Câncer de Bexiga: Tratamento Personalizado na Era da Inovação

Como biomarcadores, IA e novas terapias estão redesenhando o cuidado urológico



Dr. BRUNO BENIGNO | Urologista

Avanços no Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Bexiga

Como biomarcadores, IA e novas terapias estão redesenhando o cuidado urológico

Por: Dr. Bruno Benigno | Urologista | Oncologia e Cirurgia Robótica

CRM SP 126265 | RQE: 60022

Esta revisão aborda os recentes avanços e as melhores práticas no diagnóstico e tratamento do câncer de bexiga, com foco em tumores superficiais, doença músculo invasiva, e as nuances do manejo perioperatório e sistêmico. Serão discutidas desde as técnicas endoscópicas aprimoradas, a importância da qualidade da Ressecção Transuretral da Bexiga (RTU), as novas terapias intravesicais, os desafios da resistência ao BCG, até as indicações para cistectomia, o protocolo ERAS para otimização da recuperação, a terapia trimodal e as considerações em oncogeriatria.

Direitos Autorais e Informações de Contato

Título da obra: Câncer de Bexiga: Avanços Diagnósticos e Terapêuticos

Autor: Dr. Bruno Santos Benigno | CRM SP 126265 | RQE 60022
Urologista nos Centros de Urologia e Oncologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz – São Paulo
Diretor da Clínica Uro Onco– São Paulo
Membro Titular do Instituto de Urologia, Robótica e Oncologia (IURO)

Resumo do conteudo em áudio (gerado por AI). Clique aqui

00:00 00:00

Co-Autores



Dra. Silvana Vale | Oncologista Clínica | CRM SP 114273

Oncologista clínica do Américas Oncologia, com foco em tumores geniturinários



Dr. Daniel Abe | Urologista | CRM SP 133.690

Uro-oncologista no Hospital Alvorada de Moema; Médico Assistente da Uro-oncologia do Hospital do Servidor Público Municipal – São Paulo



Dr. Renato Panhoca | Urologista | CRM SP 86733

Chefe de Serviço e responsável pela Uro-oncologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, físico ou eletrônico, inclusive sistemas de armazenamento e recuperação de dados, sem a autorização expressa do autor. A violação dos direitos autorais constitui infração legal passível de sanções civis e criminais, conforme a Lei nº 9.610/98 (Lei de Direitos Autorais – Brasil). Este conteúdo foi desenvolvido exclusivamente para fins educativos, científicos e profissionais. Qualquer adaptação, redistribuição ou utilização comercial sem permissão constitui uso indevido.

Contato e informações institucionais: Clínica Uro Onco Rua Borges Lagoa, 1070 – Conjunto 131 Vila Clementino – São Paulo – SP – CEP: 04038-002 Telefone/WhatsApp: (11) 99590-1506 E-mail: contato@clinicauruonco.com.br

Website: www.clinicauruonco.com.br

Cidade da publicação: São Paulo – SP - Ano: 2025 1ª edição digital



Evento: Fórum GU Experts | MSD – Avanços no Manejo do Câncer de Bexiga para Urologistas 📍 São Paulo, 07/06/2025

Sobre esta obra

"Avanços no Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Bexiga" é um guia abrangente e atual voltado a médicos urologistas, oncologistas clínicos, radio-oncologistas, patologistas e outros profissionais da saúde que atuam no cuidado do paciente oncológico.

Reunindo os principais conceitos discutidos em congressos internacionais, diretrizes atualizadas e dados científicos dos últimos dez anos, este livro eletrônico oferece uma visão prática e estratégica sobre os diversos cenários da doença: desde o câncer não músculo-invasivo e suas complexidades (como a resistência ao BCG), passando pelas novas terapias intravesicais e pela abordagem multimodal, até as indicações refinadas da cistectomia, o uso da imunoterapia e o papel emergente da inteligência artificial e da oncogeriatria.

Escrito com rigor científico, clareza didática e linguagem direta, o material foi desenvolvido por Dr. Bruno Benigno, urologista com ampla experiência em uro-oncologia e cirurgia minimamente invasiva, referência no tratamento de tumores geniturinários no Brasil. Este não é apenas um compêndio técnico — é um recurso essencial para tomada de decisão clínica, educação médica continuada e aprimoramento da prática assistencial, com foco em resultados concretos e centrados no paciente. Prepare-se para navegar pelos temas mais relevantes da uro-oncologia moderna com profundidade, objetividade e propósito.

Sumário

Prefácio A relevância clínica e científica do câncer de bexiga Trajetória e compromisso do autor com a uro-oncologia

Capítulo 1 – Tratamento Endoscópico de Tumores Superficiais

1.1. O Checklist da RTU de Bexiga

1.2. Indicadores de qualidade e impacto oncológico

1.3. Técnicas de ressecção em bloco (en bloc)

1.4. Comparações entre métodos: convencional, laser e bipolar

1.5. Técnicas de imagem aprimorada: Luz Azul e Narrow Band Imaging (NBI)

Capítulo 2 – Diagnóstico e Estadiamento

2.1. Modalidades iniciais: USG, UBC, TC, RM (VI-RADS) e PET-CT

2.2. Cistoscopia e critérios de qualidade da RTU

2.3. Complicações comuns e como evitá-las

2.4. A importância da Re-RTU no estadiamento e prognóstico

2.5. Manejo e processamento da amostra cirúrgica

2.6. Anatomopatologia, subtipos histológicos e perfis moleculares

Capítulo 3 – Novas Terapias Intravesicais e Resistência ao BCG

3.1. Definições e manejo da falha ao BCG

3.2. Gemcitabina + Docetaxel: evidências e uso prático

3.3. Terapias gênicas e vírus oncolíticos • Nadofaragene Firalimogene (Adstiladrin) • Crestostimogene (CG0070)

3.4. Imunomoduladores: • N-803 (Anktiva) • Sasanlimabe + BCG

3.5. Dispositivos intravesicais inovadores • TAR-200 e TAR-210 • EG-70 e mitomicina em gel (UGN-102)

3.6. Biomarcadores emergentes e testes urinários

3.7. O papel da inteligência artificial na predição de resposta Capítulo

Capítulo 4 – Cistectomia: Indicações, Técnicas e Resultados

4.1. Cistectomia precoce na doença não músculo-invasiva de alto risco

4.2. Cistectomia radical no câncer músculo-invasivo

4.3. Linfadenectomia: extensão e impacto clínico

4.4. Técnicas robóticas e derivação intracorpórea

4.5. Qualidade de vida pós-cistectomia

4.6. Critérios para cistectomia de resgate

Capítulo 5 – Otimização Perioperatória e Preservação Vesical

5.1. Protocolo ERAS na cistectomia radical

5.2. Nutrição, mobilização e suporte pré-operatório

5.3. Terapia trimodal (TMT): • Critérios de seleção • Taxas de resposta e sobrevida • Cirurgia de resgate e complicações • Papel da radioterapia e da imunoterapia adjuvante

Capítulo 6 – Tratamento Sistêmico e Personalização Terapêutica

6.1. Oncogeriatria: avaliação funcional e tomada de decisão individualizada

6.2. Terapias perioperatórias: • ddMVAC x Gem-Cis • Durvalumabe (NIAGARA) • Nivolumabe (CheckMate 274)

6.3. Manejo da doença avançada/metastática: • Avelumabe em manutenção (JAVELIN 100) • Enfortumabe Vedotina + Pembrolizumabe • Erdafitinibe em mutações FGFR

6.4. Sequenciamento de terapias e desafios do acesso

Capítulo 7 – Considerações Finais e Perspectivas Futuras Redução da indicação de cistectomia com novas terapias Multidisciplinaridade como padrão ouro no cuidado O futuro: IA, testes líquidos, DNA tumoral e medicina personalizada

Apêndices Tabelas de risco e classificação AUA/EORTC Resumos de ensaios clínicos recentes Glossário de siglas e biomarcadores

Sobre o Autor Biografia profissional do Dr. Bruno Benigno Experiência em ensino, pesquisa e cirurgia robótica

Agradecimentos

Parceiros, instituições e colaboradores da obra

Prefácio

O câncer de bexiga é, ao mesmo tempo, um dos desafios mais antigos e uma das fronteiras mais dinâmicas da uro-oncologia moderna. Sua heterogeneidade biológica, a multiplicidade de apresentações clínicas e a rápida evolução terapêutica colocam o médico especialista diante de decisões críticas que exigem atualização constante, domínio técnico e sensibilidade multidisciplinar.

Nos últimos anos, testemunhamos uma verdadeira revolução nos paradigmas que regem o diagnóstico, a estratificação de risco e o manejo do câncer de bexiga — desde a sofisticação da ressecção endoscópica e das técnicas de imagem (como VI-RADS e NBI), até a incorporação de imunoterapias, terapias gênicas intravesicais e tecnologias de liberação sustentada de quimioterápicos.

As abordagens cirúrgicas também evoluíram: a cistectomia robótica, os protocolos de recuperação intensificada (ERAS) e as estratégias de preservação vesical refletem um novo padrão de cuidado centrado no paciente, sem abrir mão de eficácia oncológica. Este e-book nasceu do compromisso com a educação médica continuada e da necessidade prática de sintetizar, de forma objetiva e crítica, os principais avanços no manejo do câncer de bexiga.

A proposta é oferecer aos colegas urologistas, oncologistas clínicos, radio-oncologistas e patologistas um guia estruturado, baseado nas mais recentes evidências científicas e nas diretrizes internacionais, mas também enriquecido com experiência clínica real, aplicabilidade local e olhar pragmático sobre os desafios do dia a dia.

