

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento sistémico do cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático

Raquel Aboim de Amicis Rebelo

M

2021



Tratamento sistémico do cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Raquel Aboim de Amicis Rebelo¹

Orientador: Prof. Doutor Avelino Fraga²

Coorientador: Dr. Manuel Castanheira de Oliveira³

¹Estudante do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Endereço de correio eletrónico: raquel.amicis@hotmail.com

²Assistente Graduado Sénior – Centro Hospitalar Universitário do Porto
Diretor do Serviço de Urologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto
Professor Catedrático Convidado de Urologia – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Endereço de correio eletrónico: avfraga@gmail.com

³Assistente Hospitalar Graduado de Urologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto
Coordenador da Unidade de Patologia Urotelial – Centro Hospitalar Universitário do Porto
Aluno de doutoramento do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Endereço de correio eletrónico: manuelantonio@gmail.com

Junho de 2021

Raquel Amicis Rebelo

Assinatura da Estudante

C/Map

Assinatura do Orientador

M Oliveira

Assinatura do Coorientador

Junho de 2021

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Avelino Fraga e ao Dr. Manuel Castanheira de Oliveira pela disponibilidade, esclarecimentos e orientação ao longo da realização deste trabalho.

À minha família pelo apoio durante a concretização deste sonho e que foi o meu porto de abrigo em momentos de crise.

Aos meus amigos, os de sempre e os que tive a sorte de conhecer pelo caminho: partilhar esta jornada convosco foi um privilégio. Finalmente um obrigada especial à Rita, que esteve lá desde o início e que tornou tudo melhor.

Resumo

Introdução: O cancro da bexiga é a décima primeira neoplasia mais prevalente a nível mundial. Afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino com idade avançada. O carcinoma urotelial é o subtipo histológico mais frequente. O tabagismo permanece o fator de risco melhor estabelecido, com a duração superior da dependência e o maior número de cigarros diários a relacionarem-se com doença mais grave. Cerca de 70% dos doentes apresenta doença não-músculo-invasiva no momento do diagnóstico, associando-se a um melhor prognóstico, com sobrevida aos 5 anos de aproximadamente 90%. Os restantes 30% evidenciam doença músculo-invasiva ou metastática e, nestes cenários, a sobrevida aos 5 anos fica-se, respetivamente, pelos 60% a 70% e 5% a 30%. A abordagem da doença avançada limitava-se ao tratamento cirúrgico, no entanto em 50% dos casos havia progressão da doença à distância após a intervenção, o que motivou o desenvolvimento de terapêuticas sistémicas que melhorassem o prognóstico destes doentes.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica das principais opções de tratamento sistémico do cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático: quimioterapia e imunoterapia.

Desenvolvimento: A quimioterapia foi a primeira terapêutica a ser estudada, pelo que se encontra melhor estabelecida. Os esquemas com cisplatina revelaram-se superiores e utilizam-se sobretudo em contextos neoadjuvante e metastático. No entanto, a quimioterapia apresenta as suas limitações: apenas cerca de 50% dos doentes apresenta critérios de elegibilidade para tratamento com cisplatina e, ao longo dos anos, a sua eficácia permaneceu moderada. Assim, mais recentemente, e após se ter destacado na doença não-músculo-invasiva, a utilização de imunoterapia na doença músculo-invasiva e metastática começou a ser investigada.

Conclusão: Em doentes com critérios de elegibilidade para cisplatina, a quimioterapia permanece a primeira linha de tratamento recomendada. O facto de alguns doentes, mesmo tolerando a quimioterapia com cisplatina, não responderem ao tratamento, traduz a necessidade de estabelecer biomarcadores que predigam quais doentes vão ou não beneficiar desta terapêutica; todavia, ainda nenhum biomarcador se encontra estabelecido. A imunoterapia tem-se revelado uma estratégia válida sobretudo em indivíduos com doença metastática e não elegíveis para cisplatina ou com progressão da doença após tratamento com quimioterapia. Apesar da pesquisa de biomarcadores de resposta à imunoterapia ainda não ser recomendada por rotina, a avaliação da expressão tumoral de PD-L1 tem vindo a difundir-se na prática clínica.

Palavras-chave: cancro da bexiga músculo-invasivo, carcinoma urotelial, metastático, quimioterapia, imunoterapia, neoadjuvante.

Abstract

Introduction: Bladder cancer is the eleventh most prevalent neoplasm worldwide. It mainly affects elderly men. Urothelial carcinoma is the most frequent histological subtype. Smoking remains the best established risk factor, with longer duration of dependence and greater number of daily cigarettes related to more severe disease. About 70% of patients have non-muscle-invasive disease at the time of diagnosis, which is associated with a better prognosis, with a 5-year survival of approximately 90%. The remaining 30% show muscle-invasive or metastatic disease and, in these scenarios, the 5-year survival stands at 60% to 70% and 5% to 30%, respectively. The approach to advanced disease used to be made exclusively through surgical treatment, however in 50% of the cases there was progression of the disease at a distance after the intervention, which motivated the development of systemic therapies that improved the prognosis of these patients.

Objectives: Accomplish a bibliographic review of the main systemic treatment options for muscle-invasive and metastatic bladder cancer: chemotherapy and immunotherapy.

Development: Chemotherapy was the first therapy to be studied and therefore is better established. The cisplatin regimens were superior and are mainly used in neoadjuvant and metastatic contexts. However, chemotherapy has its limitations: only about 50% of patients have eligibility criteria for treatment with cisplatin and over the years its efficacy has remained moderate. Thus, more recently and after having excelled in non-muscle-invasive disease, immunotherapy began to be applied in muscle-invasive and metastatic disease.

Conclusion: In patients eligible for cisplatin treatment, chemotherapy remains the first line of treatment. The fact that some patients that tolerate chemotherapy with cisplatin do not respond to the treatment emphasizes the need to establish biomarkers that predict which patients will or will not benefit from this therapy; however, no biomarker is established yet. Immunotherapy has proved to be a valid strategy especially in patients with metastatic disease who are not eligible for cisplatin or with disease progression after chemotherapy. Although the research of biomarkers before immunotherapy is not yet routinely recommended, the assessment of PD-L1 expression has been spreading in clinical practice.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, urothelial carcinoma, metastatic, chemotherapy, immunotherapy, neoadjuvant.

Lista de abreviaturas

APC – *antigen-presenting cell*

CISCA – cisplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina (nome comercial adriamicina)

CMV – cisplatina, metotrexato e vimblastina

CTLA-4 – *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*

ddGC – *dose-dense* gencitabina e cisplatina

ddMVAC – *dose-dense* metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina

EAU - *European Association of Urology*

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA – *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

FGFR – *fibroblast growth factor receptor*

G-CSF – *granulocyte colony-stimulating factor*

GC – gencitabina e cisplatina

GCa – gencitabina e carboplatina

HER2 – *human epidermal growth receptor 2*

ICI – inibidor de *checkpoint* imune

MCaV – metotrexato, carboplatina e vimblastina

MHC – *major histocompatibility complex*

MVAC – metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina

nabPCaG – *nanoparticle albumin-bound* paclitaxel, carboplatina e gencitabina

PCG – paclitaxel, cisplatina e gencitabina

PCaG – paclitaxel, carboplatina e gencitabina

PD-1 – *programmed cell death protein 1*

PD-L1 – *programmed death-ligand 1*

TCGA – *The Cancer Genome Atlas*

TCR – *T cell receptor*

VEGF – *vascular endothelial growth factor*

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
<i>Abstract</i>	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de tabelas	vi
Introdução	1
Metodologia	2
Quimioterapia	3
1. Quimioterapia em cancro da bexiga músculo-invasivo	3
1.1. Neoadjuvante	3
1.1.1. Estabelecimento do melhor esquema de quimioterapia neoadjuvante	5
1.1.2. Inelegibilidade para cisplatina	7
1.1.3. Quimioterapia neoadjuvante em doentes não elegíveis para cisplatina	7
1.2. Adjuvante	8
2. Quimioterapia em cancro da bexiga localmente avançado ou metastático	9
2.1. Primeira linha em doentes elegíveis para cisplatina	9
2.2. Primeira linha em doentes não elegíveis para cisplatina	11
2.3. Segunda linha	11
3. Biomarcadores preditores de resposta à quimioterapia	12
Imunoterapia	13
1. Aprovação de inibidores de <i>checkpoints</i> imunes pela <i>Food and Drug Administration</i>	14
2. Imunoterapia em cancro da bexiga músculo-invasivo	16
2.1. Neoadjuvante	17
2.1.1. Monoterapia	17
2.1.2. Combinação de ICIs	18
2.1.3. Associação de imunoterapia com quimioterapia	18
2.2. Adjuvante	20
3. Imunoterapia em cancro da bexiga metastático	20
3.1. Primeira linha	20
3.2. Segunda linha	22
3.3. Manutenção	23
4. Biomarcadores preditores de resposta à imunoterapia	23
Conclusão	26
Apêndice	27
Bibliografia	40

Lista de tabelas

Tabela I – Ensaios clínicos de fase III de quimioterapia neoadjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

Tabela II – Ensaios clínicos de fase II de quimioterapia neoadjuvante com esquemas de dose elevada em cancro da bexiga músculo-invasivo.

Tabela III – Ensaios clínicos de quimioterapia adjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

Tabela IV – Ensaios clínicos de quimioterapia em cancro da bexiga localmente avançado ou metastático.

Tabela V – Ensaios clínicos que levaram à aprovação de ICIs pela FDA.

Tabela VI – Ensaios clínicos de imunoterapia neoadjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

Tabela VII – Ensaios clínicos de imunoterapia adjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

Tabela VIII – Ensaios clínicos de imunoterapia em cancro da bexiga metastático.

Introdução

O cancro da bexiga é a décima primeira neoplasia mais prevalente a nível mundial.¹ Afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino, com idade média de diagnóstico de 69 anos no homem e 71 anos na mulher.² O carcinoma urotelial, antigamente designado carcinoma de células de transição, constitui o subtipo histológico mais prevalente na Europa e nos Estados Unidos da América, contribuindo para 90% dos casos.³ Vários fatores de risco foram identificados, no entanto o tabagismo permanece o melhor estabelecido, com a duração da dependência e com o número de cigarros diários a relacionarem-se com doença mais grave.⁴ A exposição ocupacional a químicos também parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento da neoplasia. Apesar disso, nalguns doentes não se identificam quaisquer agentes etiológicos.⁵

Cerca de 70% dos doentes apresenta doença não-músculo-invasiva no momento do diagnóstico, associando-se a um melhor prognóstico, com uma sobrevida aos 5 anos de aproximadamente 90%.⁶ Os restantes 30% evidenciam doença músculo-invasiva (que ultrapassa a mucosa/submucosa e alcança o músculo detrusor) ou metastática, logo à apresentação ou após progressão da doença não músculo-invasiva: nestes cenários a sobrevida aos 5 anos fica-se, respetivamente, pelos 60 a 70% e 5 a 30%.²

A abordagem da doença avançada cingia-se ao tratamento cirúrgico, com cistectomia radical e linfadenectomia pélvica, no entanto em 50% dos casos havia progressão da doença à distância devido à disseminação de micrometástases.⁶ Assim, surgiu a necessidade de desenvolver estratégias adicionais que melhorassem o prognóstico destes doentes: a quimioterapia foi a primeira terapêutica sistémica a ser investigada, pelo que se encontra melhor estabelecida. Os esquemas com cisplatina revelaram-se superiores e destacaram-se sobretudo nos contextos neoadjuvante e metastático. No entanto, nas últimas décadas a sua eficácia manteve-se estagnada.⁵ Além disso, uma percentagem considerável dos doentes não apresenta critérios de elegibilidade para cisplatina dado não tolerarem a sua toxicidade.⁷

Nos últimos anos estudaram-se alternativas à quimioterapia: a imunoterapia, que já havia conquistado um papel de relevo no tratamento do cancro da bexiga não-músculo-invasivo com administração intravesical do *bacillus Calmette-Guérin*, começou a destacar-se em cenário metastático, mas com ensaios clínicos a decorrer também em condições neoadjuvante e adjuvante.⁶

Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, entre 1 de Outubro de 2020 e 31 de Janeiro de 2021, utilizando as seguintes palavras-chave: “*muscle-invasive bladder cancer*”, “*urothelial carcinoma*”, “*metastatic*”, “*chemotherapy*”, “*immunotherapy*” e “*neoadjuvant*”. Foram incluídos artigos de investigação dos últimos 20 anos e cujo idioma era o inglês. Excluíram-se aqueles em que o título e/ou *abstract* não se enquadravam com os objetivos da presente revisão. Quando se considerou relevante, foram ainda referenciados artigos de revisão, *guidelines* e artigos referenciados pelos artigos selecionados.

Quimioterapia

1. Quimioterapia em cancro da bexiga músculo-invasivo

1.1. Neoadjuvante

Segundo as *guidelines* da *European Association of Urology* (EAU), a quimioterapia neoadjuvante com esquemas combinados de cisplatina, seguida de cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral, constitui o tratamento de primeira linha para todos os doentes elegíveis com cancro da bexiga cT2-T4aN0M0.⁸ A sua utilização previamente ao tratamento cirúrgico tem como vantagens a erradicação de micrometástases que existam no momento do diagnóstico e a diminuição do tumor, possibilitando, por exemplo, a ressecção de um tumor inicialmente classificado como irresssecável. Os primeiros ensaios clínicos de fase III foram essenciais para estabelecer a eficácia e a tolerabilidade da quimioterapia neoadjuvante (Tabela I).⁹

O primeiro ensaio clínico, publicado em 1996, foi levado a cabo pelo *Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group*. Dos 311 participantes com cancro da bexiga cT1G3NxM0 ou cT2-4aNxM0 considerados elegíveis para integrar o estudo, 151 foram aleatoriamente selecionados para receber quimioterapia com cisplatina e doxorrubicina previamente à radioterapia e cistectomia radical, enquanto os restantes 160 foram apenas submetidos a radioterapia e cirurgia. As diferenças na sobrevida global aos 5 anos não foram significativas, tendo-se objetivado 59% no grupo experimental e 51% no grupo de controlo ($p=0.1$).^{10, 11}

Noutro estudo realizado pelo mesmo grupo, comparou-se a utilização de quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e metotrexato seguida de cistectomia radical *versus* realização de somente tratamento cirúrgico em doentes com cancro da bexiga cT2-4aNxM0. Foram selecionados 309 doentes, dos quais 155 constituíram o grupo experimental e 154 o grupo de controlo. Mais uma vez, não se conseguiu provar uma melhoria significativa na sobrevida global aos 5 anos associada à utilização de quimioterapia neoadjuvante ($p=0.24$). As diferenças na regressão tumoral para pT0N0 (regressão patológica completa) entre o grupo experimental e o grupo de controlo mostraram-se significativas (26.4% e 11.5% respetivamente, $p=0.001$).^{10, 12}

