

Oncologia e Hematologia

Capítulo 9

NA SUPERFÍCIE DO UROTÉLIO: NOVAS PERSPECTIVAS DE ADJUVÂNCIA

PEDRO SIMÕES DOS SANTOS PILAU¹
GABRIELA SEQUEIRA DE CAMPOS MORAIS²
FREDERICO MORAIS SCHWINGEL¹
PEDRO GIANELLI CAZELATO MARTINS³
EDUARDA BUENO PRATES⁴
ABRIL CREIXELL¹
TIAGO ONÓFRIO SOARES¹
RAFAEL DALLA GIACOMASSA ROCHA THOMAZ¹
SELENA COELHO XAVIER¹
PEDRO MARKUS RODRIGUES¹
GUILHERME TARNOWSKI DALLAROSA¹
SOPHIA RONCHETTI MARTINS XAVIER²
ANA CAROLINA TREGNAGO¹
MARINA RIBEIRO DE MATOS⁴
LAURA ZANATTA²

¹Discente -Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

²Discente – Escola de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos

³Discente – Escola de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

⁴Discente – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Palavras-Chave: Câncer de Bexiga Não-Muscular Invasivo; Adjuvância.

INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é uma das neoplasias mais frequentes do trato urinário, com estimativas globais indicando mais de 573 mil novos casos em 2020, e projeções que sugerem quase um milhão de casos anuais até 2040 (DYRSKJØT *et al.*, 2023; WINNICKA *et al.*, 2024). Aproximadamente 75 a 80% dos pacientes são diagnosticados com a forma não muscular-invasiva da doença (NMIBC), que compreende os estágios Tis, Ta e T1. Apesar de ser inicialmente tratável com ressecção transuretral e terapia intravesical, esta condição apresenta altas taxas de recidiva e progressão, aumentando a morbidade e a toxicidade financeira associada à doença (PASSARELLI, PACKIAM, 2024).

A imunoterapia intravesical com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) permanece como padrão terapêutico adjuvante para NMIBC de risco intermediário e alto. No entanto, limitações importantes vêm sendo observadas, como toxicidade local e sistêmica, falhas terapêuticas em até 40% dos casos e escassa disponibilidade no mercado, sobretudo no que tange a realidade do SUS (CLAPS *et al.*, 2023; LIDAGOSTER *et al.*, 2024). Esses desafios levaram ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entre elas, destaca-se a imunoterapia por meio do Pembrolizumabe (inibidor PD-1) como a primeira alternativa a cistectomia radical em pacientes com carcinoma *in situ* resistente à BCG, aprovado pelo FDA a partir do revolucionário estudo KEYNOTE-057 (LIDAGOSTER *et al.*, 2024). Por fim, além disso, o Nadofaragene Firadenovec, pioneiro na modalidade de terapia gênica, ao promover a expressão de variantes do interferon com capacidade de induzir apoptose em células tumorais, representa um avanço promissor, abrindo novas perspectivas para o manejo oncológico do NMIBC (LEE, 2023).

O objetivo deste estudo foi expôr as emergentes terapêuticas para o câncer de bexiga não-muscular invasivo, destacando os principais detalhes que o médico generalista deve conhecer em sua prática clínica.

MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica descritiva, realizada com base na coleta sistemática de dados nas bases Medline, PubMed durante o período de julho de 2025. Com o objetivo de identificar publicações relevantes para fundamentar a pesquisa, os descritores utilizados na estratégia de busca foram: “NMIBC” AND “new treatments” AND “chemotherapy”. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos nos idiomas inglês, publicados entre 2020 e 2025, que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa e estivessem disponíveis na íntegra. Já os critérios de exclusão incluíram artigos duplicados, disponíveis apenas como resumo, fora do tema ou que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. A pesquisa resultou na identificação de estudos publicados entre 2020 e 2025, relacionados aos temas propostos. Foram selecionados 15 artigos científicos, analisados e agrupados com base nos níveis de evidência e relevância para o tema em questão. Esses documentos passaram por uma leitura minuciosa para a coleta de dados, e os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Trata-se de uma revisão (integrativa, sistemática ou narrativa) realizada no período de (mês de início e término da pesquisa), por meio de pesquisas nas bases de dados: ex. PubMed e Medline.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terapia intravesical

