

## CÂNCER DE BEXIGA

Mauricio Collares Araujo  
Rodrigo Bovolin de Medeiros  
Ricardo de Alencar Vilela  
Diego Alves Cruz

### INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é o nono câncer mais frequente no mundo, com incidência estimada anual de 330.000 casos novos por ano em homens e 99.000 em mulheres.<sup>1</sup> No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca), esperavam-se 7.200 novos casos de câncer de bexiga em homens e 2.470 em mulheres em 2016.<sup>2</sup>

O tipo histológico mais comum é o carcinoma urotelial ou carcinoma de células transicionais, que corresponde a 90% dos casos e será o nosso enfoque neste capítulo. Outros tipos histológicos menos frequentes compreendem as neoplasias glandulares (adenocarcinoma, carcinoma uracal e adenocarcinoma de células claras) e neuroendócrinas, sarcomas e o carcinoma epidermoide ou carcinoma de células escamosas, este endêmico das regiões com alta prevalência de infecção pelo *Schistosoma haematobium*, como o Egito.

Aproximadamente 30% dos casos recém-diagnosticados se apresentam com doença localmente avançada ou metastática, com poucas chances de cura. No entanto, o maior acesso da população a métodos de diagnóstico por imagem, como a ultrassonografia do aparelho urinário, tem aumentado o número de diagnósticos precoces, cujas taxas de cura são muito mais favoráveis. Atualmente, a sobrevida global em cinco anos está em torno de 60% a 80%.<sup>3</sup>

### ESTADIAMENTO

#### TNM (American Joint Committee on Cancer – AJCC, 7ª edição)

Tx – O tumor primário não pode ser avaliado

T0 – Não há evidência de tumor primário

Ta – Carcinoma papilífero não invasivo

Tis – Carcinoma *in situ*

- T1 – Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
- T2 – Tumor que invade o músculo
- T2a – Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)
- T2b – Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)
- T3 – Tumor que invade tecido perivesical
- T3a – Microscopicamente
- T3b – Macroscopicamente (massa extravesical)
- T4 – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas adjacentes: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
- T4a – Tumor que invade próstata, útero ou vagina
- T4b – Tumor que invade parede pélvica ou abdominal
- NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1 – Metástase em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 – Metástase em um único linfonodo, com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum deles com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- N3 – Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- MX – A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
- M0 – Ausência de metástase a distância
- M1 – Presença de metástase a distância

## Agrupamento

- ▶ 0a: Ta N0 M0
- ▶ 0is: Tis N0 M0
- ▶ I: T1 N0 M0
- ▶ II: T2 N0 M0
- ▶ III: T3a-4a N0 M0
- ▶ IV: T4b N0 M0 ou qualquer T N1-3 M0 ou qualquer T ou qualquer N M1

## TRATAMENTO

### Tumores iniciais: estádios clínicos 0 e 1 (pTa, pTis e pT1)

Os tumores iniciais, ditos “superficiais”, compreendem os estádios patológicos pTa, pTis e pT1. Ou seja, a invasão da parede da bexiga é anterior ao comprometimento do músculo detrusor. Eles podem ser identificados como lesões únicas ou múltiplas e ser sésseis, polipoides ou vegetantes, projetando papilas para a luz do órgão. São classificados de acordo com seu grau histológico em carcinomas de baixo ou alto grau. O carcinoma *in situ* (pTis), por definição, é uma neoplasia de alto grau histológico.

As manifestações clínicas são variáveis, desde absolutamente assintomáticos a quadros compostos por hematúria, disúria, polaciúria, dor pélvica etc.

A identificação de uma lesão suspeita nos exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética ou outro) demanda avaliação imediata do médico urologista.