Minha trajetória na uro-oncologia se consolidou ao longo de quase duas décadas de dedicação à medicina, com foco especial no tratamento de tumores urológicos complexos. Sou graduado em medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA), mestre em oncologia pela Fundação Antônio Prudente – SP, e atuei como professor de cirurgia minimamente invasiva e *fellow* em uro-oncologia no Hospital AC Camargo Cancer Center entre 2013 e 2019. Durante esse período, orientei mais de 2.500 procedimentos cirúrgicos oncológicos e consolidei minha atuação na área de cirurgia robótica, laparoscopia e terapias ablativas, com ênfase crescente em câncer de bexiga.

Na direção da Clínica Uro Onco e como membro ativo de sociedades nacionais e internacionais, como a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e a *American Urological Association* (AUA), mantenho meu compromisso com o ensino, a pesquisa e a integração de saberes — não apenas entre especialistas, mas também com o paciente e a comunidade médica mais ampla. Convido você, leitor, a explorar este material com espírito crítico e mente aberta. Mais do que um compêndio técnico, este *e-book* é um convite ao diálogo contínuo entre ciência, prática clínica e inovação.

Que ele possa ser útil em sua jornada profissional, enriquecer suas decisões e, acima de tudo, beneficiar os pacientes que confiam em nossa expertise.

Com apreço e respeito profissional, Dr. Bruno Benigno Urologista | Especialista em Uro-Oncologia CRM-SP 126265

Capítulo 1: Avanços no Tratamento Endoscópico de Tumores Superficiais de Bexiga

A discussão inicial foca nos tumores superficiais e nos avanços recentes no tratamento endoscópico, uma área que tem visto progressos significativos, assim como outras fases do tratamento do câncer de bexiga, incluindo neoadjuvância, tratamento da doença não músculo invasiva, cirurgia e doença metastática.

1.1. O Checklist da Ressecção Endoscópica de Bexiga (RTU)

Um ponto crucial nos congressos recentes tem sido a implementação de um checklist para a RTU de Bexiga. Frequentemente, a descrição detalhada da lesão original (características, diagrama) se perde, dificultando o planejamento sequencial do tratamento.

1.1.1. Indicadores de Qualidade e Impacto

O checklist proposto utiliza indicadores de desempenho de qualidade, incluindo:

- Uso de um diagrama da bexiga.
- Avaliação da presença de músculo detrusor na amostra.
- Indicação de uma Re-RTU precoce na doença não músculo invasiva de alto risco.
- Citação da utilização de mitomicina na primeira RTU.

  A conformidade com esses indicadores demonstrou uma diminuição de 28% no risco de recorrência. Especificamente, observou-se:
- Queda na taxa de recorrência na primeira RTU para 13%.(1)
- Redução das taxas de câncer residual no reestadiamento para 30%.(2–4)
- Presença de músculo detrusor na amostra da RTU em cerca de 30% (inicialmente, aumentando para 68% com o checklist).(1,5,6)

1.1.2. Importância da Avaliação da RTU

A habilidade técnica na RTU é fundamental para uma ressecção completa, influenciando o estadiamento e, por vezes, o reestadiamento. Uma RTU adequada melhora os resultados da terapia intravesical, da terapia trimodal e pode aumentar a taxa de PT0 (ausência de tumor) após quimioterapia neoadjuvante em doença músculo invasiva.(1)

1.1.3. Variabilidade e Resultados da RTU

Um estudo revelou grande variabilidade na qualidade da RTU entre diferentes serviços, mesmo com equipamentos similares.

- Para tumor único, a recorrência variou de 1,7% a 17%.
- Para doença múltipla (já com tratamento adjuvante), a variação foi de 3,8% a quase 30%.

  Outro estudo indicou uma taxa de ressecção incompleta de aproximadamente 70%, especialmente para tumores de alto grau, com tumor residual no mesmo local em 30% dos casos e em outras partes em 70%.

  Historicamente, a sobrevida livre de recidiva com BCG em dois anos era de cerca de 60%. Em séries contemporâneas, esse número subiu para 80-85%, em parte devido à melhoria na qualidade da RTU. (1,4,5,7–9)

1.1.4. Componentes do Checklist e Documentação

O checklist enfatiza a importância de um laudo detalhado, similar ao de uma endoscopia, para o seguimento do paciente. Os itens incluem:

- Características da lesão.
- Visualização e documentação da presença do músculo detrusor.
- Documentação fotográfica do leito da ressecção.

  A utilização do checklist aumentou a taxa de ressecção visualizada como completa de 63% para 80% e a visualização do músculo detrusor de 30% para 68%.(1)

1.1.5. Reestadiamento e Re-RTU

Pacientes que necessitam de re-ressecção e apresentam doença residual têm pior sobrevida livre de doença. A Re-RTU deve ser realizada entre 2 a 6 semanas após a RTU inicial.

- 29% dos pacientes podem ter doença residual e ser reestadiados.
- A taxa de tumor residual pode ser de 50-70%.
- Se a camada muscular está presente na primeira RTU, a chance de tumor residual é <20%.
- Se ausente, a chance sobe para 50%.

  Em um terço dos casos, a segunda RTU pode alterar o plano de tratamento.(2,3)

1.2. Técnicas de Ressecção em Bloco (En Bloc)

Esta técnica, proposta por Kitamura em 1980, visa evitar a fragmentação do tumor para reduzir o risco de implante tumoral e permitir uma melhor avaliação patológica da ressecção completa. Utiliza-se diversas formas de energia (monopolar, bipolar, laser de Holmium, laser de Thulium).

1.2.1. Aspectos Técnicos

A angulação da alça de ressecção convencional para frente facilita a dissecção do plano tumoral. O laser demonstra melhor resposta comparado à ressecção padrão, especialmente por reduzir o estímulo do nervo obturador, diminuindo o risco de perfuração, principalmente em tumores localizados no trígono ou parede lateral.

Durante o procedimento, é crucial o controle da distensão vesical pelo auxiliar para evitar o aprofundamento excessivo e perfurações. A técnica permite boa visualização do plano muscular e uma ressecção completa. A hidrodissecção natural facilita a subida do tecido. Esta técnica pode ser mais fácil de aprender em programas de residência devido ao menor risco de sangramento e perfuração.

1.2.2. Resultados da Ressecção em Bloco

- Lesões <1 cm: taxa de sucesso de 94%.
- Lesões de 1 a 3 cm: taxa de sucesso de 84%.
- Lesões >3 cm: taxa de sucesso em torno de 30%.

  A técnica é mais vantajosa para lesões menores que 3 cm.(6,8)

1.2.3. Comparação com Ressecção Padrão e Laser

A ressecção a laser em bloco oferece:

- Menor fragmentação.
- Menor taxa de perfuração.
- Menor tempo de cateterismo.
- Maior chance de obtenção da camada muscular.
- Redução no tempo de internação.

  Meta-análises recentes indicam que, embora não haja diferença significativa na recorrência em 24 meses entre as técnicas, há uma tendência favorável à ressecção em bloco. Um estudo mostrou que a ressecção em bloco é mais vantajosa para doenças cm, com diminuição do risco de recorrência, sugerindo que pode se tornar o padrão.(6)

1.3. Técnicas de Imagem Aprimorada

Dispositivos como a luz azul (fotodinâmica) e *Narrow Band Imaging* (NBI) são recomendados pelas sociedades americana e europeia, embora sua disponibilidade seja limitada. A diretriz americana é mais organizada, sugerindo seu uso se disponível para melhorar a detecção de carcinoma in situ (CIS) e diminuir o risco de recorrência. A dificuldade principal é a aquisição desses equipamentos, mesmo em grandes centros. Existe um módulo no rack de vídeo da Storz que permite a função de *Narrow Band Imaging* através de uma configuração na cabeça da câmera.

Capítulo 2: Diagnóstico, Estadiamento e Manejo da Amostra no Câncer de Bexiga

O câncer de bexiga apresenta-se quase como duas patologias distintas: a não músculo invasiva, com uma abordagem específica, e a músculo invasiva, que exige tratamentos mais radicais. O manejo é multidisciplinar.

2.1. Modalidades de Diagnóstico Inicial

A maioria dos diagnósticos iniciais ocorre por ultrassonografia de rotina ou em pacientes com hematúria.

- Ultrassonografia e Teste Rápido (UBC): Uma combinação eficiente para pacientes com hematúria, com alta sensibilidade. O teste UBC já está disponível no Brasil.
- Tomografia Computadorizada (TC): Considerada apropriada pela American College of Radiology para estadiamento tanto na doença não músculo invasiva quanto na músculo invasiva. Permite avaliar a bexiga, trato urinário alto, linfonodos e metástases à distância. É rápida, fácil e disponível. Limitação: dificuldade em diferenciar doença não músculo invasiva de músculo invasiva.
- Ressonância Magnética (RM) e V-RADS: A RM, com a classificação V-RADS (Vesical Imaging Reporting and Data System), é um diferencial na avaliação pré-RTU. V-RADS 4 ou 5 indicam alta probabilidade de doença músculo invasiva.(10–13)
- PET-CT:Superior à TC para estadiamento e diagnóstico, embora mais custoso. Útil para avaliar resposta à quimioterapia ou imunoterapia.

2.2. Cistoscopia e RTU: Padrão Ouro e Critérios de Qualidade

A cistoscopia é o padrão ouro para diagnóstico visual, seguida pela RTU para estadiamento histológico.

