



Últimos avances en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de vejiga

Latest advances in neoadjuvant therapy for bladder cancer

Patricia Rioja¹, Guillermo Valencia¹, Zaida Morante¹, Roberto Paz², Heberth Vallejos³, Hugo Fuentes¹, Silvia Neciosup¹

¹ Departamento de Oncología Médica – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

² Clínica Oncosalud – AUNA. Lima, Perú

³ Russian Scientific Center of Radiology and Radiotherapy. Rusia

Correspondencia

Guillermo Valencia Mesías
guillermo.valencia.mesias@gmail.com

Recibido: 12-9-2021

Arbitrado por pares

Aprobado: 30-3-2022

Citar como: Rioja P, Valencia G, Morante Z, Paz R, Vallejos H, Fuentes H, Neciosup S. Últimos avances en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de vejiga. Acta Med Peru. 2022; 39(1): 059-64. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2022.391.2201>

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative

ISSN electrónica 1728-5917

Commons

Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

La quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino ha demostrado un claro beneficio en cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) EC II o IIIA, logrando un impacto en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Esta revisión actualizada se centra en el tratamiento neoadyuvante del MIBC, incluyendo las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica internacionales y/o locales, así como el estudio de nuevos agentes terapéuticos (inmunoterapia, terapias dirigidas) además de la investigación de potenciales biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia.

Palabras clave: Neoplasias de la Vejiga Urinaria; Terapia Neoadyuvante; Inmunoterapia; Biomarcadores. (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Cisplatin-based neoadjuvant therapy has shown clear benefits in clinical stage II or IIIA muscle invasive bladder cancer (MIBC), achieving an impact in progression-free survival and overall survival. This updated review focuses on neoadjuvant therapy for MIBC, including the current recommendations from international and/or local practice guidelines, as well as studies of new therapeutic agents (immunotherapy, targeted therapy), on top of research on potential biomarkers that may predict response to immunotherapy.

Key words: Urinary Bladder Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Immunotherapy; Biomarkers. (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga, según GLOBOCAN 2020, se encuentra en el décimo lugar en frecuencia de cánceres en todo el mundo. Para el año 2020, se estimó una incidencia de 573 000 nuevos casos y aproximadamente 213 000 muertes, con tasas de incidencia y mortalidad de 9.5 y 3.3 por 100,000 habitantes, respectivamente ^[1]. En Latinoamérica, GLOBOCAN estimó para el año 2020 una incidencia de 33 840 nuevos casos y una mortalidad de 13,100 casos ^[1]. Con respecto al sexo, es más frecuente en varones que mujeres (con una proporción de 4:1 en todo el mundo: incidencia estandarizada por edad de 9.6 en varones y 2.4 en mujeres) y una edad media de 73 años al diagnóstico ^[2]. En Perú, según el registro del Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2000-2017 se han diagnosticado 2081 nuevos casos de cáncer de vejiga (ambos sexos), y según el último Registro de Cáncer de Lima Metropolitana entre los años 2013-2015 se han diagnosticado 1116 nuevos casos (ambos sexos) ^[3].

En la mayoría de los casos aproximadamente el 75 % presentan enfermedad limitada a la mucosa o submucosa (estadío T1a o llamado carcinoma in situ) al diagnóstico inicial ^[4].

Respecto a síntomas, el 80 % de los casos inicia su presentación con hematuria microscópica o macroscópica, generalmente acompañada de infecciones urinarias a repetición u obstrucción del tracto urinario superior. Los estudios de imágenes son importantes para determinar la extensión de la enfermedad (ganglionar, a distancia) que consisten en solicitar tomografía computarizada abdomino-pélvica o resonancia magnética de abdomen; esta última imagen nos permite una mejor resolución de contraste de tejidos blandos ^[5]. Para un examen directo de la vejiga es necesario realizar cistoscopia; y de ser evidente una lesión, el paciente debe ser sometido a resección transuretral del tumor en la vejiga (RTUV) para toma de biopsia; y así confirmar el diagnóstico histopatológico y determinar la extensión de la enfermedad ^[6]. En cuanto a la histología, el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma urotelial (o células transicionales) que compone el 90 % de los cánceres de vejiga, siendo la mayoría carcinomas uroteliales de alto grado. Para el estadiaje, se utiliza el sistema TNM (tumor, node, metastasis) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) octava edición ^[7].

