

Tratamiento perioperatorio en cáncer de vejiga: revisión de la literatura

D. ARIAS RON, O. FERNÁNDEZ CALVO, M. Á. ALONSO BERMEJO, M. C. ARESES MANRIQUE, L. IGLESIAS REY, N. GARCÍA CID, R. C. ÁLVAREZ LLOSA, M. SALGADO FERNÁNDEZ, J. GARCÍA GÓMEZ, A. FERNÁNDEZ MONTES, J. GARCÍA MATA

Departamento de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

RESUMEN

El cáncer de vejiga músculo-invasivo no metastásico representa un desafío terapéutico. La cistectomía radical con linfadenectomía es el pilar del tratamiento, pero en torno al 50% de estos pacientes experimentan recurrencia de la enfermedad a 5 años. Varios regímenes de quimioterapia basados en platino, incluyendo vinblastina, metotrexato, doxorubicina o gemcitabina, han sido testados en neoadyuvancia, alcanzando beneficios significativos en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Además, los datos relativos a quimioterapia adyuvante con esquemas basados en platino sugieren un beneficio en determinados pacientes, aunque es destacable la ausencia de grandes estudios fase III. El objetivo de este artículo es revisar la situación actual de la quimioterapia perioperatoria en cáncer de vejiga y la evidencia más reciente en ensayos clínicos en marcha.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Neoadyuvancia. Adyuvancia. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células transicionales de vejiga es la neoplasia más frecuente del aparato urinario representa el décimo tumor más frecuente a nivel mundial. Es cuatro veces más frecuente en varones, con una incidencia de 9,6 casos por 100.000 habitantes, aproximadamente 550.000 nuevos casos y casi 200.000 muertes al año (3,2 por 100.000 habitantes) (1). En la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo se realiza mediante la realiza-

ABSTRACT

Nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer represents a therapeutic challenge in Oncology practise. Radical cystectomy and lymph node dissection is considered the cornerstone of treatment, but about 50% of these patients do experience disease recurrence at 5 years. Several platinum-based chemotherapy regimens including vinblastine, methotrexate, doxorubicin or gemcitabine has been tested in the neoadjuvant setting, achieving significant benefits in terms of disease free survival and overall survival. Data related to adjuvant chemotherapy with platinum regimens suggest that it play a role in selected patients, but it is remarkable the absence of large phase III trials. The aim of this paper is to review the current status of perioperative chemotherapy in bladder cancer and the latest evidence in ongoing clinical trials.

KEY WORDS: Bladder cancer. Neoadjuvant. Adjuvant. Immunotherapy.

ción de una cistoscopia y resección transuretral (RTU), con resección completa de todo tejido tumoral siempre que sea posible y documentando la presencia/ausencia de carcinoma *in situ* (CIS), el grado tumoral y el número y tamaño de las lesiones (2).

En los tumores con enfermedad limitada a la vejiga, el grado de invasión del tumor primario es el factor pronóstico más importante. Aproximadamente el 70% de estos tumores no presentan invasión muscular, siendo diagnosticados en estadios tempranos (Ta, Tis y T1), cuyo manejo

inmediato incluye la RTU, acompañada en ocasiones de la instilación de quimioterapia postoperatoria intravesical con bacilo de Calmette-Guérin o con determinados quimioterápicos como mitomicina o epirubicina (3).

Los tumores músculo-invasivos, representan el 30% restante, e incluyen aquellos con invasión de la muscular propia (T2), tejidos blandos perivesicales (T3) e invasión de órganos adyacentes (T4). El tratamiento indicado en este tipo de pacientes es la cistectomía radical con linfadenectomía extendida y derivación urinaria (4). Sin embargo, varios estudios han demostrado que la administración de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante reduce el riesgo de recurrencia e incrementa la supervivencia global. Con un tratamiento quirúrgico radical de forma exclusiva, en torno al 25% de los pacientes presentan afectación ganglionar y hasta el 30% presentarán extensión local a tejidos u órganos adyacentes, que son factores asociados con un incremento en el riesgo de recaída comparado con tumores T2 y sin afectación ganglionar (5). Stein y cols. evaluaron 1054 pacientes sometidos a cistectomía y linfadenectomía, objetivando tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 y 10 años del 89% y 87% en tumores T2, 62% y 61% para tumores T3 y 50% y 45% para tumores T4 respectivamente, frente a un 35% y 34% para aquellos tumores que presentaran afectación ganglionar (6), apoyando la hipótesis de que una reducción del estadiaje previo a la cirugía podría incrementar la supervivencia. Igualmente, en aquellos pacientes que no han realizado tratamiento neoadyuvante, la quimioterapia adyuvante tiene un papel relevante aunque la evidencia es más limitada. En este artículo realizaremos una revisión de la evidencia disponible sobre el tratamiento perioperatorio en carcinoma urotelial, sus indicaciones y combinaciones de tratamiento disponibles.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El objetivo de la quimioterapia preoperatoria es eliminar la enfermedad micrometastásica y facilitar la labor quirúrgica. Permite un inicio precoz del tratamiento sistémico permitiendo testar la quimiosensibilidad tumoral, en unas condiciones más óptimas que una vez realizada la cirugía. La quimioterapia basada en cisplatino ha demostrado un beneficio en supervivencia global. Se han testado distintos regímenes de quimioterapia.