Ambos os estudos foram importantes para estabelecer a viabilidade da quimioterapia neoadjuvante, que não demonstrou repercussões negativas ao nível da mortalidade e morbilidade pós-operatórias, tendo sido bem tolerada pelos doentes.^{11, 12} Apesar de individualmente nenhum dos estudos ter conseguido comprovar vantagens na utilização de quimioterapia, após uma análise combinada de ambos foi possível alcançar melhorias significativas na sobrevida global aos 5 anos com a administração de quimioterapia neoadjuvante (56%), já que o tratamento locorregional

(cirurgia e/ou radioterapia) isolado se ficou pelos 48% ($p=0.045$). Isto traduziu-se numa redução do risco de morte em 8%.¹³

Um ensaio clínico randomizado de 2003, conduzido pelo *Southwest Oncology Group* (SWOG), *Eastern Cooperative Oncology Group* e *Cancer and Leukemia Group B*, avaliou a eficácia do esquema de quimioterapia metotrexato, vimblastina, doxorrubicina – nome comercial adriamicina - e cisplatina (MVAC). Dos 307 participantes cT2–4aN0M0, a 153 administrou-se o esquema proposto previamente à cistectomia, enquanto aos restantes apenas se ofereceu tratamento cirúrgico. A sobrevida média foi de 77 meses no grupo sujeito a quimioterapia e 46 meses no grupo de controlo ($p=0.06$). A sobrevida global aos 5 anos foi de 57% no grupo experimental e 43% no grupo de controlo ($p=0.06$), sendo o risco de morte 33% superior neste último. A regressão patológica completa nos dois grupos foi de 38% e 15%, com benefício para o tratamento combinado ($p<0.001$). Apesar de não se terem alcançado diferenças significativas ao nível das sobrevidas global e média, considerou-se que o estudo estabeleceu a eficácia da quimioterapia neoadjuvante.¹⁴

A *International Collaboration of Trialists* concretizou o maior estudo para avaliar a eficácia da quimioterapia neoadjuvante. Contou com 976 doentes, com estadios cT2–4aN0/xM0, e avaliou a eficácia do esquema com cisplatina, metotrexato e vimblastina (CMV), seguido de cistectomia radical e/ou radioterapia. Assim, o grupo experimental era constituído por 491 doentes e o grupo de controlo por 485 doentes. A regressão patológica para pT0N0 foi 32.5% (com a utilização de quimioterapia) *versus* 12.3% (se apenas tratamento locorregional). A sobrevida média no grupo experimental foi superior ao grupo de controlo (44 meses vs. 37.5 meses). A sobrevida global aos 3 anos, 5 anos e estimativa aos 10 anos no grupo experimental foi de 56%, 49% e 36%, pela mesma ordem; já no grupo de controlo foi de 50%, 43% e 30%, respetivamente. Deste modo, provou-se o benefício na sobrevida aos 10 anos associado à quimioterapia neoadjuvante (36% vs. 30%, $p=0.037$), que se traduziu numa redução de 16% no risco de morte.¹⁵

Em 2003, surgiu a primeira metanálise que reuniu dez ensaios clínicos randomizados e concluiu que o recurso à quimioterapia (com esquemas combinados ou em monoterapia) não demonstrou diferenças consideráveis face aos doentes submetidos somente a intervenções locorregionais ($p=0.084$). Todavia, tendo por base apenas os ensaios clínicos que utilizaram esquemas combinados, então o tratamento com quimioterapia associou-se a uma diminuição no risco de morte de 13%, traduzindo-se numa melhoria absoluta de 5% na sobrevida aos 5 anos (de 45% para 50%, $p=0.016$).¹⁶

Winqvist *et al.*, que realizou uma metanálise que incluiu informação de onze estudos, constatou uma melhoria na sobrevida global de 6.5% com o tratamento com cisplatina face à cirurgia e/ou radioterapia isoladas, de 50% para 56.5% ($p=0.006$), quando analisados apenas os estudos que utilizaram esquemas combinados.¹⁷

Por último, uma metanálise de 2016, que englobou quinze estudos, reiterou a vantagem da utilização de quimioterapia neoadjuvante com esquemas combinados de cisplatina na sobrevida global ($p=0.004$). Mais uma vez, pareceu não haver benefício no uso de cisplatina isolada ($p = 0.48$). Ainda se confrontou a utilização dos esquemas MVAC e gencitabina com cisplatina (GC): não houve diferenças ao nível da regressão patológica – quer completa, quer parcial – entre os dois ($p=0.37$ e $p=0.19$, respetivamente).¹⁸

Apesar da evidência estabelecida pelos ensaios clínicos e metanálises descritos, a quimioterapia neoadjuvante manteve-se pouco utilizada na prática clínica. Preocupações com a toxicidade dos agentes quimioterápicos ou atraso no tempo de cirurgia fizeram com que a comunidade médica permanecesse reticente quanto à sua utilização. Assim, o passo seguinte passou pelo desenvolvimento de esquemas que apresentassem eficácia semelhante, mas menor incidência de efeitos adversos.⁶

1.1.1. Estabelecimento do melhor esquema de quimioterapia neoadjuvante

O esquema MVAC, com eficácia comprovada anteriormente, juntamente com o GC, extrapolado do cenário metastático e que revelou eficácia sobreponível, mas com menor toxicidade associada, tornaram-se dos esquemas mais adotados.^{5, 19}

Apesar destes regimes nunca terem sido comparados diretamente em estudos prospetivos e em condição neoadjuvante, alguns ensaios retrospectivos comprovaram taxas de regressão patológica completa idênticas entre os grupos tratados com GC e os grupos tratados com MVAC (24-26% e 25-28%, respetivamente).^{20, 21}

Na tentativa de contornar a toxicidade associada ao regime MVAC foram criadas alternativas de dose elevada, *dose-dense* MVAC (ddMVAC), administradas juntamente com fator estimulante de colónias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor*: G-CSF). Esta hipótese foi estudada em cenário metastático, comparando-se a aplicação de ddMVAC, em ciclos de duas semanas, com a administração de MVAC em dose regular, em ciclos de quatro semanas. Os resultados favoreceram o regime ddMVAC, já que num menor período de tempo, a dose administrada foi superior, com benefício em termos de resposta ao tratamento, sobrevida e tolerabilidade.²² Assim, também se teorizou sobre a utilização deste esquema em contexto

neoadjuvante: dois ensaios clínicos fase II aplicaram ddMVAC a doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo previamente à cirurgia (Tabela II).^{23, 24} Um dos estudos contou com a participação de 39 indivíduos cT2-4aN0-1M0, os quais receberam ddMVAC neoadjuvante: verificou-se que 49% dos doentes atingiram estadios correspondentes a cancro da bexiga não-músculo-invasivo (<pT2N0) e 26% apresentaram resposta patológica completa; a sobrevida global aos 2 anos foi de 79% e a incidência de efeitos adversos grau ≥ 3 foi de 10%.²³ No outro estudo, aplicou-se ddMVAC a 40 doentes cT2-4aN0-1M0: 53% dos doentes demonstraram resposta patológica <pT2N0 e 38% alcançaram pT0N0; a sobrevida global aos 1.8 anos foi de 83% e a incidência de efeitos adversos graus 3-4 foi de 12%.²⁴ Este último estudo ainda estabeleceu o encurtamento do período entre o início da quimioterapia e a realização da cistectomia com o esquema de dose elevada, por comparação ao que se verificou no SWOG-8710 com a utilização de MVAC em dose regular (9.7 semanas vs. 16.4 semanas).^{14, 24}

Para comparar os esquemas GC e ddMVAC, em 2018 um estudo retrospectivo analisou 319 indivíduos com cancro da bexiga músculo-invasivo cT3-4aN0M0 que tinham sido submetidos a quimioterapia neoadjuvante seguida de cistectomia radical. Os esquemas de quimioterapia GC e ddMVAC foram confrontados: este último demonstrou uma maior regressão patológica completa (28% vs. 14.6%, $p=0.005$) e maior sobrevida global (7.0 anos vs. 4.2 anos, $p=0.001$), assegurando deste modo a eficácia do esquema em dose elevada.²⁵ Outra análise retrospectiva do mesmo ano, que começou por analisar 1113 doentes com cancro da bexiga que já tinham sido submetidos a cirurgia, apurou que daqueles que tinham doença músculo-invasiva ($n=824$), 332 receberam quimioterapia neoadjuvante. Destes, houve diferenças relativamente à taxa de regressão patológica completa, atendendo aos esquemas de quimioterapia utilizados: 41.3% no caso de ddMVAC, 24.5% no caso de GC e 9.4% se gencitabina com carbopletina (GCa), confirmando mais uma vez a superioridade do esquema ddMVAC.²⁶ Atualmente, dois ensaios clínicos randomizados estão a comparar a utilização de GC com ddMVAC.^{27, 28} No SWOG-1314, 167 doentes com cancro da bexiga estadios cT2-4aN0M0 foram aleatoriamente selecionados para receber GC ($n=82$) ou ddMVAC ($n=85$). Os resultados preliminares deste ensaio revelaram que com GC obtiveram-se taxas de regressão patológica completa (pT0N0) de 35% e resposta patológica para <pT2N0 de 50%; com ddMVAC a taxa de regressão patológica completa foi de 32% e taxa de resposta patológica para <pT2N0 foi de 55%.²⁷ No VESPER selecionaram-se indivíduos com cancro da bexiga cT2-4aN0M0 que seguidamente foram randomizados para receber ddMVAC ($n=218$) ou GC ($n=219$). Os resultados preliminares demonstraram que o esquema ddMVAC se mostrou mais eficaz no que toca à taxa de regressão patológica completa pT0N0 (42% vs. 36%, $p=0.02$), bem como ao nível da resposta patológica para doença confinada à bexiga (<pT3N0): 77% vs. 63%, $p=0.002$; no entanto

associou-se a toxicidade superior.²⁸ Os resultados finais de ambos os estudos, assim que disponíveis, vão ser essenciais para estabelecer com maior segurança a superioridade de algum dos esquemas, o que pode vir a definir um novo paradigma na escolha do esquema de quimioterapia neoadjuvante em doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo.⁶

Também o esquema de GC em dose elevada – *dose-dense* GC (ddGC) – foi testado em contexto neoadjuvante após ter sido utilizado em cenário metastático e, apesar de não se ter revelado superior ao ddMVAC, apresentou melhor tolerabilidade.²⁹ Dois estudos prospetivos de fase II investigaram a administração de ddGC previamente à cistectomia radical, em doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo (Tabela II).^{30, 31} Num dos estudos, foram considerados 31 participantes com cT2-T4aN0-1M0, que receberam o esquema proposto; a taxa de regressão patológica completa foi de 32% e taxa de regressão patológica para doença não músculo-invasiva (<pT2N0) foi de 45%. A maioria dos doentes manifestou apenas efeitos adversos de graus 1-2 (54.8%) e 35% apresentaram efeitos adversos de graus 3-4.³⁰ O segundo estudo contou com a participação de 49 doentes cT2-4aN0M0. Da totalidade da amostra, 57% e 15% apresentaram regressão para <pT2N0 e resposta patológica completa (pT0N0), respetivamente. A incidência de efeitos adversos graus 3-4 foi de 37%.³¹ Assim, concluiu-se que a eficácia demonstrada pelo esquema ddGC foi sobreponível à do ddMVAC, no entanto, e ao contrário daquilo que demonstrou em contexto metastático, apresentou tolerabilidade inferior, pelo que os esquemas mais utilizados atualmente na prática clínica são ddMVAC e GC.^{5, 31}

1.1.2. Inelegibilidade para cisplatina

Galsky *et al.* estabeleceu critérios de inelegibilidade para o tratamento com cisplatina em doentes com cancro da bexiga, sendo que o seu uso não é recomendado se o doente apresentar pelo menos um dos seguintes critérios: performance status do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ; clearance da creatinina $<60\text{mL/min}$; perda audiométrica $\geq$ grau 2; neuropatia periférica $\geq$ grau 2; classificação NYHA para insuficiência cardíaca $\geq$ III.³²

1.1.3. Quimioterapia neoadjuvante em doentes não elegíveis para cisplatina

Num estudo que reuniu 768 indivíduos que tinham sido submetidos a cistectomia radical após o diagnóstico de carcinoma urotelial, e que não tinham realizado quimioterapia neoadjuvante, concluiu-se que cerca de 50% dos doentes não eram elegíveis para quimioterapia com cisplatina, o que traduziu a necessidade do desenvolvimento de alternativas terapêuticas à cisplatina.⁷ Em contexto metastático foram comparados esquemas de carboplatina com esquemas de cisplatina: os primeiros revelaram menor eficácia, pelo que o seu uso em cenário neoadjuvante se tornou questionável.^{5, 33, 34} Também foram estudadas hipóteses com paclitaxel, carboplatina e gencitabina

(PCaG) ou com nab-paclitaxel, carboplatina e gencitabina (nabPCaG): ambos falharam a demonstrar taxas de eficácia superiores às descritas com cisplatina.^{35, 36} Num subgrupo específico de doentes não elegíveis, com taxa de filtração glomerular superior a 40mL/min, testou-se a utilização de GC neoadjuvante com dose reduzida (*split-dose*) de cisplatina. Apesar do tratamento ter sido bem tolerado e da eficácia clínica ter sido comprovada, a amostra reduzida (n=23) faz com que mais estudos sejam necessários para validar este esquema.³⁷ Deste modo, as diretrizes da EAU indicam que não deve ser oferecida quimioterapia neoadjuvante a doentes não elegíveis para tratamento com cisplatina.⁸

1.2. Adjuvante

Em teoria, a quimioterapia adjuvante poderá ser vantajosa na medida em que não atrasa a realização da cistectomia radical, prevenindo o desenvolvimento de micrometástases desde o diagnóstico até ao momento da cirurgia, e disponibiliza regimes de quimioterapia tendo por base o estadiamento patológico da neoplasia do doente. Na prática, a sua utilização não é tão simples, visto que após uma cirurgia *major* como é o caso da cistectomia radical, poucos são os doentes que toleram a administração dos agentes citotóxicos implicados.⁹

Desde 1988, diversos ensaios clínicos investigaram a utilização de quimioterapia adjuvante. No entanto, pelo reduzido tamanho das amostras, o benefício da utilização da quimioterapia adjuvante ao nível das sobrevidas global ou livre de progressão da doença nunca ficou estabelecido.^{38, 39–42} Com efeito, os estudos prospetivos mais recentes terminaram precocemente devido à dificuldade em recrutar uma amostra significativa, constatando que apenas uma minoria dos doentes apresenta critérios de elegibilidade para receber tratamento no pós-operatório (Tabela III).^{43–45}

