



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

PATRÍCIA ALEXANDRA SOUSA LADEIRO

***DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA IN SITU DA BEXIGA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
CARLOS ALBERTO BASTOS FERREIRA
DR. PEDRO NETO SANTOS DE BARROS MOREIRA**

MARÇO/2011

Ao Dr. Carlos Alberto Bastos, ao Dr. Pedro Moreira e a todas as outras pessoas que me ajudaram na realização deste trabalho, deixo os meus sinceros agradecimentos.

Índice

1. Resumo	4
2. Abstract	5
3. Palavras-chave	6
4. Introdução	6
4.1. Epidemiologia	6
4.2. Carcinoma <i>in situ</i>	7
5. Classificação do Cancro da Bexiga	9
6. Factores de Risco	11
7. Apresentação clínica	15
8. Diagnóstico diferencial	16
9. Exames complementares de diagnóstico	16
9.1. Cistoscopia e Biópsias da bexiga	17
9.1.1. Características histopatológicas	19
9.2. Cistoscopia de Fluorescência	20
9.3. Imunohistoquímica	24
9.4. Marcadores Urinários	25
9.4.1. Citologia urinária	25
9.4.2. Hematúria	26
9.4.3. FISH (Hibridização <i>in situ</i> de Fluorescência)	27
9.4.4. <i>ImmunoCyt/uCyt</i>TM	29
9.4.5. <i>BTA-Stat/BTA-Trak</i>	29
9.4.6. NMP22	30
10. Tratamento do Carcinoma <i>in situ</i> da bexiga	31
10.1. BCG	32
10.2. Quimioterapia intravesical	36
10.3. Cistectomia radical	37
10.4. Tratamentos alternativos conservadores	38
11. Seguimento	40
12. Prognóstico	40
13. Conclusões	44
Bibliografia	46

1. Resumo

Introdução:

O carcinoma *in situ* da bexiga consiste numa lesão plana, não invasiva, porém altamente maligna, sendo considerado um precursor do carcinoma invasivo da bexiga. Esta neoplasia corresponde a cerca de 10% dos casos de carcinoma superficial da bexiga. Pode ser classificado, de acordo com a apresentação clínica, em carcinoma *in situ* primário, secundário ou concomitante.

Objectivos:

Com este trabalho pretende-se abordar o diagnóstico, tratamento e prognóstico do carcinoma *in situ* da bexiga, através de uma revisão da literatura.

Desenvolvimento:

O diagnóstico do carcinoma *in situ* da bexiga pode ser dificultado pela variabilidade na apresentação clínica e nos resultados dos exames complementares. A cistoscopia, a citologia e as biópsias da bexiga constituem os exames de diagnóstico fundamentais, embora tenham sido aprovadas outras técnicas promissoras. Esta neoplasia apresenta um elevado risco de recidiva e progressão, mesmo após a terapêutica adequada. O tratamento preferencial do carcinoma *in situ* da bexiga consiste na administração intravesical do *Bacillus Calmette-Guérin*, reservando-se a cistectomia radical e outros tratamentos alternativos para casos refractários. Têm sido avaliados vários factores de prognóstico no sentido de prever a evolução clínica.

Conclusões:

Alguns exames complementares recentes, como a cistoscopia de fluorescência, podem ajudar no diagnóstico do carcinoma *in situ* da bexiga, contudo, não substituem a cistoscopia, a citologia e as biópsias da bexiga. No carcinoma *in situ* refractário ao *Bacillus Calmette-*

Guérin, a cistectomia radical é a terapêutica indicada, embora a melhor altura para a sua realização não tenha sido definida. A ausência de resposta ao tratamento com BCG e o envolvimento extravesical são factores relacionados com um prognóstico menos favorável.

2. Abstract

Introduction:

Carcinoma in situ of the urinary bladder is a flat, non-invasive, but high-risk lesion, regarded as a precursor of invasive bladder cancer. This cancer accounts for about 10% of cases of superficial bladder cancer. It can be classified according to clinical presentation, in primary, secondary or concurrent carcinoma in situ.

Objectives:

This work will approach the diagnosis, treatment and prognosis of carcinoma in situ of the urinary bladder, through a literature review.

Development:

Diagnosis of carcinoma in situ of the urinary bladder may be hampered by its variability in clinical manifestations and diagnostic test results. Cystoscopy, cytology and bladder biopsies are the most important diagnostic tests, although other promising techniques have been approved. This cancer has high risk of recurrence and progression, even after correct treatment. Preferential treatment is intravesical administration of *Bacillus Calmette-Guérin*, with radical cystectomy and other alternative treatments for refractory cases. Several prognostic factors have been evaluated in order to predict clinical outcome.

Conclusions:

Recent diagnostic tests, such as fluorescence cystoscopy, may help with the diagnosis of carcinoma in situ of the urinary bladder, however, they don't replace cystoscopy, cytology

and bladder biopsies. In carcinoma in situ refractory to *Bacillus Calmette-Guérin*, radical cystectomy is the preferred treatment, although the best time for its implementation has not yet been defined. Lack of response to *Bacillus Calmette-Guérin* and involvement outside the bladder are related to a less favorable prognosis.

3. Palavras-chave

Cancro da bexiga, Carcinoma *in situ*, Diagnóstico, Tratamento, *Bacillus Calmette-Guérin*, Prognóstico.

4. Introdução

4.1. Epidemiologia

O cancro da bexiga é a segunda neoplasia mais comum do tracto genitourinário, precedido pelo cancro da próstata [1,2]. Uma estimativa relativa ao ano de 2010 indicou que foram diagnosticados aproximadamente 70500 novos casos de cancro da bexiga nos EUA, e cerca de 14700 indivíduos faleceram por esta neoplasia [3]. Uma estimativa referente ao ano de 2008 mencionou que, por mil habitantes, foram diagnosticados cerca de 140 novos casos com cancro da bexiga e 51 indivíduos faleceram por esta patologia na Europa [4]. Nos EUA, Canadá e União Europeia, estimou-se que o cancro da bexiga era o 4º mais frequentemente diagnosticado em homens, precedido do cancro da próstata, pulmonar e colo-rectal. Esta neoplasia é diagnosticada menos frequentemente no sexo feminino, embora as taxas tenham vindo a aumentar ligeiramente a cada ano [2]. Na Europa, as taxas de incidência (padronizadas para a idade) mais elevadas são encontradas nas regiões Ocidental (23,6 nos

homens e 5,4 nas mulheres) e Sul da Europa (27,1 nos homens e 4,1 nas mulheres), seguidas do Norte da Europa (16,9 nos homens e 4,9 nas mulheres). As taxas de incidência mais baixas são observadas nos países do leste da Europa (14,7 nos homens e 2,2 nas mulheres) [5].

O CIS urotelial parece ter a mesma predilecção pelo sexo masculino como o cancro invasivo da bexiga, com uma proporção entre o sexo masculino e o sexo feminino entre 4:1 e 7:1 [2]. O cancro da bexiga é encontrado sobretudo em indivíduos com idade mais avançada, sendo que aproximadamente 80% dos novos casos ocorrem em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos [1].

Aproximadamente 90% cancros da bexiga são carcinomas uroteliais, sendo que os restantes 10% têm origem não urotelial ou mesenquimatosa [2]. Cerca de 70% dos carcinomas uroteliais apresentam-se como doença superficial, e os restantes casos como doença invasiva. No grupo dos tumores superficiais, aproximadamente 70% surgem como lesões Ta, 20% como lesões T1 e apenas 10% como carcinoma *in situ* [6]. Contudo, a percentagem de doentes com CIS tem apresentado variações entre os estudos, devido às diferenças na selecção dos doentes, a ausência de uma definição uniforme e sistema de classificação do CIS, e variabilidade inter-observador, especialmente entre diferentes graus de displasia e o CIS [7].