Esta patología puede ser dividida en 3 escenarios que se diferencian tanto en el pronóstico, manejo y las opciones terapéuticas. El primer grupo se refiere al cáncer de vejiga no músculo invasivo (Ta, T1, and Tis), donde el tratamiento es dirigido a reducir la recurrencia de enfermedad y prevenir la progresión a un estadio más avanzado. El segundo grupo es el cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) (enfermedad \geq T2) y el tratamiento a este nivel puede ser local o sistémico. El tercer grupo de pacientes tiene enfermedad avanzada, siendo los objetivos principales en este escenario la prolongación de sobrevida y paliación de síntomas (mejoría de calidad de vida) ^[6].

El manejo del cáncer de vejiga, como en todos los tumores en la actualidad es multidisciplinario (para obtener mejores resultados); incluyendo la cirugía, radioterapia y tratamiento médico oncológico (quimioterapia). Respecto a la supervivencia, la sobrevida global (SG) del cáncer de vejiga a 5 años disminuye de 50 % a un 35 % en casos de enfermedad in situ o localizada, y puede reducirse hasta un 5 % a 7 % en enfermedad con compromiso ganglionar o avanzada ^[8].

NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE VEJIGA

En los pacientes con MIBC, la neoadyuvancia ha representado una importante estrategia de tratamiento médico oncológico, ya que nos permite la resecabilidad de tumores inicialmente inoperables, la acción precoz sobre posibles micrometástasis y la evaluación "en vivo" de la quimio sensibilidad del tumor. Asimismo, la neoadyuvancia permite alcanzar en algunos tumores la respuesta patológica completa (pCR), siendo este un marcador subrogado de mejor pronóstico en aquellos pacientes que la obtienen comparado con los que no.

Quimioterapia

El estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de vejiga T2-T4a, N0-N1 es la quimioterapia, basada en platinos (si el paciente es apto para recibir este tratamiento, o conocido como paciente "fit") demostrando beneficios en sobrevida libre de metástasis (SLM) y sobrevida global (SG), alcanzando en algunos ensayos clínicos una tasa de respuesta patológica completa (pCR) del 25 % ^[9]. El Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG, por sus siglas en inglés) desarrolló un estudio con 307 pacientes con MIBC donde comparó la cistectomía radical sola vs. 3 ciclos de neoadyuvancia con quimioterapia basada en Metrotexato, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino (MVAC, de cada 28 días) seguido de cistectomía radical ^[10]. Como resultados, la quimioterapia neoadyuvante con MVAC incrementó la mediana de sobrevida (77 meses vs. 46 meses, $P=0.046$) y disminuyó el porcentaje de enfermedad residual (15 % vs. 38 %, $P<0.001$). Este estudio definió la respuesta patológica completa (pCR) como un factor subrogado de eficacia de la quimioterapia neoadyuvante, debido a que el 85 % de los pacientes estaban libres de enfermedad a los 5 años ^[10]. Asimismo, un metaanálisis de 11 estudios ($n=3005$), demostró que la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino estuvo asociada con una mejoría de la SG y sobrevida libre de progresión (SLP) a los 5 años (una mejoría absoluta del 5 % y 9 %, respectivamente) ^[11].