Em 2010, foram publicados os resultados de um estudo que randomizou 142 doentes pT3-4N0M0 ou *pqualquer*TN+M0, sendo que 68 receberam um esquema adjuvante de quimioterapia com paclitaxel, cisplatina e gencitabina (PCG) e os restantes constituíram o grupo de controlo (apenas observação). A sobrevida global aos 5 anos foi significativamente superior no grupo experimental (60% vs. 31%, $p<0.0009$), bem como as sobrevidas livre e específica de doença ($p<0.0001$ e $p<0.0002$, respetivamente).⁴³ Seguidamente, noutro ensaio publicado em 2011, 114 indivíduos com doença pT1-2N0M0 integraram a investigação, comparando-se a aplicação de MVAC adjuvante com observação, após cistectomia: não se conseguiram provar diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à sobrevida global ($p=0.89$).⁴⁴ Finalmente, Cignetti *et al.* estudou a eficácia do regime GC: randomizou 194 indivíduos pT2-4N0-2M0 ou *pqualquer*TN1-2M0. Com 102 doentes a integrar o grupo experimental e 92 no grupo de controlo,

mais uma vez não se verificou benefício na sobrevida associado à aplicação de quimioterapia adjuvante ($p=0.24$).⁴⁵

Na tentativa de contornar as conclusões insuficientes descritas pelos estudos anteriores, um estudo retrospectivo de 2010 reuniu informação de 3947 doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo que tinham sido submetidos a cistectomia radical sem tratamento quimioterápico prévio. Destes, 932 (23.6%) receberam quimioterapia adjuvante, que se associou a benefício na sobrevida ($p=0.017$), sobretudo no quintil de doentes com maior risco de progressão da doença ($p=0.002$). Assim, concluiu-se que a utilização de quimioterapia adjuvante seria mais vantajosa nos doentes com estadiamento patológico avançado e envolvimento ganglionar.⁴⁶ Outro estudo retrospectivo comparou o tratamento com cistectomia seguida de quimioterapia adjuvante *versus* realização de apenas cistectomia. Dos 5653 participantes, 23% receberam quimioterapia adjuvante. Verificou-se uma melhoria na sobrevida aos 5 anos de 29.1%, no grupo apenas submetido a cistectomia, para 37%, com quimioterapia adjuvante ($p<0.001$).⁴⁷

Uma metanálise publicada em 2005, recolheu os dados de seis ensaios clínicos randomizados e constatou uma sobrevida superior com a utilização de quimioterapia adjuvante ($p=0.019$), que se traduziu numa redução no risco relativo de morte em 25%, comparativamente aos doentes que somente foram alvo de cirurgia.⁴⁸ Outra metanálise, de Leow *et al.*, que teve por base nove ensaios clínicos randomizados, confrontou a informação de 945 doentes e concluiu que havia vantagens na sobrevida global ($p=0.049$) e na sobrevida livre de doença ($p=0.014$) associadas à quimioterapia adjuvante com esquemas de cisplatina comparativamente a cistectomia isolada, especialmente se houvesse atingimento ganglionar ($p=0.010$).⁴⁹

Assim, apesar da eficácia da quimioterapia adjuvante não estar totalmente estabelecida, segundo as *guidelines* da EAU, podem ser oferecidos esquemas com cisplatina em contexto adjuvante a doentes que não tenham recebido quimioterapia neoadjuvante e que apresentem doença pT3-4 e/ou pN+.⁸

2. Quimioterapia em cancro da bexiga localmente avançado ou metastático

O cancro da bexiga localmente avançado (T4b ou N2-3) ou metastático (M1) associa-se a pior prognóstico, com sobrevida média de poucos meses se não tratado.⁵⁰ Apesar disso, vários estudos verificaram que responde ao tratamento com quimioterapia, pelo que a utilização de esquemas com cisplatina é a primeira linha de recomendação em doentes elegíveis (Tabela IV).⁸

2.1. Primeira linha em doentes elegíveis para cisplatina

Um dos primeiros ensaios clínicos a estudar a utilização de quimioterapia em doença avançada confrontou a administração de MVAC com cisplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina – nome comercial adriamicina – (CISCA), em 110 indivíduos. O esquema MVAC demonstrou uma taxa de global de regressão da doença ($p<0.05$) e uma sobrevida média ($p=0.0003$) superiores, provando assim a sua eficácia em contexto metastático, apesar da maior incidência de efeitos adversos relatada.^{3, 51}

Seguidamente, comparou-se a aplicação de MVAC com o uso de cisplatina em monoterapia. Ainda que o esquema combinado tenha revelado melhores resultados relativamente à resposta global ao tratamento ($p=0.0001$) e sobrevida média ($p=0.0002$), apresentou novamente pior perfil de toxicidade.^{3, 52}

De forma a encontrar esquemas que apresentassem melhor tolerabilidade, von der Maase *et al.* comparou os esquemas MVAC e GC: 203 doentes foram randomizados para receber GC e 202 para receber MVAC; a sobrevida global aos 5 anos não revelou diferenças significativas entre os grupos (13% com GC vs. 15.3% com MVAC, $p=0.53$), a sobrevida média foi equivalente (14.0 meses se GC e 15.2 meses se MVAC, $p=0.66$), bem como a taxa de resposta global ao tratamento (49% no grupo GC face aos 46% do grupo MVAC, $p=0.51$). No entanto, o regime GC associou-se a menor toxicidade. O objetivo inicial foi assim alcançado, com o esquema de GC a demonstrar eficácia semelhante ao esquema de MVAC, mas com melhor perfil de segurança.¹⁹

Em 2006 foram publicados os resultados de um ensaio clínico randomizado de fase III, que contrapôs a utilização de ddMVAC ($n=134$) com o esquema convencional MVAC ($n=129$). A sobrevida média revelou-se semelhante entre os grupos (15.1 meses se ddMVAC e 14.9 meses se MVAC), todavia o esquema de dose elevada demonstrou-se superior no que diz respeito à regressão patológica global (72% vs. 58%, $p=0.016$) e à sobrevida global aos 5 anos (21.8% vs. 13.5%, $p=0.042$), com uma menor incidência de efeitos adversos.²²

Um estudo posterior avaliou a adição de um terceiro agente ao esquema GC, o paclitaxel. Da totalidade da amostra, 314 doentes constituíram o grupo de controlo, ao qual foi administrado CG, e 312 doentes constituíram o grupo que recebeu o tripleto: a sobrevida média foi 12.7 meses e 15.8 meses, respetivamente ($p=0.075$); a resposta global ao tratamento foi 43.6% e 55.5%, pela mesma ordem ($p=0.031$). Contudo, o regime com PCG associou-se a pior tolerabilidade.⁵³

Por último e como referido anteriormente, a comparação levada a cabo por Bamias *et al.*, entre os esquemas ddGC e ddMVAC, revelou que o primeiro não era inferior nem ao nível da resposta global (65.3% vs. 60%, $p=0.67$), nem ao nível da sobrevida média (18 meses vs. 19 meses, $p=0.98$), associando-se a uma menor incidência de efeitos adversos comparativamente ao

ddMAVC.²⁹ Apesar disso, a sua utilização não se difundiu na prática clínica, sendo que atualmente os esquemas GC, PCG, MVAC e ddMVAC são aqueles que se encontram preconizados nas diretrizes europeias como possibilidades terapêuticas válidas em doentes com doença metastática e elegíveis para tratamento com cisplatina.⁸

2.2. Primeira linha em doentes não elegíveis para cisplatina

Segundo a EAU, doentes com doença metastática e não elegíveis para cisplatina devem ser avaliados quanto à sua expressão tumoral de *programmed death-ligand 1* (PD-L1): se positiva, está recomendada a utilização de imunoterapia; se negativa, então deve ser ponderada quimioterapia com esquemas de carboplatina.⁸

Um ensaio clínico publicado em 2012 avaliou dois esquemas de quimioterapia com carboplatina: GCa *versus* metotrexato, carboplatina e vimblastina (MCAV). Para isso, reuniu 238 doentes não elegíveis para tratamento com cisplatina, que distribuiu igualmente pelos dois grupos. Os esquemas revelaram-se similares no que toca à taxa de resposta global ao tratamento (41.2% se GCa e 30.3% se MCAV, $p=0.08$) e quanto à sobrevida média (9.3 meses e 8.1 meses, respetivamente; $p=0.64$). Contudo, o tratamento com GCa demonstrou melhor perfil de segurança, com menor incidência de efeitos adversos agudos severos (9.3% vs. 21.2%), pelo que se tornou num dos esquemas mais utilizados nesse contexto.⁵⁴

2.3. Segunda linha

Somente uma pequena percentagem dos doentes submetidos ao tratamento de primeira linha em condição metastática é que alcança uma resposta sustentada no tempo: na maioria dos casos a remissão tende a ser de curta duração, pelo que a necessidade de terapêuticas de segunda linha se tornou evidente.⁵⁰

Vários agentes foram testados isoladamente em ensaios clínicos de fase II: pemetrexed⁵⁵, paclitaxel⁵⁶ ou nab-paclitaxel⁵⁷, docetaxel⁵⁸, gencitabina⁵⁹, ifosfamida⁶⁰ e oxaliplatina⁶¹. Obtiveram-se taxas de resposta global ao tratamento entre 5% e 27.7%, sobrevidas globais médias entre 5 meses e 10.8 meses e tempos médios até progressão de doença entre 1.5 meses e 6 meses.^{55–61} São necessários ensaios clínicos de fase III para comprovar a superioridade da utilização destes agentes como segunda linha da doença metastática.

A vinflunina em monoterapia foi estudada num ensaio clínico de fase III, em que foi comparada a sua administração acrescida de tratamento de suporte ($n=253$) *versus* a aplicação de somente tratamento de suporte ($n=117$). Provou-se que os doentes que receberam vinflunina apresentaram melhorias ao nível da sobrevida global ($p=0.036$) – que se traduziu numa redução no

risco de morte em 23% –, sobrevida média ajustada ($p=0.040$) e regressão patológica global ($p=0.006$).⁶² Deste modo, sua utilização foi aprovada em contexto de segunda linha no tratamento do cancro da bexiga metastático pela *European Medicines Agency* (EMA) mas não pela *Food and Drug Administration* (FDA).⁵⁰ Apesar disso, a aplicação deste agente tem vindo a diminuir, já que a imunoterapia ganhou destaque neste contexto e por isso é preconizada pela EAU como a principal estratégia terapêutica em indivíduos com doença metastática que progrediu após a primeira linha de tratamento.⁸

3. Biomarcadores preditores de resposta à quimioterapia

Nas últimas décadas, têm sido estudados biomarcadores para prever a resposta do tumor ao tratamento, de forma a prevenir a exposição a fármacos citotóxicos em doentes que não vão responder à quimioterapia.⁶

Através da sequenciação do RNA do cancro da bexiga músculo-invasivo, o *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), após analisar 129 indivíduos com cancro da bexiga músculo-invasivo, distinguiu dois subtipos moleculares principais, luminal e basal, tendo por base a identificação de marcadores já estabelecidos no cancro da mama. Seguidamente, o subtipo luminal dividiu-se em *cluster I* ou luminal propriamente dito (histologia papilar, sobre-expressão de *human epidermal growth receptor 2* – HER2 – e mutações no gene *fibroblast growth factor receptor* – FGFR – com ganho de função) e *cluster II* ou *p53-like* (expressão diminuída de biomarcadores do ciclo celular ou de proliferação celular e mutações no gene p53 com perda de função). O subtipo basal também foi dividido em *cluster III* ou basal propriamente dito (características escamosas) e *cluster IV* ou *claudin-low* (com transição epitélio-mesenquimatoso).^{63, 64} De forma geral, os tumores basais revelaram-se mais agressivos, muitas vezes com doença invasiva à apresentação, mas mais quimiossensíveis. Os tumores luminais tendem a ser diagnosticados em estadios mais precoces, todavia apresentam pior resposta ao tratamento, sobretudo no subgrupo *p53-like*.⁶⁵

Quanto a mutações em genes envolvidos na reparação do DNA, Van Allen *et al.*, após a sequenciação do exoma de uma população de 50 doentes com carcinoma urotelial músculo-invasivo que havia sido tratada com quimioterapia neoadjuvante com esquemas de cisplatina, verificou que existiam diferenças significativas entre os respondedores e os não respondedores ao tratamento relativamente a um gene: o ERCC2, com as mutações a condicionarem perda de função e consequentemente maior sensibilidade à cisplatina ($p<0.001$).⁶⁶ Por sua vez, Plimack *et al.* constatou que mutações em pelo menos um dos seguintes genes de reparação do DNA - ATM, RB1 e FANCC - conferiam benefício ao nível da regressão patológica tumoral ($p<0.001$) e sobrevida

global ($p=0.007$) em doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante com esquemas de cisplatina.⁶⁷

Mutações na via do HER2 também foram estudadas em contexto neoadjuvante, com Groenendijk *et al.* a relacionar a presença de mutações no gene HER2 com resposta total ao tratamento após aplicação de esquemas com platina - 23% dos respondedores evidenciaram mutações nesse gene mas nenhum dos não respondedores demonstrou mutações ($p=0.003$).⁶⁸

Por fim, num estudo descrito anteriormente (SWOG-1314), que comparou a utilização de ddMVAC com GC em contexto neoadjuvante, tinha como objetivo investigar de que forma é que o COXEN, um algoritmo de avaliação do perfil de expressão genética, constituía um biomarcador preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante para cada um esquemas aplicados. Contudo, não se alcançaram evidências significativas que motivem a sua utilização em contexto clínico.²⁷

Segundo as *guidelines* da EAU, devido à falta de estudos de fase III que comprovem a utilidade destes biomarcadores, não se recomenda a sua investigação previamente ao tratamento quimioterápico.⁸

Imunoterapia

A maturação das células T do sistema imune é regulada pela interação com as células apresentadoras de antigénio, *antigen-presenting cells* (APCs). Por um lado, a APC expressa o *major histocompatibility complex* (MHC) e o B7 que se ligam ao *T cell receptor* (TCR) e ao CD28 da célula T, respetivamente, levando à ativação desta última. Por outro lado, existem vias de sinalização que visam a inibição da função das células T, através dos *checkpoints* imunes. Estes suprimem o sistema imune e evitam a autoimunidade através da ligação do B7 da APC com o *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* (CTLA-4) da célula T ou da ligação do PD-L1 da APC com a *programmed cell death protein 1* (PD-1) da célula T. Apesar do benefício que esta regulação negativa acarreta no impedimento do dano de tecidos saudáveis, gera a possibilidade de desenvolvimento de mecanismos de evicção ao sistema imune por parte das células tumorais: estas desenvolveram, entre outras estratégias, a capacidade de expressar PD-L1 e, desse modo, inativar a ação e proliferação das células T.⁶⁹

Nos últimos anos, o surgimento da imunoterapia com inibidores dos *checkpoints* imunes (ICIs), que aumentam a resposta anti-tumoral por parte das células T, veio revolucionar o tratamento do cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático.⁷⁰ As principais classes de ICIs disponíveis atualmente atuam bloqueando a via PD-1/PD-L1, através de anticorpos anti-PD-1 – pembrolizumab e nivolumab – e de anticorpos anti-PD-L1 – atezolizumab, avelumab, durvalumab

–, ou bloqueando a via do CTLA-4, como é o caso dos anticorpos anti-CTLA-4 – ipilimumab e tremelimumab.⁷¹