4.2. Carcinoma *in situ*

O CIS urotelial consiste num carcinoma urotelial plano, de alto grau, confinado ao urotélio [7]. É considerado um precursor do carcinoma invasivo da bexiga [2]. No CIS, parte ou todo o epitélio normal é substituído por células que têm características microscópicas e moleculares de carcinoma, no entanto, estão limitadas ao urotélio [2]. O CIS é frequentemente

multifocal, podendo surgir noutros locais para além da bexiga, como o trato urinário superior ou a uretra prostática [7].

O CIS é designado por Tis segundo o estadiamento patológico TNM, e classificado juntamente com os tumores papilares Ta e T1 como cancro superficial da bexiga. Apesar dos tumores Ta e T1 serem de baixo grau, o CIS é altamente maligno, de tal modo que se não for tratado tem uma taxa de progressão para cancro invasivo muito mais elevada do que a maioria dos tumores Ta e T1 [7]. Cerca de 40 a 83% dos doentes com CIS progridem para carcinoma invasivo se não tratados. De entre os doentes que se pensa terem CIS isolado, cerca de 20% acabam por revelar invasão muscular no estudo patológico [8]. A presença de CIS concomitante consiste num factor de prognóstico importante em doentes com carcinoma urotelial superficial Ta e T1, influenciando o risco de recorrência e progressão tumoral [5,8].

O CIS pode ser classificado de acordo com a sua apresentação clínica em CIS primário, quando se apresenta isolado sem tumores prévios ou concomitantes, CIS secundário, quando é detectado durante o seguimento de doentes com um tumor vesical prévio, com ou sem um tumor associado no momento do diagnóstico do CIS, e CIS concomitante, se surge juntamente com um tumor da bexiga recentemente diagnosticado [2].

O CIS primário constitui menos de 1 a 3% de todas as neoplasias uroteliais. Por outro lado, 45 a 65% dos carcinomas uroteliais invasivos e 7 a 15% dos carcinomas uroteliais papilares são acompanhados de CIS (CIS concomitante). O CIS pode ser identificado durante o seguimento de neoplasias uroteliais em 90% dos casos (CIS secundário). [2,9] Os doentes com CIS e carcinoma invasivo concomitante falecem em 45 a 65% dos casos, em comparação com 7 a 15% dos doentes com CIS associado a um tumor papilar [10].

O CIS primário é maioritariamente observado na bexiga [10]. Frequentemente é multifocal, surgindo em dois ou mais locais separados em 50% dos casos, preferencialmente no trígono, parede lateral e cúpula da bexiga. Outras localizações adicionais incluem os

ureteres distais (6–60%), uretra prostática (20 a 67% dos casos), canais e ácinos prostáticos (até 40% dos casos), pélvis renal e ureteres proximais [2,10].

5. Classificação do Cancro da Bexiga

A classificação TNM de 2002 dos tumores vesicais aprovada pela União Internacional Contra o Cancro (UICC) tem sido largamente aceite (Tabela 1) [5].

Tabela 1 – Classificação TNM de 2002 dos Tumores da Bexiga. Adaptado de Babjuk *et al.* (2008).

<i>T – Tumor primário</i>	
Tx	Tumor primário não identificado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilar não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (tumor plano)
T1	Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor que invade o músculo:
T2a	O tumor invade o músculo superficial (metade interna)
T2b	O tumor invade o músculo profundo (metade externa)
T3	Tumor que invade o tecido perivesical:
T3a	Invasão microscópica
T3b	Invasão macroscópica (massa extravesical)
T4	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
T4a	O tumor invade a próstata, o útero ou a vagina
T4b	O tumor invade a parede pélvica ou a parede abdominal

<i>N – Gânglios linfáticos regionais</i>	
Nx	Gânglios linfáticos regionais não identificados
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Único ≤ 2 cm
N2	Único > 2 até 5 cm, múltiplos ≤ 5 cm
N3	> 5 cm
<i>M – Metástases à distância</i>	
Mx	Metástases à distância não identificadas
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

A classificação mais recente das neoplasias não invasivas da bexiga foi proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), e foi publicada pela OMS em 2004 (Tabela 2) [5,10]. Antes da aprovação da classificação citada, o CIS era frequentemente subdiagnosticado e descrito como displasia grave ou atipia marcada. Por definição, todos os CIS são lesões de alto grau [6].

Tabela 2 - Classificação da OMS de 2004 das neoplasias uroteliais não invasivas. Adaptado de

Lopez-Beltran *et al.* (2004).

Hiperplasia (plana e papilar)
Atipia reactiva
Atipia de significado desconhecido
Displasia urotelial
Carcinoma <i>in situ</i> urotelial
Papiloma urotelial

Papiloma urotelial, tipo invertido
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de baixo grau não invasivo
Carcinoma urotelial papilar de alto grau não invasivo

6. Factores de Risco

Os factores de risco do carcinoma *in situ* são poucas vezes discutidos à parte dos factores de risco de todos os cancros da bexiga, uma vez que o CIS primário é pouco frequente e o CIS está muitas vezes associado a cancro invasivo. Os factores de risco para CIS parecem ser, na maioria dos casos, semelhantes àqueles do cancro da bexiga em geral. Por este motivo apresentam-se de seguida os factores de risco comuns a todos os tipos de neoplasias da bexiga [2].

O tabagismo é o factor de risco mais bem estabelecido para o carcinoma da bexiga. Os fumadores têm um risco 3 vezes superior de ter cancro da bexiga do que os não fumadores, sendo que esse risco está correlacionado com a duração do hábito tabágico e o número de cigarros consumidos por dia. Quanto mais tarde ocorrer a primeira exposição ao tabaco, menor é o risco de cancro da bexiga. A cessação do tabaco é seguida por uma redução deste risco em até 50% em 3 anos [2]. No entanto, a redução deste risco até um nível basal (consoante a idade) demora quase 20 anos, um período muito maior comparativamente à redução do risco de doença cardiovascular e cancro do pulmão após a cessação tabágica [8]. Os doentes fumadores com carcinoma superficial da bexiga apresentam uma maior probabilidade de sofrer eventos adversos, tendo em conta a apresentação mais tardia do CIS em ex-fumadores e a recidiva tumoral mais precoce em fumadores [2].

A associação do carcinoma da bexiga e o uso de charuto e cachimbo não está tão bem estabelecida e pode ter um risco menor do que o consumo de cigarros. Os estudos sobre o tabagismo passivo têm descrito um risco ligeiro, mas ainda assim importante, de cancro da bexiga [2].

Os mecanismos pelos quais o tabagismo induz a carcinogénese na bexiga não foram ainda bem compreendidos. Não se sabe quais dos químicos presentes nos cigarros, se aminas aromáticas ou aldeídos, são a causa provável deste risco aumentado [2].

Embora se reconheça que o tabagismo é o factor de risco mais importante para o cancro da bexiga, alguns factores adicionais têm um papel na modificação desse risco. Há populações com altas taxas de tabagismo mas baixas taxas de cancro da bexiga, sugerindo diferenças no metabolismo dos carcinogénios relacionados com o tabagismo. A enzima N-acetiltransferase 2 (NAT2), por exemplo, tem sido associada à metabolização de alguns carcinogénios descritos como factores de risco para vários tipos de cancro. Relativamente ao cancro da bexiga, os indivíduos "acetiladores lentos" têm um risco superior deste cancro associado ao tabagismo do que os "acetiladores rápidos" [6].