A cistoscopia com ressecção transuretral (RTU) é o método-padrão para o diagnóstico, estadiamento e tratamento das lesões. Sempre que possível, a ressecção deve ser completa e profunda o suficiente para obter margem de segurança e uma amostra do tecido muscular. Determinar se há ou não invasão da camada muscular é de extrema importância para o acurado estadiamento e programação terapêutica da condição. Biópsias randômicas da parede da bexiga não são recomendadas, devendo-se realizá-las apenas em áreas suspeitas.<sup>3</sup>

A RTU inicial pode subestadiar o câncer de bexiga em até 20% a 40% dos casos, ou ser incompleta em até um terço deles. Por essa razão, recomenda-se repetir a cistoscopia em até seis semanas nos pacientes de alto risco, aqueles com ressecção incompleta, portadores de neoplasia de alto grau e/ou estágio pT1.<sup>4</sup> Novas lesões deverão ser ressecadas e recomenda-se uma avaliação direta minuciosa com biópsia do leito das lesões previamente ressecadas, objetivando assegurar que estejam livres de neoplasia residual.<sup>5</sup>

## Terapia intravesical

Existe uma elevada taxa de recidiva local da neoplasia após a ressecção transuretral, mesmo quando todas as recomendações descritas no tópico anterior são adequadamente respeitadas. São fatores associados a maior risco: tumores multifocais maiores que 3,0 cm, de alto grau histológico, estádios pTis ou pT1 e antecedente de recorrência prévia. Em qualquer dessas situações, há indicação de terapia intravesical adjuvante após a RTU, objetivando a redução do risco de recorrência e progressão local da neoplasia. Para esse intuito, podem ser utilizados o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ou agentes quimioterápicos, como antraciclinas, gencitabina e mitomicina C.<sup>6</sup>

Os dados disponíveis na literatura sugerem superioridade do BCG em relação à quimioterapia intravesical em termos de eficácia. Há descrição de inúmeros esquemas, com variações em relação ao momento do início do tratamento, dose, número de aplicações, intervalo e tempo de retenção da droga no interior da bexiga. O esquema mais amplamente aceito consiste numa primeira fase de indução que se inicia em três a quatro semanas após a RTU, com 80 mg de BCG intravesical por 2 horas, num total de seis aplicações semanais.<sup>7</sup> Recomendamos uma cistoscopia de vigilância, a ser realizada entre 30 e 60 dias do término da fase de indução. Uma vez descartada a possibilidade de progressão local da doença, o início de uma segunda etapa de manutenção está recomendado. Aqui novamente não existe consenso sobre qual o melhor esquema. Consideramos aceitáveis: aplicações mensais de BCG 80 mg com retenção de 2 horas por 12 meses; ou ciclos semestrais de BCG 80 mg (2 horas) nos D1, D8 e D15, por três anos consecutivos.

Os efeitos colaterais mais frequentes da terapia intravesical com BCG são locais, como disúria, polaciúria, hematúria e dor pélvica. No entanto, reações sistêmicas como febre, calafrio, indisposição e *rash* cutâneo podem acontecer.

A taxa de remissão completa em cinco anos após RTU e terapia intravesical com BCG oscila entre 63% e 95% na literatura.<sup>8</sup>

Em casos de recorrência tumoral, um segundo ciclo de seis semanas poderá ser empregado, com taxa de sucesso de aproximadamente 50%. Na ausência de resposta a uma segunda tentativa, agentes quimioterápicos poderão ser tentados como terapias de resgate.

Pacientes refratários e com múltiplas recidivas deverão ser considerados para a cistectomia radical.<sup>7,9</sup> Pacientes com tumores em estágio de carcinoma *in situ* ou pT1, de alto grau histológico e recorrentes são os candidatos mais frequentes à terapia radical. A taxa de sobrevida livre de doença em 10 anos é alta – acima de 90%.<sup>9</sup>

## TUMORES DE BEXIGA MÚSCULO-INVASIVOS: ESTÁDIOS II A IV (T2-4 E/OU N+)

A cistectomia radical com linfadenectomia pélvica é o tratamento-padrão para os tumores vesicais músculo-invasivos. No entanto, o risco de metástases ocultas a distância e posterior progressão sistêmica é considerável nesse grupo de pacientes, justificando o emprego de terapia sistêmica, preferencialmente quimioterapia neoadjuvante à base de platina nos pacientes em boas condições clínicas. Além da erradicação dos focos de micrometástases, a quimioterapia neoadjuvante é capaz de reduzir o volume tumoral, viabilizando a ressecção completa dos tumores volumosos e localmente avançados. A soma desses potenciais benefícios comprovadamente se traduz em ganho de sobrevida global.<sup>10</sup>