Dentre as opções terapêuticas para a neoplasia de bexiga, a imunoterapia intravesical

tem se mostrado uma alternativa promissora, principalmente no tratamento de câncer de bexiga não muscularmente invasivo (NMIBC). A imunoterapia intravesical mais estudada tem sido o *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) que, por mecanismos ainda não completamente elucidados, causa a interrupção do crescimento do tumor (LIDAGOSTER *et al.*, 2024). Algumas alternativas ao uso do BCG vêm sendo desenvolvidas. Destaca-se o papel das instilações sequenciais de Gemcitabina/Docetaxel (Gem/Doce), sendo que a necessidade de seguir esse caminho de tratamento surgiu devido à escassez de BCG. A mitomicina C é outra opção de tratamento em crescimento, usada como terapia adjuvante intravesical para tumores de risco baixo a intermediário, imediatamente após a ressecção transuretral do tumor de bexiga (TURB). (LIDAGOSTER *et al.*, 2024). Por último, entre as opções de imunoterapia em ascensão, destaca-se o nadofaragene fradenovec, uma terapia gênica baseada em um vetor adenoviral, para o tratamento de câncer de bexiga não muscularmente invasivo (NMIBC) de alto risco, não responsivo ao *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) (LEE, 2023)

BCG

A terapia imunológica adjuvante de primeira linha para câncer de bexiga não muscularmente invasivo de risco intermediário e alto é o *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). Ensaios clínicos demonstraram que a inoculação de células tumorais vivas e BCG resultou em uma reação inflamatória ao BCG, o que causa a interrupção do crescimento do tumor. Apesar de o mecanismo completo do papel do BCG no câncer de bexiga ainda não estar elucidado, teorias mostram que a resposta imunológica é capaz de destruir as células do câncer (LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

Basicamente, há três maneiras pelas quais o BCG ativa o sistema imunológico para matar

células maligna: através da infecção das células uroteliais com BCG por meio da fibronectina; através da ativação do sistema imunológico inato; através da ativação do sistema imunológico (LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

Ainda que amplamente utilizado como tratamento padrão atual para pacientes de risco intermediário e alto, a recidiva ocorre em 30% a 40% dos pacientes, apesar do tratamento adequado com BCG e 50% daqueles com uma resposta inicial terão recidiva ou progressão da doença (CLAPS *et al.*, 2023, LIDAGOSTER *et al.*, 2024). Além disso, o tratamento com BCG causa uma série de efeitos colaterais, que surgem desde poucas horas após a administração e são limitados, até efeitos mais graves. Os de maior frequência incluem urinária, cistite, febre e hematúria. Já aqueles mais preocupantes são constituídos por prostatite, epididimo-orquite e infecções.

Diante desse cenário, fica nítido a necessidade de estudar mais a fundo terapias alternativas - tanto para os pacientes que não respondem ao BCG, quanto para aqueles que apresentam efeitos colaterais que prejudicam a adesão ao tratamento, visando, ainda, fazer uso de uma terapia conservadora.

Seqüência intravesical de gemcitabina/docetaxel

A gemcitabina funciona inibindo a síntese de DNA, enquanto o docetaxel age interrompendo a divisão celular ao inibir os microtúbulos. A combinação de gemcitabina e docetaxel tem mostrado resultados promissores em diferentes grupos de risco da doença. Em geral, o tratamento sequencial é administrado semanalmente por seis semanas, com um curso de indução seguido por terapia de manutenção mensal por pelo menos um ano. A dosagem comum para a gemcitabina é de 1 g, com algumas variações para até 2 g, e a dosagem para o docetaxel

é geralmente 37,5 mg (CLAPS *et al.*, 2023, LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