Se han evaluado regímenes de quimioterapia a menor intervalo de dosis entre ciclos: El régimen con metrotexato a dosis densa, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino (ddMVAC, cada 2 semanas) asociado a factor estimulante de colonias (G-CSF) fue utilizado en un estudio fase 2 de pacientes con MIBC cT2 a cT4a, N0 o N1 ($n=44$). Estos pacientes recibieron 3 ddMVAC x 3 ciclos + pelfilgrastrim (un G-CSF) seguido de cirugía (cistectomía radical

y disección ganglionar). Como resultado, ddMVAC tuvo un mejor perfil de seguridad, un menor tiempo a la cirugía, y una tasa de pCR similar a lo obtenido con el régimen convencional de MVAC neoadyuvante reportado en ensayos anteriores [12].

ddMVAC también ha sido evaluado en un análisis transversal en el Moffitt Cancer Center (Florida); en pacientes con cáncer de vejiga sometidos a cistectomía (n=1113). 824 pacientes tenían enfermedad \geq T2, y el 40 % de ellos recibieron quimioterapia neoadyuvante. El objetivo del estudio fue evaluar qué régimen está asociado con mejores resultados para pacientes con MIBC. Dentro de los resultados, se obtuvo unas tasas de reducción del tamaño tumoral ("downstaging") de 52.2 % para ddMVAC, 41.3 % para gemcitabina-cisplatino y 27 % para gemcitabina - carboplatino. Asimismo, las tasas de pCR (ypT0N0) obtenidas fueron las siguientes: 41.3 % para ddMVAC, 24.5 % para gemcitabina-cisplatino y 9.4 % para gemcitabina-carboplatino ($p < .001$). Por lo tanto, este estudio demostró una mayor probabilidad de downstaging (odds ratio [OR], 1.84; 95 % CI, 1.10-3.09) y pCR (OR, 2.67; IC del 95 %, 1.50-4.77) a favor de ddMVAC en comparación con los otros regímenes [13].

Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante para cáncer de vejiga recomendados por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2022) son los siguientes:

- Metrotexato-Vinblastina-Doxorrubicina-Cisplatino a dosis densa (ddMVAC por 3 o 4 ciclos).
- Gemcitabina - Cisplatino (cada 21 días) por 4 ciclos.
- CMV (cisplatino, metrotexato, vinblastina) por 3 ciclos.

El Carboplatino no debe sustituirse por cisplatino en el escenario perioperatorio, se prefiere los regímenes a base de cisplatino.

NUEVAS TERAPIAS EN CÁNCER DE VEJIGA ESCENARIO NEOADYUVANTE

A pesar de estos resultados obtenidos con quimioterapia neoadyuvante, esta continúa siendo infrutilizada en cáncer de vejiga. Además, la tasa de recurrencia sigue siendo alta, y no hay un claro impacto en el control locorregional. Otro punto a señalar es que los regímenes basados en platino no pueden ser utilizados en muchas ocasiones en los pacientes (llamados "unfit") por las comorbilidades que presenta o el estado funcional ["performance status", idealmente los pacientes evaluados en los ensayos clínicos presentan un performance status (ECOG) 0-1] [14,15], y esto limita los resultados de eficacia. Es por ello que actualmente múltiples estudios desarrollados en los últimos años buscan otras alternativas de tratamiento médico neoadyuvante que puedan tener un mayor impacto y mejores resultados.

Inmunoterapia

Los inhibidores de punto de control son un tipo de inmunoterapia que ha demostrado un beneficio clínico en varios tumores sólidos, incluyendo cáncer de vejiga (carcinoma de células

transicionales). En cáncer de vejiga, debido a sus exitosos resultados en el escenario metastásico y adyuvante (como mantenimiento) han llevado al desarrollo de estudios clínicos también en otros escenarios como la neoadyuvante.

Uno de los más importantes estudios de cáncer de vejiga neoadyuvante es el ensayo clínico PURE 01, fase II de un solo brazo (114 pacientes), que evaluó el uso pembrolizumab (anti-PD-1) x 3 ciclos previo a la cistectomía radical en pacientes con cáncer de vejiga T2-T4N0M0. Se obtuvo una tasa de respuesta completa del 37 % [16].