Favorecemos o emprego dos esquemas M-VAC (metotrexato, vimblastina, doxorubicina, cisplatina) ou M-VAC dose densa nos pacientes sem contraindicações ao uso de cisplatina e antracíclicos (evidência 1A).<sup>10</sup> Outros protocolos, não inferiores na doença metastática, são opções como PCG (paclitaxel, cisplatina e gencitabina) e CG (cisplatina e gencitabina) (evidência 3b).<sup>11</sup>

Essa estratégia combinada (quimioterapia e cirurgia) apresenta taxas de sobrevida em cinco anos de 80% nos pacientes com doença restrita à bexiga, 60% a 70% naqueles com doença extravesical completamente ressecados e 30% a 35% quando há acometimento de linfonodos.<sup>12,13</sup>

A maioria das recidivas acontece dentro dos primeiros três anos de acompanhamento, sendo os principais sítios de recorrência os linfonodos, ossos, pulmões e fígado.

Os dados de quimioterapia adjuvante são mais controversos e não há consenso entre os especialistas de que essa estratégia resulte em ganho de sobrevida global. O estudo EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) 30994 estudou esse cenário e avaliou o início da quimioterapia com cisplatina 90 dias após a cirurgia ou somente após a recaída, com protocolo M-VAC, por quatro ciclos e seis ciclos, respectivamente, para pacientes pT3-pT4 ou N+, M0. Após um seguimento de sete anos, houve morte em 47% do grupo de tratamento imediato e em 57% do grupo de tratamento na recaída, não havendo nenhuma melhora significativa na sobrevida global, apenas melhora na sobrevida livre de progressão no grupo de tratamento imediato (47,6% versus 31,8%, em cinco anos). Porém, o estudo teve poder limitado, e é possível que alguns subgrupos de pacientes possam, ainda, beneficiar-se da quimioterapia imediata, embora esse fato ainda esteja dependente de demonstração.<sup>14</sup>

## Protocolo de preservação da bexiga

Pacientes que declinam da proposta de cistectomia radical ou não possuem condições clínicas de se submeter ao tratamento cirúrgico são potenciais candidatos ao protocolo de preservação da bexiga. Essa estratégia compreende a realização de uma ressecção transuretral objetivando à maior citorredução possível, seguida de radioterapia e quimioterapia concomitantes. Uma série de pacientes, atualizada em 2011, com um *follow-up* médio de 15 anos demonstrou taxa de remissão completa de 70,4% e sobrevida em 5, 10 e 15 anos de 49%, 30% e 19%, respectivamente. É importante destacar que a quimioterapia acrescenta benefício em termos de sobrevida global a esse grupo de pacientes e deve ser oferecida a todos em condições de recebê-la. Um estudo recente, com seguimento médio de 42 meses, comparando RTU seguida de radioterapia com ou sem quimioterapia concomitante demonstrou um benefício estatisticamente significativo em favor da quimioterapia concomitante (sobrevida global média de 70 meses *versus* 28,5 meses). Esses pacientes devem ter um seguimento rigoroso após o tratamento. Caso haja doença residual e/ou recidiva local, poderá ser discutida a indicação de cistectomia radical de salvamento.<sup>15</sup>

## DOENÇA METASTÁTICA

### Quimioterapia de primeira linha

O benefício do tratamento paliativo com quimioterapia varia muito entre os pacientes e depende de várias características. Idade avançada, *status performance* comprometido (ECOG > 1), doença de grande volume, comprometimento de órgãos viscerais, presença de comorbidades clínicas relevantes e altos níveis de fosfatase alcalina e desidrogenase láctica são fatores associados a pior prognóstico e menor benefício.