El estudio fase III INT-0080 (7) incluyó 307 pacientes, reclutados durante un periodo de 13 años, con tumores uroteliales, estadios T2-4aN0M0, aleatorizados a recibir 3 ciclos de tratamiento según el esquema metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino cada 28 días (MVAC) previo a cirugía, frente a cirugía exclusivamente. El objetivo principal del estudio era la supervivencia global siendo uno de los objetivos secundarios la cuantificación del efecto del tratamiento en la infraestadifica-

ción tumoral (“tumor down-staging”). La supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT) fue de 77 meses y 46 meses en la población con y sin tratamiento neoadyuvante respectivamente, mientras que la supervivencia a 5 años fue del 57% vs. 43% a los 5 años, $p = 0,06$. Se objetivó además un incremento en la tasa de Respuestas Completas (RC) (38% vs. 15; $p < 0,001$). No obstante las toxicidades hematológica e intestinal fueron relevantes. La tasa de toxicidad gastrointestinal grado 3 con náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea o estreñimiento fue del 27%. La alternativa de MVAC a dosis densas (MVACdd) cada dos semanas asociado de factor estimulante de colonias ha demostrado en enfermedad metastásica, una menor toxicidad. Ha sido estudiada en el entorno neoadyuvante: un fase II de 39 pacientes donde se obtuvo una tasa de respuesta (TR) del 49%, un 24% de RC, con una mayor supervivencia libre de recaída en estos últimos (89% vs. 67% tras un año, Hazard Ratio HR 2,6) (8). Otra combinación estudiada en un ensayo fase III, incluye tres ciclos de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) frente a cirugía en 976 pacientes con tumores cT2-4 Nx, objetivándose una reducción del riesgo de muerte en el grupo de neoadyuvancia (HR 0,84, IC 95% 0,72-0,99) y una mayor supervivencia global a 10 años (36% vs. 30%) (9).

La combinación de cisplatino con gemcitabina ha sido estudiada como esquema de tratamiento preoperatorio. En 2015, Galsky y cols. (10) comparan la utilización 3 ciclos de MVAC frente a la combinación de cisplatino y gemcitabina (CG) en 212 pacientes previo a cistectomía. Los resultados muestran una tasa de RC del 29% en el grupo de MVAC frente al 31% en el grupo de CG, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (HR 0,78, IC 0,40-1,54, $p = 0,48$). Una revisión retrospectiva de 150 pacientes tratados con CG neoadyuvante frente a 121 con cirugía directa (11) mostró una supervivencia (SLR) del 58% a 5 años frente al 61% en el grupo control. Tully y cols. (12) publicaron un estudio retrospectivo de 154 pacientes que utilizan CG como tratamiento neoadyuvante, obteniendo una tasa de RC del 21% y una SG a 2 años del 75%, así como una SLE del 68% (Tabla I).

Los esquemas de tratamiento recomendados en situación neoadyuvante son cisplatino-gemcitabina y MVACdd. Un estudio retrospectivo publicado en 2018 por Zargar y cols. (13) compara el tratamiento neoadyuvante con CG frente a MVACdd en 319 pacientes con tumores cT3-4 N0. La tasa de respuestas completas patológicas con la combinación del esquema MVACdd (28% vs. 14,6%, $p = 0,005$) y la supervivencia global SG (HR 2,18, IC 1,43-3,30, $p < 0,001$), fueron mayores con el esquema, MVACdd, presentando una menor toxicidad. Dada la ausencia de comparaciones directas prospectivas ambos regímenes son los recomendados por las principales guías de práctica clínica.