- **Critérios de Qualidade da RTU:**

    1. Ressecção completa da lesão.
    2. Estadiamento completo.
    3. Ausência de complicações.
    4. Presença de músculo detrusor na amostra (principal critério).
- **Passos para uma RTU Adequada (Sociedade Europeia):**

    1. Toque bimanual.
    2. Passagem do cistoscópio sob visão.
    3. Inspeção de toda a parede da bexiga.
    4. Biópsia da uretra prostática (se indicado).
    5. Biópsias randômicas (se indicado).
    6. Ressecção completa do tumor.
    7. Registro detalhado do procedimento (número, tamanho, características das lesões, estadiamento clínico, resultado da ressecção, fotografias, complicações).
- RTU Monopolar vs. Bipolar:A bipolar está associada a menor tempo de internação e sonda, diminuição do reflexo obturatório, tempo cirúrgico similar, mas menor índice de transfusão.
- Uso de Blue Light ou NBI:Melhora a visualização.
- **Técnica de Ressecção por Partes:**

    1. Ressecar a lesão.
    2. Ressecar a lateral da lesão.
    3. Aprofundar na base da lesão para obter musculatura.

        A alça curvada para frente facilita a ressecção em bloco, obtendo melhor amostragem muscular.

2.2.1. Evitando Complicações na RTU

- Reflexo Obturatório: Ocorre em 10% dos casos. Evitar hiperdistensão da bexiga. Pode causar perfuração, transformando um T1 em T3.
- Divertículos: Cuidado especial, pois não têm parede muscular; qualquer incisão pode perfurar.
- Doenças Extensas: Potencial de sangramento.
- Tumores em cúpula: Compressão manual do teto pode facilitar.
- Tumor sobre Meato Ureteral: Ressecção ampla do meato pode causar refluxo (até 70% dos casos) e aumenta em cerca de 20 vezes o risco de tumor no trato urinário superior.(5)
- Técnica para evitar perfuração: Virar a alça e ressecar com a lateral diminui a profundidade da incursão.
- Duplo J em Tumor de Bexiga: Aumenta o risco de lesão no trato superior (Hazard Ratio 7.09). Preferível nefrostomia para recuperação da função renal.(14)
- RTU Simultânea de Próstata e Bexiga: Pode ser feita, sem prejuízo ou maior chance de recorrência em loja prostática.
- Biópsias Randômicas:Não necessárias na maioria, mas úteis no planejamento de tratamento trimodal, citologia positiva sem lesão visível, ou planejamento de cistectomia parcial. Baixa sensibilidade em mucosa normal; biopsiar lesões suspeitas. Sem risco de implante nos locais de biópsia.

2.2.2. Impacto da Re-RTU

A Re-RTU tem impacto na sobrevida. Pacientes com T1 de alto grau submetidos a Re-RTU tendem a ter melhor sobrevida. Persistência de tumor ocorre em:

- Músculo ausente na primeira RTU.
- RTU incompleta.

  Nestes casos, persistência de lesão na Re-RTU pode chegar a >50% (51%).(2–4)

2.3. Manejo do Material da RTU e Importância da Patologia

A RTU estadia o tumor e fornece fatores prognósticos (grau, número, tamanho, configuração séssil/papilífera, presença de CIS).

2.3.1. Artefatos e Qualidade da Amostra

- Artefato de Cauterização: Principal causa de não representação do músculo. Ocorre com potência muito forte, demora na ressecção, ou uso excessivo de energia. Pior em tumores maiores, que também têm mais chance de serem infiltrativos. A ressecção em bloco pode mitigar isso.
- **Cuidados Pós-RTU com o Material:**
    - Processo Pré-Analítico:Estabilização, transporte, processamento e armazenamento. Quase 70% dos erros de laboratório (análise molecular, genética, anatomopatológica, imuno-histoquímica) ocorrem nesta fase.
    - **Isquemia Fria:Tempo entre a remoção do material do paciente e sua fixação.**
        - 15 minutos: perda de 15% da possibilidade de avaliação genética/proteica.
        - 30 minutos: perda de 20%.
        - Ideal: não ultrapassar 10 minutos na mesa cirúrgica.
    - Fixação:Formol 10% tamponado é o ideal. Checar a qualidade do formol. Ideal não permanecer no formol por mais de 6 horas antes do processamento para parafina, pois há perda na capacidade de sequenciamento.

2.3.2. Diagnóstico Anatomopatológico e Molecular

O patologista define se a doença é não invasiva ou invasiva, diferenciações, extensão (invasão de lâmina própria, musculatura própria - T2), infiltração angiolinfática, lesões associadas.

- **Exemplos Histológicos:**
    - Tumor papilífero de baixo grau: lesão homogênea, eixo papilar notório.
    - Tumor papilífero de alto grau: células mais pleomórficas, eixo menos definido.
    - Carcinoma in situ (CIS): histologia de alto grau, superficial, restrita à mucosa.
    - Diferenciação escamosa (pérolas córneas/queratina).
    - Diferenciação glandular.
    - Subtipos invasivos: micropapilar, plasmocitoide em tecido perivesical.
- **Exames Complementares e Valor Preditivo: Avaliação de PD-L1, HER2, Nectina-4.**
    - FGFR: Importante para uso de Erdafitinibe (geralmente terceira linha). Tecido normal não expressa FGFR. Tumor não músculo invasivo expressa muito mais FGFR. Baixa heterogeneidade na alteração do FGFR entre e dentro dos cores.
    - PD-L1: Alta concordância da expressão entre sítio primário (RTU, cistectomia) e metástases (linfonodais).
- **Classificação Molecular (Basal, Luminal): Ainda não impacta decisões com nível A de evidência, mas há casos mostrando:**
    - Alteração de FGFR: resposta a Erdafitinibe.
    - Defeito de reparo de DNA: melhor resposta à quimioterapia neoadjuvante.
    - Alterações de HER2, Nectina-4: resposta a Enfortumabe Vedotina.
      A multidisciplinaridade é chave: radiologista (diagnóstico preciso), urologista (material de boa qualidade da RTU), patologista (diagnóstico histológico e molecular preciso), oncologista (tratamento sistêmico).

Capítulo 3: Novas Terapias Intravesicais e Manejo da Resistência ao BCG

O tratamento do câncer de bexiga não músculo invasivo (70% dos casos) tem o BCG como padrão ouro para alto risco de recorrência. No entanto, 30-40% dos pacientes não respondem bem, há escassez global de BCG e questões de tolerabilidade. Até recentemente, a cistectomia radical era a única opção para esses casos.(7,15)

3.1. Resistência ao BCG: Definições e Cenário Atual

Um framework de 2015 do European Urology definiu resistência ao BCG, balizando novos trials:

- Resistência/Refratariedade:Persistência de TA, CIS ou T1 após indução e manutenção; ou recorrência de TA/T1 de alto grau em 6 meses.
- CIS: Considerado resistente se aparece após resposta completa ao BCG em até 12 meses.
- Tratamento Adequado com BCG: Esquema 5 de 6 induções no primeiro ciclo, ou 2 de 3 aplicações planejadas no ciclo de manutenção.

3.1.1. Impacto da Recusa da Cistectomia e Prática Atual

Mesmo sendo padrão ouro, há uma tendência global dos urologistas em não oferecer cistectomia precoce. Um estudo da AUA mostrou queda na preferência por cistectomia de 23% para 11% após apresentações sobre alternativas.(7)

Nos EUA, Gemcitabina com Docetaxel (Gem/Doce) ainda é uma opção principal na resistência ao BCG, pois novas terapias intravesicais não foram amplamente incorporadas.

No Brasil, há dificuldade na liberação de Gem/Doce intravesical por operadoras, pois não consta em bula.

3.1.2. Inteligência Artificial na Seleção de Tratamento

Trabalhos com "*Computer Histology AI*" (CHAI) mostraram capacidade de predizer resposta ao BCG ou Gemcitabina, potencialmente otimizando a decisão terapêutica inicial. Pacientes com marcador CHAI positivo tiveram 90% de resposta à Gemcitabina vs. 56% ao BCG.(16,17)

3.2. Novas Terapias Intravesicais

Foco em novos mecanismos de delivery de droga e terapia gênica.