A exposição ocupacional é o segundo factor de risco de cancro da bexiga mais importante. Estimou-se que pode ser responsável por até 20% de todos os cancros da bexiga [6]. Tanto a inalação através dos pulmões como a absorção através da pele podem representar o mecanismo de absorção [2]. A exposição ocupacional é comum nas indústrias de químicos, tintas, borracha e têxteis. A 2-naftilamina, o 4-aminobifenilo e a benzidina são alguns dos agentes carcinogénicos identificados [2]. Embora alguns compostos tenham sido proibidos ou sujeitos a um controlo apertado no local de trabalho, os indivíduos com exposição prévia a essas substâncias podem apresentar um risco significativo de ter cancro da bexiga [2,3].

O consumo de álcool e café tem sido associado a um risco mais elevado de desenvolver cancro da bexiga. No entanto, estão frequentemente associados ao tabagismo, o

que pode enviesar os resultados. De facto, quando o factor tabagismo é controlado, verifica-se apenas um aumento ligeiro desse risco, nem sempre estatisticamente significativo [2, 11].

Várias situações infecciosas, incluindo infecções do trato urinário, gonorreia, sífilis, infecções pelo papiloma vírus humano (HPV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus *herpes simplex* (HSV) e vírus BK, têm sido estudadas como potenciais factores de risco para carcinoma da bexiga. Contudo, apenas foi encontrada uma forte associação entre esquistosomiase crónica e carcinoma da bexiga, sendo que o carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum [2].

A radiação pélvica também é um factor de risco para o cancro da bexiga. Com efeito, as mulheres submetidas a radioterapia para o tratamento do cancro do colo uterino ou do ovário apresentam um risco 2 a 4 vezes superior de desenvolver cancro da bexiga, em comparação com mulheres apenas submetidas a cirurgia [8].

A ciclofosfamida, fármaco usado no tratamento de neoplasias malignas, particularmente doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas, aumenta o risco de cancro da bexiga (principalmente carcinoma urotelial) numa relação dose-resposta. Não se sabe se as neoplasias uroteliais induzidas pela ciclofosfamida se devem às propriedades imunossupressoras ou carcinogénicas, mas é provável que os dois factores actuem em conjunto [6]. O período de latência do cancro da bexiga induzido pela ciclofosfamida é relativamente curto, entre 6 a 13 anos [8].

Está demonstrado que o consumo de grandes doses de edulcorantes artificiais, como sacarina e ciclamatos, actua como carcinogénio vesical, em estudos experimentais com roedores. Pelo contrário, os estudos em humanos não têm revelado grandes evidências de um risco aumentado de cancro da bexiga associado ao consumo destas substâncias [8].

Várias alterações genéticas têm sido associadas com o cancro da bexiga, particularmente com o carcinoma de células uroteliais. Estas alterações podem ser devidas a diferentes mecanismos, como a indução de oncogenes, a inactivação de genes supressores tumorais, e a amplificação ou sobre-expressão de genes que codificam factores de crescimento e seus receptores [8].

A família dos genes RAS, incluindo o oncogene p21 RAS, tem sido associada a tumores da bexiga de alto grau. Alguns estudos apontam que 50% dos carcinomas uroteliais da bexiga têm mutações nos genes RAS, embora outros indiquem uma frequência muito inferior [8].

Vários genes supressores tumorais têm sido relacionados com o cancro da bexiga. O gene p53, no cromossoma 17p, é um gene supressor tumoral que, entre outras funções, inibe a progressão no ciclo celular, repara lesões no ADN ou direcciona as células com alterações genéticas para a apoptose [8]. Muitos carcinomas uroteliais invasivos apresentam deleções no cromossoma 17p, incluindo a região do gene p53, bem como mutações neste gene, sugerindo que contribuam para a progressão tumoral. As mutações no gene p53 também são encontradas no CIS urotelial [11].

Frequentemente, as deleções do cromossoma 9 estão presentes nos tumores papilares superficiais e ocasionalmente nos tumores planos não invasivos. As deleções no cromossoma 9 (9p21) envolvem o gene supressor tumoral p16. Vários estudos apontam que as deleções no cromossoma 9q incluem outros potenciais genes supressores tumorais, no entanto a sua identidade ainda não é conhecida [8, 11].

O aumento de expressão dos genes do receptor do factor de crescimento epidérmico (ERBB1) e do ERBB2 é encontrado em muitos tumores da bexiga, sugerindo ser outro mecanismo que facilita o desenvolvimento e a progressão tumorais [8].

Com base nas evidências ao nível das alterações genéticas, tem sido proposto um modelo para a carcinogénese da bexiga com duas vias. Numa primeira via, ocorreriam inicialmente deleções nos genes supressores tumorais 9p e 9q, conduzindo ao desenvolvimento de tumores papilares superficiais, alguns dos quais poderiam adquirir mutações no TP53 e progredir para formas invasivas. Numa segunda via, envolvendo inicialmente mutações no TP53, desenvolver-se-ia o carcinoma *in situ*, que poderia progredir para a invasão após a ocorrência de deleções no cromossoma 9 [11].

7. Apresentação clínica

O carcinoma *in situ* da bexiga surge mais frequentemente entre os 60 e 70 anos e é 3 vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres [2, 9]. Os doentes podem apresentar-se assintomáticos, o que ocorre em mais de 25% dos casos, ou sintomáticos. O quadro sintomático envolve sintomas urinários irritativos, nomeadamente disúria, frequência, urgência, noctúria, bem como hematúria macroscópica ou microscópica. Outros sintomas menos comuns incluem sensação de plenitude ou dor suprapúbica, desconforto no dorso ou no flanco e dor na região abdominal inferior ou pelviperineal [2].

Como a disúria pode ser um sintoma do CIS, é importante excluir a presença de uma neoplasia urotelial sobretudo em doentes de risco, nomeadamente, indivíduos do sexo masculino, fumadores e com idade superior a 60 anos. Contudo, na população geral, a proporção de doentes com disúria devido a CIS urotelial é muito baixa [2].

Os sintomas irritativos podem ser mais proeminentes se o CIS for primário e multifocal, sendo necessário fazer o diagnóstico diferencial com cistite intersticial e outras patologias infecciosas e inflamatórias [2]. De um modo geral, os doentes com CIS urotelial e sintomas urinários intensos progridem mais rapidamente para carcinoma invasivo [8].

8. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de CIS urotelial inclui diversas patologias. Perante um doente com disúria, podem ser consideradas causas infecciosas (cistite, uretrite e prostatite), causas obstrutivas (hiperplasia benigna da próstata e estenose uretral), espondilartropatias e neoplasias, nomeadamente da bexiga, da próstata e da uretra [2]. Embora a hematúria, tanto macroscópica como microscópica, acompanhe frequentemente as neoplasias uroteliais, pode igualmente ser encontrada noutras situações benignas e inflamatórias, como infecção do trato urinário, litíase e hiperplasia benigna da próstata [2].

9. Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico do CIS urotelial faz-se, na maioria dos casos, com a combinação da cistoscopia, citologia urinária e biópsias da bexiga [7].