1. Aprovação de inibidores de *checkpoints* imunes pela *Food and Drug Administration*

Alguns estudos realizados em cenário metastático comprovaram a eficácia e tolerabilidade dos ICIs, resultando na aprovação pela FDA dos agentes atezolizumab⁷², pembrolizumab⁷³, nivolumab⁷⁴, durvalumab⁷⁵ e avelumab⁷⁶ no tratamento de segunda linha da doença metastática. (Tabela V). Os agentes atezolizumab e pembrolizumab foram ainda aprovados no tratamento de primeira linha de doença metastática não elegível para quimioterapia com cisplatina, mas com expressão tumoral de PD-L1 positiva (Tabela V).⁷⁷

O ensaio clínico de fase II IMvigor210 estudou a aplicação de atezolizumab em regime de monoterapia em duas populações distintas: a coorte 1 era constituída por 119 indivíduos com doença localmente avançada irresssecável ou metastática, que não tinham sido submetidos a tratamento prévio e que não eram elegíveis para quimioterapia com cisplatina; a coorte 2 integrava 310 doentes com carcinoma urotelial localmente avançado irresssecável ou metastático que havia progredido após quimioterapia.^{78, 79} Ambas a coortes foram avaliadas e classificadas quanto à expressão tumoral de PD-L1: IC0 se a expressão era inferior a 1%; IC1 se expressão compreendida entre 1% (inclusive) e 5%; e IC2/3 se expressão igual ou superior a 5%. Na coorte 2, verificou-se uma regressão patológica global após o tratamento de 15% em toda a população estudada, tendo sido tanto superior quanto maior a expressão de PD-L1: no subgrupo IC0 foi de 8%, no subgrupo IC1 foi de 10% e no subgrupo IC2/3 foi de 26%. Também a sobrevida média seguiu esta tendência, com a sobrevida mais longa a apresentar-se no subgrupo IC2/3 (11.4 meses *versus* 7.9 meses na totalidade da amostra). Por fim, a incidência de efeitos adversos graus 3-4 foi de 16%. Deste modo, a eficácia moderada deste regime, aliado à sua tolerabilidade, levaram à sua aprovação para casos de doença metastática refratária à quimioterapia.⁷⁹ Na coorte 1, as diferenças ao nível da resposta ao tratamento entre os diferentes subgrupos não foram tão evidentes: o subgrupo IC0 revelou 21% de resposta, assim como o subgrupo IC1, e o subgrupo IC2/3 apresentou 28% de regressão patológica; a regressão patológica na totalidade da amostra foi de 23%. A sobrevida média não se correlacionou com uma maior expressão tumoral de PD-L1, tendo sido superior no subgrupo IC0/1 (19.1 meses) comparativamente ao subgrupo IC2/3 (12.3 meses). A eficácia global demonstrada e a baixa incidência de efeitos adversos (16%), resultaram na validação do atezolizumab como primeira linha de tratamento da doença metastática.⁷⁸

Em 2017, no Keynote-045 randomizaram-se 542 doentes com carcinoma urotelial músculo-invasivo, localmente avançado ou metastático, refratário à quimioterapia prévia: a 270 indivíduos administrou-se imunoterapia com pembrolizumab e aos restantes 272 aplicou-se quimioterapia com paclitaxel, docetaxel ou vinflunina. Quanto à expressão tumoral de PD-L1, 30.3% da amostra apresentava expressão igual ou superior a 10% (74 indivíduos do grupo que recebeu pembrolizumab e 90 do grupo sujeito a quimioterapia). A regressão patológica completa revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p=0.001$): no grupo submetido a imunoterapia foi de 21.1% e no grupo da quimioterapia foi de 11.4%. Na subpopulação com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 10\%$, a regressão patológica global foi de 21.6% com imunoterapia e 6.7% com quimioterapia, pelo que a elevada expressão de PD-L1 pareceu não influenciar significativamente a resposta à imunoterapia. Quanto à sobrevida média, mais uma vez o ICI mostrou-se superior à quimioterapia: 10.3 meses *versus* 7.4 meses ($p=0.002$), pela mesma ordem; na subpopulação com expressão de PD-L1 $\geq 10\%$, obteve-se 8.0 meses *versus* 5.2 meses ($p=0.005$), respetivamente. A utilização de pembrolizumab associou-se a menos efeitos adversos de grau ≥ 3 , com uma incidência de apenas 15% face aos 49.4% evidenciados pelo grupo da quimioterapia. Assim, a superioridade da imunoterapia com pembrolizumab comparativamente à quimioterapia culminou no assentimento do seu uso pela FDA como tratamento de segunda linha no cancro da bexiga metastático.⁸⁰

No CheckMate-275, estudou-se o nivolumab como tratamento de segunda linha em doença avançada: 270 indivíduos foram selecionados e posteriormente avaliados quanto à expressão tumoral de PD-L1. Tendo por base o *cut-off* de 1% de expressão tumoral de PD-L1, a população dividiu-se em expressão inferior a 1% (54% dos doentes) ou igual ou superior a 1% (46% da população). Utilizando o *cut-off* de 5%, 69% da amostra apresentou expressão inferior a 5%, enquanto 31% demonstrou uma expressão igual ou superior a 5%. A regressão patológica global da totalidade da amostra foi de 19.6%, constatando-se que nos subgrupos com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e $< 1\%$ foi de 23.8% e 1%, respetivamente; no subgrupo de PD-L1 $\geq 5\%$ foi de 28.4%. Relativamente à sobrevida média, globalmente foi de 8.74 meses, com o subgrupo de expressão $\geq 1\%$ a evidenciar sobrevida média superior (11.30 meses). Por último, a taxa de efeitos adversos graus 3-4 foi de 18%, pelo que, somado ao benefício demonstrado na resposta ao tratamento e sobrevida média, o nivolumab obteve a aprovação como tratamento de doença metastática que progrediu após terapêutica quimioterápica de primeira linha.⁸¹

O quarto ICI a ser estudado em contexto metastático que progrediu após quimioterapia ou sem quimioterapia prévia (quer por não reunir critérios para tratamento com cisplatina, quer por recusa do doente) foi o durvalumab. Num estudo de fase I/II que reuniu 191 participantes, a taxa

de resposta ao tratamento objetivada na população em estudo foi de 17.8%, com diferenças entre os subgrupos com expressão tumoral de PD-L1 elevada (ou seja, $\geq 25\%$) e com expressão baixa ou negativa ($< 25\%$): 27.6% e 5.1%, respetivamente, seguindo a tendência verificada em estudos anteriores. No que toca à sobrevida média, que na totalidade da amostra foi de 18.2 meses, revelou-se superior no grupo com expressão elevada de PD-L1 (20 meses *versus* os 8.1 meses do grupo com expressão baixa/negativa). Com evidência razoável relativamente à regressão patológica, com uma sobrevida média prolongada e com um dos melhores perfis de segurança (ocorrência de eventos adversos graus 3-4 de apenas 6.8%), a utilização do durvalumab como segunda linha de tratamento foi autorizada em 2017.⁸²

Após o JAVELIN Solid Tumor Trial, em que se administrou imunoterapia com avelumab a 249 indivíduos com doença localmente avançada ou metastática com progressão após quimioterapia, obteve-se a aprovação para o seu uso nesse contexto. Tal como nos estudos descritos anteriormente, a regressão patológica global rondou os 17% na totalidade da amostra, demonstrando-se desigual atendendo à expressão tumoral de PD-L1: o subgrupo PD-L1 positivo (expressão $\geq 5\%$) alcançou os 24%, enquanto o subgrupo PD-L1 negativo (expressão $< 5\%$) se ficou pelos 13%. A sobrevida média foi de 6.5 meses globalmente e de 8.2 meses e 6.2 meses nos subgrupos PD-L1 positivo e PD-L1 negativo, respetivamente. Finalmente, a par do durvalumab, apresentou das menores incidências de efeitos adversos graus 3-4: 8%.⁸³

Por último, o pembrolizumab também obteve validação como primeira linha em doença metastática: no Keynote-052, o critério de seleção era doença localmente avançada irresssecável ou metastática sem tratamento prévio e não elegível para quimioterapia. Um total de 370 doentes cumpriu os requisitos e integrou o estudo. A taxa global de resposta ao tratamento variou linearmente com o aumento da expressão tumoral de PD-L1: 11% se expressão inferior a 1%, 20% se a expressão compreendida entre 1 e 10% e 39% no subgrupo com expressão igual ou superior a 10%; no conjunto da amostra em estudo a regressão patológica foi de 24%. A incidência de efeitos adversos graus 3-5 foi de 16%.⁸⁴

2. Imunoterapia em cancro da bexiga músculo-invasivo

Os resultados promissores dos ICIs em contexto metastático, levaram à extrapolação destes agentes para os cenários perioperatórios da doença músculo-invasiva, com ensaios clínicos recentes que pretendem avaliar os inibidores não só em monoterapia como também em regimes combinados ou ainda associados a quimioterapia.⁸⁵ No entanto, a maioria destes estudos ainda está a decorrer, com consequente escassez de evidência que suporte a utilização de ICIs em

contexto neoadjuvante e adjuvante, pelo que a EAU apenas aconselha o recurso à imunoterapia nestes cenários se o doente for inserido num ensaio clínico.⁸

2.1. Neoadjuvante

2.1.1. Monoterapia

Em cenário neoadjuvante e em regime de monoterapia, os principais agentes a serem avaliados foram o atezolizumab e pembrolizumab, em ensaios clínicos de fase II, maioritariamente em doentes que não eram elegíveis para quimioterapia com cisplatina ou que simplesmente recusaram essa opção terapêutica (Tabela VI).⁸⁶⁻⁹⁴

Relativamente ao atezolizumab, o ABACUS (NCT02662309), com início em Fevereiro de 2016, selecionou 95 indivíduos com cancro da bexiga cT2–4aN0M0. A principal finalidade do estudo foi determinar a regressão patológica completa: objetivou-se uma taxa de 31%. Quanto à tolerabilidade, o atezolizumab apresentou uma incidência de efeitos adversos graus 3-4 de 11%.⁸⁶
⁸⁷ No segundo estudo, NCT02451423, para além de doentes com carcinoma urotelial músculo-invasivo, foram ainda incluídos indivíduos com doença não músculo-invasiva (cT<2N0M0), perfazendo um total de 42 participantes; com este ensaio clínico pretende-se aferir as alterações ao nível da contagem de células T CD3+ no tecido vesical antes da administração de atezolizumab (biópsia pré-tratamento) e após imunoterapia (avaliação do tecido obtido na cistectomia); além disto, tenciona ainda avaliar a regressão tumoral para pT0.⁸⁸ Mais recentemente, o NCT03577132 reuniu uma amostra com doença músculo-invasiva e, previamente à intervenção, distribuiu os indivíduos em dois grupos, atendendo à sua classificação molecular: subtipo luminal ou subtipo basal. Seguidamente, ambos os grupos receberam imunoterapia neoadjuvante com atezolizumab. Mais uma vez, o objetivo será quantificar a resposta completa ao tratamento.^{89, 90}

No que toca ao pembrolizumab, o PURE-01 (NCT02736266) foi o primeiro estudo a investigar uma intervenção com este agente em contexto neoadjuvante. Incluiu 114 participantes com carcinoma urotelial da bexiga músculo-invasivo para avaliar a regressão patológica completa da doença após a aplicação do ICI proposto. Da totalidade da amostra, 37% alcançou o principal objetivo do estudo. Verificou-se ainda uma taxa de efeitos adversos graus 3-4 de 6%.^{91, 92} Seguidamente, no PANDORE (NCT03212651), reuniram-se 41 indivíduos com doença cT2-T4aN0/xM0 que foram submetidos a tratamento neoadjuvante com pembrolizumab: de forma semelhante aos estudos anteriores, pretende-se aferir a taxa de resposta completa ao tratamento.⁹³ Finalmente, no ensaio clínico NCT03319745 elegeu-se uma amostra (n=40) com estadios de doença cT1-4aN0M0 ou cT1-T4aN1-3M0, para certificar o perfil de segurança do pembrolizumab, que será expresso pela incidência de efeitos adversos.⁹⁴

2.1.2. Combinação de ICIs

Prontamente surgiram estudos que combinavam inibidores de *checkpoints* imunes, para averiguar os seus efeitos sinérgicos em doentes sem critérios para tratamento com cisplatina (Tabela VI).⁹⁵⁻¹⁰¹

Em 2017, iniciou-se o ensaio clínico NCT02812420, que associou o durvalumab com o tremelimumab. Contou com a participação de 28 indivíduos com carcinoma urotelial músculo-invasivo e a incidência de efeitos adversos grau $\geq$ grau3, o objetivo primário do estudo, foi de 21%. A regressão patológica completa foi de 37.5%, pelo que se constatou uma eficácia equivalente aos esquemas em monoterapia, mas com maior toxicidade associada.^{95, 96}

Já no NABUCCO (NCT03387761) foram combinados outros agentes: nivolumab e ipilimumab. Foram selecionados 24 doentes com estadios cT3-4aN0M0 ou cT1-4aN1-3M0 para a coorte 1 que utilizou uma versão atenuada do esquema proposto, conseguindo assegurar a sua tolerabilidade: 96% da população foi submetida a cistectomia radical até 12 semanas após o início do tratamento neoadjuvante.^{97, 98} A coorte 2 incluiu 30 indivíduos, que após serem divididos em dois grupos, receberam doses diferentes do regime de imunoterapia proposto para avaliar qual a dose se associa a regressão patológica completa superior e qual apresenta menor incidência de efeitos adversos.⁹⁷

No estudo de fase II NCT03520491, 45 doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo foram randomizados em três coortes: à primeira apenas foi aplicada nivolumab e às outras duas foram administrados esquemas com doses diferentes da combinação de nivolumab com ipilimumab. O principal objetivo é quantificar a percentagem de participantes que prossegue para resseção cirúrgica até 60 dias após o término do tratamento neoadjuvante.⁹⁹

Por último, o DUTRENEO comparou a utilização de quimioterapia neoadjuvante (GC/MVAC/PCG) com a utilização de imunoterapia dupla neoadjuvante (durvalumab e tremelimumab), numa população com expressão elevada de IFN- γ . Com uma taxa de regressão patológica completa de 38% e 36.4% no grupo da imunoterapia e no grupo da quimioterapia, respetivamente, a imunoterapia com a combinação de ICIs proposta não foi significativamente superior à quimioterapia.^{100, 101}

2.1.3. Associação de imunoterapia com quimioterapia

Outra estratégia adotada nalguns ensaios clínicos passou pela associação de quimioterapia com imunoterapia de forma a otimizar o tratamento (Tabela VI).¹⁰²⁻¹¹⁰