Pouco ou nenhum benefício é observado com esquemas de agente único (evidência 2a). Portanto, quimioterapia combinada baseada em platina tem sido o tratamento-padrão desde a década de 1980. Regimes como o M-VAC e CG prolongam a sobrevida média em 14,8 e 13,8 meses, respectivamente, quando comparados a esquemas de monoterapia ou não baseados em platina (evidência 1).<sup>16,17</sup> A análise dos desfechos clínicos após seguimento prolongado dos pacientes comprova a não inferioridade da combinação CG em relação ao esquema M-VAC no cenário da doença metastática, mas com menor toxicidade. E por ser igualmente eficaz e menos tóxico, é considerado o esquema-padrão de tratamento do câncer de bexiga avançado (evidência 1A).<sup>18</sup>

A adição de paclitaxel ao regime CG, apesar de aumentar a taxa de resposta (55,5% *versus* 43,6%;  $p = 0,0031$ ), mostrou apenas tendência de melhora em sobrevida global em um estudo randomizado de fase III [15,8 *versus* 12,7 meses; *hazard ratio* (HR) 0,85;  $p = 0,75$ ] e, portanto, não há justificativa para seu uso de rotina fora de situações em que se objetiva uma elevada taxa de resposta.<sup>11</sup>

### Pacientes que possuem contraindicação ao tratamento com cisplatina

Aproximadamente metade dos pacientes com doença metastática não é elegível ao tratamento com cisplatina, por diversas razões: comprometimento da função renal, baixo *status performance*, neuropatia, hipoacusia neurossensorial e outras.<sup>19</sup>

O tratamento desses pacientes costuma impor um grande desafio ao médico oncologista. Para esse grupo de pacientes, favorecemos um esquema combinado à carboplatina, de preferência carboplatina e gencitabina (GCb) ou, alternativamente, carboplatina e paclitaxel (PCb). A combinação de carboplatina mais gencitabina mostrou maior atividade (taxa de resposta de 42%) e menor toxicidade, quando comparada a um esquema de poliquimioterapia (carboplatina, vimblastina e metotrexato). Não houve, porém, qualquer diferença em termos de sobrevida global (grau de recomendação A). Nesse estudo, pacientes com *performance status* ECOG > 1 e função renal prejudicada tiveram benefício limitado com a utilização de quimioterapia, reforçando a necessidade de uma adequada seleção dos potenciais candidatos ao tratamento (grau de recomendação C).<sup>20</sup>

## Quimioterapia de segunda linha

O prognóstico dos pacientes que progridem a um regime de tratamento de primeira linha é bastante reservado. No entanto, aqueles que mantêm uma condição clínica razoável são potenciais candidatos a linhas adicionais de tratamento.

No caso de a progressão ocorrer após seis meses do tratamento de primeira linha, quando foi utilizada uma combinação a base de platina, esta poderá ser novamente empregada, especialmente nos pacientes que apresentaram previamente boa resposta e tolerância satisfatória.

Um estudo randomizado de fase III comparou o emprego de vinflunina *versus* cuidados paliativos exclusivos como terapia de segunda linha. Apesar de esse estudo ter recebido diversas críticas, observou-se melhora na sobrevida livre de progressão nos pacientes tratados com vinflunina, entretanto sem diferença significativa de sobrevida global (6,9 *versus* 4,3 meses;  $p = 0,28$ ). A vinflunina é o único agente de segunda linha aprovado pelas agências regulatórias na Europa e no Brasil. O *Food and Drug Administration* (FDA) considerou os resultados desse estudo muito modestos e não aprovou o uso dessa medicação nos Estados Unidos.<sup>21</sup>

Outras opções que podem ser consideradas em casos individuais, baseando-se em estudos de fase II, são esquemas de monoterapia com gencitabina,<sup>22</sup> paclitaxel<sup>23</sup> ou pemetrexede<sup>24</sup> (evidência 3b).