Estudos têm demonstrado que o regime de gemcitabina/docetaxel intravesical pode alcançar taxas de sobrevida livre de recidiva (RFS) comparáveis ao BCG. Além disso, os efeitos adversos observados apresentaram boa tolerância e menor risco de efeitos colaterais graves em comparação com o tratamento com BCG. Espasmos vesicais, infecção do trato urinário e urgência urinária foram efeitos mais comuns observados com o uso de gemcitabina/docetaxel (CLAPS *et al.*, 2023, LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

Terapia intravesical com Mitomicina C

A Mitomicina C (MMC) foi inicialmente descrita como antibiótico, mas seu uso foi expandido para a quimioterapia devido à sua ação antitumoral, que ocorre por meio da alquilação do DNA. No tratamento de NMIBC, a MMC é administrada intravesicalmente como terapia adjuvante após a ressecção transuretral do tumor (TURBT), mostrando benefícios na redução das taxas de recidiva quando combinada com a TURBT. Dessa forma, surge como uma alternativa importante, especialmente para tumores de risco baixo a intermediário (LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

A dosagem de MMC varia entre 20 e 60 mg, e o tempo de instilação pode durar de 0,5 a 2 horas, com maior eficácia quando a instilação é realizada logo após a TURBT. O regime padrão de tratamento consiste em uma fase de indução, com instilações semanais durante seis semanas, e uma fase de manutenção para pacientes de alto risco (LIDAGOSTER *et al.*, 2024)

Embora a MMC seja eficaz, comparada ao BCG, sua eficácia na prevenção da progressão e recidiva do câncer é ligeiramente inferior. No entanto, mais eventos de efeitos adversos graves foram observados no grupo de BCG em com-

paração ao grupo de MMC. A MMC apresenta um perfil de segurança favorável, com baixa absorção sistêmica e toxicidade mínima (LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

Os efeitos colaterais mais comuns incluem sintomas urinários irritativos, exantema e cistite química. Apesar de ser um tratamento bem tolerado, a perfuração da bexiga pode ocorrer em casos de instilação imediata pós-TURBT, causando complicações graves. A toxicidade sistêmica, como mielossupressão, é rara e ocorre geralmente nas primeiras semanas após o tratamento (LIDAGOSTER *et al.*, 2024).

Nadofaragene firadenovec

O nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α /Syn3) é uma terapia genética intravesical inovadora que utiliza um vetor adenoviral recombinante para entregar o gene IFN α -2b nas células uroteliais. Esta abordagem oferece uma nova opção no tratamento de NMIBC, especialmente em pacientes que não respondem ao BCG (LEE *et al.*, 2023).

A terapia com nadofaragene firadenovec é administrada como uma instilação intravesical. O objetivo do tratamento é prolongar a exposição ao IFN α -2b diretamente no urotélio, o que melhora a resposta terapêutica local. Os ensaios clínicos iniciais indicaram que o nadofaragene firadenovec é bem tolerado, com uma única dose suficiente para alcançar níveis mensuráveis de IFN α na urina, sem causar toxicidade limitante de dose ou efeitos adversos graves (LEE *et al.*, 2023).

O nadofaragene firadenovec tem se mostrado uma alternativa promissora para o tratamento de NMIBC refratário ao BCG. Com um perfil de segurança favorável e bons resultados em estudos clínicos, a terapia recebeu status de *Fast Track* e *Breakthrough Therapy* pela FDA e, em 2022, foi concedido status de Aceleração de Aprovação e Revisão Prioritária. Espera-se que o nadofaragene firadenovec esteja disponível no

mercado em breve, oferecendo uma nova opção terapêutica para pacientes com câncer de bexiga não muscularmente invasivo de alto risco (LEE *et al.*, 2023).