A identificação do CIS urotelial pode ser muitas vezes problemática, tendo em consideração a variabilidade na apresentação clínica e nos resultados dos exames complementares de diagnóstico [2]. Com vista a melhorar a detecção e avaliação do CIS e uma vez que a cistoscopia é um exame invasivo, tem-se procurado desenvolver novas técnicas de diagnóstico não invasivas [2,12]. A FDA (*US Food and Drug Administration*) aprovou vários biomarcadores para complementar a cistoscopia no estudo dos doentes com carcinoma da bexiga, enquanto outros permanecem em investigação [13].

9.1. Cistoscopia e Biópsias da bexiga

O diagnóstico de um carcinoma da bexiga exige normalmente uma avaliação cistoscópica e uma avaliação histológica do tecido biopsado [5].

A detecção cistoscópica de lesões planas e sua avaliação precisa podem ser difíceis, uma vez que a mucosa se pode apresentar sem alterações visíveis, eritematosa, edematosa ou com erosão. O CIS é descrito classicamente como uma “mancha aveludada e eritematosa” visível à cistoscopia, embora esta apresentação não seja específica [2]. De facto, as lesões eritematosas da mucosa da bexiga podem estar presentes em outras situações diferentes do CIS urotelial, nomeadamente processos inflamatórios agudos e crónicos, cistite intersticial, proliferações vasculares reactivas ou neoplásicas e vasculites [2].

No estudo de Swinn *et al.* (2003), 12% das biópsias de lesões vermelhas visíveis na cistoscopia revelaram tratar-se de uma neoplasia, 78.3% das quais consistiam no CIS urotelial. Não foram encontradas neoplasias em doentes com idade inferior a 60 anos. Deste modo, a realização de biópsias de "manchas vermelhas" do urotélio revelou ser fundamental, sobretudo durante o seguimento de um carcinoma conhecido ou em doentes com mais de 60 anos [2, 14]. No estudo de Fernando *et al.* (2007), 8% das biópsias de lesões vermelhas foram positivas para CIS da bexiga. A idade dos doentes na altura do diagnóstico foi sobreponível à anteriormente referida (60 a 70 anos). Os autores concluíram que a realização de biópsias de lesões vermelhas visíveis à cistoscopia era necessária, especialmente em idosos com sintomas do tracto urinário inferior, ainda que a citologia urinária seja negativa para células neoplásicas [15].

Portanto, a avaliação cistoscópica cuidadosa deve incluir a biópsia de áreas com eritema, edema ou erosão, bem como biópsias da mucosa aparentemente normal num doente com elevada suspeição [2].

A realização de biópsias aleatórias da mucosa da bexiga aparentemente normal constitui um assunto alvo de controvérsia. Alguns autores consideraram que é plausível a sua realização, tendo em conta que o CIS pode estar presente num urotélio com aparência normal à cistoscopia [8]. No estudo de May *et al.* (2003) foram realizadas biópsias aleatórias em 1033 doentes com carcinoma superficial da bexiga (Ta, T1 e CIS) com elevado risco de recorrência, as quais identificaram a presença de carcinoma urotelial em 128 (12,4%) dos doentes, 74 dos quais com CIS urotelial. Os resultados das biópsias aleatórias conduziram a uma alteração tratamento em 7% dos doentes e, em 14 dos 1033 doentes, o carcinoma urotelial apenas foi identificado no material das biópsias aleatórias e não na ressecção primária (incluindo 5 doentes com CIS) [8,16].

Pelo contrário, alguns estudos têm demonstrado que as biópsias aleatórias da bexiga proporcionam poucas vantagens a nível da detecção tumoral, e além disso podem comportar um risco de implantação de células tumorais e recidiva tumoral [17].

Contudo, foi recomendado que em doentes com citologia urinária positiva sejam realizadas biópsias aleatórias, usando um diagrama da bexiga para identificar o local exacto onde a biópsia foi realizada. De modo a proporcionar uma adequada avaliação patológica da extensão da doença, foi também recomendado o envio de diferentes tipos de material biopsado em separado e em frascos correctamente identificados, como por exemplo, material da zona do tumor, do músculo subjacente, biópsias da mucosa aleatórias e da uretra prostática [7].

9.1.1. Características histopatológicas

O urotélio normal da bexiga apresenta entre 3 a 7 camadas de espessura, consoante o grau de distensão da bexiga. Este epitélio é composto por uma camada superficial de células grandes com citoplasma eosinofílico ("células guarda-chuva") [2,8].

O CIS consiste numa lesão plana, não papilar, na qual o urotélio contém células citologicamente malignas. Para se fazer o diagnóstico morfológico do CIS é necessária a presença de atipia citológica severa (anaplasia nuclear) [10]. O CIS caracteriza-se por uma desorganização marcada das células, com perda da polaridade e da coesão. As células neoplásicas tendem a ser grandes e pleomórficas, com citoplasma moderado a abundante, embora por vezes possam ser pequenas com uma relação núcleo/citoplasma elevada [10]. Os núcleos são geralmente grandes (3 a 5 vezes o tamanho de um linfócito), hipercromáticos, e irregulares [2,9]. Os nucléolos podem ser grandes, proeminentes e múltiplos [10]. Podem ser observadas figuras mitóticas atípicas nas camadas mais superficiais do urotélio [9,10].

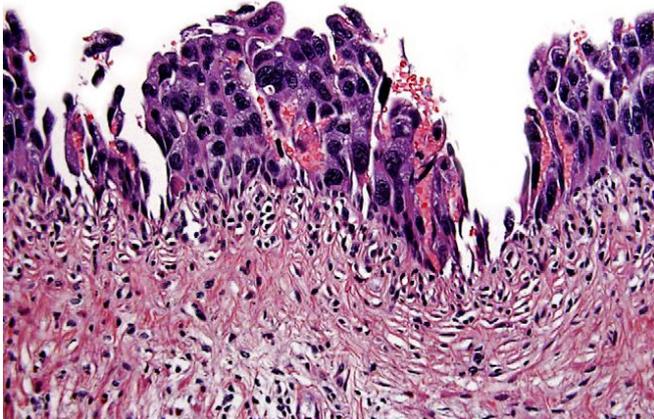


Figura 1 - Carcinoma *in situ* da bexiga.

Adaptado de Williamson *et al.* (2010) [2].

A perda da coesão intercelular no CIS pode levar à desnudação do urotélio (*clinging CIS*). [2,10,18]. Foram descritos o CIS de pequenas células, caracterizado por células com citoplasma escasso, e o CIS de grandes células, que apresenta células com citoplasma abundante [2,10].

A interpretação das biópsias da bexiga pode ser dificultada, por exemplo, por desnudação do urotélio ou atipia reactiva [9]. Na atipia reactiva as células podem ter um tamanho aumentado, o que pode levar a que esta situação seja confundida com o CIS de grandes células. Contudo, as células apresentam núcleos regulares, por vezes com um único nucléolo, ao contrário do CIS. [2,9,10]

9.2. Cistoscopia de Fluorescência

Uma técnica que permite melhorar a detecção *in vivo* de lesões planas é o diagnóstico fotodinâmico ou cistoscopia de fluorescência [2]. Este exame baseia-se no facto de as concentrações das moléculas fluorescentes diferirem entre o tecido normal e neoplásico, acumulando-se preferencialmente nas células neoplásicas [19,20]. Quando a molécula fluorescente absorve luz de um determinado comprimento de onda (luz azul), passa do estado fundamental para um estado excitado de maior energia. Posteriormente, o retorno ao estado fundamental é acompanhado pela emissão de um fóton de menor energia (luz vermelha) do que o fóton absorvido [2,20]. Iluminando a parede da bexiga com luz azul, o tecido neoplásico surge intensamente rosa ou vermelho sobre um fundo azul (Figura 2). Para a realização desta técnica são usados cistoscópios com fontes de luz e filtros especialmente desenvolvidos, e com recurso a um interruptor, pode-se facilmente trocar da cistoscopia com luz branca para a cistoscopia de fluorescência [20].