3.2.1. Nadoferagene (Adstiladrin)

- Mecanismo: Terapia gênica intravesical, adenovírus não replicante e não oncolítico (vetor "cavalo de Troia"). Liga-se ao DNA de células normais e cancerosas, estimulando produção local de interferon alfa-2b.
- Aplicação: Intravesical, a cada 3 meses, volume de 75 ml.
- Logística: Requer congelamento; custo alto se houver perda por não comparecimento do paciente.
- **Eficácia:**
    - Resposta completa em 3 meses: 54%.
    - Resposta completa em 36 meses (3 anos): ~30%.
    - Resposta completa em 5 anos: ~20%.
    - Taxas de preservação de bexiga interessantes.
- Administração:Medicação já preparada, sem diluição. Recomenda-se anticolinérgico 3 horas antes. Fluxo de trabalho similar ao BCG, bem tolerado, poucos efeitos adversos grau 3. (18)

3.2.2. Crestostimogene Grenadenorepvec

- Mecanismo:Vírus oncolítico replicante. Adenovírus oncolítico seletivo para células tumorais com defeito no gene do retinoblastoma (RB). Ação dupla: expressa GM-CSF (fator de crescimento de granulócitos-macrófagos) e causa lise tumoral.
- Aplicação:Intravesical. Pode ser usado sinergicamente com outras drogas (ex: estudo CORE1 com Pembrolizumab).
- **Eficácia (com Pembrolizumab - Estudo CORE1):**
    - Resposta completa em 3 meses: 82%.
    - Resposta completa em 24 meses: ~40% (rompendo a barreira dos 30%).
    - Sobrevida livre de recorrência em 1 ano: 77%.
    - Sobrevida livre de recorrência em 24 meses: 69% (análise ajustada).(19,20)

3.2.3. N-803 (Anktiva) + BCG

- Mecanismo:N-803 é um super agonista de interleucina-15. Aplicado junto com BCG para potencializar seu efeito.
- Aprovação:Aprovado pelo FDA em 2024.
- **Eficácia (em pacientes refratários ao BCG):**
    - Resposta completa: 70%.
    - Duração mediana de resposta: 26 meses.
    - Resposta em 24 meses: >40%.
- Comentário:O BCG não está sendo abandonado, mas sim "gourmetizado" com potencializadores. (21,22)

3.2.4. Sasanlimab (Anti-PD-1 Subcutâneo) + BCG

- Mecanismo:Inibidor de checkpoint (anti-PD-1) subcutâneo, administrado junto com o esquema BCG do SWOG.
- **Eficácia (Estudo SWOG S1605 - endpoint composto "event-free survival"):**
    - Redução de 32% no risco de eventos.
    - Resposta completa no CIS: 92% (Sasanlimab+BCG) vs. 84% (BCG isolado).
    - Estudo de 3 braços em pacientes de alto risco com CIS: BCG clássico + Sasanlimab vs. BCG + manutenção.
    - População do estudo: 80% homens, ~60% T1, 25% CIS, maioria com tumores <3cm.
    - Event-Free Survival em 36 meses: 82% (Sasanlimab+BCG) vs. 74% (BCG).
    - Redução da recorrência de alto risco: 7,4% (Sasanlimab+BCG) vs. 15% (BCG).
    - Sobrevida global ainda imatura.
- Parceria:Farmacêutica fez parceria com produtor indiano para fornecer BCG junto com Sasanlimab (venda casada).(23,24)

3.3. Novas Fronteiras Terapêuticas: Mecanismos de Delivery e Combinações

3.3.1. TAR-200 (Pretzel de Gemcitabina)

- Mecanismo: Plataforma de liberação de droga em formato de "pretzel" (desenvolvida pelo MIT/Boston Children 's, patenteada pela TARIS, adquirida pela Johnson & Johnson). Utiliza difusão osmótica microsomal: a ureia da urina entra no dispositivo, que libera a droga (Gemcitabina) na bexiga de forma sustentada.
- Administração: Inserção e retirada por cistoscopia. Dispositivo trocado a cada 3 semanas.
- **Estudos (Plataforma Sunrise/Moonrise):**
    - SUNRISE-1 (resistentes/refratários a BCG): TAR-200 com/sem Cetrelimabe. Taxa de resposta ~80-83%, efeitos colaterais <10%.
    - Outros cenários: BCG naive, doença músculo invasiva (TAR-101, SUNRISE-4, TAR-103, SUNRISE-2), doença de risco intermediário (MOONRISE com Edafitinibe - TAR-210).
- **Vantagens:**
    - Liberação sustentada da droga na bexiga por 21 dias (vs. pico rápido da Gemcitabina intravesical convencional).
    - Dose de Gemcitabina 1/10 da dose usual (250mg vs. 2500mg).
    - Praticamente sem detecção plasmática da Gemcitabina, justificando a boa tolerabilidade.(25)

3.3.2. EG70 (Detalimogene Voraplasmide)

- Mecanismo:Imunoterapia gênica intravesical. Plasmídeo não viral (membrana celular contendo o payload) que estimula a produção de IL-2 e IL-12.
- Vantagens Práticas:Liofilizado, armazenamento sem cadeia de frio, sem necessidade de capela de segurança biológica.
- **Eficácia (Estudo LEGEND - BCG não responsivos, EAU 2024):**
    - Estimativa de resposta completa em 12 meses: 50%.
    - Segurança: Maioria dos efeitos colaterais grau 1-2, sintomas locais leves, sem toxicidade sistêmica.(26)

3.3.3. Terapia Alvo: FGFR e Edafitinibe Intravesical (TAR-210)

- Mutação do FGFR é mais prevalente em câncer de bexiga superficial.
- Importância da qualidade do material da RTU para pesquisa de FGFR.
- TAR-210: Mesmo racional do TAR-200, mas liberando Edafitinibe (antagonista de FGFR3). Resultados ainda iniciais.(27)

3.4. Biomarcadores e Testes de Detecção

- Inteligência Artificial na Patologia Digital (CHAI):Identificar pacientes ideais para BCG vs. Gem/Doce.
- **Testes de Detecção de Recorrência (ex: EPICHCECK):**
    - Sensibilidade de 91% para recorrência de alto grau.
    - Potencial para reduzir cistoscopias de controle desnecessárias.(28)
- URO AMP (NGS + AI na urina): Pesquisa DNA tumoral. Sensibilidade 92%. Impacto no descalonamento de cistoscopias em T1 de alto grau.(29)
- Outras Vias:HER2 (ex: Trastuzumabe Deruxtecan) mostrando respostas interessantes em pacientes inelegíveis à cistectomia.
- **Mitomicina em Gel (UGN-102/Jelmyto):Gel térmico que se solidifica na temperatura corporal. Para tumores superficiais de baixo grau, visando destruir o tumor sem RTU.**
    - Estudos mostraram que 80% dos pacientes que receberam o gel e fizeram cistoscopia não precisariam da cistoscopia.
    - Sobrevida livre de doença em 1 ano: 81% com 6 doses.
    - Potencial para tratar pequenas recidivas de baixo grau identificadas por imagem, poupando RTUs.(30)

3.5. Considerações Finais sobre Terapias Intravesicais

- O paradigma da terapia intravesical está em transformação.
- Estratégias terapêuticas diversas competindo.
- Imunoterapia e personalização em crescimento.
- Não é o fim do BCG, mas o começo da "gourmetização" do BCG.
- Potencial para reduzir cistectomias.
- Biomarcadores em Destaque: Nectina-4 (Enfortumabe), FGFR3 (Edafitinibe), testes de bexiga (CXBladder, URO AMP), DNA circulante tumoral. A indústria busca o melhor método de controle (tecido, urina, sangue).
- Prática Clínica: Avaliação rigorosa da definição de BCG refratário, seleção do paciente (perfil tumoral, preferência, acessibilidade, logística – especialmente no Brasil).

3.6. Papel da Imuno-oncologia (Pembrolizumab) na Resistência ao BCG (Foco Brasil)

A cistectomia precoce ainda é o tratamento padrão para pacientes não responsivos/refratários ao BCG. A acurácia para estadiar T1 é baixa (21-27%), e 51% podem ter doença músculo invasiva subjacente. Pacientes que progridem para doença músculo invasiva parecem ter pior prognóstico.

3.6.1. Mecanismo da Imunoterapia

Células tumorais expressam PD-L1/PD-L2, que se ligam ao PD-1 no linfócito T, inibindo a resposta imune ("freio"). Imunoterápicos (anti-PD-1/PD-L1) bloqueiam essa ligação, "tirando o freio" e permitindo que o sistema imune combata o câncer.

3.6.2. Estudo KEYNOTE-057 (Pembrolizumab)

- Desenho:Pacientes com doença não músculo invasiva de alto risco, não responsivos ao BCG, com CIS (com ou sem TA/T1), inelegíveis ou que recusaram cistectomia. Receberam Pembrolizumab.
- **Resultados:**
    - Resposta completa: 41% (mediana de acompanhamento de 28 meses).
    - Nenhum paciente progrediu para a doença T2.
    - Duração mediana da resposta completa: 1 ano (dados mais antigos citavam 16 meses).
- Considerações: Atividade antitumoral encorajadora. Perfil de eventos adversos conhecidos. Pembrolizumab tem bula para essa indicação no Brasil e é facilmente disponível.
- Discussão sobre TAR-200: Embora promissor, ainda não foi liberado pelo FDA. Taxas de resposta >70% em refratários a BCG são impressionantes. A questão do custo e acesso no Brasil é uma preocupação. A cistoscopia flexível em consultório pode se tornar mais comum com esses dispositivos.(31)

Capítulo 4: Cistectomia no Câncer de Bexiga

A cistectomia é uma cirurgia mórbida, e sua indicação, especialmente a precoce, é um desafio na comunicação com o paciente.

4.1. Cistectomia Precoce para Doença Não Músculo Invasiva de Alto Risco

A maioria dos casos de câncer de bexiga (75%) é superficial. Destes, ~20% são T1. O T1 é multifocal em 30% e tem alta recorrência (~50%).(7,15,32,33)

4.1.1. Estratificação de Risco (AUA/SUO)

- Baixo risco: Baixo grau, TA, <3cm, solitário. (Recidiva ~37%, Progressão ~7%)
- Risco Intermediário: Baixo grau T1, ou >3cm, ou recorrência <1 ano; ou Alto grau TA, <3cm, solitário. (Recidiva ~45%, Progressão ~17%)
- Alto Risco: Alto grau com CIS, ou T1, ou >3cm, ou multifocal. (Recidiva 40-60%, Progressão 20-50%)
- Muito Alto Risco: Não responsivo ao BCG, variantes histológicas agressivas, invasão linfovascular, invasão prostática.