Inibidores do controle imunológico - via PD-1/PD-L1

O tratamento principal para NMIBC é a ressecção transuretral do tumor de bexiga e a terapia com BCG intravesical. No entanto, para aqueles que apresentam recorrência ou não responsividade ao tratamento padrão, as terapias focadas na via PD-1/PD-L1 são uma alternativa (BALAR *et al.*, 2021). Isso se mostra possível, visto que foi observada uma expressão acentuadamente aumentada de PD-L1 em tumores que recidivaram após o tratamento com BCG em comparação com tumores não tratados com BCG, além de que a expressão aumentada desse receptor está relacionada com subsequente recorrência e progressão da doença (BALAR *et al.*, 2021; HANNOUNEH *et al.*, 2023). Acredita-se, também, que a resistência à terapia com BCG seja devido ao aumento da evasão imune do tumor pela presença dessa via (HANNOUNEH *et al.*, 2023). Assim, os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs) na Via PD-1/PD-L1, englobando os anti-PD-1 e anti-PD-L1, foram desenvolvidos como alternativa terapêutica, apresentando atividade antitumoral significativa, especialmente em tumores com alta carga mutacional tumoral, como é o caso do carcinoma urotelial da bexiga (BALAR *et al.*, 2021; HANNOUNEH *et al.*, 2023).

Pembrolizumab (Inibidor de PD-1):

O pembrolizumab é um inibidor de PD-1, aprovado como terapia de segunda linha para carcinoma urotelial avançado e como tratamento de primeira linha para pacientes selecionados ineligíveis para cisplatina (BALAR *et al.*, 2021; HANNOUNEH *et al.*, 2023). O estudo KEYNOTE-057 avaliou o pembrolizumab em NMIBC de alto risco não responsivo ao BCG. Em

2020, esse estudo foi o responsável pela aprovação da FDA para tratamento de pacientes com carcinoma in situ (CIS) não responsivo ao BCG que são ineligíveis para ou recusam cistectomia radical, sendo o primeiro medicamento aprovado para essa condição (BALAR *et al.*, 2021; HANNOUNEH *et al.*, 2023; LIDAGOSTER *et al.*, 2024; PASSARELLI *et al.*, 2024). Embora eficaz e aprovado, o pembolizumab é uma alternativa ainda cara, não demonstrando custo-efetividade para pacientes com CIS não responsivo ao BCG em comparação com a cistectomia radical ou quimioterapia intravesical de resgate (HANNOUNEH *et al.*, 2023). Atualmente, esse medicamento vem sendo estudado em combinação com a terapia com BCG como tratamento de primeira linha para NMIBC de alto risco.

Atezolizumab (Inibidor de PD-L1):

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que tem como alvo PD-L1, inibindo a via PD-L1/PD-1 e bloqueando os receptores CD80 (HANNOUNEH *et al.*, 2023; PASSARELLI *et al.*, 2024). Essa terapia vem sendo estudada como opção para pacientes com NMIBC que não respondem a terapia de primeira linha. Apesar de ter eficácia clínica semelhante a outras opções de imunoterapia, apresentou, em alguns estudos, uma taxa relativamente alta de efeitos colaterais relacionados ao sistema imune (PASSARELLI *et al.*, 2024).

Durvalumab (Inibidor de PD-L1):

O durvalumab é um anticorpo monoclonal humano IgG kappa contra PD-L1 que não induz citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Ainda está em estudo para tratamento de NMIBC, apesar de já ser aprovado pela FDA como terapia para câncer de trato biliar avançado ou metastático (HANNOUNEH *et al.*, 2023).

Sasanlimab (Inibidor de PD-1):

O Sasanlimab é inibidor de PD-1, estando atualmente em estudo para tratamento de NM-

IBC. O ensaio clínico randomizado fase III chamado NCT04165317 (CREST) está avaliando a efetividade desse tratamento para a doença, com previsão de conclusão para 2026 (HANNOUNEH *et al.*, 2023).

Nivolumab (Inibidor de PD-1):

O nivolumab é um inibidor de PD-1 aprovado pela FDA como tratamento adjuvante de segunda linha para câncer de bexiga metastático. Essa aprovação abriu caminho para investigação no uso em NMIBC de alto risco (HANNOUNEH *et al.*, 2023).