Um dos primeiros ensaios clínicos a estudar esta combinação em doença músculo-invasiva foi o NCT02365766: a fase Ib serviu para definir a dose do esquema de pembrolizumab com GC, que se traduzirá pela incidência de efeitos adversos; a fase II será dividida em duas coortes, uma incluindo doentes com critérios de elegibilidade para cisplatina onde será aplicado o esquema pembrolizumab com GC (coorte I) e a segunda com doentes sem critérios de elegibilidade para cisplatina e que apenas receberão pembrolizumab combinado com gencitabina (coorte II). A finalidade principal da fase II do estudo será determinar a taxa de regressão patológica para estadios $\leq pT1$.¹⁰² Um estudo seguinte (NCT02690558), avaliou o mesmo regime (pembrolizumab com GC) em 39 indivíduos, desta vez com metade da dose de cisplatina utilizada pelo ensaio anterior, com o intuito de também aferir a regressão patológica para $\leq pT1$.¹⁰³ Por último, no KEYNOTE-866 (NCT03924856), a combinação de pembrolizumab com GC voltou a ser estudada, desta vez em comparação com o esquema de placebo e GC. Para além da regressão patológica que já era objetivo dos estudos anteriores, também a sobrevida livre de eventos será estimada neste ensaio clínico.¹⁰⁴

No NCT02989584 preconizaram-se duas fases, cada qual com a sua coorte: a coorte da fase I era constituída por doentes com cancro da bexiga localmente avançado ou metastático, enquanto a coorte da fase II era composta por indivíduos com doença músculo-invasiva. Cada coorte recebeu uma combinação de atezolizumab com GC, no entanto com esquemas de administração distintos: à coorte I aplicou-se seis ciclos dos agentes propostos enquanto à coorte II se administrou quatro ciclos, com uma dose isolada de atezolizumab imediatamente antes e após. Pretende-se determinar a toxicidade limitante de dose em cada coorte, através da incidência de efeitos adversos.¹⁰⁵

O nivolumab combinado com GC foi testado no BLASST-1 (NCT03294304).¹⁰⁶ Seleccionaram indivíduos com cancro da bexiga cT2-T4aN0M0. Nos resultados preliminares, obteve-se uma taxa regressão patológica para $\leq pT1N0$ de 65.8%.¹⁰⁷

No AURA, a 166 doentes com doença músculo-invasiva foi administrado avelumab isoladamente ou combinado com quimioterapia (GC, ddMVAC ou PG): o objetivo será comparar a eficácia do esquema combinado com o esquema em monoterapia.¹⁰⁸

Num ensaio clínico de fase III (NIAGARA – NCT03732677), confrontou-se a associação de durvalumab e GC face a quimioterapia isolada em contexto neoadjuvante: além da taxa de regressão patológica completa, tenciona-se ainda aferir a sobrevida livre de eventos.¹⁰⁹ Finalmente, o NEMIO também avaliou o agente durvalumab, desta feita em associação com ddMVAC ou com imunoterapia dupla (durvalumab e tremelimumab) em combinação com ddMVAC. Contando com

a participação de 120 indivíduos, pretende determinar a incidência de efeitos adversos grau ≥ 3 na fase I e a regressão patológica completa na fase II.¹¹⁰

2.2. Adjuvante

Tal como no cenário neoadjuvante, também em contexto adjuvante surgiram estudos utilizando os inibidores de *checkpoints* imunes. Os principais ensaios clínicos são de fase III e avaliam regimes em monoterapia, em doentes com risco elevado de recorrência, tendo por objetivo primário a avaliação da sobrevida livre de doença (Tabela VII).^{111–113}

No IMvigor010 (NCT02450331) selecionaram-se 809 participantes com carcinoma urotelial ypT2-4a ou ypN+ se quimioterapia neoadjuvante prévia, ou pT3-4a ou pN+ se nunca tivessem sido submetidos a tratamento anterior. Randomizaram-se os doentes em dois grupos: num foi administrado atezolizumab e o outro apenas foi sujeito a observação; a sobrevida livre de doença média verificada foi de 19.4 meses no grupo experimental e 16.6 meses no grupo observacional, pelo que não se evidenciaram diferenças significativas ($p=0.2446$).¹¹¹

Já no CheckMate-274 (NCT02632409), o agente em estudo foi o nivolumab: a amostra de 700 indivíduos foi randomizada para receber o ICI proposto ou placebo, de forma a estabelecer a sobrevida livre de doença.¹¹²

Por último, no AMBASSADOR (NCT03244384), dividiu-se a amostra para receber pembrolizumab ou para apenas ser alvo de observação. O objetivo primário é estabelecer as sobrevidas global e livre de doença.¹¹³

3. Imunoterapia em cancro da bexiga metastático

A eficácia estabelecida pelos estudos que levaram à aprovação dos agentes imunoterápicos pela FDA foram apenas o início da sua aplicação em contexto metastático: vários ensaios clínicos já decorriam ou foram desenvolvidos subsequentemente em indivíduos que ainda não tinham sido submetidos a quimioterapia prévia (imunoterapia de primeira linha), cuja doença tinha sido refratária à terapêutica anterior (imunoterapia de segunda linha) ou então como tratamento de manutenção (Tabela VIII).^{114–130}

3.1. Primeira linha

Em cenário de primeira linha, isto é, em doentes que não tinham sido submetidos a qualquer tratamento quimioterápico prévio, já desde 2012 que um ensaio clínico de fase II avaliava a combinação de ipilimumab com GC (NCT01524991), em doença localmente avançada ou

metastática. Dos 36 participantes selecionados, alcançou-se uma sobrevida média de 13.9 meses, que era o objetivo primário do estudo, e como objetivos secundários atingiram-se 7.9 meses de sobrevida livre de progressão da doença e 16.7% e 52.8% de taxas de respostas completa e parcial ao tratamento, respetivamente.¹¹⁴

No DANUBE (NCT02516241) comparou-se a utilização do durvalumab isolado ou de durvalumab em combinação com tremelimumab ou de apenas quimioterapia com GC/GCa. Neste estudo de fase III o principal objetivo foi determinar as diferenças na sobrevida média: entre os grupos a quem se aplicou a imunoterapia dupla e os que receberam quimioterapia (15.1 meses vs. 12 meses, $p=0.075$); e entre os subgrupos de doentes com elevada expressão tumoral de PD-L1 que foram submetidos a durvalumab em monoterapia ou a quimioterapia (14.4 meses vs. 12.1 meses, $p=0.30$). Analisando a sobrevida dos subgrupos com expressão elevada de PD-L1 a quem se administrou durvalumab e tremelimumab *versus* quimioterapia, os resultados foram novamente significativos ($p=0.009$); por outro lado, comparando a totalidade dos doentes submetidos a durvalumab face aos que receberam quimioterapia, as diferenças ao nível da sobrevida média voltaram a não apresentar significância ($p=0.86$). Assim, independentemente do status de expressão tumoral de PD-L1, o esquema combinado de durvalumab com tremelimumab demonstrou-se superior no que diz respeito à sobrevida média, associando-se, no entanto, a maior incidência de efeitos adversos severos (52.65%) comparativamente ao durvalumab isolado (40.29%) e à quimioterapia (39.94%). Relativamente à resposta ao tratamento, a quimioterapia destacou-se em todos os subgrupos analisados.^{115, 116} O mais recente estudo a explorar estes dois ICIs foi o NILE (NCT03682068): randomizou a amostra ($n=1434$) em três grupos, durvalumab com quimioterapia, durvalumab e tremelimumab com quimioterapia ou quimioterapia isolada. Tal como o DANUBE, pretende estabelecer a sobrevida global nos diferentes grupos.¹¹⁷

Em 2016, o IMvigor130 (NCT02807636) selecionou 1213 indivíduos e distribuiu-os em três grupos diferentes: num deles foi avaliado o esquema atezolizumab com GC/GCa (grupo A); noutro foi aplicado um esquema com placebo e GC/GCa (grupo C); por fim, utilizou-se o atezolizumab em monoterapia (grupo B). A finalidade do estudo foi confrontar: a sobrevida livre de progressão de doença nos grupos A e C, sobrevida média nos grupos A e C e incidência de efeitos adversos em todos os grupos. A sobrevida livre de progressão de doença média no grupo A foi de 8.2 meses e no grupo C foi de 6.3 meses ($p=0.007$); a sobrevida média no grupo A foi de 16.0 meses e no grupo C foi de 13.4 meses ($p=0.027$). Finalmente, incidência de efeitos adversos de graus 3-4 foi de 85% no grupo A, 42% no grupo B, 86% no grupo C. Assim, apesar da combinação de imunoterapia com quimioterapia apresentar o maior benefício na sobrevida, associou-se a uma incidência de efeitos adversos e a uma taxa de regressão patológica equivalentes à quimioterapia combinada com

placebo (85% e 86%, 47% e 44%, respetivamente).^{118, 119} Também no NCT03093922 utilizaram atezolizumab combinado com quimioterapia (GC) nos dois grupos em que a população em estudo foi repartida: num deles o atezolizumab foi aplicado antes da quimioterapia, no outro aplicado após a quimioterapia. Procuram objetivar a regressão patológica global nos dois grupos.¹²⁰

No Keynote-361 (NCT02853305) investigou-se a utilização do pembrolizumab em monoterapia, associado a GC/GCa ou quimioterapia isolada (GC/GCa). Determinar a sobrevida livre de progressão de doença e a sobrevida global serão os objetivos primários do estudo.¹²¹

No estudo de fase III CheckMate-901 (NCT03036098), a amostra (n=1290) foi categorizada em duas populações: a primeira incluiu doentes elegíveis ou não para quimioterapia com cisplatina; a segunda foi apenas constituída por doentes elegíveis para administração de cisplatina. O primeiro grupo foi randomizado equitativamente entre duas intervenções: nivolumab com ipilimumab (A) ou GC/GCa (B). O segundo grupo foi distribuído para receber nivolumab associado a GC (C) ou apenas GC (D). A sobrevida global nos doentes não elegíveis para cisplatina, nos doentes elegíveis para cisplatina e nos indivíduos com elevada expressão tumoral de PD-L1 e a sobrevida livre de progressão de doença nos doentes elegíveis para cisplatina constituem os principais objetivos do estudo.¹²²

Por último, a utilização de avelumab foi averiguada, de forma combinada com GC, e contraposta à utilização de apenas quimioterapia (GC) no GCISAVE (NCT03324282), com o intuito de confrontar a eficácia e tolerabilidade dos regimes propostos nos 90 indivíduos que integraram o estudo.¹²³

Aquilo que está preconizado nas *guidelines* mais atuais é que a utilização de pembrolizumab ou atezolizumab em monoterapia como primeira linha de tratamento limita-se aos doentes não elegíveis para tratamento com cisplatina e que apresentem expressão tumoral de PD-L1 positiva, caso contrário devem priorizar-se esquemas combinados de carboplatina, como referido anteriormente.⁸

3.2. Segunda linha

Tendo como alvo a doença metastática ou localmente avançada que progrediu após quimioterapia, após a aprovação dos ICIs em monoterapia descritos anteriormente, outras estratégias têm vindo a ser desenvolvidas, nomeadamente através da combinação de agentes. No NCT02437370, um estudo de fase I que reuniu 32 doentes com carcinoma urotelial, dividiu-se a amostra em dois grupos: no primeiro foi administrado um esquema de pembrolizumab e docetaxel e no segundo aplicou-se pembrolizumab com gencitabina. O principal objetivo do ensaio é

determinar a dose máxima tolerada pelos doentes de cada combinação em estudo (através da incidência de efeitos adversos).¹²⁴

Em 2019, o PEANUT (NCT03464734) investigou a aplicação de pembrolizumab com nab-paclitaxel em 70 indivíduos com doença refratária ao tratamento prévio: a sobrevida livre de progressão de doença, o objetivo primário do estudo, foi de 5.9 meses. Apesar dos resultados promissores ao nível da resposta global ao tratamento, 38.6%, a sobrevida média não foi alcançada.^{125, 126}

Segundo as diretrizes da EAU mais atuais, em caso de doença avançada que progrediu após o tratamento de primeira linha, a imunoterapia deve ser a opção terapêutica primordial a oferecer aos doentes, sendo que somente o pembrolizumab em monoterapia está indicado para este efeito, apesar da aprovação de outros ICIs pela FDA.⁸

3.3. Manutenção

Desde 2015 que o pembrolizumab (NCT02500121) era estudado como tratamento de manutenção para a doença metastática: 107 indivíduos foram randomizados para receber o ICI proposto (n=55) ou placebo (n=52). As diferenças na sobrevida livre de progressão de doença objetivadas foram significativas, 5.4 meses *versus* 3.0 meses, respetivamente ($p=0.04$), no entanto não se conseguiu provar benefício na aplicação de pembrolizumab ao nível da sobrevida média ($p=0.75$).^{127, 128}

Por último, em 2020, o ensaio clínico NCT02603432 publicou os resultados da comparação entre o avelumab com tratamento de suporte face ao tratamento de suporte isolado: com aumento na sobrevida global ao 1 ano de 58.4% para 71.3% e na sobrevida média de 14.3 meses para 21.4 meses ($p=0.0005$), estabeleceu-se a eficácia do avelumab neste cenário, tendo sido aprovado pela FDA como tratamento de manutenção no carcinoma urotelial avançado.^{129, 130}

4. Biomarcadores preditores de resposta à imunoterapia

Apenas uma reduzida percentagem dos doentes submetidos a imunoterapia apresenta resposta terapêutica duradoura. Com efeito, na maioria dos casos dá-se progressão da doença, algumas vezes ainda durante o tratamento.¹³¹ Assim, é essencial a identificação de biomarcadores que prevejam quais doentes mais beneficiam da administração de imunoterapia.¹³²

A expressão de PD-L1 nas células tumorais ou nas células do infiltrado imune foi analisada em vários ensaios clínicos através de técnicas de imunohistoquímica. De forma geral, os resultados

obtidos nos diferentes estudos correlacionaram uma maior expressão tumoral de PD-L1 com uma melhor resposta ao tratamento com ICIs.^{79, 81-83} No entanto, não se conseguiu afirmar que doentes com menor expressão não apresentassem resposta à terapêutica, como nos sugeriu a coorte 1 do IMvigor210, em que as discrepâncias ao nível da regressão patológica entre os subgrupos foram diminutas: no subgrupo IC0 foi de 21%, no subgrupo IC1 foi de 21% e no subgrupo IC2/3 foi de 28%.⁷⁸ Também no Keynote-045, após a análise das taxas de resposta completa na totalidade do grupo submetido a pembrolizumab face à subpopulação deste que apresentava expressão de PD-L1 $\geq 10\%$, verificou-se que eram equivalentes: 21.1% e 21.6%.⁸⁰ Relativamente à sobrevida média, tal como a taxa de resposta ao tratamento, pareceu beneficiar de uma maior expressão de PD-L1.^{79, 81-83} Mais uma vez, constataram-se algumas exceções como o Keynote-045, onde o subgrupo com expressão de PD-L1 $\geq 10\%$ apresentou menor sobrevida do que a totalidade da amostra à qual foi administrada o ICI (8.0 meses vs. 10.3 meses), e a coorte 1 do IMvigor210, que registou menor sobrevida no subgrupo IC2/3 (12.3 meses) comparativamente ao subgrupo IC0/1 (19.1 meses).^{78, 80} Assim, a utilização isolada da expressão tumoral de PD-L1 parece não ser suficiente para prever a resposta dos doentes ao tratamento imunoterápico. Apesar disso, a sua pesquisa na prática clínica tem vindo a aumentar.⁶