Existen varios metaanálisis que analizan la evidencia disponible en el ámbito de la terapia neoadyuvante.

TABLA 1

ESTUDIOS EN NEOADYUVANCIA

Estudio	Fase	N.º pacientes	Estrategia	Quimioterapia	Objetivo	Supervivencia global
Grossman (2003)	III	307	Neoadyuvancia vs. cirugía	MVAC	RC 38% vs. 15%	57% vs. 43% a 5 años
BA06 30894 (1999)	III	976	Neoadyuvancia vs. cirugía	MVC	SLE (HR 0,84, IC 95% 0,72-0,99)	36% vs. 30% a 10 años
Choueiri (2014)	II	39	Neoadyuvancia	MVACdd	TR 49%, RC 24%	
Galsky (2015)	III	212	Neoadyuvancia	CG vs. MVAC	RC 31% vs. 29%	26,8 meses
Tully (2014)	II	154	Neoadyuvancia	CG	RC 21%	75% a 2 años
Zargar (2018)	II	319	Neoadyuvancia vs. cirugía	CG vs. MVAC	RC 14,6% vs. 28%	HR 2,18, p < 0,001
ABC (2003)	M	2688	Neoadyuvancia vs. cirugía	Basada en cisplatino		50% vs. 45% (HR 0.87)
Zargar (2015)	M	935	Neoadyuvancia vs. cirugía	CG vs. MVAC vs. otros	23,9% vs. 24,5%	OR 0,89, IC 0,61-1,34

CG: cisplatino, gemcitabina; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; M: metaanálisis; MVAC: metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino; MVACdd: dosis densa; MVC: metotrexato, vinblastina, cisplatino; OR: odds ratio; RC: respuesta completa; SLE: supervivencia libre de recidiva; TR: tasa de respuesta.

Uno de los primeros (14) mostró datos de más 3005 pacientes de 14 estudios en los que se utilizaban distintas combinaciones de quimioterapia basadas en platino, incluyendo monoterapia; se obtuvo un beneficio en SG (HR 0,87, IC 0,78-0,98). Zargar y cols. (15) analizan los resultados de 935 pacientes N0 en los que un 64% de los mismos utiliza el esquema CG y un 20% el esquema MVAC, sin diferencias en términos de RC (23,9% vs. 24,5%) y tampoco en el análisis multivariable (Odds Ratio 0,89, IC 0,61-1,34). No existe por tanto una clara superioridad de un esquema frente a otro, recomendándose un régimen de quimioterapia basada en cisplatino en el entorno neoadyuvante.

A pesar de jugar un papel importante en aquellos pacientes no candidatos a cirugía radical, el tratamiento neoadyuvante con radioterapia no se recomienda. Un metaanálisis de 6 estudios randomizados no mostró beneficios en términos de supervivencia a 3 o 5 años, con una *odds ratio* de 0,94 (IC 0,57-1,55) (16), por lo que dicha alternativa no se recomienda en la práctica clínica diaria.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Debido a la elevada tasa de recaídas tras cistectomía radical en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo (35-40% a 5 años), especialmente en aquellos

que no realizan tratamiento neoadyuvante, la quimioterapia posquirúrgica es una alternativa a tener en cuenta, aunque su utilización está menos testada. Además, hasta un tercio de los pacientes suelen presentar complicaciones postoperatorias que los inhabilitan para recibir tratamiento (17). Los pacientes que más se benefician del tratamiento adyuvante son aquellos con factores de riesgo (fundamentalmente estadios T3-T4 y/o con afectación ganglionar) y que sean considerados “fit” para cisplatino, dado que no existe evidencia de beneficio con la administración de carboplatino u otra monoterapia.

El primer estudio que analizó de forma prospectiva la quimioterapia adyuvante fue publicado por Skinner y cols. en 1991 (18). La combinación de cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina adyuvante frente a cirugía obtuvo una SG de 4,3 años frente a 2,4 en el grupo control (p = 0,0062) y una mayor SLE (70% vs. 46%). Un segundo estudio llevado a cabo por Stockle y cols. analizó los beneficios del MVAC adyuvante en 49 pacientes, con una mayor SLE (43% vs. 13%) y SG a 10 años (37% vs. 17%) (19). Sin embargo, una publicación de 91 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con cisplatino no obtuvo resultados significativos en SG a 5 años (57% vs. 54%, p = 0,6), lo cual parece descartar el tratamiento en monoterapia (20).