  Pacientes de alto risco com progressão da doença variam de 8% a 50%. O risco de morte pela doença pode chegar a 30%.

4.1.2. Indicações de Cistectomia Precoce (Guideline NCCN)

- Alto risco, virgem de BCG, com características de muito alto risco: Cistectomia ou BCG (se recusarem cirurgia).
- Alto risco, virgem de BCG, sem características de muito alto risco: Preferencialmente BCG ou cistectomia.
- Não responsivo ao BCG: Cistectomia ou outras linhas de tratamento.

4.1.3. Fatores de Risco para Indicar Cistectomia Precoce

- Lesão séssil, extensa, ressecção incompleta (tumor residual em 45% na cistoscopia de vigilância).
- Invasão linfovascular (fator significativo para sobrevida).
- Variantes histológicas (micropapilar, sarcomatoide, plasmocitoide).
- Persistência de T1 no reestadiamento.
- T1 subestadiado inicialmente.
- Invasão prostática.
- Incapacidade de completar a ressecção.
- Presença de CIS e sexo feminino (preditores independentes para progressão de T1).

  Lesões T1 de alto risco progridem em 50% dos casos em até 3 anos.

4.1.4. Timing e Desfechos da Cistectomia

- Cistectomia Precoce (alto risco identificado): Sobrevida câncer-específica ~80-85% (similar a T2).
- Cistectomia Tardia (após múltiplas recorrências/tentativas de RTU): Sobrevida câncer-específica cai para ~50%.
- Cistectomia Muito Tardia (após progressão para músculo invasivo): Sobrevida em 3 anos ~30-40%.

4.1.5. Vantagens e Desvantagens da Cistectomia Precoce

- Vantagens: Supera subestadiamento, melhor sobrevida câncer-específica.
- Desvantagens: Super Tratamento para uma parcela, morbidade (complicações ~60%, maioria grau 1-2; complicações maiores ~13%; mortalidade ~3%), mudança na percepção corporal, incontinência noturna (neobexiga). (34,35)

  O desafio é identificar o candidato ideal para BCG vs. cistectomia precoce. Com novas terapias para falha de BCG, a indicação de cistectomia precoce pode se restringir mais a pacientes com variantes histológicas agressivas ou sem acesso a essas novas medicações.

4.2. Cistectomia Radical para Doença Músculo Invasiva

A cistectomia radical é o padrão ouro desde os anos 90 para câncer de bexiga músculo invasivo, frequentemente associada à quimioterapia neoadjuvante (ganho de sobrevida de ~5%).

4.2.1. Indicações

- Principal: Doença músculo invasiva.
- Doença não músculo invasiva de alto risco que falha BCG.
- Doença papilar extensa (T1, T2a) não passível de ressecção endoscópica completa (cistectomia upfront oferece sobrevida câncer-específica de ~70% em 10 anos).

  Os desfechos são melhores quando indicada precocemente (doença músculo invasiva primária ou falha de BCG) comparado a pacientes que progridem de T1 para T2.

4.2.2. Qualidade e Morbidade da Cistectomia

- Mortalidade em 30 dias: até 3%.
- Mortalidade em 90 dias: até 8%.
- Complicação grave (>grau 3) em 90 dias: >40%.

  Exige expertise do cirurgião e estrutura hospitalar com alto volume.

4.2.3. Resultados Anatomopatológicos e Oncológicos

- **Margem Positiva (Robótica):**~5,6%. Maior em doença localmente avançada (T3/T4 pode chegar a 30%).
- **Linfonodo Positivo:**~22%.
- **Sobrevida (Dados Históricos e Recentes - 15 anos robótica):**
  - Sobrevida global em 15 anos: ~30%.
  - Sobrevida doença-específica em 15 anos: ~60%.
  - Sobrevida livre de progressão em 15 anos: ~60%.
  - Preditores de mau prognóstico: Doença localmente avançada, linfonodo positivo, status ASA, idade avançada.(7,15,33)

4.2.4. Linfadenectomia: Extensão e Impacto

Um estudo randomizado comparando linfadenectomia estendida vs. padrão:

- Número de linfonodos maior na estendida.
- Taxa de complicação em 30 dias maior na estendida.
- Mortalidade em 90 dias superior na estendida.
- Sobrevida livre de doença em 5 anos semelhantes.

  Conclusão: Linfadenectomia padrão (até cruzamento das ilíacas) é suficiente. (36)

4.2.5. Cistectomia Robótica vs. Aberta e Derivação Intracorpórea

- **Estudo RAZOR (Robótica vs. Aberta - não inferioridade):**
    - Desfechos oncológicos semelhantes.
    - Margem positiva como preditor de mau desfecho.
    - Robótica: menor perda sanguínea, menor transfusão, menor estadia hospitalar, melhor cosmese, mas maior custo e tempo cirúrgico.(37–39)
- **Derivação Intracorpórea (Estudo IROC):**
    - **Comparada à derivação aberta, a intracorpórea (em cistectomia robótica) mostrou:**
        - Menor taxa de transfusão.
        - Menor taxa de tromboembolismo (1,9% vs 8,3%).
        - Menor complicação de ferida (5,6% vs 16%).
        - Mais dias fora do hospital em 90 dias.
        - Desfechos oncológicos e funcionais semelhantes em 3 anos.(40)

4.2.6. Qualidade de Vida Pós-Cistectomia

Queda inicial nos escores, mas com recuperação ao longo do tempo. Após 8 anos, pacientes sobreviventes tendem a ter qualidade de vida pareada com a população de mesma idade (exceto os mais mórbidos/idosos).

4.2.7. Considerações sobre Terapia de Preservação

Apenas ~42% dos pacientes T2 seriam candidatos ideais à terapia de preservação (lesão unifocal, sem hidronefrose, sem CIS). Destes, 24% já teriam linfonodo positivo e 36% doença extravesical, questionando a preservação. Cistectomia parcial (ex: carcinoma de úraco) é rara (<1%).

A cistectomia robótica, especialmente com técnica de acesso posterior (*Montsouris - França*), facilita o procedimento e permite preservação de feixes neurovasculares, com potencial benefício para função erétil e continência (neobexiga).

Capítulo 5: Otimização Perioperatória e Abordagens de Preservação Vesical

5.1. Protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) na Cistectomia Radical

A cistectomia é de alta complexidade com morbidade >50%. O protocolo ERAS, originado na cirurgia colorretal, visa acelerar a recuperação otimizando o pré, intra e pós-operatório.

5.1.1. Pilares e Benefícios do ERAS

- Pré-operatório: Educação do paciente, cessar tabagismo, preparo nutricional.
- Intra-operatório: Controle anestésico multimodal (pouco opioide, analgesia epidural T10 se aberta, não hiperidratar).
- Pós-operatório: Mobilização precoce, alimentação precoce.
- **Resultados:**
    - Redução no tempo de internação (5-7 dias).
    - Menor taxa de complicações (redução global de até 30%).
    - Não impacta significativamente a mortalidade (aceitável: 2,5-3% em 90 dias).
    - Economia financeira (até 10 mil dólares/dia na primeira semana).
- Educação do Paciente: Fornecer materiais impressos, vídeos, aplicativos, checklists.(41–43)

5.1.2. Avaliação e Suporte Nutricional Pré-operatório

Até 70% dos pacientes oncológicos têm algum grau de desnutrição (responsável por até 20% dos óbitos). 40% dos casos graves de desnutrição são subdiagnosticados.

- Mecanismos da Desnutrição: Imunológico (citocinas levando a anorexia, fadiga) e tumoral (citocinas levando a catabolismo).
- **Avaliação Nutricional: Triagem precoce pelo cirurgião.**
    - Pedir ao nutricionista: necessidade calórica (~30 kcal/kg/dia), proteína (~1,5 g/kg/dia).
    - Exames: IMC, albumina, bioimpedância, índice de sarcopenia (volume do psoas).
    - Cuidado com creatinina pseudonormal em sarcopênicos.
- Intervenção: Iniciar suporte nutricional idealmente 2 semanas antes da cirurgia (durante a quimio neoadjuvante, que dura ~3 meses).
- **Imunomodulação/Imunonutrição (Recomendação ESPEN):**
    - Dieta rica em ácidos graxos (EPA, DHA - ômega 3), arginina e nucleotídeos.
    - EPA: Redução da inflamação (dados de câncer colorretal e pulmão).
    - Leucina: Estímulo à síntese muscular (melhora sarcopenia).
    - Arginina e Nucleotídeos: Melhora da imunidade, diminuição de infecção cirúrgica (meta-análise).(44,45)
    - Antioxidantes: Estudos em andamento.

5.1.3. Jejum Abreviado e Início Precoce da Alimentação

- Jejum: Não prolongar. Líquidos claros (água, maltodextrina) até 2 horas antes da anestesia. Reduz resistência à insulina.
- **Alimentação Pós-operatória: Dieta oral precoce (se possível, nas primeiras 24h em cirurgia não complicada). Diminui translocação bacteriana, íleo.**
    - Prática: Fechar sonda nasogástrica de manhã, oferecer água. Se tolerado, retirar sonda à tarde. Goma de mascar (sem açúcar) o dia inteiro.
    - Prucaloprida (Resolor): Pode ajudar a acelerar o trânsito intestinal.

5.1.4. Outras Intervenções Pré-operatórias

- Tabagismo: Parar idealmente 4 semanas antes. Se não parar até a semana da cirurgia, melhor manter (para evitar hipersecreção).
- Etilismo:Cessar.
- Comorbidades:Otimizar.
- Opioides: Diminuir o uso prévio.
- Preparo Intestinal: Não utilizado rotineiramente.