Os agentes fluorescentes mais usados actualmente são o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e o seu éster, o hexaminolevulinato (HAL). A dose e a duração da instilação óptimas dos agentes fluorescentes ainda não foram definidas, embora a cistoscopia de fluorescência possa geralmente ser realizada 2 horas após a instilação intravesical do 5-ALA. Se for usado o HAL, esse intervalo é consideravelmente menor. A administração intravesical destes agentes

tem-se revelado segura, dado que não foram descritos nenhuns efeitos adversos graves. Alguns doentes têm desenvolvido efeitos adversos ligeiros ou moderados, como disúria ou espasmos vesicais [20].

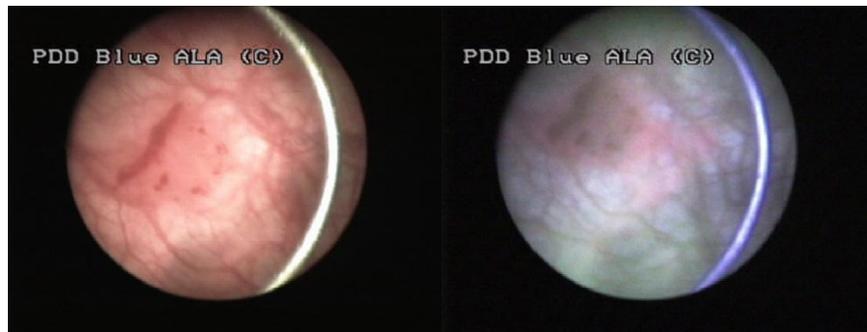


Figura 2 - Detecção do carcinoma *in situ* urotelial com a cistoscopia de luz branca (imagem do lado esquerdo) e a cistoscopia de fluorescência (imagem do lado direito).

Adaptado de Cauberg *et al.* (2009) [20].

Na biossíntese do heme, o 5-ALA endógeno é um precursor de uma molécula fotoactiva, a protoporfirina IX (PpIX). Quando fornecido exogenamente em excesso, o 5-ALA induz a acumulação intracelular da PpIX. Esta substância fica vermelha quando sobre ela incide luz azul-violeta e acumula-se até 10 vezes mais nas células neoplásicas [19, 21].

Embora o 5-ALA seja útil, a sua biodisponibilidade é baixa e a distribuição no tecido neoplásico é heterogénea [21]. Além disso, o 5-ALA está associado a uma baixa especificidade (abaixo de 50%) e a uma rápida fotodegradação, e necessita de um grande intervalo de tempo entre a instilação e a cistoscopia de fluorescência para que sejam obtidas concentrações eficazes [19]. O 5-ALA é altamente carregado e atravessa com dificuldade a membrana celular lipídica, o que pode ser melhorado com a sua esterificação no hexaminolevulinato (HAL). [19] Em comparação com o 5-ALA, o HAL em concentrações 20 vezes inferiores produzem uma acumulação de PpIX no urotélio duas a quatro vezes mais elevada e duas vezes mais rápida, com menor fotodegradação [19].

A cistoscopia de fluorescência permite revelar áreas suspeitas de CIS que podem não ser visíveis na cistoscopia tradicional [7]. A taxa de detecção do CIS é aproximadamente 20% mais elevada se a cistoscopia de fluorescência for usada em associação com a cistoscopia com luz branca, em comparação com o uso isolado desta última (Tabela 1) [17,22,23,24,25].

Tabela 3 - Taxa de detecção do CIS urotelial com a cistoscopia de luz branca e a cistoscopia de fluorescência. Adaptado de Witjes *et al.* (2010) [17].

Estudo	Taxa de detecção da cistoscopia de fluorescência (%)	Taxa de detecção da cistoscopia com luz branca (%)	Taxa de detecção tumoral adicional (%)	Proporção de doentes com diagnóstico incorrecto sem a cistoscopia de fluorescência (%)
Jichlinski <i>et al.</i> (2003)	49	5	44	69
Schmidbauer <i>et al.</i> (2004)	97	58	39	28
Jocham <i>et al.</i> (2005)	95	68	27	34
Fradet <i>et al.</i> (2007)	92	68	24	26

A cistoscopia é muitas vezes realizada com recurso a cistoscópios flexíveis. O estudo de Loidl *et al.* (2005) demonstrou que a cistoscopia de fluorescência flexível pode ser realizada e, embora não seja tão eficaz na detecção de cancro da bexiga como a cistoscopia de fluorescência rígida, é superior à cistoscopia tradicional (Tabela 4) [17,21,26].

Tabela 4 - Taxa de detecção do CIS com a cistoscopia de fluorescência e a cistoscopia tradicional, usando cistoscópios rígidos e flexíveis. Adaptado de Loild *et al.* (2005).

Taxa de detecção da cistoscopia de fluorescência rígida	Taxa de detecção da cistoscopia de fluorescência flexível	Taxa de detecção da cistoscopia rígida	Taxa de detecção da cistoscopia flexível
92%	82%	67%	61%

A cistoscopia de fluorescência pode ser usada no estudo de doentes com citologia urinária positiva e cistoscopia negativa. Como a cistoscopia de fluorescência detém uma taxa de detecção tumoral superior à cistoscopia tradicional pode permitir a identificação de lesões não observadas previamente [17]. No estudo de Ray *et al.* (2008) 23 doentes com citologia urinária positiva mas cistoscopia negativa foram avaliados com a cistoscopia de fluorescência. Em 6 destes 23 doentes identificaram-se lesões pré-neoplásicas e carcinoma urotelial, incluindo CIS [27]. Noutro estudo semelhante, realizado por Karl *et al.* (2008), em 77 doentes com citologia positiva e cistoscopia negativa, a cistoscopia de fluorescência permitiu a identificação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas da bexiga em 63 desses doentes, dos quais 23 tinham CIS urotelial [28].

A cistoscopia de fluorescência tem sido associada a uma taxa mais elevada de falsos-positivos em relação à cistoscopia tradicional, embora esta última também seja caracterizada por um número elevado de falsos-positivos [17,23,24,25]. Apesar das taxas de falsos-positivos terem vindo a baixar, em determinadas situações continuam elevadas, como por exemplo após uma ressecção transuretral ou uma administração intravesical de BCG, por iluminação tangencial da mucosa, e após uma infecção do trato urinário recente ou durante o seu curso [17,20]. A renovação celular mais elevada encontrada em áreas de cicatrização ou inflamação proporciona uma acumulação preferencial do HAL à semelhança do tecido

neoplásico, justificando o aparecimento de fluorescência nessas áreas não-neoplásicas [21]. Recomenda-se que a cistoscopia de fluorescência seja adiada por 9 a 12 semanas depois de uma ressecção transuretral ou administração de BCG se for clinicamente viável [17].