## Imunoterapia

Apesar de a imunoterapia não ser aprovada para o tratamento do câncer de bexiga em nosso país, achamos pertinente mencionar os principais trabalhos e potenciais indicações futuras, uma vez que o benefício com essa estratégia tem se mostrado significativo.

O estudo de fase II KEYNOTE 052 demonstrou os dados de eficácia e segurança do uso de pembrolizumabe como tratamento de primeira linha nos pacientes não elegíveis para o uso de cisplatina. A taxa de resposta observada foi de 24%, com duração de resposta maior ou igual a seis meses em 83% dos pacientes. O tratamento foi bem tolerado em aproximadamente dois terços dos casos, sendo fadiga o efeito indesejado mais comumente relatado.<sup>25</sup>

O estudo de fase III KEYNOTE 045 avaliou a utilização do pembrolizumabe como tratamento de segunda linha em pacientes que haviam recorrido ou progredido a um regime prévio baseado em platina. O braço controle foi submetido a tratamento com

quimioterapia de segunda linha de acordo com a escolha pessoal do investigador. Eram opções paclitaxel, docetaxel ou vinflunina. Os pacientes do grupo investigação receberam pembrolizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado IgG4k altamente seletivo contra a proteína PD-1) na dose de 200 mg a cada três semanas. Os desfechos primários do estudo foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão, que foram acessados para a população de pacientes como um todo e para o subgrupo de pacientes com expressão da proteína PD-L1 igual ou superior a 10%. O que se observou foi uma melhora significativa da sobrevida global com pembrolizumabe (10,3 *versus* 7,4 meses; HR 0,73;  $p = 0,002$ ). Entre os pacientes com expressão de PD-L1 superior a 10% a diferença foi de 2,8 meses (8,0 *versus* 5,2 meses; HR 0,67;  $p = 0,005$ ). Não houve diferença de sobrevida livre de progressão entre ambos os grupos. Adicionalmente, o tratamento com pembrolizumabe foi mais bem tolerado, com menor incidência de efeitos adversos de qualquer graduação (60,9% *versus* 90,2%). Quando analisamos a incidência de eventos adversos significativos, de graus 3, 4 e 5, essa taxa também foi menor (15,0% *versus* 49,4%). Os dados desse estudo levaram à aprovação do pembrolizumabe como opção de tratamento de segunda linha para o câncer urotelial metastático nos Estados Unidos.<sup>26</sup>

Outros agentes foram avaliados no tratamento do câncer de bexiga. O nivolumabe foi estudado em protocolo de fase II, o estudo CheckMate 275, como terapia de segunda linha em pacientes que haviam sido tratados previamente com quimioterapia à base de platina. Entre março e outubro de 2015, um total de 270 pacientes de 63 centros em 11 países se submeteram ao tratamento com nivolumabe em regime habitual de 3 mg/kg a cada duas semanas. A taxa de resposta objetiva pelos critérios de RECIST v1.1 foi de 19,6% [intervalo de confiança (IC) 95%: 15,0%-24,9%], incluindo 28,4%, 23,8% e 16,1% para aqueles com expressão de PD-L1  $\geq 5\%$ ,  $\geq 1\%$  e  $< 1\%$ , respectivamente. Após um *follow-up* de sete meses, a sobrevida global mediana foi de 8,7 meses (IC 95% = 6,1 meses a não alcançado) entre todos os pacientes, 11,3 meses (IC 95% = 8,7 meses a não alcançado) em pacientes com expressão de PD-L1  $\geq 1\%$  e 5,9 meses (IC 95% = 4,30-8,08 meses) naqueles com expressão de PD-L1  $< 1\%$ . O perfil e a incidência de efeitos colaterais foram diferentes do observado em outros estudos. Os autores concluíram que “a monoterapia com nivolumabe proporcionou um benefício clínico significativo, independentemente da expressão de PD-L1, e foi associada a um perfil de segurança aceitável em pacientes com carcinoma urotelial metastático ou não ressecável previamente tratados”.<sup>27</sup>