Se han publicado varios estudios fase III en la última década, pero sin resultados concluyentes. Un estudio italiano, planificado para incluir 610 pacientes, incluyó tan solo 190.

Presentó altas tasas de discontinuación y reducciones de dosis, sin obtener resultados significativos para la combinación de CG adyuvante (42,3% vs. 37,2% en SLE a 5 años, HR 1,08) (21). En 2010, Paz-Ares (22) presenta los resultados de un estudio en el que se evalúa la administración de 4 ciclos de quimioterapia -combinación de paclitaxel, gemcitabina y cisplatino (PGC). Los criterios de elección incluían: pacientes con enfermedad reseca pT3-4 y/o pN+, ECOG PS 0-1, función renal adecuada (CrCl > 50 ml/min) y < 8 semana desde la realización de la cistectomía. Este estudio solo incluyó 142 pacientes de los 340 previstos. El objetivo principal del estudio es la supervivencia global, objetivándose un beneficio en la misma en la población ITT, con el tratamiento adyuvante con una SG a 5 años del 60% frente al 34% (HR 0,44; $p < 0,0009$).

El estudio fase III EORTC 30994, compara la administración de tratamiento quimioterápico basado en cisplatino de forma inmediata o diferida, tras cistectomía radical en pacientes pT3-pT4 o con afectación nodal. Los tratamientos recibidos incluyen cisplatino y gemcitabina ($n = 108$), DD-MVAC ($n = 19$) y M-VAC clásico (1 paciente). Los pacientes reciben la administración inmediata de 4 ciclos de quimioterapia mientras que en la diferida 6 ciclos. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (23). Este estudio incluye un total de 294 pacientes (141 reciben tratamiento inmediato y 143 tratamiento diferido) de los 660 previstos, reclutados en un periodo de aproximadamente 6 años. Con un seguimiento de 7 años, 66/141 (47%) en el brazo de tratamiento inmediato y 82/143 (57%) en el brazo de tratamiento diferido habían fallecido. No se demostraron diferencias significativas en supervivencia global (53,6 vs. 47,7 meses; HR 0,78, 95% IC 0,56-1,08, $p = 0,13$). En un análisis exploratorio *post-hoc*, se objetivó una mejoría en supervivencia global en los pacientes sin afectación nodal (79,5% vs. 59%). Se objetivó un beneficio en SLE a 5 años (47,6% vs. 31,8% HR 0,54, 95% CI 0,4-0,73; $p > 0,0001$) (Tabla II).

Existen varios metaanálisis que valoran el impacto de la quimioterapia adyuvante. Una revisión sistemática y metaanálisis de 491 pacientes incluidos en seis estudios randomizados (24) demostró datos favorables para la quimioterapia adyuvante basada en platino, con una mejoría en SG (HR 0,75, IC 0,6-0,96, $p = 0,019$) y un incremento de la misma de un 9% a 3 años. El análisis de regresión sugiere que los imbalances en las características de los pacientes no limitan los resultados a favor de la quimioterapia. Sin embargo el impacto de los estudios que finalizaron de forma temprana, pacientes que no recibieron el tratamiento asignado o que no recibieron tratamiento de rescate está menos claro. En cuanto al riesgo de recaída se objetiva una disminución del riesgo a 3 años en los pacientes tratados con quimioterapia comparado con el grupo control (HR 0,68, $p = 0,004$).

Uno de los metaanálisis más relevantes es el publicado por Leow y cols. (25). Incluye un total de 945 pacientes incluidos en 9 ensayos clínicos (5 analizados previamente, una actualización de otro estudio, y 3 estudios nuevos). El análisis de supervivencia global se realizó en 9 ensayos clínicos y demuestra una mejoría en términos de SG (HR 0,77, IC 0,59-0,99, $p = 0,049$). El análisis de SLE incluyó un total de 7 estudios con los resultados de HR 0,66, IC 0,45-0,91, $p = 0,014$, y un especial impacto en aquellos pacientes con afectación ganglionar positiva ($p = 0,010$). Este metaanálisis no incluye el estudio EORTC 30994 y presenta además una serie de limitaciones, como la falta de datos individuales de pacientes y la inclusión de estudios con un número bajo de pacientes y cierre prematuro de los mismos. La publicación del estudio EORTC 30994 incluye una actualización del metaanálisis, que encuentra un beneficio en supervivencia global comparado con el tratamiento quimioterápico diferido (23).