9.3. Imunohistoquímica

A imunohistoquímica também pode ajudar no diagnóstico de CIS urotelial. O urotélio normal apresenta normalmente marcação para CK20 apenas nas células "guarda-chuva" e marcação para p53 principalmente na camada basal. Pelo contrário, um padrão de positividade para CK20 e p53 por todo o urotélio associado a negatividade para CD44 favorece o diagnóstico de CIS [2,9]. Estes três imunomarcadores devem ser usados em associação com a avaliação morfológica, uma vez que nem todos os casos de CIS apresentam este padrão de marcação descrito [2,9].

Têm sido estudados outros imunomarcadores para avaliar o seu potencial no diagnóstico do CIS, nomeadamente Ki67, E-caderina e p16^{INK4} [2,9]. A marcação para Ki67 demonstrou ser superior no CIS do que na displasia ou atipia reactiva [9]. A marcação para E-caderina demonstrou ser eficaz na distinção entre CIS e carcinoma invasivo, de modo que a perda da E-caderina poderia ter implicações prognósticas [9,29]. A marcação para p16^{INK4} demonstrou uma forte intensidade no CIS e fraca intensidade na atipia reactiva ou urotélio normal [9,30].

9.4. Marcadores Urinários

9.4.1. Citologia urinária

A avaliação das células neoplásicas presentes numa amostra de urina ou lavado vesical tem elevada sensibilidade na detecção de tumores da bexiga de alto grau (aproximadamente 77%), incluindo o CIS urotelial, embora baixa sensibilidade para os tumores de baixo grau [5,9]. O CIS é uma patologia quase sempre identificada pela citologia urinária, com uma especificidade superior a 90% [7]. A citologia urinária é positiva em 80 a 90% dos doentes com CIS [8]. No estudo de Garbar *et al.* (2007) que envolveu 592 amostras de lavado vesical incluindo 50 doentes com CIS, a classificação das amostras como "suspeitas de neoplasia de alto grau" ou "compatíveis com neoplasia de alto grau" revelaram ser 70% sensíveis e 99% específicas para CIS [2,31].

O CIS liberta habitualmente células na urina devido a uma perda de coesão celular no revestimento epitelial da bexiga, permitindo que exista um grande número de células flutuantes na urina e com um grau elevado de anaplasia [7]. A presença de células epiteliais com atipia marcada na urina e uma cistoscopia normal sugerem o diagnóstico de CIS [9].

Uma citologia urinária positiva pode indicar a presença de um carcinoma urotelial em qualquer parte do trato urinário [5]. Se a citologia urinária for positiva para células neoplásicas de alto grau e apenas se identificar um tumor papilar de baixo grau à cistoscopia, é provável que exista um CIS em algum local do trato urinário [8]. Por outro lado, quando são identificadas células de alto grau na citologia na ausência de um tumor visível na cistoscopia ou urografia intravenosa, e quando as biópsias da bexiga e uretra prostática são normais, deve suspeitar-se de CIS do trato urinário superior, embora seja uma entidade rara [7].

A interpretação da citologia está dependente do patologista [2,5]. A interpretação citológica pode ser limitada por infecções urinárias, litíase, administração intravesical de fármacos ou baixa quantidade de células na amostra [5].

O tipo de amostra também tem influências no estudo citológico, dado que o lavado vesical está associado à obtenção de melhores resultados do que a amostra de urina, devido à melhor preservação celular e à presença de elementos neoplásicos na amostra em maior quantidade [2,6,7]. A obtenção do lavado vesical requer uma cateterização vesical, o que é um procedimento *minor* mas ainda assim invasivo e que por vezes pode causar infecção urinária. Por outro lado, o lavado vesical pode ser obtido em doentes que realizam uma cistoscopia para diagnóstico ou terapêutica [7]. A primeira urina da manhã não deve ser usada visto que por vezes pode ocorrer citólise [5].

De entre as limitações da citologia pode citar-se o facto de não fornecer a localização específica da neoplasia, a detecção estar dependente do número de amostras de um doente (única *versus* múltiplas), e ser mais difícil a detecção tumoral em amostras de urina, relativamente ao lavado vesical [6].

A citologia urinária é o exame de escolha para detecção e seguimento de doentes com CIS, sendo recomendada a sua realização a partir de uma amostra de urina, a não ser que se obtenha um lavado vesical durante uma cistoscopia [7]. Fornecendo pelo menos 3 amostras adequadas, mais de 90% dos carcinomas uroteliais de alto grau recorrentes podem ser detectados pelo estudo citológico, com um valor preditivo positivo superior a 90% [6].

9.4.2. Hematúria

A hematúria constitui uma característica de diversas situações não-neoplásicas, como infecções do trato urinário, litíase e hipertrofia benigna da próstata, contudo, é também uma

manifestação comum dos carcinomas uroteliais [2]. No estudo de Halling *et al.* a tira de teste para hemoglobina revelou uma sensibilidade de 100% (17 casos) para o CIS [2,32]. Contudo, a sua especificidade é muito menor [2,32].

9.4.3. FISH (Hibridização *in situ* de Fluorescência)

As neoplasias uroteliais apresentam frequentemente alterações cromossómicas que podem ser detectadas nas células eliminadas na urina [9,12]. Um teste disponível comercialmente, o *UroVysion*, envolve sondas de ADN que identificam aneuploidias nos cromossomas 3, 7 e 17 e a deleção do locus 9p21 em amostras de urina de doentes com carcinoma urotelial [2,8,9,12,13]. Este teste foi aprovado pela FDA tanto para a monitorização de doentes com antecedentes de carcinoma urotelial como para a detecção desta neoplasia em doentes com hematúria [13]. O *UroVysion* demonstrou uma elevada sensibilidade na detecção do CIS urotelial (100%) em relação à citologia (67%) [2,8,12,13]. No estudo de Gudjuónsson *et al.* o *UroVysion* detectou todos os 6 casos de CIS urotelial (100% de sensibilidade), em comparação com a cistoscopia e a citologia que identificaram apenas 4 casos (66% de sensibilidade) [33]. A especificidade do FISH é elevada (89-96%) e semelhante à da citologia urinária [12,33].

Uma vantagem desta técnica prende-se com o facto de poder detectar lesões ocultas não visíveis na cistoscopia. Um teste FISH positivo pode indicar a presença de alterações cromossómicas antes do desenvolvimento da expressão fenotípica de malignidade [8,9,12]. Muitos destes doentes vêm a desenvolver carcinoma urotelial em 3 a 15 meses [8]. Deste modo, o *UroVysion* pode permitir a identificação de doentes com risco de recorrência, sendo útil no seguimento de doentes com carcinoma da bexiga prévio [2,8]. Além disso, esta técnica

não é afectada pela terapêutica com BCG e por isso pode também ser útil no seguimento de doentes submetidos a este tratamento [12].

O *UroVysion* pode igualmente ajudar a esclarecer resultados equívocos em doentes com citologia urinária atípica ou negativa [8]. A técnica FISH pode ter um papel importante na avaliação de doentes sem alterações cistoscópicas mas com sintomas urinários persistentes inexplicáveis ou doentes com resultados cistoscópicos equívocos [9].

Devido aos elevados custos, à exigência técnica e à necessidade de uma quantidade significativa de células neoplásicas na urina, o seu uso clínico ainda é reduzido [12,13].