5.1.5. Mobilização e Atividade Física

- Mobilização Precoce: Tirar o paciente da cama.
- **Atividade Física Pré-operatória:**
    - Estudo IROC (USC): Menor contagem de passos no perioperatório correlacionou-se com maior tempo de internação (usaram Fitbit).
    - Get Moving Trial (em recrutamento): Programa domiciliar pré-operatório (5-6 semanas) com plataforma digital (Exercise X-Ray).
- Protocolo GRASEN (Hospital Humanitas, Itália): Estudo prospectivo para padronizar ERAS em urologia (prostatectomia/cistectomia), com rastreio de fragilidade, pré-habilitação individualizada baseada em risco.

  A abordagem robótica, especialmente com derivação intracorpórea, pode trazer benefícios na recuperação e menos complicações perioperatórias.

5.2. Terapia Trimodal de Preservação Vesical (TMT)

Alternativa à cistectomia radical para 20-30% dos pacientes com doença músculo invasiva que recusam cirurgia ou preenchem critérios. Histórico desde os anos 80.

5.2.1. Racional Científico e Componentes

1. RTU Máxima Completa: Primeiro passo essencial.
2. Quimioterapia Concomitante: Essencial (cisplatina é o padrão radiossensibilizador; gencitabina/mitomicina para inelegíveis). O papel da imunoterapia ainda é incerto. Estudos de neoadjuvância antes da TMT estão surgindo.
3. Radioterapia: Evoluiu para diminuir toxicidade.

   A TMT está nos guidelines (EAU, AUA, SUO) como alternativa para T2-T3 sem CIS difuso, com boa resposta inicial e preferência pela preservação. Discussão multidisciplinar é crucial.

   Centros de referência: MGM Boston, Princess Margaret Toronto, Universidade da Califórnia, Gustave Roussy (França).

5.2.2. Resultados e Seleção de Pacientes

- Sobrevida em 5 anos: 50-75%.
- Sobrevida Câncer-Específica em 5 anos: Até 85%.
- Metastases-Free Survival em 5 anos (TMT vs. Cistectomia): 78% vs. 73% (sem significância estatística, sugerindo não inferioridade).
- **Taxa de Falha/Necessidade de Cistectomia de Resgate:**~20-30% (maioria nos primeiros 2 anos).
- Preservação Vesical Funcional em 5 anos: Até 70%.

Critérios de Seleção (Segredo do Sucesso):

- Tumores T2-T3 unifocais, isolados.
- Sem invasão de estruturas adjacentes.
- Preferencialmente sem hidronefrose.
- Ausência de CIS difuso (CIS focal pode ser incluído).
- Bexiga com função preservada (avaliar com urodinâmica).(46–48)

5.2.3. Complicações e Avaliação de Resposta

- Toxicidade Urinária Grau 3: Até 10%.
- **Toxicidade Gastrointestinal Grau 3:**~5%.
- **Avaliação de Resposta (Calcanhar de Aquiles):**
    - Atualmente: Cistoscopia (limpa) + Ressonância (sem tumor viável). Não é 100%.
    - Futuro: DNA circulante tumoral (importar ideia do estudo VOLGA), mutações em genes de reparo de DNA, patologia digital com IA (grupo japonês com imagem 3D e reconstrução HD).

5.2.4. Cirurgia de Resgate e Protocolos Contemporâneos

- **Cistectomia de Resgate: Necessária em ~20%. Tecnicamente mais difícil, maior risco de fístula, aderências. Preferencialmente robótica.**
    - Desfecho: Uma subanálise mostrou perda de sobrevida global de ~7% comparado à cistectomia upfront.
    - Neobexiga ortotópica geralmente não é uma opção após irradiação.
- **Protocolos Contemporâneos:**
    - Radioterapia com hipofracionamento: Parece seguro, baixa toxicidade, resultados oncológicos alinhados.
    - Campo de irradiação (pelve menor vs. pelve inteira com bexiga): Ainda em estudo.
    - Papel da imunoterapia na TMT: Estudos fase 2 mostram benefício, mas ainda não para horário nobre.

      TMT é um tratamento eminentemente cirúrgico (RTU, cistoscopias trimestrais), exigindo equipe treinada e informação ao paciente sobre a cirurgia de resgate.(32,49–51)

Capítulo 6: Tratamento Sistêmico e Considerações em Oncogeriatria

6.1. Abordagem Oncológica no Paciente Idoso (Oncogeriatria)

O câncer de bexiga tem pico de incidência entre 60-70 anos. População idosa é sub-representada em estudos clínicos.

6.1.1. Heterogeneidade e Avaliação

- População idosa é heterogênea: funcionalidade e comorbidades importam mais que idade cronológica.
- **Avaliação Geriátrica Ampla (AGA): Inclui status funcional, equilíbrio, cognição, sensorial, medicação, humor, suporte social.**

  Índices de expectativa de vida (Suemoto, Lee).

- **Score G8 (Screening Rápido - 5 min):**
  - Avalia ingestão alimentar, perda de peso, mobilidade, problemas neuropsicológicos, IMC, polifarmácia, autoavaliação da saúde, idade.
  - Pontuação ≤14 indica necessidade de AGA mais completa.
- Tratamento Personalizado: Idade não dita o tratamento. O *status* funcional é mais importante. Considerar idade fisiológica.
- Suporte Social: Crucial para adesão a tratamentos complexos.
- Preferências do Paciente: Discutir sobrevida vs. eventos adversos.

6.1.2. Considerações Terapêuticas

- **Conhecer o perfil do tratamento proposto e do paciente:**
    - Clearance de creatinina (elegibilidade à cisplatina >50 ml/min; carboplatina).
    - Neuropatia prévia (cuidado com platina).
    - Insuficiência cardíaca (cuidado com a platina).
- **Manejo de Toxicidades:**
    - Detecção precoce, monitoramento próximo, educação do paciente.
    - Graduar eventos adversos (ex: toxicidade imunomediada grau 2 vs. grau 3 requerem manejos diferentes, incluindo suspensão temporária).
    - Redução de dose quando necessário.
- Cuidado com a interpretação de "toxicidade igual ao placebo" em estudos, pois uma pneumonia em idoso com DPOC é diferente de em um jovem.

6.2. Tratamento Sistêmico Perioperatório (Neoadjuvância e Adjuvância)

Cerca de 50% dos pacientes recidivam apesar do tratamento perioperatório com platina.

6.2.1. Estudo VESPER (Neoadjuvância vs. Adjuvância)

- Avaliados pacientes ≥T2-N + ou N0, cisplatina elegíveis.
- Comparou neoadjuvância vs. adjuvância; e dose-densa MVAC (ddMVAC) vs. Gemcitabina + Cisplatina (GC).
- **Resultados:**
    - Neoadjuvância consolidada como padrão.
    - **ddMVAC melhorou sobrevida livre de progressão e taxa de resposta vs. GC.**

      Crítica: ddMVAC (6 ciclos/3 meses) vs. GC (4 ciclos/3 meses) – dose menor de cisplatina no braço GC.

    - Opinião: ddMVAC se tolerado; GC para idosos/frágeis.(52)

6.2.2. Estudo NIAGARA (KEYNOTE-866 / EV-303) (Durvalumab Perioperatório)

- Fase 3: Pacientes T2-T4a N0M0 ou T1-T4a N1-3M0, cisplatina elegíveis (clearance >30 ml/min, com dose dividida de cisplatina para clearance 30-49 ml/min).
- Braços: Durvalumab + GC neoadjuvante, seguido de cirurgia e Durvalumab adjuvante (8 ciclos) vs. GC neoadjuvante, cirurgia e placebo.
- População: 20% com clearance 40-60 ml/min. 70% PD-L1 alto.
- **Resultados:**
    - Melhora na sobrevida livre de evento (EFS): 67% vs. 59% (HR 0.72, redução de 28% no risco).
    - Melhora na sobrevida global (OS): HR 0.78 (redução de 22% no risco de morte).
    - Aumento na taxa de resposta patológica completa (pCR): 37% (Durva+GC) vs. 25% (GC) – diferença de 12%.
    - Pacientes com pCR tiveram excelente OS (95% com Durva+GC vs. 91% com GC).
    - Pacientes sem pCR: 74% OS com Durva+GC vs. 68% com GC.
    - Eventos adversos: Sem incremento significativo no braço Durvalumab.
- **Discussão:**
    - O ganho vem do pré ou do pós-operatório?
    - Custo-efetividade e toxicidade adicional para toda a população.
    - O benefício incremental justifica o uso universal?
    - Interpretação: Aumenta a chance de pCR de 25% para 37%. Se pCR atingida, prognóstico excelente.(53)

6.2.3. Adjuvância com Nivolumab (CheckMate 274)

- Fase 3: Pacientes com doença residual de alto risco (ypT 2-T4a ou ypN+) após quimio neoadjuvante, ou pT3-T4a ou pN+ se sem quimio neo.
- Braços: Nivolumab adjuvante (1 ano) vs. Placebo.
- População: 40% PD-L1 ≥1%. ~43% fizeram quimio neoadjuvante.
- **Resultados:**
    - Melhora na sobrevida livre de doença (DFS) – endpoint primário atingido. Benefício maior em PD-L1+.
    - Sobrevida global: Curvas separadas, mas sem significância estatística ainda.
    - Benefício independente de quimioterapia prévia.
- **Prática Atual:**
    - NIAGARA: Durvalumab perioperatório.
    - Sem quimio neo e alto risco: Adjuvância com platina (apesar das críticas) ou Nivolumab/Pembrolizumab.
    - Com quimio neo e doença residual: Nivolumab/Pembrolizumab adjuvante.
    - Radioterapia adjuvante: Categoria 2B, pouco recomendada.(54)

6.3. Tratamento Sistêmico da Doença Avançada/Metastática

Objetivo: Redução tumoral, respostas duráveis, sobrevida longa, menor toxicidade.