Una revisión retrospectiva de 5653 pacientes llevada a cabo por Galsky y cols. (26) presentó igualmente datos positivos para el tratamiento adyuvante, con mejoría de la SG (HR 0,70, IC 0,64-0,76) y una SG a 5 años del 37% frente al 29% del grupo control en aquellos pacientes que recibían quimioterapia tras cirugía, aproximadamente el 23% del total. Estos datos sugieren que en pacientes con estadificación T3-T4 o afectación ganglionar tras la cirugía, el tratamiento adyuvante con esquemas basados en cisplatino disminuye la tasa de recaídas y mejora la supervivencia global.

No existe evidencia de que la quimioterapia adyuvante aporte beneficios a aquellos pacientes con factores de riesgo tras tratamiento neoadyuvante y cistectomía. Un estudio observacional llevado a cabo por Seisen y cols. (27) observó una mejoría en SG (29,9 vs. 24,2 meses, $p = 0,046$) en aquellos pacientes que realizaban adyuvancia con quimioterapia basada en cisplatino, con una SG a 5 años del 36,8% vs. 24,7%, siendo necesaria la confirmación de estos datos en estudios randomizados. De la misma manera, el papel de la radioterapia adyuvante es altamente controvertido. Una reciente revisión de la literatura por Iwata y cols. (28) no mostró evidencia de beneficio con radioterapia adyuvante, sin observar una disminución del ratio de metástasis a distancia, aunque sí parece existir una tendencia al mejor control local de la enfermedad.

INMUNOTERAPIA

Tras los resultados de los fármacos inmunoterápicos en primera y segunda línea del cáncer de vejiga metastásico, se ha iniciado el estudio del papel de los mismos en el entorno perioperatorio de la enfermedad músculo-invasiva. Recientemente, varios fase II han sido publicados en entorno neoadyuvante. El estudio PURE 01, evalúan el tratamiento con tres ciclos de Pembrolizumab previo a la cirugía. El objetivo principal del estudio en la población

TABLA II
ESTUDIOS EN ADYUVANCIA

Estudio	Fase	N.º pacientes	Estrategia	Quimioterapia	Objetivo	Supervivencia global
Skinner (1991)	II	102	Adyuvancia vs. observación	CAC	SLE 70% vs. 46%	4.3 vs. 2.4 años
Stockle (1995)	II	49	Adyuvancia	MVAC	SLE 43% vs. 13%	37% vs. 17% a 10 años
Cognetti (2012)	III	190	Adyuvancia vs. observación	CG	SLE 42% vs. 37%	48% vs. 48% a 5 años
Paz-Ares (2010)	III	142	Adyuvancia vs. observación	PGC	SLE 73% vs. 44%	60% vs. 34% a 5 años
Stenberg (2015)	III	284	Adyuvancia vs. observación	CG o MVACdd	SLE 5 años 47% vs. 31%	53% vs. 47% a 5 años (HR 0,78, 95% IC 0,56-1,08)
ABC (2005)	M	491	Adyuvancia vs. observación	Basada en cisplatino		HR 0,75, IC 0,6-0,96, p = 0,019
Leow (2014)	M	945	Adyuvancia vs. observación	Basada en cisplatino	SLE (HR 0,66, IC 0,45-0,91, p = 0,014)	HR 0,77, IC 0,59-0,99, p = 0,049
Galsky (2016)	III	5653	Adyuvancia vs. observación	Basada en cisplatino		HR 0,70, IC 0,64-0,76

CAC: cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida; CG: cisplatino, gemcitabina; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; M: metaanálisis; MVAC: metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino; MVACdd: dosis densa; PGC: paclitaxel, gemcitabina, cisplatino; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

por ITT era la tasa de respuestas completas patológicas (pT0). Se objetivó un 42% de respuestas completas. El análisis de las pCR en función de la expresión de PD-L1, fue del 54,3% en aquellos pacientes con PD-L1 \geq 10%, mientras que en aquellos con PD-L1 < 10% fue del 13,3%. Se objetivó una asociación no lineal significativa entre la carga mutacional (TMB) y la tasa de respuestas completas patológicas (29). Un segundo estudio fase II en 69 pacientes evaluó la administración de 2 ciclos de atezolizumab previo a la cistectomía, obteniendo un 29% de respuestas completas previas a cirugía y una disminución del estadiaje del 39% con un perfil de seguridad favorable (30). A pesar de que se trata de resultados prometedores, es preciso su estudio en cohortes de mayor volumen de pacientes dentro de estudios aleatorizados para saber cuál es realmente el papel de la inmunoterapia neoadyuvante.