El estudio ABACUS, fase II, evaluó 68 pacientes con cáncer urotelial cT2-T4N0, donde se administró atezolizumab (anti-PD-L1) en 1 o 2 ciclos entre la RTUV y la cistectomía radical. Dentro de sus resultados, la pCR (objetivo primario del estudio) se alcanzó en más del 20 % de los pacientes [17].

La combinación de inmunoterapia neoadyuvante de durvalumab (anti-PD-L1) y tremelimumab (anti-CTLA-4) fue estudiada en 24 pacientes de alto riesgo (definido por tumores voluminosos, histología variante, invasión linfocelular presente, hidronefrosis y/o enfermedad del tracto superior de alto grado 3-5) unfit para platino. El objetivo primario del estudio fue la seguridad, y se reportó que el 21 % de los pacientes desarrollaron eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (o también llamados inmunorelacionados) de grado \geq 3. También se reportó una pCR del 37.5 % y un downstaging a pT1 (o menor) en el 58 % de los pacientes que completaron cirugía (n=24) [18].

Otro estudio español, DUTRENEO, estudio fase II, que evalúa la combinación de durvalumab y tremelimumab vs. quimioterapia en pacientes seleccionados prospectivamente según un score de actividad pro-inflamatoria del interferón (IFN) gamma del tumor. Los pacientes fueron clasificados como "calientes" o "fríos" mediante una puntuación TIS (puntuación de inflamación tumoral) basada en la expresión de 18 genes relacionados con la señalización del IFN-gamma. La tasa de pCR fue del 68.8 % en el brazo de quimioterapia de tumores fríos; 36.4 % en el brazo de quimioterapia de tumores calientes y del 34.8 % en el brazo de tratamiento combinado con inmunoterapia [19]. La tasa de pCR no difirió según la expresión de PD-L1 en la cohorte general, pero difirió según la expresión de PD-L1 en tumores "calientes" tratados con inmunoterapia, así como en los tumores "fríos" tratados con quimioterapia. Por lo tanto, este ensayo confirmó la eficacia de este tratamiento en términos de pCR [19].

También se encuentran en estudio la combinación de nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anti CTLA-4) (NCT03520491, NCT03387761). NABUCCO probó la viabilidad del ipilimumab preoperatorio + nivolumab en 24 pacientes con cáncer urotelial en estadio clínico III. Los pacientes recibieron dos dosis de ipilimumab y dos dosis de nivolumab, seguidas de resección quirúrgica. El criterio de valoración principal fue la viabilidad de la resección en las 12 semanas siguientes al inicio del tratamiento. 11 pacientes (46 %) alcanzaron pCR y una tasa global de respuesta del 58 % (pCR o pTisN0/pTaNO). Respecto a eventos adversos, se presentaron eventos adversos grado 3-4 relacionados con

el sistema inmunitario (inmunorelacionados) en el 55 % de los pacientes^[20].

Combinación de inmunoterapia + quimioterapia

En los pacientes candidatos a quimioterapia con cisplatino, se están evaluando varios ensayos que utilizan inmunoterapia (inhibidores de punto de control o “checkpoint inhibitors”) en combinación con platino.

- El estudio NIAGARA evalúa el uso de durvalumab (anti-PD-1) + quimioterapia vs. quimioterapia sola, seguido de durvalumab adyuvante luego de cirugía.
- El estudio BLASST-1, presentado en el congreso ASCO GU 2020, evaluó el uso de nivolumab (anti-PD-1) en combinación con cisplatino/gemcitabina en pacientes con MIBC, alcanzando una tasa de respuesta patológica completa (pCR) de 49 % (20/41 pacientes) y una respuesta patológica en el 65.8 % (27/41 pacientes)^[21].
- El estudio SAKK 06/17 utilizó durvalumab en combinación con cisplatino/gemcitabina y alcanzó una pCR en 33 % de los pacientes^[22].
- El estudio GU14-188 evalúa 2 cohortes:
 - o Cohorte 1 (candidatos a platino): cisplatino/gemcitabina x 4 cursos + pembrolizumab x 5 cursos neoadyuvante. Se obtuvo una disminución del T (downstaging) < T2 en el 61 % de pacientes, con una tasa de pCR de 40 %^[23].
 - o Cohorte 2 (no candidatos a platino): gemcitabina x 3 cursos + pembrolizumab x 5 cursos neoadyuvante. Se alcanzó una pCR de 45 % y un downstaging del 52 %^[24].