O papel de atezolizumabe no tratamento do câncer urotelial foi avaliado pelo estudo IMvigor210, cujos dados foram apresentados no Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2016. O trabalho avaliou a taxa de resposta de 119 pacientes portadores de carcinoma urotelial metastático, ineligíveis ao tratamento de primeira linha com quimioterapia baseada em platina, ao agente anti-PD-L1 atezolizumabe no esquema 1.200 mg intravenoso (IV) a cada três semanas. A taxa de resposta global reportada foi de 19% (resposta completa de 5%), com atividade observada em todos os subgrupos estratificados de acordo com a imunorreatividade para PD-L1 na imunohistoquímica. O tratamento no geral foi bem tolerado, e efeitos colaterais com incidência acima de 10% foram: fadiga, prurido e diarreia. Toxicidade graus 3 e 4 foi relatada em 12% dos pacientes. Até a data da análise interina, 22 dos 23 pacientes que responderam pelos critérios do RECIST v1.1 mantinham eficácia ao tratamento. O atezolizumabe foi recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento do câncer urotelial, após falha com esquemas baseados em platina.<sup>28</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quimioterapia baseada em cisplatina é o tratamento-padrão de primeira linha para os pacientes portadores de carcinoma urotelial avançado. Porém, essa é uma droga com potencial de toxicidade muito desfavorável ao perfil desses pacientes, geralmente idosos com função renal comprometida. Opções de tratamento disponíveis como gencitabina, taxanos e vinflunina apresentam resultados bastante modestos.

De maneira geral, pode-se afirmar que os resultados dos estudos com imunoterapia apontam superioridade em termos de resposta, duração de resposta e sobrevida em relação ao tratamento com quimioterapia. Mas é preciso que se avalie a magnitude desse benefício em contraposição ao custo relevante desses medicamentos. Desconhecemos, até o momento, qualquer estudo de custo-efetividade aplicável a essa estratégia de tratamento para a realidade brasileira. Aguardamos com ansiedade os dados que definirão o seu papel, assim como o posicionamento dos órgãos reguladores em relação a essas importantes inovações.

## PROTOSCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

- ▶ M-VAC: metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> nos D1-D15-D22, vimblastina 3 mg/m<sup>2</sup> nos D1-D15-D22, doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> no D2, cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D2
- ▶ M-VAC dose densa: metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> no D1, vimblastina 3 mg/m<sup>2</sup> no D2, doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> no D2, cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D2, com suporte de G-CSF
- ▶ PCG: paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> nos D1 e D8, gencitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> nos D1 e D8, cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D1
- ▶ CG: cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D1, gencitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> nos D1 e D8
- ▶ Vinflunina: 320 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, e dose de 280 mg/m<sup>2</sup> para pacientes com radioterapia prévia ou PS > ou = 1
- ▶ Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 ou 4 semanas, 80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente
- ▶ Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2016: Incidência de Câncer no Brasil. 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>>. Acesso em 25 set 2017.
3. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2796-810.
4. Kiemenev LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. *Br J Urol*. 1994;73(2):164-71.



5. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):433-7.
6. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol*. 1992;147(4):1020-3.
7. 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;93(4):485-90.
8. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003;169(1):90-5.
9. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*. 2001;166(4):1296-9.
10. 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.
11. 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;30(10):1107-13.
12. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3173-81.
13. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76-86.
14. Pal S, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol*. 2010;4086-93.
15. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res*. 2011;31(3):985-90.
16. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*. 1989;64(12):2448-58.
17. 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;18(17):3068-77.
18. 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;23(21):4602-8.

19. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506-13.
20. 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;30(2):191-9.
21. 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;27(27):4454-61.
22. Albers P, Siener R, Härtle M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FG, et al.; German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie*. 2002;25(1):47-52.
23. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):937-40.
24. Li Q, Li JZ, Xu WH, Gao L. Pemetrexed in treating patients with metastatic bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3839-41.
25. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell P, Castellano D, Grivas P, Vuky J, et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 6):vi552-87.
26. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn D, Fradet Y, Lee J, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-26.
27. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-322.
28. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al.; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.