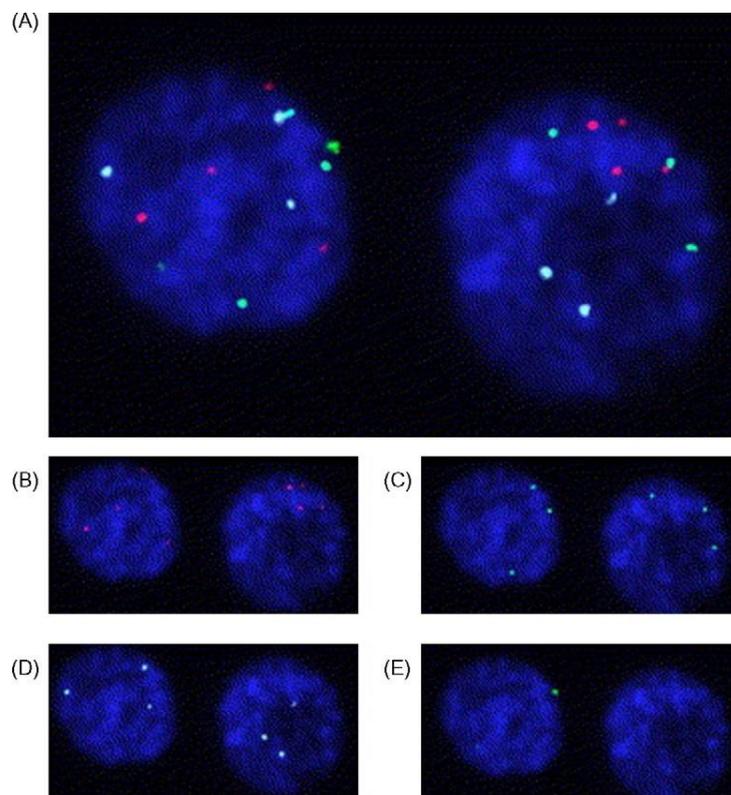


Figura 3 - Imagens de FISH positivas para cancro da bexiga. (A) Núcleos positivos para FISH. (B) Cromossoma 3. (C) Cromossoma 7. (D) Cromossoma 17. (E) Locus 9p21. Adaptado de Chade *et al.* (2009) [13].

9.4.4. *ImmunoCyt/uCytTM*

A técnica *ImmunoCyt* detecta marcadores celulares específicos para o carcinoma da bexiga em células uroteliais eliminadas na urina, usando três anticorpos monoclonais marcados com fluorescência [2,34]. Os anticorpos monoclonais marcados com fluorescência são direccionados para uma forma de elevado peso molecular do antígeno carcinoembrionário (CEA) e duas mucinas [8,34]. As células são examinadas ao microscópio de fluorescência, e aquelas que apresentam fluorescência verde são positivas para as mucinas, ao passo que aquelas com fluorescência vermelha são positivas para o CEA de elevado peso molecular [2,12].

O *ImmunoCyt* demonstrou uma elevada sensibilidade para o CIS quando usado em combinação com a citologia urinária. No estudo de Mian *et al.* (2005) o *ImmunoCyt* foi tão sensível como a citologia no diagnóstico inicial do CIS (100%). No seguimento desses doentes, embora menos sensível isoladamente, quando combinado com a citologia permitiu a detecção de 100% das recidivas [2,34]

No que diz respeito às limitações do *ImmunoCyt*, pode apontar-se a sua interpretação complexa e dependente do operador, o custo elevado e a necessidade de um elevado número de células neoplásicas na urina para uma avaliação adequada [8,13]. Esta técnica deve ser usada apenas na vigilância de doentes com carcinoma urotelial prévio [13].

9.4.5. *BTA-Stat/BTA-Trak*

O *BTA-Stat* (antígeno associado ao tumor da bexiga) consiste num teste laboratorial portátil ("*point-of-care*") qualitativo que fornece resultados rápidos, ao passo que o *BTA-Trak* é um teste quantitativo que implica a avaliação por um operador experimentado num

laboratório de referência (*cut-off* entre 14 e 17,1 U/mL para resultado positivo) [2,13,35]. Estes dois imunoenaios permitem detectar uma proteína relacionada com o factor H do complemento presente na urina de doentes com carcinoma urotelial. Acredita-se que a produção do factor H do complemento pelas células tumorais pode prevenir a lise destas últimas pelo sistema imunitário [2,13].

Tal como a citologia urinária, estas técnicas apresentaram uma maior sensibilidade para a detecção de lesões uroteliais de alto grau, como o CIS [2]. No estudo de Halling *et al.* (2002) o *BTA-Stat* revelou ter 94% de sensibilidade para CIS (identificou 16 de 17 doentes com CIS), contudo, o *UroVysion* foi superior, com uma sensibilidade de 100% (identificou o CIS em todos os 17 doentes com CIS estudados) [32].

O *BTA-Stat* e *BTA-Trak* foram aprovados pela FDA para utilização combinada com a cistoscopia, na monitorização do carcinoma urotelial. Devido à elevada taxa de falsos positivos, não apresentam eficácia suficiente para serem usados na detecção precoce ou vigilância sem a cistoscopia, principalmente nos doentes com condições genitourinárias benignas [12,13]. Os resultados falsos-positivos estão relacionados com instrumentação recente, litíase, condições inflamatórias, hipertrofia benigna da próstata e hematúria [36].

9.4.6. NMP22

A NMP22 consiste numa proteína da matriz nuclear com um papel importante na regulação da mitose [12]. Esta proteína é libertada pelas células em apoptose está presente em níveis elevados na urina de indivíduos com carcinoma da bexiga [8,13,36]. As condições não neoplásicas do trato urinário como litíase, infecção, inflamação, hematúria e a instrumentação na cistoscopia, podem causar resultados falsos-positivos [8,13,36].

Tanto o teste ELISA quantitativo realizado num laboratório de referência, como o teste laboratorial portátil ("*point-of-care*") qualitativo (*BladderChek*) foram aprovados pela FDA para a vigilância do cancro da bexiga. Este último foi também aprovado para detecção do cancro da bexiga em doentes de alto risco [13,35]. Foi recomendado um *cut-off* de 10 U/mL para a obtenção de um teste NMP22 quantitativo positivo, embora não exista um valor universalmente aceite e tenham sido sugeridos valores entre 3,6 e 13,7 U/mL [13,36].

O estudo de Trischler *et al.* (2007) comparou o NMP22 *BladderChek*, com um *cut-off* de 10 U/mL, com outros exames não invasivos. Em 9 doentes com CIS da bexiga, a sensibilidade do NMP22 *BladderChek* foi de 78%, em comparação com 56% para a cistoscopia, 78% para a cistoscopia de fluorescência e 78% para a citologia (de lavado vesical) [37].

10. Tratamento do Carcinoma *in situ* da bexiga

Historicamente, o CIS da bexiga foi tratado com a cistectomia radical, tendo em conta o comportamento agressivo e potencialmente invasivo desta lesão [38]. Contudo, após a introdução do *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) intravesical, este tem constituído o tratamento preferencial do CIS [2,39].

A opção por um tratamento conservador ou agressivo (cistectomia) é um assunto alvo de controvérsia, especialmente quando o CIS se associa a tumores papilares de alto grau. As taxas de sobrevivência dos doentes com CIS submetidos a cistectomia precoce revelaram ser excelentes, embora possa ser uma terapêutica excessiva em cerca de 40 a 50% dos casos. A radioterapia não é uma opção terapêutica viável para o CIS [7].

No caso de o CIS estar associado a um carcinoma invasivo, a terapêutica é determinada de acordo com o tumor invasivo. Se o CIS estiver associado a um carcinoma não invasivo (Ta ou T1), é necessária uma ressecção transuretral (RTU) do tumor papilar para se fazer um estadiamento adequado [7].