6.3.1. Manutenção com Avelumab (JAVELIN Bladder 100)

- Pacientes com doença irressecável/metastática que não progrediram após 4-6 ciclos de quimioterapia baseada em platina (GC ou ddMVAC).
- Randomizados para Avelumab manutenção vs. Melhores cuidados de suporte.
- **Resultados:**
    - Ganho claro em sobrevida global (endpoint primário). Mediana de OS: 21.4 meses (Avelumab) vs. 14.3 meses (BSC).
    - Ganho em sobrevida livre de progressão (PFS): Mediana 5.5 meses (Avelumab) vs. 2.1 meses (BSC).
    - Benefício independente do tipo de platina usada.
    - Mudou o paradigma: introduziu o conceito de manutenção.(55)

6.3.2. Enfortumabe Vedotina + Pembrolizumabe (EV+P) (EV-302/KEYNOTE-A39)

- Primeira linha para pacientes com doença localmente avançada/metastática, virgens de tratamento, elegíveis à platina (cis ou carbo).
- **Braços: EV + Pembrolizumabe vs. Quimioterapia padrão (GC ou GP).**

  EV até progressão/intolerância; Pembrolizumabe por 2 anos.

- Mecanismo EV: Conjugado anticorpo-droga. Anticorpo anti-Nectina-4 (presente em tumores uroteliais e outros tecidos como pele, olhos) ligado ao MMAE (agente citotóxico que age nos microtúbulos).
- População: 85% urotelial puro, 10% variantes histológicas.
- **Resultados:**
  - Sobrevida Global (OS): Mediana 31.5 meses (EV+P) vs. 16.1 meses (Quimio). Hazard Ratio 0.47 (redução de 53% no risco de morte).
  - Sobrevida Livre de Progressão (PFS): Mediana 12.5 meses (EV+P) vs. 6.3 meses (Quimio). Hazard Ratio 0.45.
  - Benefício em todos os subgrupos (PD-L1 alto/baixo, cis-elegível/inelegível).
  - Taxa de Resposta Objetiva (ORR) confirmada: 68% (EV+P) vs. 44% (Quimio).
- **Toxicidades (Efeitos colaterais de interesse especial do EV):**
  - Reações de pele (prurido, rash): Muito comuns.
  - Neuropatia periférica.
  - Eventos oculares.
  - Hiperglicemia.
  - Necessidade de graduar e manejar (anti-histamínicos, corticoides tópicos/sistêmicos, redução de dose de EV).
- **Comparação Indireta com Estudo EV-103/KEYNOTE-901 (Nivolumab + GC/GP):**
  - EV-103/KN-901: OS mediana ~22 meses. ORR ~57-60%.
  - EV+P claramente superior em termos de magnitude de benefício.(56)

- **Guidelines (NCCN):**
    - EV+P: Categoria 1 preferencial.
    - GC/GP + Avelumab manutenção: Categoria 1.
    - GC/GP + Nivolumab: Categoria 1.
- **Questões em Aberto:**
    - Melhor sequência de tratamento.
    - Redução de dose de EV: até quanto é seguro?
    - Identificação de pacientes que realmente precisam de EV+P (custo altíssimo).
    - Segurança de parar tratamento em caso de resposta completa.

Conclusão e Discussão Final

- Volume Cirúrgico e Derivações: Em baixo volume, preferir derivações mais simples (ureterostomia cutânea, Bricker) em vez de neobexiga, devido à curva de aprendizado e necessidade de suporte hospitalar especializado.
- Ressecção em Bloco: Benéfica, mas ponderar a extensão da margem em recidivas pequenas de baixo grau para preservar função vesical.
- **Manejo de Complicações:**
    - Linfocele: Octreotide pode ajudar na resolução.
    - Stent Ureteral (Duplo J): Consenso em manter por ~3 semanas.
    - Fístula Ureteral: Derivação alta (nefrostomia) pode ser mais prática e segura que reabordagens complexas em ureter isquêmico.
- Multidisciplinaridade: Essencial. Urologistas, oncologistas, patologistas, radiologistas, nutricionistas, enfermeiros devem trabalhar em conjunto. Não existe mais tratamento oncológico exclusivo de uma especialidade.
- Importância da RTU de Bexiga: Não é uma cirurgia "simples" ou "de R1". Requer técnica, atenção aos detalhes, e está sendo revisitada com novos protocolos e tecnologias.
- Educação Continuada: Urologistas devem se manter atualizados com os avanços tecnológicos e terapêuticos para dialogar com outras especialidades e oferecer o melhor ao paciente.

Referências bibliográficas

1. Taoka R, Sugimoto M. A surgical checklist for optimizing the quality and outcomes of transurethral resection of bladder tumors: A literature review. Int J Urol. agosto de 2024;31(8):846–51.

2. Guigui A, Basile G, Zattoni F, Gallioli A, Verri P, Aumatell J, et al. Prognostic significance of residual tumor at restaging transurethral bladder resection in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. World J Urol. 12 de agosto de 2024;42(1):480.

3. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. junho de 2018;73(6):925–33.

4. Kassem A, Assem A, Sharawy A, Ezz El Deen M, Emran A. The Effect of Surgeon Experience on the Recurrence of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC), Following Transurethral Resection of the Bladder Tumor (TURBT): A double Blinded Prospective Randomized Study. Asian Pac J Cancer Prev. 1o de maio de 2025;26(5):1767–71.

5. Lin L, Guo X, Ma Y, Zhu J, Li X. Does repeat transurethral resection of bladder tumor influence the diagnosis and prognosis of T1 bladder cancer? A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. janeiro de 2023;49(1):29–38.

6. Struck JP, Moharam N, Leitenberger A, Weber J, Lusuardi L, Oswald D, et al. An international multicentre randomised controlled trial of *en bloc* resection of bladder tumour vs conventional transurethral resection of bladder tumour: first results of the *en bloc* resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC) II trial. BJU Int. março de 2025;135(3):446–55.

7. Holzbeierlein JM, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes R, James AC, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline: 2024 Amendment. J Urol. abril de 2024;211(4):533–8.

8. Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, et al. *En Bloc* Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. J Urol. abril de 2022;207(4):754–68.

9. Deacon NN, Nielsen NK, Jensen JB. Patient-Reported Outcomes after Laser Ablation for Bladder Tumours Compared to Transurethral Resection—A Prospective Study. Cancers. 24 de abril de 2024;16(9):1630.

10. Barker SJ, Soylu E, Allen BC, Auron M, Costa DN, Gerena M, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Urothelial Cancer: 2024 Update. J Am Coll Radiol. novembro de 2024;21(11):S464–89.

11. Cai Q, Ling J, Kong L, Huang Y, Lin Y, Wen Z, et al. Multiparametric MRI Evaluation of VI-RADS for Bladder Tumors Located at the Ureteral Orifice. Radiology. setembro de 2022;304(3):593–9.

12. Pecoraro M, Cipollari S, Messina E, Laschena L, Dehghanpour A, Borrelli A, et al. Multiparametric MRI for Bladder Cancer: A Practical Approach to the Clinical Application of VI-RADS. Radiology. 1o de março de 2025;314(3):e233459.

13. Fávero Prietto Dos Santos J, Ghezzi CLA, Pedrollo IM, Cruz ÍR, Orozco OFG, Zapparoli M, et al. Practical Guide to VI-RADS: MRI Protocols, Lesion Characterization, and Pitfalls. RadioGraphics. 1o de março de 2024;44(3):e230149.

14. Sountoulides P, Pyrgidis N, Brookman-May S, Mykoniatis I, Karasavvidis T, Hatzichristou D. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. J Urol. abril de 2021;205(4):956–66.

15. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. maio de 2024;22(4):216–25.

16. Khoraminia F, Fuster S, Kanwal N, Olislagers M, Engan K, Van Leenders GJLH, et al. Artificial Intelligence in Digital Pathology for Bladder Cancer: Hype or Hope? A Systematic Review. Cancers. 12 de setembro de 2023;15(18):4518.

17. Lobo J, Zein-Sabatto B, Lal P, Netto GJ. Digital and Computational Pathology Applications in Bladder Cancer: Novel Tools Addressing Clinically Pressing Needs. Mod Pathol. janeiro de 2025;38(1):100631.

18. Khene ZE, Lotan Y. An evaluation of nadofaragene firadenovec-vncg for the treatment of high-risk BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. Expert Opin Biol Ther. 2 de junho de 2024;24(6):415–23.

19. Li R, Shah PH, Stewart TF, Nam JK, Bivalacqua TJ, Lamm DL, et al. Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the phase 2 CORE-001 trial. Nat Med. agosto de 2024;30(8):2216–23.

20. Steinmetz AR, Jazayeri B, Pierce M, Mokkapati S, McConkey D, Li R, et al. Integrating gene therapy into the treatment paradigm for non-muscle invasive bladder cancer. Expert Opin Biol Ther. fevereiro de 2025;25(2):149–59.