Conjugados anticorpo-droga

Nos últimos anos, os conjugados anticorpo-droga (ADCs) emergiram como uma das principais inovações terapêuticas para o carcinoma urotelial, destacando-se particularmente enfortumabe vedotin-ejfv e sacituzumabe govitecano (WINNICKA *et al.*, 2024).

Enfortumabe vedotin-ejfv

O enfortumabe vedotin-ejfv consiste em um anticorpo monoclonal direcionado ao Nectin-4, uma proteína altamente expressa na superfície de células do carcinoma urotelial, conjugado à monometil auristatina E (MMAE), um agente citotóxico que inibe a polimerização dos microtúbulos e induz apoptose celular (WINNICKA *et al.*, 2024; DYRSKJØT *et al.*, 2023). Ensaios clínicos de fase III demonstraram que o enfortumabe vedotin-ejfv promove maior taxa de resposta objetiva e ganho em sobrevida global em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, previamente tratados com platina e imunoterapia, quando comparado com a quimioterapia padrão (WINNICKA *et al.*, 2024). Além disso, destacam-se eventos adversos como neuropatia periférica, rash cutâneo e hiperglicemia, ressaltando a necessidade de monitorização cuidadosa durante o tratamento (DYRSKJØT *et al.*, 2023).

Sacituzumabe govitecano

O sacituzumabe govitecano, por sua vez, é um ADC constituído por um anticorpo direcionado ao antígeno Trop-2, acoplado ao derivado ativo da irinotecano (SN-38). O Trop-2 apresenta expressão elevada em diversos tumores uroteliais e seu bloqueio possibilita liberação seletiva do agente citotóxico dentro do microambiente tumoral (WINNICKA *et al.*, 2024). Estudos recentes evidenciam que o sacituzumabe govitecano resulta em taxas de resposta significativas, inclusive em pacientes expostos previamente à quimioterapia e à imunoterapia, ampliando as alternativas de tratamento sistêmico nesta população (WINNICKA *et al.*, 2024). O perfil de toxicidade do sacituzumabe govitecano inclui neutropenia e diarreia, efeitos manejáveis com suporte clínico adequado (DYRSKJØT *et al.*, 2023). Tanto o enfortumabe vedotin-ejfv quanto o sacituzumabe govitecano têm motivado investigações quanto ao seu papel em cenários adjuvantes, dada a eficácia observada em doença avançada e a tendência de expansão dessas drogas para estágios mais precoces do câncer urotelial (WINNICKA *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Embora o BCG permaneça como tratamento padrão para pacientes de risco intermediário e alto, sua eficácia restrita diante de recidivas e seus efeitos adversos importantes reiteram a urgência de tratamentos alternativos para a neoplasia de bexiga não músculo-invasora. Nesse sentido, terapias emergentes como a combinação intravesical de gemcitabina/docetaxel e a mitomicina C oferecem bons resultados com perfis de segurança favoráveis, sobretudo em quem não tolera ou não responde ao BCG.

No entanto, é no campo da imunoterapia que o paradigma do tratamento oncológico começa a se reconfigurar de maneira mais impactante. Os inibidores de checkpoint imunológico, parti-

cularmente aqueles que atuam na via PD-1/PD-L1, como o pembrolizumabe, nivolumabe e atezolizumabe, representam uma virada de chave no combate à doença, destacando-se como primeiras alternativas à cistectomia radical. Essas terapias se beneficiam do conhecimento crescente sobre os mecanismos de evasão imune tumoral e vem mudando as perspectivas de tratamento nas mais variadas neoplasias.

Além disso, a introdução de agentes como o nadofaragene firadenovec, pioneiro na terapia gênica para neoplasias do urotélio, também fornece mais um motivo de esperança para pacientes. Por meio do aumento do estímulo do IFN α -2b na superfície do urotélio, esta modalidade terapêutica parece possuir um futuro mui-

to promissor e um papel fundamental na redução da morbimortalidade associada ao carcinoma não músculo-invasor de bexiga.