Otros estudios de inmunoterapia + quimioterapia en pacientes con MIBC son: AURA (avelumab + diferentes combinaciones de quimioterapia), CA017-78 (nivolumab + cisplatino/gemcitabina).

Inmunoterapia + terapias dirigidas

Se está investigando la combinación de tratamiento médico especializado con inmunoterapia + terapias dirigidas. El estudio NEODURVARIB incluye pacientes tratados con durvalumab (1500 mg cada 4 semanas x 2 ciclos) + olaparib (inhibidor PARP) (150 mg 2 veces al día) por 6 semanas, con posterior cirugía (cistectomía radical). Los resultados de este estudio español están en marcha.

Terapias dirigidas

Algunas terapias dirigidas (como enfortumab vedotin) han mostrado actividad antitumoral en cáncer de vejiga metastásico, por lo que se está evaluando su eficacia en escenario neoadyuvante.

En el symposium del American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary (GU) 2022, recientemente se han presentado los resultados de un estudio fase 1b/II2 llamado EV-103 (NCT03288545) que evaluó enfortumab vedotin en pacientes con MIBC que no eran candidatos (unfit) a cisplatino, T2-T4N0M0,

sin tumores en tracto superior o uretrales, con un performance status (ECOG) 0-2 (n=22). El objetivo primario del estudio fue la pCR. Los pacientes tratados con enfortumab vedotin (1.25 mg/kg días 1 y 8, de un ciclo de 21 días x 3 ciclos) alcanzaron una pCR de 36.4 %, así como un downstaging patológico del 50 %. Respecto a los eventos adversos, los más frecuentes con enfortumab vedotin fueron: fatiga (45.5 %), alopecia (36.4 %), disgeusia (36.4 %), diarrea (27.3 %), náuseas (27.3 %), neuropatía periférica (27.3 %), sequedad ocular (22.7 %) y rash maculopapular (22.7 %). Estos resultados preliminares permitirán evaluar este medicamento solo o en combinación con inmunoterapia en próximos estudios fase 3 en pacientes con MIBC^[25].

BIOMARCADORES EN CÁNCER DE VEJIGA NEOADYUVANTE

Históricamente, en cáncer de vejiga se han reconocido marcadores clínicos y patológicos: El estadio clínico (a través del TNM) y el compromiso ganglionar son los factores pronósticos más importantes. Las características histopatológicas son también importantes factores pronósticos: los tumores que invaden la capa muscular propia de la pared vesical tienen mayor riesgo a desarrollar micrometástasis que los tumores superficiales; y la invasión linfovascular (ILV) (presente en el 35 % de casos de cáncer de vejiga) se correlaciona 1.5 veces más de riesgo de recurrencia y mortalidad^[26].

El estudio de la expresión de PD-L1 (biomarcador evaluado en múltiples tumores sólidos) y las tasas de respuesta en cáncer de vejiga han mostrado resultados discordantes. Se considera a PD-L1 un “biomarcador imperfecto”: en un estudio fase II que utilizó atezolizumab en pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica, los que respondieron a inmunoterapia tenían una baja expresión de PD-L1 o fue ausente. De igual forma, no se tienen valores estandarizados de expresión de PD-L1 para los diversos agentes de inmunoterapia^[27].

Recientemente, se ha observado que el uso de inmunoterapia (inhibidores de punto de control como anti-PD-1, anti-PD-L1) parecen tener un gran impacto en la sobrevida de algunos pacientes principalmente en escenario metastásico, por lo que el escenario neoadyuvante resulta un gran campo de investigación para la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan diferenciar a aquellos pacientes respondedores o resistentes a inmunoterapia. En el caso de estudios de inmunoterapia sola, los biomarcadores como PD-L1 y carga mutacional tumoral (TMB, siglas en inglés) parecen predecir respuesta a pembrolizumab, pero no a atezolizumab, por lo que aún no están estandarizados.