A carga mutacional do tumor foi outra característica avaliada no IMvigor210.^{78, 79} A presença de mutações somáticas ou germinativas induz um aumento dos antígenos expressos pelo tumor, que por sua vez resulta em maior imunogenicidade (isto é, maior probabilidade do tumor causar uma resposta imune).¹³² Os doentes que responderam ao tratamento apresentaram uma carga mutacional significativamente superior aos não respondedores ($p=0.0180$ na coorte 1 e $p<0.0001$ na coorte 2).^{78, 79} Na coorte 1, a carga mutacional ainda se associou a uma maior sobrevida ($p=0.0041$).⁷⁸ Todavia, alguns doentes com boa resposta ao tratamento apresentaram carga mutacional reduzida e, pelo contrário, alguns doentes com carga mutacional elevada não responderam à imunoterapia, pelo que estudos adicionais são necessários para validar este biomarcador.¹³²

No IMvigor 210 e no CheckMate-275 as amostras tumorais foram classificadas em subtipos moleculares segundo os *clusters* propostos pelo TCGA: subtipos luminais I e II e subtipos basais I e II.^{78, 79, 81} No IMvigor210 registaram-se respostas ao tratamento em todos os subtipos moleculares, mas o subtipo luminal II destacou-se em ambas as coortes, com taxa de regressão patológica global de 34% ($p=0.0017$) objetivada na coorte 2.^{78, 79} Já no CheckMate-275, a maior taxa de resposta global ao tratamento foi alcançada no subtipo basal I (30%), contrastando com os resultados obtidos no IMvigor210, pelo que o subtipo molecular que mais beneficia com o uso de imunoterapia ainda não se encontra estabelecido.⁸¹

Finalmente, os doentes que melhor responderam ao tratamento com ICIs pareceram ser aqueles com expressão aumentada dos genes que regulam a via de sinalização do interferão gama (IFN- γ), com consequente indução das citocinas CXCL9 e CXCL10. Na coorte 2 do IMvigor210, concluiu-se que a expressão aumentada de CXCL9 e CXCL10 se correlacionava com resposta ao tratamento ($p=0.0057$ e $p=0.0079$, respetivamente).⁷⁹ O Checkmate-275 também confirmou que os doentes com expressão aumentada de IFN- γ evidenciaram maior probabilidade de responder ao tratamento com nivolumab comparativamente aos doentes com baixa expressão ($p=0.0003$); mais uma vez, verificou-se que nos doentes que responderam ao tratamento a expressão de CXCL9 e CXCL10 encontrava-se aumentada.⁸¹ Não obstante, entre os doentes com resposta ao tratamento, identificaram-se indivíduos que não manifestavam esta via de sinalização hiperfuncionante. Assim, é necessária evidência científica suplementar que suporte esta hipótese, de forma a precisar como é que o perfil genético destes tumores influencia a resposta à imunoterapia.¹³³

Por conseguinte, e tal como no tratamento com quimioterapia, não há evidência suficiente que sustente a pesquisa destes biomarcadores previamente à utilização de imunoterapia, com a exceção dos indivíduos com doença metastática que não apresentem critérios de elegibilidade para cisplatina: tal como mencionado anteriormente, estes devem pesquisar a expressão tumoral de PD-L1 para orientar a terapêutica.⁸

Conclusão

A quimioterapia com esquemas de cisplatina, embora seja o tratamento sistêmico mais aceite para o cancro da bexiga avançado, permaneceu com resultados sub-ótimos nas últimas décadas apesar das várias tentativas para otimizar a sua eficácia e tolerabilidade, nomeadamente através de esquemas *dose-dense*, que possibilitam a administração de doses superiores num menor intervalo de tempo, com menos efeitos adversos associados. Não obstante, a elegibilidade para a cisplatina mantém-se o principal obstáculo à administração da quimioterapia. Verificou-se ainda que, nalguns doentes, mesmo com critérios para administração de quimioterapia com cisplatina, não havia resposta ao tratamento. Assim, surgiu a necessidade de investigar biomarcadores que conseguissem prever a quais doentes beneficiariam da aplicação de quimioterapia e, por outro lado, quais poderiam ser poupados da toxicidade inerente ao tratamento, já que não iriam tirar proveito da sua ação terapêutica. Todavia, até ao momento nenhum biomarcador reuniu evidência suficiente que motive a sua implementação previamente à quimioterapia.

Atualmente, a imunoterapia, com os inibidores dos *checkpoints* imunes está indicada no tratamento de segunda linha da doença metastática e como primeira linha em doentes não elegíveis para cisplatina, caso demonstrem expressão de PD-L1 positiva. Encontra-se, ainda, validada como estratégia de manutenção. Vários estudos estão a decorrer em condições neoadjuvante, adjuvante e metastática, testando não só os ICIs em monoterapia, como também combinados entre si ou associados a quimioterapia. O objetivo é otimizar os resultados obtidos inicialmente, já que apenas uma minoria dos doentes demonstrou uma resposta duradoura com imunoterapia. A combinação de ICIs com agentes como epacadostat, olaparib, lirilumab, oleclumab, entre outros, é outra hipótese que tem vindo a ser investigada. Tal como acontecia na quimioterapia, ainda não está preconizada a pesquisa de um biomarcador específico que consiga antever quais doentes responderão à imunoterapia, no entanto a avaliação da expressão tumoral de PD-L1 tem vindo a disseminar-se na prática clínica.

Assim, os resultados dos estudos com imunoterapia ainda a decorrer, bem como o estabelecimento de biomarcadores que prevejam a resposta à quimioterapia e à imunoterapia serão essenciais para a gestão futura do cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático. Mais recentemente, a caracterização molecular da neoplasia vesical abriu portas ao desenvolvimento de outras estratégias terapêuticas, cada vez mais personalizadas: a utilização de *antibody drug conjugates*, que têm como principais alvos terapêuticos o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), o HER2 ou o FGFR, prediz uma mudança de paradigma no tratamento do cancro da bexiga.

Apêndice

Tabela I

Ensaios clínicos de fase III de quimioterapia neoadjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

ESTUDO	FASE	N	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	REGRESSÃO PATOLÓGICA COMPLETA (pT0N0)	SOBREVIDA MÉDIA	SOBREVIDA GLOBAL	BENEFÍCIO NA SOBREVIDA
Malmström <i>et al.</i> (1996) (Nordic I)	III	151 vs. 160 Total: 311	cT1G3NxM0; cT2-4aNxM0	CA + RT + CR vs. RT + CR	-	-	5 anos: 59% vs. 51% ($p=0.1$)	Não
Sherif <i>et al.</i> (2002) (Nordic II)	III	155 vs. 154 Total: 309	cT2-4aNxM0	CM + CR vs. CR	26.4% vs. 11.5% ($p=0.001$)	-	5 anos: 53% vs. 46% ($p=0.24$)	Não
Grossman <i>et al.</i> (2003) (SWOG-8710)	III	153 vs. 154 Total: 307	cT2-4aN0M0	MVAC + CR vs. CR	38% vs. 15% ($p<0.001$)	77 meses vs. 46 meses ($p=0.06$)	5 anos: 57% vs. 43% ($p=0.06$)	Sim
<i>International Collaboration of Trialists</i> , (2011) (BA06 30894)	III	491 vs. 485 Total: 976	cT2-4aN0/xM0	CMV + CR e/ou RT vs. CR e/ou RT	32.5% vs. 12.3%	44 meses vs. 37.5 meses	3 anos: 56% vs. 50% 5 anos: 49% vs. 43% 10 anos: 36% vs. 30% ($p=0.037$)	Sim

CA: cisplatina e doxorrubicina (nome comercial adriamicina); CM: cisplatina e metotrexato; CMV: cisplatina, metotrexato e vimblastina; CR: cistectomia radical; MVAC: metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina; RT: radioterapia.

Tabela II

Ensaio clínicos de fase II de quimioterapia neoadjuvante com esquemas de dose elevada em cancro da bexiga músculo-invasivo.

ESTUDO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	REGRESSÃO PATOLÓGICA PARA <pT2N0	REGRESSÃO PATOLÓGICA COMPLETA (pT0N0)	SOBREVIDA GLOBAL	INCIDÊNCIA EFEITOS ADVERSOS
Choueiri <i>et al.</i> (2014)	II	39	cT2-4aN0-1M0	ddMVAC + CR	49%	26%	2 anos: 79%	Grau ≥3: 10%
Plimack <i>et al.</i> (2014)	II	40	cT2-4aN0-1M0	ddMVAC + CR	53%	38%	1.8 anos: 83%	Graus 3-4: 12%
Anari <i>et al.</i> (2018)	II	31	cT2-4aN0-1M0	ddGC + CR	45%	32%	2 anos: 77%	Graus 3-4: 35%
Iyer <i>et al.</i> (2018)	II	49	cT2-4aN0M0	ddGC + CR	57%	15%	2 anos: 87%	Graus 3-4: 37%

CR: cistectomia radical; ddGC: gencitabina e cisplatina em dose elevada (*dose-dense*); ddMVAC: metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina em dose elevada (*dose-dense*).

Tabela III

Ensaio clínico de quimioterapia adjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

ESTUDO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	SOBREVIDA GLOBAL
Paz-Ares <i>et al.</i> (2010)	III	68 vs. 74 Total: 142	pT3-4N0M0; <i>pqualquer</i> TN+M0	PCG vs. Observação	5 anos: 60% vs. 31% ($p < 0.0009$)
Stadler <i>et al.</i> (2011)	III	58 vs. 56 Total: 114	pT1-2N0M0	MVAC vs. Observação	$p=0.89$
Cognetti <i>et al.</i> (2012)	III	102 vs. 92 Total: 194	pT2-4N0-2M0; <i>pqualquer</i> TN1-2M0	GC vs. Observação	5 anos: 53.7% vs. 43.4% ($p=0.24$)

GC: gencitabina e cisplatina; MVAC: metotrexato, vimblastina, doxorubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina; PCG: paclitaxel, cisplatina e gencitabina.

Tabela IV

Ensaio clínico de quimioterapia em cancro da bexiga localmente avançado ou metastático.

ESTUDO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	REGRESSÃO PATOLÓGICA GLOBAL (PARCIAL + COMPLETA)	SOBREVIDA MÉDIA	SOBREVIDA GLOBAL	MENOR INCIDÊNCIA EFEITOS ADVERSOS
Primeira linha doentes elegíveis para QT com cisplatina								
Logothetis <i>et al.</i> (1990)	-	110	Evidência histológica do tumor primário E evidência radiográfica de metástases	MVAC vs. CISCA	65% vs. 46% ($p<0.05$)	62.6 semanas vs. 40.4 semanas ($p=0.0003$)	-	CISCA
Loehrer <i>et al.</i> (1992)	-	126 vs. 120 Total: 246	Evidência histológica de doença avançada	MVAC vs. C	39% vs. 11.6% ($p=0.0001$)	12.5 meses vs. 8.2 meses ($p=0.0002$)	-	Cisplatina
Von der Maase <i>et al.</i> (2005)	III	203 vs. 202 Total: 405	pT4bqualquerNM0; pqualquerTN2-3M0; pqualquerTqualquerNM1	GC vs. MVAC	49% vs. 46% ($p=0.51$)	14 meses vs. 15.2 meses ($p=0.66$)	5 anos: 13% vs. 15.3% ($p=0.53$)	GC
Sternberg <i>et al.</i> (2006)	III	134 vs. 129 Total: 263	pT4bqualquerNM0; pqualquerTN2-3M0; pqualquerTqualquerNM1	ddMVAC vs. MVAC	72% vs. 58% ($p=0.016$)	15.1 meses vs. 14.9 meses	2 anos: 36.7% vs. 26.2% 5 anos: 21.8% vs. 13.5% ($p=0.042$)	ddMVAC
Bellmunt <i>et al.</i> (2012)	III	312 vs. 314 Total: 626	pT4bqualquerNM0; pqualquerTN2-3M0; pqualquerTqualquerNM1	PCG vs. GC	55.5% vs. 43.6% ($p=0.031$)	15.8 meses vs. 12.7 meses ($p=0.075$)	4 anos: 17.2% vs. 16.4%	GC
Bamias <i>et al.</i> (2013)	III	63 vs. 63 Total: 126	pT4bqualquerNM0; pqualquerTN2-3M0; pqualquerTqualquerNM1	ddMVAC vs. ddGC	60% vs. 65.3% ($p=0.67$)	19 meses vs. 18 meses ($p=0.98$)	3 anos: 27.6% vs. 26.7%	ddGC
Primeira linha doentes não elegíveis para QT com cisplatina								
De Santis <i>et al.</i> (2012)	III	119 vs. 119 Total: 238	pT3-4N0M0 irressecável; pqualquerTN+M0; pqualquerTqualquerNM1	GCa vs. MCaV	41.2% vs. 30.3% ($p=0.08$)	9.3 meses vs. 8.1 meses ($p=0.64$)	-	GCa
Segunda linha								
Bellmunt <i>et al.</i> (2009)	III	253 vs. 117 Total: 370	pT4bqualquerNM0; pqualquerTN2-3M0; pqualquerTqualquerNM1; progressão da doença após tratamento com QT	Vi + MTS vs. MTS	8.6% vs. 0% ($p=0.006$)	6.9 meses vs. 4.6 meses ($p=0.287$) Ajustada: 6.9 meses	Ajustada: $p=0.036$	MTS

			de primeira linha com esquema de platina			vs. 4.3 meses ($p=0.040$)		
--	--	--	--	--	--	-----------------------------------	--	--

C: cisplatina; CISCA: cisplatina, ciclofosfamida e doxorubicina (nome comercial adriamicina); ddGC: gencitabina e cisplatina em dose elevada (*dose-dense*); ddMVAC: metotrexato, vimblastina, doxorubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina em dose elevada (*dose-dense*); GC: gencitabina e cisplatina; GCa: gencitabina e carboplatina; MCaV: metotrexato, carboplatina e vimblastina; MTS: melhor tratamento de suporte; MVAC: metotrexato, vimblastina, doxorubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina; PCG: paclitaxel, cisplatina e gencitabina; QT: quimioterapia; Vi: vinflunina.

Tabela V

Ensaio clínico que levou à aprovação de ICIs pela FDA.