Por fim, o panorama oncológico mundial está passando por grandes alterações, com tratamentos cada vez mais eficazes e que poupam os pacientes de procedimentos maiores e mais invasivos. No entanto, a toxicidade financeira associada ao preço destes medicamentos e a sua baixa disponibilidade no mercado são fatores extremamente limitantes à aplicação destes fármacos na realidade brasileira. Além disso, futuros estudos são necessários para a análise precisa de doses, desenvolvimento de protocolos de segurança e para o estabelecimento de *guidelines* que incluam os medicamentos citados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBISINNI, S, MARTINEZ CHANZA, N, AOUN, F. Immune checkpoint inhibitors for BCG-resistant NMIBC: the dawn of a new era. *Minerva Medica*, v. 73, n. 3, p. 292-8, 2021. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04309-5.
- BALAR, A.V, KAMAT, A.M, KULKARNI, G.S, *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 Oncology*, v. 22, n. 7, p. 919-30, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9.
- CLAPS, F, PAVAN, N, ONGARO, L, *et al.* BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: current treatment landscape and novel emerging molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 12596, 2023. doi: 10.3390/ijms241612596.
- DYRSKJØT, L, HANSEL, D.E, EFSTATHIOU, J.A, *et al.* Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, n. 1, p. 58, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00468-9.
- GHODOUSSIPOUR, S, BIVALACQUA, T, BRYAN, RT, *et al.* A systematic review of novel intravesical approaches for the treatment of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology*, v. 88, p. 33-55, 2025. doi: 10.1016/j.eururo.2024.12.020.
- GONTERO, P, BIRTLE, A, CAPOUN, O, *et al.* European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)—a summary of the 2024 guidelines update. *European Urology*, v. 86, p. 531-49, 2024. doi: 10.1016/j.eururo.2024.06.002.
- HANNOUNEH, Z.A, HIJAZI, A, ALSALEEM, A.A, *et al.* Novel immunotherapeutic options for BCG-unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Medicine*, v. 12, p. 21944-68, 2023. doi: 10.1002/cam4.6768.
- HOLZBEIERLEIN, J.M, BIXLER, B.R, BUCKLEY, D.I, *et al.* Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline: 2024 amendment. *Journal of Urology*, v. 211, n. 4, p. 533-8, 2024. doi: 10.1097/JU.0000000000003846.
- LEE, A. Nadofaragene firadenovec: first approval. *Drugs*, v. 83, n. 4, p. 353-7, 2023. doi: 10.1007/s40265-023-01846-z.
- LI, R, HENSLEY, PJ, GUPTA, S, *et al.* Bladder-sparing therapy for Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: International Bladder Cancer Group recommendations for optimal sequencing and patient selection. *European Urology*, v. 86, p. 516-27, 2024. doi: 10.1016/j.eururo.2024.05.005.
- LIDAGOSTER, S, BEN-DAVID, R, DE LEON, B, *et al.* BCG and alternative therapies to BCG therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Current Oncology*, v. 31, p. 1063-78, 2024. doi: 10.3390/curroncol31020079.
- PASSARELLI, R, PACKIAM, V.T. Contemporary treatment of NMIBC—Is it time to move on from BCG? *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, p. 4112, 2024. doi: 10.3390/jcm13144112.
- TAN, W.S., STEINBERG, G., WITJES, J.A., *et al.* Intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer: updated consensus definition and management recommendations from the International Bladder Cancer Group. *European Urology Oncology*, v. 5, p. 505-16, 2022. doi: 10.1016/j.euo.2021.12.002.
- WARD, K, KITCHEN, M.O, MATHIAS, S.J, *et al.* Novel intravesical therapeutics in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: horizon scanning. *Frontiers in Surgery*, v. 9, p. 952935, 2022. doi: 10.3389/fsurg.2022.952935.
- WINNICKA, A., BRZESZCZYŃSKA, J., SALUK, J., *et al.* Nanomedicine in bladder cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 10388, 2024. doi: 10.3390/ijms251910388.