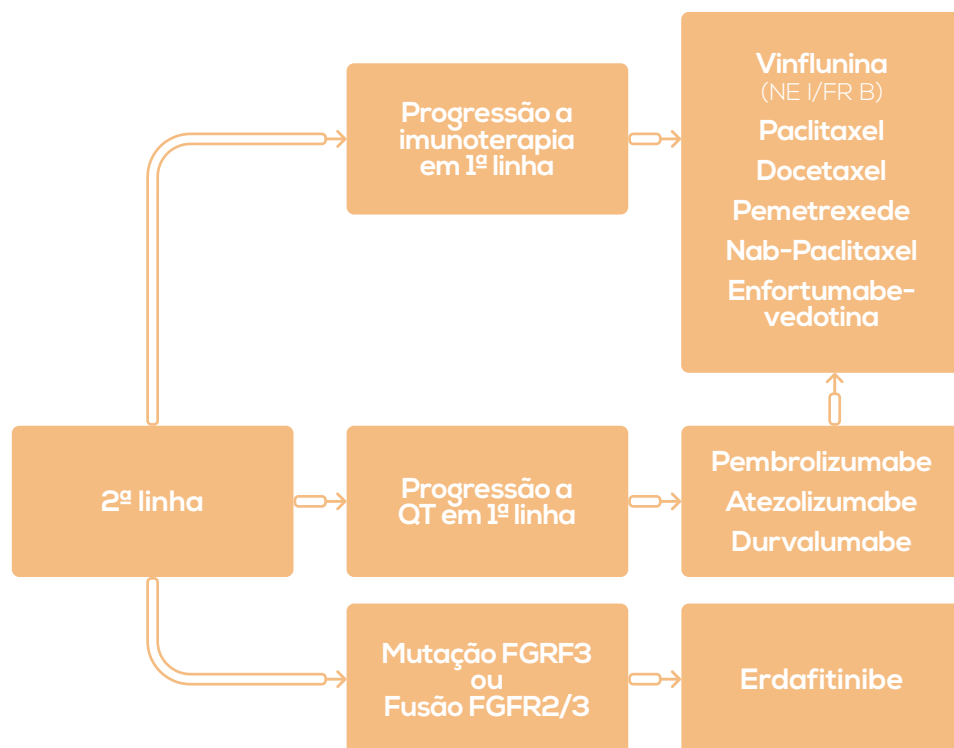
A aprovação de durvalumabe se baseou em estudo fase II com 191 pacientes mostrando bom perfil de toxicidade com taxas de resposta objetiva de 17,8% variando entre 5,1% em tumores com baixa expressão de PD-L1 e 27,6% em tumores com alta expressão de PD-L1.

Vinflunina em estudo fase III mostrou melhor taxa de resposta, melhor sobrevida livre de progressão quando comparado com cuidados clínicos, mas sem aumento de sobrevida global (HR 0,88; IC95% 0,69-1,12; p=0,287);

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 ser opção em pacientes com bom *performance status*^{32,39,44,45}.

Erdaftinibe 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 tratados⁴³. Estudo fase III está em andamento.

Fluxograma para tratamento da doença avançada (2ª linha)





Seguimento

Cistoscopia (NE V/FR B)

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.** 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.
- 4.** 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.
- 5.** 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.
- 6.** 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.
- 7.** 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.
- 8.** 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.
- 9.** 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.
- 10.** 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.

- 11.** Balar AV, Kamat AM, Kulkarni G, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié, 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
- 12.** 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
- 13.** 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.
- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** 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.
- 18.** 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.

- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** 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.
- 22.** 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.
- 23.** Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1066–73.
- 24.** 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.
- 25.** 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.
- 26.** 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.
- 27.** 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.

- 28.** Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1107–13.
- 29.** 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 multi-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483–92.
- 30.** Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multi-centre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 07;389(10064):67–76.
- 31.** De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):191–9.
- 32.** Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, Frassinetti L, Sava T, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2652–9.
- 33.** 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.
- 34.** 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.
- 35.** 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.
- 36.** 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.
- 37.** 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.

- 38.** 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* [Internet]. 2009 Aug 17 [cited 2019 Aug 27]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/jco.2008.20.5534>
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** 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.
- 42.** 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.
- 43.** Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2019 Aug 2]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1817323>
- 44.** Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Nov 18;390(10109):2266–77.
- 45.** Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A, Kandyli C, Lainakis G, Rigatos G. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*. 2005 Feb 28;92(4):645–50.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021