21. Chamie K, Chang SS, Rosser CJ, Kramolowski E, Gonzalgo ML, Sexton WJ, et al. N-803 Plus BCG Treatment for BCG-Naïve or -Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Plain Language Review. Future Oncol. outubro de 2024;20(31):2307–17.

22. Rosser CJ, Tikhonenkov S, Nix JW, Chan OTM, Ianculescu I, Reddy S, et al. Safety, Tolerability, and Long-Term Clinical Outcomes of an IL-15 analogue (N-803) Admixed with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for the Treatment of Bladder Cancer. OncoImmunology. janeiro de 2021;10(1):1912885.

23. Shore ND, Powles TB, Bedke J, Galsky MD, Palou Redorta J, Ku JH, et al. Sasanlimab plus BCG in BCG-naive, high-risk non-muscle invasive bladder cancer: the randomized phase 3 CREST trial. Nat Med [Internet]. 31 de maio de 2025 [citado 8 de junho de 2025]; Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-025-03738-z

24. Steinberg GD, Shore ND, Redorta JP, Galsky MD, Bedke J, Ku JH, et al. CREST: phase III study of sasanlimab and Bacillus Calmette-Guérin for patients with Bacillus Calmette-Guérin-naïve high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Future Oncol. maio de 2024;20(14):891–901.

25. Daneshmand S, Kamat AM, Shore ND, Meeks JJ, Galsky MD, Jacob JM, et al. Development of TAR-200: A novel targeted releasing system designed to provide sustained delivery of gemcitabine for patients with bladder cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig. maio de 2025;43(5):286–96.

26. Steinberg G, Kolata S, Lotan Y, Tosone C, Mazanet R. LEGEND, A PHASE 1/2 STUDY OF DETALIMOGENE VORAPLASMID (EG-70) INTRAVESICAL MONOTHERAPY DEMONSTRATED CLINICAL RESPONSES IN BCG-UNRESPONSIVE NMIBC PATIENTS WITH CIS. Urol Oncol Semin Orig Investig. março de 2024;42:S48.

27. Catto JWF, Tran B, Rouprêt M, Gschwend JE, Loriot Y, Nishiyama H, et al. Erdafitinib in BCG-treated high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Ann Oncol. janeiro de 2024;35(1):98–106.

28. Wolfs JRE, Hermans TJN, Koldewijn EL, Van De Kerkhof D. Novel urinary biomarkers ADXBLADDER and bladder EpiCheck for diagnostics of bladder cancer: A review. Urol Oncol Semin Orig Investig. março de 2021;39(3):161–70.

29. Salari K, Sundi D, Lee JJ, Wu S, Wu CL, DiFiore G, et al. Development and Multicenter Case–Control Validation of Urinary Comprehensive Genomic Profiling for Urothelial Carcinoma Diagnosis, Surveillance, and Risk-Prediction. Clin Cancer Res. 15 de setembro de 2023;29(18):3668–80.

30. Prasad SM, Huang WC, Shore ND, Hu B, Bjurlin M, Brown G, et al. Treatment of Low-grade Intermediate-risk Nonmuscle-invasive Bladder Cancer With UGN-102 ± Transurethral Resection of Bladder Tumor Compared to Transurethral Resection of Bladder Tumor Monotherapy: A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial (ATLAS). J Urol. outubro de 2023;210(4):619–29.

31. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. julho de 2021;22(7):919–30.

32. Schuettfort VM, Pradere B, Quhal F, Mostafaei H, Laukhtina E, Mori K, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Urol. junho de 2021;39(6):1757–68.

33. Timoteo F, Korkes F, Baccaglini W, Glina S. Bladder cancer trends and mortality in the brazilian public health system. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2020;46(2):224–33.

34. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). World J Urol. junho de 2009;27(3):347–51.

35. Wan JCM. Survival Outcomes of Early versus Deferred Cystectomy for High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Curr Urol. junho de 2020;14(2):66–73.

36. Crocerossa F, Autorino R, Carbonara U, Cantiello F, Damiano R, Mir MC. Extent of lymph node dissection and impact on survival in radical cystectomy for advanced bladder cancer. Curr Opin Urol. novembro de 2022;32(6):607–13.

37. Tang JQ, Zhao Z, Liang Y, Liao G. Robotic-assisted versus open radical cystectomy in bladder cancer: A meta-analysis of four randomized controlled trails. Int J Med Robot Comput Assist Surg MRCAS. fevereiro de 2018;14(1).

38. Sathianathen NJ, Kalapara A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Weight CJ, Parekh D, et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. abril de 2019;201(4):715–20.

39. Tan YG, Allen JC, Tay KJ, Huang HH, Lee LS. Benefits of robotic cystectomy compared with open cystectomy in an Enhanced Recovery After Surgery program: A propensity-matched analysis. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. setembro de 2020;27(9):783–8.

40. Catto JWF, Khetrapal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, et al. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 7 de junho de 2022;327(21):2092.

41. Sung LH, Yuk HD. Enhanced recovery after surgery of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Transl Androl Urol. dezembro de 2020;9(6):2986–96.

42. Rezaee ME, Mahon KM, Trock BJ, Nguyen THE, Smith AK, Hahn NM, et al. ERAS for Ambulatory TURBT: Enhancing Bladder Cancer Care (EMBRACE) randomised controlled trial protocol. BMJ Open. junho de 2024;14(6):e076763.

43. Ashraf W, Hamid A, Malik SA, Khawaja R, Para SA, Wani MS, et al. Integrated enhanced recovery after surgery protocol in radical cystectomy for bladder tumour—A retroprospective study. BJUI Compass. novembro de 2024;5(11):1183–94.

44. Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Folwarski M, Makarewicz W, Lebiedzińska A. Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy. Cent-Eur J Immunol. 2020;45(4):454–60.

45. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NEP. The Role of Arginine in Infection and Sepsis. J Parenter Enter Nutr [Internet]. janeiro de 2005 [citado 8 de junho de 2025];29(1S). Disponível em: https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/01486071050290S1S70

46. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. Eur Urol. junho de 2017;71(6):952–60.

47. Softness K, Kaul S, Fleishman A, Efstathiou J, Bellmunt J, Kim SP, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urol Oncol Semin Orig Investig. janeiro de 2022;S1078143921005597.

48. Kijima T, Tanaka H, Koga F, Masuda H, Yoshida S, Yokoyama M, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. BJU Int. agosto de 2019;124(2):242–50.

49. Mastroianni R, Tuderti G, Ferriero M, Anceschi U, Bove AM, Brassetti A, et al. Robot-assisted Radical Cystectomy with Totally Intracorporeal Urinary Diversion Versus Open Radical Cystectomy: 3-Year Outcomes from a Randomised Controlled Trial. Eur Urol. maio de 2024;85(5):422–30.

50. Eandi JA, Chan KG, Wilson TG, Josephson DY, Lau C. Robotic salvage cystectomy in the nonagenarian. J Robot Surg. outubro de 2009;3(3):191.

51. Nathan A, Fricker M, De Groote R, Arora A, Phuah Y, Flora K, et al. Salvage Versus Primary Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Propensity-matched Comparative Effectiveness Study from a High-volume Tertiary Centre. Eur Urol Open Sci. maio de 2021;27:43–52.

52. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol. 20 de junho de 2022;40(18):2013–22.

53. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med. 14 de novembro de 2024;391(19):1773–86.

54. Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Tomita Y, Nasroulah F, et al. Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. Eur Urol. maio de 2023;83(5):432–40.

55. Bellmunt J, Powles T, Climent Duran MA, Sridhar SS, Gurney H, Costa N, et al. Long-term outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma (UC) who received avelumab first-line (1L) maintenance with or without second-line (2L) treatment: Exploratory analyses from JAVELIN Bladder 100. J Clin Oncol. 1o de junho de 2022;40(16_suppl):4560–4560.

56. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 7 de março de 2024;390(10):875–88.

Mensagem Final

A você que leu esta obra até o fim, receba meu profundo agradecimento. Em tempos de transformações tão aceleradas na medicina, chegar à última página de um conteúdo técnico e reflexivo sobre câncer de bexiga é um gesto que merece reconhecimento.

Esta não é uma leitura simples — é um compromisso com a excelência, a ciência e, principalmente, com os pacientes que depositam em nós sua confiança e esperança.

O câncer de bexiga, historicamente encarado com certa rigidez terapêutica, hoje nos desafia com uma nova complexidade: terapias gênicas, imunoterapia intravesical, plataformas de liberação inteligente de drogas, algoritmos de inteligência artificial e intervenções robóticas que exigem conhecimento multidisciplinar e tomada de decisão personalizada.

Esses avanços não apenas ampliam o arsenal terapêutico, como também nos convidam a revisar dogmas, superar inércias institucionais e, sobretudo, evoluir como médicos. Atualizar-se já não é uma escolha, é uma obrigação moral. O conhecimento muda, os estudos se acumulam, as diretrizes se refinam, mas o que permanece é o propósito de aliviar o sofrimento humano com competência, coragem e compaixão.

Termino este livro com uma das frases mais emblemáticas da filosofia grega, que resume com perfeição o espírito que deve nos mover enquanto profissionais da saúde: “A verdadeira sabedoria está em reconhecer a própria ignorância.” — Sócrates Que nunca nos falte humildade para aprender, curiosidade para questionar e coragem para mudar. Seguimos juntos na missão de cuidar — com precisão técnica, mas também com alma. Com estima e respeito, Dr. Bruno Benigno Urologista | Especialista em Uro-Oncologia CRM-SP 126265