Otros potenciales biomarcadores incluyen a los linfocitos circulantes de tumor (TILs, siglas en inglés), estudiados ampliamente en otros tumores sólidos (como cáncer de mama) y que han demostrado en algunos de ellos un valor predictivo y pronóstico a terapia neoadyuvante^[28]. En el estudio ABACUS, una alta cantidad de linfocitos T CD8+ predijeron una mayor pCR (40 % vs. 20 %, P<0.05). De igual forma, la presencia de CD8 y granzima

B (un mediador de actividad linfocitaria) se correlacionó con una mayor respuesta (pCR 80 % vs. 30 %, $P < 0.05$). El estudio ABACUS también ha demostrado que la pérdida de expresión de otros biomarcadores como el complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (MHC-I, siglas en inglés) predicen la falta de respuesta a atezolizumab, y esto podría ayudar a seleccionar a los pacientes antes de iniciar inmunoterapia^[29].

Por último, a pesar de existir una clasificación molecular en MIBC, esta no parece predecir respuesta a atezolizumab ni a pembrolizumab (a pesar de que los subtipos luminal y basal lograron respuestas significativas en el estudio PURE-01).

CONCLUSIONES

La quimioterapia neoadyuvante se ha posicionado como una estrategia efectiva de tratamiento en pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC). La evidencia actual soporta el uso de estos agentes (basados en platino), seguido de cirugía; debido a la mejoría tanto en sobrevida libre de progresión (SLP) como en sobrevida global (SG). Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante preferidos son gemcitabina-cisplatino y ddMVAC; los cuales han demostrado mayores tasas de respuesta patológica completa.

En los últimos 2 años han aparecido nuevos estudios que evalúan terapias innovadoras (como inmunoterapia y terapias dirigidas) con actividad prometedora en cáncer de vejiga neoadyuvante. Las tasas de pCR alcanzadas puede llevar próximamente a un posible cambio en el estándar de tratamiento médico.

A la fecha, no se cuentan con biomarcadores validados para la selección de pacientes candidatos a inmunoterapia en cáncer de vejiga neoadyuvante. El status de expresión de PD-L1 no se correlaciona con la respuesta tumoral a los inhibidores de punto de control (inmunoterapia). El escenario neoadyuvante se convierte actualmente en un campo ideal de estudios de nuevos potenciales biomarcadores.

ORCID

Patricia Rioja, <https://orcid.org/0000-0003-3141-7418>
 Guillermo Valencia, <https://orcid.org/0000-0002-4234-4448>
 Zaida Morante, <https://orcid.org/0000-0001-9725-9278>
 Roberto Paz, <https://orcid.org/0000-0002-2802-8545>
 Heberth Vallejos, <https://orcid.org/0000-0002-0517-0979>
 Hugo Fuentes, <https://orcid.org/0000-0002-2747-7381>
 Silvia Neciosup, <https://orcid.org/0000-0002-2657-9853>

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249.

2. Bladder Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 Sep 4]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/uribn.html>
3. Payet E, et al. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2013 - 2015. Volumen 6. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2021.
4. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):59-73. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24451595.
5. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, Gaitonde K, Lall CG, Mouraviev V, et al. Urinary bladder cancer: Role of MR imaging. *Radiographics* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 May 21];32(2):371–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411938/>
6. Flaig TW, Spiess PE, Chair V, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Bladder Cancer. 2021.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 May 21];67(2):93–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 May 21];67(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/>
9. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Mar 23];21(6):708–715. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/21/6/708/6401464>
10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Aug 28 [cited 2021 May 21];349(9):859–866. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/>
11. Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data [Internet]. Vol. 48, *European Urology*. Elsevier; 2005 [cited 2021 May 21]. p. 202–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524/>
12. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: Results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2021 May 21];32(18):1895–1901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821881/>
13. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 21];18(17):3068–3077. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/>
14. Griffiths G. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2021 May 21];29(16):2171–2177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502557/>