ESTUDO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	EXPRESSÃO TUMORAL DE PD-L1	REGRESSÃO PATOLÓGICA GLOBAL (PARCIAL + COMPLETA)	SOBREVIDA MÉDIA	INCIDÊNCIA EFEITOS ADVERSOS	APROVAÇÃO PELA FDA
Rosenberg <i>et al.</i> (2016) (IMvigor210 coorte 2, NCT02108652)	II	310	Doença localmente avançada irresssecável ou metastática que progrediu após QT	Atezolizumab	IC0 (<1%): 33% IC1 (≥1% e <5%): 35% IC2/3 (≥5%): 32%	Total: 15% IC0: 8% IC1: 10% IC2/3: 26% IC1/2/3: 18%	Total: 7.9 meses IC2/3: 11.4 meses IC1/2/3: 8.8 meses	Graus 3-4: 16%	Segunda linha doença metastática
Bellmunt <i>et al.</i> (2017) (Keynote-045, NCT02256436)	III	270 vs. 272 Total: 542	Doença músculo-invasiva, localmente avançada ou metastática que progrediu após QT;	Pembrolizumab vs. Vi/P/D	≥10%: 30.3% (74 doentes do grupo pembrolizumab; 90 doentes do grupo Vi/P/D)	Total: 21.1% vs. 11.4% ($p=0.001$) ≥10%: 21.6% vs. 6.7%	Total: 10.3 meses vs. 7.4 meses ($p=0.002$) ≥10% expressão PD-L1: 8.0 meses vs. 5.2 meses ($p=0.005$)	Graus 3-5: 15% vs. 49.4%	Segunda linha doença metastática
Sharma <i>et al.</i> (2017) (Checkmate-275, NCT02387996)	II	270	Doença localmente avançada irresssecável ou metastática que progrediu após QT	Nivolumab	<1%: 54% ≥1%: 46% <5%: 69% ≥5%: 31%	Total: 19.6% <1% expressão PD-L1: 16.1% ≥1% expressão PD-L1: 23.8% ≥5% expressão PD-L1: 28.4%	Total: 8.74 meses <1% expressão PD-L1: 5.95 meses ≥1% expressão PD-L1: 11.30 meses	Graus 3-4: 18%	Segunda linha doença metastática
Powles <i>et al.</i> (2017)	I/II	191	Doença localmente avançada ou metastática sem QT prévia (por não ser	Durvalumab	Elevada (≥25%): 51.3% Baixa ou negativa (<25%): 41.4%	Total: 17.8% Expressão PD-L1 elevada: 27.6%	Total: 18.2 meses Expressão PD-L1 elevada: 20.0 meses	Graus 3-4: 6.8%	Segunda linha doença metastática

(Study 1108, NCT01693562)			elegível ou por recusa do doente) ou que progrediu após QT		Desconhecido: 7.3%	Expressão PD-L1 baixa ou negativa: 5.1%	Expressão PD-L1 baixa ou negativa: 8.1 meses		
Patel <i>et al.</i> (2018) (JAVELIN Solid Tumor Trial, NCT01772004)	Ib	249	Doença localmente avançada ou metastática que progrediu após QT	Avelumab	Positiva (≥5%): 33% Negativa (<5%): 50% Restantes 17% não avaliados	Total: 17% PD-L1 positivos: 24% PD-L1 negativos: 13%	Total: 6.5 meses PD-L1 positivos: 8.2 meses PD-L1 negativos: 6.2 meses	Graus 3-5: 8%	Segunda linha doença metastática
Balar <i>et al.</i> (2017) (IMvigor210 coorte 1, NCT02951767)	II	119	Doença localmente avançada irresssecável ou metastática sem tratamento prévio e não elegível para QT com cisplatina	Atezolizumab	IC0 (<1%): 33% IC1 (≥1% e <5%): 40% IC2/3 (≥5%): 27%	Total: 23% IC0: 21% IC1: 21% IC2/3: 28% IC1/2/3: 24%	Total: 15.9 meses IC0/1: 19.1 meses IC2/3: 12.3 meses	Graus 3-4: 16%	Primeira linha doença metastática não elegível para QT com cisplatina E expressão tumoral de PD-L1 positiva
Balar <i>et al.</i> (2017) (Keynote-052, NCT02335424)	II	370	Doença localmente avançada irresssecável ou metastática sem tratamento prévio e não elegível para QT com cisplatina	Pembrolizumab	<1%: 17% 1-10%: 52% ≥10%: 30%	Total: 24% <1% expressão PD-L1: 11% 1-10% expressão PD-L1: 20% ≥10% expressão PD-L1: 39%	--	Graus 3-5: 16%	Primeira linha doença metastática não elegível para QT com cisplatina E expressão tumoral de PD-L1 positiva

D: docetaxel; FDA: *Food and Drugs Administration*; ICI: inibidor de *checkpoint* imune; P: paclitaxel; PD-L1: *programmed death-ligand 1*; QT: quimioterapia; Vi: vinflunina.

Tabela VI

Ensaio clínico de imunoterapia neoadjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

ESTUDO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	OBJETIVO PRIMÁRIO
Monoterapia					
NCT02662309 (ABACUS)	II	95	cT2–4aN0M0: doentes não elegíveis ou que recusaram QT com cisplatina	Atezolizumab + CR	Regressão patológica completa: 31%
NCT02451423	II	42	Doença não músculo-invasiva (cT<2N0M0); cT2–4N0M0: doentes não elegíveis ou que recusaram QT com cisplatina	Atezolizumab + CR	Diferença na contagem das células T CD3 ⁺ por μm^2 antes e após a intervenção Regressão patológica completa
NCT02736266 (PURE-01)	II	114	cT2-4aN0M0	Pembrolizumab + CR	Regressão patológica completa: 37%
NCT03212651 (PANDORE)	II	41	cT2-4aN0/xM0: doentes não elegíveis ou que recusaram QT com cisplatina	Pembrolizumab + CR	Regressão patológica completa
NCT03319745	II	20	cT1-4aN0M0 cT1-T4aN1-3M0	Pembrolizumab + CR	Incidência de efeitos adversos
NCT03577132	II	Coorte subtipo molecular luminal: 20 Coorte subtipo molecular basal: 20 Total: 40	cT2–4N0M0	Atezolizumab + CR	Regressão patológica completa
Combinação de ICIs					
NCT02812420	I	28	cT2-4N0M0: doentes não elegíveis ou que recusaram QT com cisplatina	Durvalumab + Tremelimumab + CR	Incidência de efeitos adversos: qualquer grau 93%; grau ≥ 3 21%
NCT03387761 (NABUCCO)	I	Coorte1: 24 Coortes 2a+2b: 30 Total: 54	cT3-4aN0M0 ou cT1-4aN1-3M0: doentes não elegíveis ou que recusaram QT com cisplatina	Ipilimumab + Nivolumab + CR	Coorte 1: ressecção cirúrgica em <12 semanas desde o início do tratamento neoadjuvante (96%) Coorte 2a e 2b: regressão patológica completa e incidência de efeitos adversos entre si e

					comparativamente à coorte 1
NCT03520491 (CA209-9DJ)	II	45	cT2-4aN0M0: doentes não elegíveis para QT com cisplatina	Coorte1: Nivolumab + CR Coorte2 e 3: Nivolumab + Ipilimumab + CR	Ressecção cirúrgica até 60 dias após o término do tratamento neoadjuvante
NCT03472274 (DUTRENEO)	II	22 vs. 22 Total: 44	cT2-4N0-1M0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Durvalumab + Tremelimumab + CR vs. GC/MVAC/PCG + CR	Regressão patológica completa: 38% vs. 36.4%
Combinação ICI + QT					
NCT02365766	Ib: para definir a dosagem II: coorte I (elegível para cisplatina) e coorte II (não elegível para cisplatina)	83	cT2-4aN0M0: doentes elegíveis (fase Ib e coorte I) ou não (coorte II) para QT com cisplatina	Fase Ib: pembrolizumab + GC + CR Coorte I: pembrolizumab + GC + CR Coorte II: pembrolizumab + G + CR	Incidência de efeitos adversos Regressão patológica para $\leq pT1$
NCT02690558	II	39	cT2-4aN0/xM0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Pembrolizumab + GC + CR	Regressão patológica para $\leq pT1$
NCT02989584	I: coorte com doença localmente avançada ou metastática II: coorte com doença músculo-invasiva	54	Fase I: cT4bqualquerNM0; cqualquerTN2-3M0; cqualquerTqualquerNM1; e doentes elegíveis para QT com cisplatina Fase II: cT2-4aN0/xM0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Atezolizumab + GC + CR	Incidência de efeitos adversos (para determinar dose máxima tolerada)
NCT03294304 (BLASST-1)	II	41	cT2-4aN0M0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Nivolumab + GC + CR	Regressão patológica para $\leq pT1N0$: 65.8%
NCT03674424 (AURA)	II	166	cT2-4aqualquerNM0: doentes elegíveis ou não para QT com cisplatina	Avelumab $\pm$ ddMVAC/GC/PG + CR	Regressão patológica completa
NCT03732677 (NIAGARA)	III	1050	cT2-4aN0-1M0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Durvalumab + GC + CR vs. GC + CR	Regressão patológica completa Sobrevida livre de eventos

NCT03549715 (NEMIO)	I/II	120	cT2-4aN0-1M0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Durvalumab + ddMVAC + CR vs. Durvalumab + Tremelimumab + ddMVAC + CR	Incidência de efeitos adversos grau ≥3 Regressão patológica completa durvalumab + tremelimumab + ddMVAC + CR
NCT03924856 (KEYNOTE-866)	III	870	cT2-4aN0M0 ou cT1-4aN1M0: doentes elegíveis para QT com cisplatina	Pembrolizumab + GC + CR vs. Placebo + GC + CR	Regressão patológica completa Sobrevida livre de eventos

CR: cistectomia radical; ddMVAC: metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina em dose elevada (*dose-dense*); G: gencitabina; GC: gencitabina e cisplatina; MVAC: metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (nome comercial adriamicina) e cisplatina; PCG: paclitaxel, cisplatina e gencitabina; PG: paclitaxel e gencitabina; QT: quimioterapia.

Tabela VII

Ensaio clínico de imunoterapia adjuvante em cancro da bexiga músculo-invasivo.

ESTUDO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	OBJETIVO PRIMÁRIO
NCT02450331 (IMvigor010)	III	809	Se QT neoadjuvante prévia: ypT2-4a e M0 ou ypN+ e M0; Sem QT neoadjuvante prévia: pT3-4a e M0 ou pN+ e M0.	Atezolizumab vs. Observação	Sobrevida livre de doença: 19.4 meses vs. 16.6 meses ($p=0.2446$)
NCT02632409 (CheckMate-274)	III	700	Carcinoma urotelial músculo-invasivo com risco elevado de recidiva, com QT neoadjuvante prévia ou sem QT neoadjuvante por não ser elegível, recusa de QT adjuvante.	Nivolumab vs. Placebo	Sobrevida livre de doença
NCT03244384 (AMBASSADOR)	III	739	Se QT neoadjuvante prévia: $\geq$ ypT2 e M0 ou ypN+ e M0; Sem QT neoadjuvante por não ser elegível: $\geq$ pT3 e M0 ou pN+ e M0; Recusa de QT adjuvante: $\geq$ pT3 e M0 ou pN+ e M0.	Pembrolizumab vs. Observação	Sobrevida global Sobrevida livre de doença

QT: quimioterapia.

Tabela VIII

Ensaio clínico de imunoterapia em cancro da bexiga metastático.

ENSAIO CLÍNICO	FASE	n	CRITÉRIO DE SELEÇÃO	INTERVENÇÃO	OBJETIVO PRIMÁRIO
Primeira linha					
NCT01524991	II	36	Doença localmente avançada irressecável ou metastática; e doentes elegíveis para QT com cisplatina	Ipilimumab + GC	Sobrevida média: 13.9 meses
NCT02516241 (DANUBE)	III	1032	Doença localmente avançada irressecável ou metastática; e doentes elegíveis para QT com cisplatina	Durvalumab + Tremelimumab vs. Durvalumab vs. GC/GCa	Sobrevida média durvalumab vs. quimioterapia, em doentes com elevada expressão tumoral de PD-L1 (14.4 meses vs. 12.1 meses, $p=0.30$) Sobrevida média durvalumab + tremelimumab vs. quimioterapia (15.1 meses vs. 12.1 meses, $p=0.075$)
NCT02807636 (IMvigor130)	III	A: 451 vs. B:362 vs. C:400 Total: 1213	Doença localmente avançada ou metastática, doentes elegíveis para QT com platina	A: Atezolizumab + GC/GCa vs. B: Atezolizumab vs. C: Placebo + GC/GCa	Sobrevida livre de progressão da doença (A vs. C): 8.2 meses vs. 6.3 meses ($p=0.007$) Sobrevida média (A vs. C): 16 meses vs. 13.4 meses ($p=0.027$) Incidência de efeitos adversos (A, B e C) graus 3-4: 85%, 42% e 86%; grau 5: 6%, 8% e 5%.
NCT02853305 (Keynote-361)	III	1010	Doença localmente avançada irressecável ou metastática e doentes elegíveis ou não para QT com cisplatina	Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + GC/GCa vs. GC/GCa	Sobrevida livre de progressão da doença Sobrevida global
NCT03093922	II	74	Doença localmente avançada ou metastática e doentes elegíveis para QT com cisplatina	Atezolizumab + GC	Regressão patológica global (parcial + completa)

NCT03036098 (CheckMate-901)	III	1290	Doença irresssecável ou metastática e doentes elegíveis ou não para QT com cisplatina	Doentes elegíveis ou não para QT com cisplatina: (A) Nivolumab + Ipilimumab (B) GC/GCa Doentes elegíveis para QT com cisplatina: (C) Nivolumab + GC (D) GC	Sobrevida livre de progressão da doença nos doentes elegíveis para cisplatina Sobrevida global nos doentes não elegíveis para cisplatina, nos doentes elegíveis para cisplatina e nos indivíduos com expressão tumoral elevada de PD-L1 ($\geq 1\%$)
NCT03324282 (GCISAVE)	II	90	Doença localmente avançada ou metastática e doentes elegíveis para QT com cisplatina	Avelumab + GC vs. GC	Regressão patológica global (parcial + completa) Incidência de efeitos adversos severos
NCT03682068 (NILE)	III	1434	Doença localmente avançada irresssecável ou metastática e doentes elegíveis ou não para QT com cisplatina	Durvalumab + GC/GCa vs. Durvalumab + Tremelimumab + GC/GCa vs. GC/GCa	Sobrevida global
Segunda linha					
NCT02437370	I	32	Doença localmente avançada ou metastática, refratária ao tratamento prévio	Pembrolizumab + D vs. Pembrolizumab + G	Incidência de efeitos adversos
NCT03464734 (PEANUT)	II	70	Doença metastática, refratária ao tratamento prévio	Pembrolizumab + Nab-paclitaxel	Sobrevida livre de progressão de doença: 5.9 meses
Manutenção					
NCT02500121	II	55 vs. 52 Total: 107	Doença irresssecável ou metastática que alcançou regressão patológica prévia ou que apresenta doença estável	Pembrolizumab vs. Placebo	Sobrevida livre de progressão da doença média: 5.4 meses vs. 3.0 meses ($p=0.04$)
NCT02603432 (JAVELIN Bladder 100)	III	350 vs. 350 Total: 700	Doença localmente avançada irresssecável ou metastática que não progrediu desde o tratamento com QT	Avelumab + MTS vs. MTS	Sobrevida média: 21.4 meses vs. 14.3 meses ($p=0.0005$)

D: docetaxel; G: gencitabina; GC: gencitabina e cisplatina; GCa: gencitabina e carboplatina; MTS: melhor tratamento de suporte; PD-L1: *programmed death-ligand 1*; QT: quimioterapia.