En una cohorte de 40 pacientes "fit" para cisplatino, la combinación de CG y Pembrolizumab obtuvo unas tasas de RC del 40% y de disminución de su estadiaje a enfermedad no músculo-invasiva del 61%, independientemente de los niveles de PD-L1 (31).

En el contexto de adyuvancia, existen tres fases III en marcha en este contexto: el IMvigor010 testa atezolizumab frente a observación, mismo planteamiento que el

AMBASSADOR con pembrolizumab trisemanal, y similar al CheckMate 274 que aleatoriza pacientes a recibir nivolumab frente a placebo. El tratamiento se llevará a cabo durante un año y presenta como objetivo primario la SLE. El estudio DUART es un estudio fase IB/II en marcha que testa la combinación de durvalumab y radioterapia seguida de durvalumab adyuvante durante un año.

CONCLUSIONES

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con combinaciones basadas en cisplatino se mantiene como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo (nivel de evidencia 1). No existe evidencia suficiente para recomendar con un alto nivel de evidencia el tratamiento adyuvante, pero las guías clínicas la consideran como opción en pacientes con factores de riesgo tales como T3-T4 o afectación ganglionar y que no hayan recibido neoadyuvancia previa. En aquellos pacientes no candidatos a recibir cisplatino, la mejor alternativa es la cirugía inmediata. El auge de la inmunoterapia en enfermedad metastásica conlleva su introducción paulatina en estadios más precoces, y

ya existen datos preliminares que sugieren que tendrá un papel relevante, existiendo varios ensayos clínicos fase III en marcha que nos permitirán definir mejor su rol en el futuro.

CORRESPONDENCIA:

Ovidio Fernández Calvo
Departamento de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
C/ Ramon Puga Nogueira, 54
32005 Ourense
e-mail: ovidiofernandezcalvo@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34:1935-44.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016;69(2):231-44.
- Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666.
- 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;349:859.
- 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. *J Clin Oncol* 2014;32:1889.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354:533-40.
- Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015;121:2586.
- Gandhi NM, Baras A, Munari E, et al. Gemcitabine and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: Predicting response and assessing outcomes. *Urol Oncol* 2015;33(5):204.e1-7.
- Tully CM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Gemcitabine-cisplatin (GC) plus radical cystectomy-pelvic lymph node dissection (RC-PLND) for patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): assessing impacts of neoadjuvant chemotherapy (NAC) and the PLND. (ASCO abstract 355). *J Clin Oncol* 2014;32(18)(suppl).
- Zargar H, Shah JB, van Rhijn BW, et al. Neoadjuvant dose dense MVAC versus gemcitabine and cisplatin in patients with cT3-4aNOM0 bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2018;199(6):1452-8.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
- Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;67:241.
- Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18(3b):1931-4.
- Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177-85.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64. discussion 64-7.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52.
- Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81-4.
- 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. *Ann Oncol* 2012;23(3):695-700.
- Paz-Ares L, Solsona E, Saez 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. *J Clin Oncol* 2010;28(18S):abstr LBA4518.
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76-86.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48(2):189-99. discussion 99-201.
- 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. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54.
- Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(8):825-32.
- Seisen T, Jamzadeh A, Leow JJ, et al. Adjuvant chemotherapy vs observation for patients with adverse pathologic features at radical cystectomy previously treated with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4(2):225-9.
- Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol* 2019;37(10):659-71.
- Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study (published online October 20, 2018). *J Clin Oncol* 2018;20:JCO1801148.
- Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS) (ASCO abstract 4506). *J Clin Oncol* 2018;36(15)(suppl).
- Hoimes CJ, Albany C, Hoffman-Cencits JF, et al. A phase 1b/2 multicenter study of neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy for locally advanced urothelial cancer (ESMO abstract LBA33). *Ann Oncol* 2018;29(8)(suppl).