15. Keegan KA, Zaid HB, Patel SG, Chang SS. Increasing utilization of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the United States. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 23];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566815/>
16. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Lucianò R, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. *Eur Urol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Mar 23];77(4):439–446. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708296/>
17. Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Heijden MS Van Der, Pous AF, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). https://doi.org/10.1200/JCO20183615_suppl4506. 2018 Jun 1;36(15_suppl):4506–4506.
18. Gao J, Navai N, Alhalabi O, Siefker-Radtke A, Campbell MT, Tidwell RS, et al. Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma. *Nat Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 23];26(12):1845–1851. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046869/>
19. Grande E, Guerrero F, Puente J, Galante I, Duran I, Dominguez M, et al. DUTRENEO Trial: A randomized phase II trial of DUrvalumab and TREmelimumab versus chemotherapy as a NEOadjuvant approach to muscle-invasive urothelial bladder cancer (MIBC) patients (pts) prospectively selected by an interferon (INF)-gamma immune signature. https://doi.org/10.1200/JCO20203815_suppl5012. 2020 May 25;38(15_suppl):5012–5012.
20. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, Hendricksen K, Smit LA, de Feijter JM, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 23];26(12):1839–1844. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046870/>
21. Gupta S, Sonpavde G, Weight CJ, McGregor BA, Gupta S, Maughan BL, et al. Results from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. https://doi.org/10.1200/JCO2020386_suppl439. 2020 Feb 19;38(6_suppl):439–439.
22. Cathomas R, Petrusch U, Hayoz S, Schneider M, Schardt JA, Seiler R, et al. Perioperative chemoimmunotherapy with durvalumab (Durva) in combination with cisplatin/gemcitabine (Cis/Gem) for operable muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC): Preplanned interim analysis of a single-arm phase II trial (SAKK 06/17). https://doi.org/10.1200/JCO2020386_suppl499. 2020 Feb 19;38(6_suppl):499–499.
23. Hoimes CJ, Adra N, Fleming MT, Kaimakliotis HZ, Picus J, Smith ZL, et al. Phase Ib/II neoadjuvant (N-) pembrolizumab (P) and chemotherapy for locally advanced urothelial cancer (laUC): Final results from the cisplatin (C)- eligible cohort of HCRN GU14-188. https://doi.org/10.1200/JCO20203815_suppl5047. 2020 May 25;38(15_suppl):5047–5047.
24. Kaimakliotis HZ, Adra N, Kelly WK, Trabulsi EJ, Lauer RC, Picus J, et al. Phase II neoadjuvant (N-) gemcitabine (G) and pembrolizumab (P) for locally advanced urothelial cancer (laUC): Interim results from the cisplatin (C)-ineligible cohort of GU14-188. https://doi.org/10.1200/JCO20203815_suppl5019. 2020 May 25;38(15_suppl):5019–5019.
25. Petrylak DP, Flaig TW, Mar N, Gourdin TS, Srinivas S, Rosenberg JE, et al. Study EV-103 Cohort H: Antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients (pts) with muscle invasive bladder cancer (MIBC) who are cisplatin-ineligible. https://doi.org/10.1200/JCO2022406_suppl435. 2022 Feb 16;40(6_suppl):435–435.
26. McConkey DJ, Choi W. Molecular Subtypes of Bladder Cancer [Internet]. Vol. 20, *Current Oncology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128829/>
27. Balar A V., Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan 7 [cited 2021 May 21];389(10064):67–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>
28. Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Mar 23];19(6):307–325. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092904/>
29. Szabados BE, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, van der Heijden MS, Pous AF, et al. 199O A phase II study investigating neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer: Final analysis. *Ann Oncol*. 2020 Nov 1;31:S1319.