Bibliografia

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013;49(6):1374–1403.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68(1):7–30.
3. Giridhar KV, Kohli M. Management of Muscle-Invasive Urothelial Cancer and the Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer. *Mayo Clinic Proceedings* 2017;92(10):1564–1582.
4. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *European Urology* 2016;70(3):458–466.
5. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA A Cancer J Clin* 2020;70(5):404–423.
6. Funt SA, Rosenberg JE. Systemic, perioperative management of muscle-invasive bladder cancer and future horizons. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(4):221–234.
7. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP, et al. Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients: Cisplatin use in bladder cancer. *BJU Int* 2014;113(5b):E17–E21.
8. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology* 2021;79(1):82–104.
9. Lobo N, Mount C, Omar K, Nair R, Thurairaja R, Khan MS. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):565–574.
10. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A Systematic Review of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology* 2012;62(3):523–533.
11. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155(6):1903–1906.
12. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant Cisplatin-Methotrexate Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer - Nordic Cystectomy Trial 2. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2002;36(6):419–425.
13. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant Cisplatinum Based Combination Chemotherapy in Patients with Invasive Bladder Cancer: A Combined Analysis of Two Nordic Studies. *European Urology* 2004;45(3):297–303.
14. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859–866.
15. International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, the Australian Bladder Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer

- Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologic. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. *JCO* 2011;29(16):2171–2177.
16. Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003;361(9373):1927–1934.
 17. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H, on behalf of the Genitourinary Cancer Disease Site Group Of Cancer Care Ontario Program In Evidence-Based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant Chemotherapy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology* 2004;171(2):561–569.
 18. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* 2016;21(6):708–715.
 19. Maase H von der, Sengelov L, Roberts JT, 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. *JCO* 2005;23(21):4602–4608.
 20. Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer* 2008;113(9):2471–2477.
 21. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology* 2015;67(2):241–249.
 22. Sternberg CN, Mulder P de, Schornagel JH, 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. *European Journal of Cancer* 2006;42(1):50–54.
 23. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. Neoadjuvant Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin With Pegfilgrastim Support in Muscle-Invasive Urothelial Cancer: Pathologic, Radiologic, and Biomarker Correlates. *JCO* 2014;32(18):1889–1894.
 24. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, 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;32(18):1895–1901.
 25. Zargar H, Shah JB, Rhijn BW van, et al. Neoadjuvant Dose Dense MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin in Patients with cT3-4aN0M0 Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy. *Journal of Urology* 2018;199(6):1452–1458.
 26. Peyton CC, Tang D, Reich RR, et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1535.
 27. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, et al. SWOG S1314: A randomized phase II study of co-expression extrapolation (COXEN) with neoadjuvant chemotherapy for localized, muscle-invasive bladder cancer. *JCO* 2019;37(15_suppl):4506–4506.
 28. Culine S, Gravis G, Flechon A, et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle invasive urothelial bladder cancer (MIUBC):

- Preliminary results of the GETUG/AFU V05 VESPER trial on toxicity and pathological responses. *JCO* 2020;38(6_suppl):437–437.
29. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Annals of Oncology* 2013;24(4):1011–1017.
 30. Anari F, O'Neill J, Choi W, et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *European Urology Oncology* 2018;1(1):54–60.
 31. Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JCO* 2018;36(19):1949–1956.
 32. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology* 2011;12(3):211–214.
 33. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996;77(2):344–351.
 34. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80(10):1966–1972.
 35. Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;180(6):2384–2388; discussion 2388.
 36. Grivas PD, Hussain M, Hafez K, et al. A phase II trial of neoadjuvant nab-paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine (ACaG) in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *Urology* 2013;82(1):111–117.
 37. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett* 2012;3(4):855–859.
 38. Del Bene G, Sternberg CN. Systemic Chemotherapy in Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Present and Future. *Urologia Journal* 2017;84(3):130–141.
 39. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The Role of Adjuvant Chemotherapy Following Cystectomy for Invasive Bladder Cancer: A Prospective Comparative Trial. *Journal of Urology* 1991;145(3):459–464.
 40. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced Bladder Cancer (Stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): Improved Survival after Radical Cystectomy and 3 Adjuvant Cycles of Chemotherapy. Results of a Controlled Prospective Study. *Journal of Urology* 1992;148(2 Part 1):302–306.
 41. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant Cisplatin Chemotherapy Following Cystectomy for Bladder Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. *Journal of Urology* 1994;152(1):81–84.
 42. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155(2):495–499; discussion 499-500.

43. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *JCO* 2010;28(18_suppl):LBA4518–LBA4518.
44. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III Study of Molecularly Targeted Adjuvant Therapy in Locally Advanced Urothelial Cancer of the Bladder Based on p53 Status. *JCO* 2011;29(25):3443–3449.
45. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Annals of Oncology* 2012;23(3):695–700.
46. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The Effectiveness of Off-Protocol Adjuvant Chemotherapy for Patients with Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. *Clinical Cancer Research* 2010;16(17):4461–4467.
47. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *JCO* 2016;34(8):825–832.
48. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189–199; discussion 199-201.
49. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *European Urology* 2014;66(1):42–54.
50. Font A, Luque R, Villa JC, et al. The Challenge of Managing Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Review with Treatment Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG). *Targ Oncol* 2019;14(1):15–32.
51. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *JCO* 1990;8(6):1050–1055.
52. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, 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. *JCO* 1992;10(7):1066–1073.
53. Bellmunt J, Maase H von der, Mead GM, 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. *JCO* 2012;30(10):1107–1113.
54. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, 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. *JCO* 2012;30(2):191–199.
55. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinar FF, et al. Phase II Study of Pemetrexed for Second-Line Treatment of Transitional Cell Cancer of the Urothelium. *JCO* 2006;24(21):3451–3457.
56. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Patients With Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *JCO* 2002;20(4):937–940.

57. Ko Y-J, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2013;14(8):769–776.
58. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *JCO* 1997;15(5):1853–1857.
59. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *European Journal of Cancer* 1998;34(8):1208–1212.
60. Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *JCO* 1997;15(2):589–593.
61. Winquist E, Vokes E, Moore MJ, Schumm LP, Hoving K, Stadler WM. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2005;23(3):150–154.
62. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, 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. *JCO* 2009;27(27):4454–4461.
63. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–322.
64. McConkey DJ, Choi W, Ochoa A, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CPN. Therapeutic Opportunities in the Intrinsic Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2015;29(2):377–394.
65. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–165.
66. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic *ERCC2* Mutations Correlate with Cisplatin Sensitivity in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *Cancer Discovery* 2014;4(10):1140–1153.
67. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, et al. Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology* 2015;68(6):959–967.
68. Groenendijk FH, Jong J de, Fransen van de Putte EE, et al. ERBB2 Mutations Characterize a Subgroup of Muscle-invasive Bladder Cancers with Excellent Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *European Urology* 2016;69(3):384–388.
69. Yu SS, Ballas LK, Skinner EC, Dorff TB, Sadeghi S, Quinn DI. Immunotherapy in urothelial cancer, part 2: adjuvant, neoadjuvant, and adjunctive treatment. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15(7):543–551.
70. Janisch F, Rink M, Shariat SF. The promise and challenges of neoadjuvant immunotherapy in the management of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2020;125(6):753–755.
71. Darling HS, Bellmunt J. Immunotherapy in non-metastatic urothelial cancer: back to the ‘future.’ *Expert Opinion on Biological Therapy* 2019;19(7):685–695.

72. FDA approves new, targeted treatment for bladder cancer | FDA. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-targeted-treatment-bladder-cancer>
73. Pembrolizumab (Keytruda): Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma | FDA. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma>
74. Nivolumab for Treatment of Urothelial Carcinoma | FDA. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/nivolumab-treatment-urothelial-carcinoma>
75. Durvalumab (Imfinzi) | FDA. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/durvalumab-imfinzi>
76. FDA grants accelerated approval to avelumab for urothelial carcinoma | FDA. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-avelumab-urothelial-carcinoma>
77. Suzman DL, Agrawal S, Ning Y, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *The Oncol* 2019;24(4):563–569.
78. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2017;389(10064):67–76.
79. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2016;387(10031):1909–1920.
80. Bellmunt J, Wit R de, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–1026.
81. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(3):312–322.
82. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, 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;3(9):e172411.
83. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19(1):51–64.
84. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017;18(11):1483–1492.
85. Eulitt PJ, Bjurlin MA, Milowsky MI. Perioperative systemic therapy for bladder cancer. *Current Opinion in Urology* 2019;29(3):220–226.

86. A Phase II Study Investigating Preoperative MPDL3280A in Operable Transitional Cell Carcinoma of the Bladder (ABACUS). (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662309>
87. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019;25(11):1706–1714.
88. A Phase II Study of the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Subjects With Non-metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451423>
89. The Efficacy of Neoadjuvant Atezolizumab Treatment in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer According to the BASQ Classification. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03577132>
90. Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, Kim H, Moon KC, Ku JH. Efficacy of neoadjuvant atezolizumab treatment in patients with advanced urothelial bladder cancer according to the BASQ classification: a study protocol for an open-label, two-cohort, phase II trial. *BMJ Open* 2020;10(10):e035530.
91. An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab (MK-3475) Before Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02736266>
92. Necchi A, Raggi D, Gallina A, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. *Eur Urol* 2020;77(4):439–446.
93. A Phase II Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03212651>
94. A Window of Opportunity Phase II Study of Pembrolizumab in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03319745>
95. A Pilot Pre-Surgical Study Evaluating Anti-PD-L1 Antibody (Durvalumab) Plus Anti-CTLA-4 (Tremelimumab) in Patients With Muscle-Invasive, High-Risk Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02812420>
96. Gao J, Navai N, Alhalabi O, et al. Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma. *Nat Med* 2020;26(12):1845–1851.
97. Phase 1B Study to Assess Safety and Efficacy of Neo-Adjuvant Bladder Urothelial Carcinoma COmbination-immunotherapy (NABUCCO). (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03387761>
98. Dijk N van, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med* 2020;26(12):1839–1844.
99. A Pilot Study to Evaluate the Safety of Neoadjuvant Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab for Cisplatin-Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (CA209-

- 9DJ). (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520491>
100. The DUTRENEO Trial: A Prospective Study to Individualize the Approach With DUrvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer Patients. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03472274>
 101. ASCO 2020: DUTRENEO Trial: A Randomized Phase II Trial of DUrvalumab and TREmelimumab versus Chemotherapy as a NEOadjuvant Approach to Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Prospectively Selected by an Interferon-Gamma Immune Signature. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2020/asco-2020-bladder-cancer/121827-asco-2020-dutreneo-trial-a-randomized-phase-ii-trial-of-durvalumab-and-tremelimumab-versus-chemotherapy-as-a-neoadjuvant-approach-to-muscle-invasive-urothelial-bladder-cancer-patients-prospectively-selected-by-an-interferon-gamma-immune-signature.html>
 102. Phase Ib/II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Gemcitabine-Cisplatin (Cisplatin-Eligible) or Gemcitabine (Cisplatin-Ineligible) in Subjects With T2-4aN0M0 Urothelial Cancer: HCRN GU14-188. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365766>
 103. Phase II Single Arm Study of Gemcitabine and Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Prior to Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02690558>
 104. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866). (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924856>
 105. A Pilot Safety Study and Single Arm Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin With Atezolizumab (MPDL3280A) in Patients With Metastatic and Muscle Invasive Bladder Cancer, Respectively. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02989584>
 106. BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Phase II Trial of Neoadjuvant Nivolumab With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Patients Undergoing Radical Cystectomy. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03294304>
 107. Gupta S, Sonpavde G, Weight CJ, et al. Results from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *JCO* 2020;38(6_suppl):439–439.
 108. Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674424>
 109. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients With Muscle-

- Invasive Bladder Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732677>
110. NEoadjuvant Dose-dense MVAC In cOmbination With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549715>
 111. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Versus Observation as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02450331>
 112. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivoluMab Clinical Trial Evaluation 274). (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632409>
 113. Phase III Randomized Adjuvant Study of Pembrolizumab in Muscle Invasive and Locally Advanced Urothelial Carcinoma (AMBASSADOR) Versus Observation. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03244384>
 114. Phase II Trial of Gemcitabine, Cisplatin, Plus Ipilimumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: Hoosier Cancer Research Network GU10-148. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524991>
 115. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 (Durvalumab) Monotherapy and MEDI4736 (Durvalumab) in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02516241>
 116. Powles T, Heijden MS van der, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020;21(12):1574–1588.
 117. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line Durvalumab in Combination With Standard of Care Chemotherapy and Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Standard of Care Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682068>
 118. A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807636>
 119. Galsky MD, Ariba J, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2020;395(10236):1547–1557.

120. Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin As First-Line Treatment in Metastatic Urothelial Cancer: A Multicenter Randomized Phase II Study of Two Alternative Dosing Schedules. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093922>
121. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab With or Without Platinum-Based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>
122. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab, or With Standard of Care Chemotherapy, Versus Standard of Care Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036098>
123. Gemcitabine-cisplatin Plus Avelumab or Gemcitabine-cisplatin as First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Carcinoma (GCISAVE). (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03324282>
124. Feasibility Trial of MK3475 + Docetaxel or Gemcitabine in Platinum Pre-treated Urothelial Cancer. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437370>
125. An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Pembrolizumab and Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy Failure; the PEANUT Study. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03464734>
126. Giannatempo P, Raggi D, Marandino L, et al. Pembrolizumab and nab-paclitaxel as salvage therapy for platinum-treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: interim results of the open-label, single-arm, phase II PEANUT study. *Annals of Oncology* 2020;31(12):1764–1772.
127. A Randomized, Double-blinded, Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Hoosier Cancer Research Network GU14-182. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500121>
128. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *JCO* 2020;38(16):1797–1806.
129. A phase 3, multicenter, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (msb0010718c) plus best supportive care versus best supportive care alone as a maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after completion of first-line platinum-containing chemotherapy. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603432>
130. FDA approves avelumab for urothelial carcinoma maintenance treatment | FDA. (Internet). Consultado pela última vez a 2021/01/21; disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-avelumab-urothelial-carcinoma-maintenance-treatment>

131. Rouanne M, Roumigué M, Houédé N, et al. Development of immunotherapy in bladder cancer: present and future on targeting PD(L)1 and CTLA-4 pathways. *World J Urol* 2018;36(11):1727–1740.
132. Tripathi A, Plimack ER. Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions. *Curr Urol Rep* 2018;19(12):109.
133. Kim HS, Seo HK. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol* 2018;59(5):285.