10.1. BCG

O uso do BCG intravesical foi descrito inicialmente por Morales *et al.* em 1976 [40]. O BCG consiste numa micobactéria atenuada desenvolvida como uma vacina para a tuberculose, com uma actividade antitumoral para diversos cancros, como o carcinoma urotelial [8]. Na maioria dos carcinomas não invasivos da bexiga, o risco de recidiva, progressão e mortalidade com cancro da bexiga persiste por toda a vida. O BCG permite uma diminuição significativa desse risco ao induzir respostas locais e sistémicas que estão associadas com a eliminação ou redução desses tumores [40]. Trata-se de um imunomodulador, cuja acção inicial é a ligação ao urotélio, desencadeando alterações imunológicas, como a indução de citocinas pró-inflamatórias, interferão α e β , factor de necrose tumoral, entre outros. Posteriormente, ocorre a infiltração de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos na urina, permitindo o reconhecimento e a destruição do tumor [38].

O tratamento de indução do BCG é realizado num período de 6 a 8 semanas, com instilações semanais de aproximadamente 80 mg de suspensão de BCG [2]. A duração da retenção do BCG padrão consiste em 1 a 2h. Contudo, a redução desse período de tempo pode ser benéfica em doentes com efeitos secundários proeminentes após a administração intravesical do BCG [41].

A taxa de resposta completa ao primeiro ciclo de BCG é bastante elevada, cerca de 70% [2]. A resposta ao BCG intravesical pode ser avaliada aos 3 meses após o início do

tratamento. Se não for observada uma resposta, o doente pode ser submetido a cistectomia ou a um segundo ciclo de 6 meses de BCG [7]. Cerca de 40 a 60% dos doentes que não respondem ao tratamento inicial, obtêm resposta a um segundo ciclo de administrações semanais de BCG durante 6 semanas [7].

O estudo de Griffiths *et al.* (2002) avaliou a eficácia do tratamento de 6 meses com BCG em 135 doentes com CIS, os quais foram colocados em três grupos: CIS primário (23 doentes), CIS associado a um tumor Ta (37 doentes) e CIS associado a um tumor T1 (75 doentes) [42]. A taxa de resposta inicial foi 73%, contudo, mesmo os doentes que responderam ao BCG apresentavam um risco de progressão significativo, com taxas de progressão aos 5 anos de 36% [42,43]. Comparando os três grupos, a taxa de progressão aos 5 anos foi de 20% nos doentes com CIS primário, 18% naqueles com CIS e tumor Ta, e 49% naqueles com CIS e tumor T1. Deste modo, os doentes com CIS associado a carcinoma T1 apresentaram um risco mais elevado de progressão tumoral, sugerindo que um único ciclo de BCG foi subóptimo. A sobrevivência aos 5 anos foi pior no grupo dos doentes com CIS e tumor T1 (83% nos doentes com CIS primário, 86% naqueles com CIS e tumor Ta e 59% naqueles com CIS e tumor T1) [42]. O estudo de Gofrit *et al.* (2009) apresentou resultados discordantes com os do estudo de Griffiths *et al.*, na medida que o primeiro não identificou diferenças significativas nos resultados do CIS primário e CIS concomitante [44].

O tratamento de 6 semanas com BCG foi considerado subóptimo, sendo necessário um tratamento de manutenção, embora o esquema terapêutico ideal seja desconhecido [7]. Várias meta-análises confirmaram que a terapêutica de manutenção do BCG reduz a recorrência e progressão tumoral em doentes com carcinoma não invasivo da bexiga, sendo superior à quimioterapia intravesical [40]. O tratamento de manutenção consiste na terapêutica contínua com BCG após um tratamento de indução eficaz, e é administrado periodicamente em ciclos

mais curtos [45]. Se não ocorrer falência terapêutica, foi recomendado pelo menos um ano de tratamento de manutenção [7].

O estudo de Lamm *et al.* (2000), avaliou o impacto do tratamento de manutenção do BCG. Os doentes receberam um ciclo de indução de 6 semanas, seguido de ciclos de 3 semanas aos 3 e 6 meses e depois de 6 em 6 meses por 3 anos. O tratamento de manutenção proporcionou um aumento no tempo médio de sobrevivência sem recorrência. Neste estudo, apenas 16% dos doentes completaram o tratamento de manutenção devido a efeitos adversos [2,8,45,46]. O esquema de manutenção óptimo ainda não foi determinado, sendo o tratamento de manutenção do estudo de Lamm *et al.* o mais usado [41].

O estudo de Gofrit *et al.* (2009) avaliou o comportamento do CIS em 104 doentes que realizaram tratamento com BCG, com um seguimento médio de 75 meses. Os doentes realizaram um ou dois ciclos de indução, e 48 deles foram submetidos a um tratamento de manutenção. 77% dos doentes que responderam ao BCG permaneceram sem progressão tumoral 10 anos depois. As taxas de sobrevivência sem recorrência aos 5 e 10 anos foram 63% e 54%, respectivamente. Este estudo não identificou diferenças significativas entre o CIS primário e o CIS concomitante, sugerindo que o CIS constitui, por si só, o principal determinante para o prognóstico, e não a presença de um tumor concomitante [44].

Alguns estudos sugeriram que 1/3 da dose de BCG é tão eficaz na redução da recidiva e progressão como a dose padrão, mas com menor toxicidade. Contudo, foi sugerido que a dose completa proporcionaria taxas de recidiva inferiores nos doentes com carcinoma superficial da bexiga de alto risco, como o CIS [40]. Apesar da dose ideal de BCG ainda não estar definida, a dose completa continua a ser a preferida [40].

O BCG pode provocar efeitos adversos locais e sistémicos [41,46]. Contudo, a maioria dos doentes tolera bem o tratamento e os efeitos adversos são geralmente autolimitados [45]. Os efeitos adversos locais mais frequentes são a cistite, a qual ocorre em cerca de 80% dos doentes e se caracteriza por sintomas urinários irritativos, e a hematúria, a qual regride ao fim de 48h sem necessidade de parar o tratamento. Podem ocorrer outros efeitos locais mais graves, como prostatite e epididimite, e outros raros, como contracção da bexiga e obstruções ureterais [40,41].

Os efeitos colaterais sistémicos são menos frequentes do que os locais, mas mais graves. Os efeitos sistémicos mais comuns são cefaleias, febre (em geral inferior a 38,5°C), mialgias e náuseas. Embora rara, pode ocorrer uma reacção sistémica ao BCG, que consiste numa doença granulomatosa sistémica [41,46]. A complicação mais grave é a sepsis, a qual é observada em menos de 0,5% dos doentes e pode ocorrer se o BCG for administrado precocemente após uma ressecção tumoral. A sepsis deve-se provavelmente à absorção intravascular através da parede da bexiga inflamada [45].

A afirmação de que os efeitos colaterais do BCG aumentam durante o tratamento de manutenção não parece ser válida [7]. De facto, os efeitos colaterais são geralmente observados durante o tratamento de indução e os primeiros 6 meses do tratamento de manutenção [7,40].

Tendo em conta os efeitos colaterais do BCG, o tratamento deve começar apenas 2 a 4 semanas depois de uma ressecção transuretral, de forma a permitir a reepitelização e minimizar o risco de infecção. Além disso, a terapêutica deve igualmente ser adiada 1 semana após uma cateterização traumática [8,40]. Se um doente tem hematúria macroscópica, o BCG só deve ser administrado após a sua resolução. No caso de o doente ter uma infecção do trato urinário, o BCG deve ser adiado até à resolução da infecção com antibióticos. Perante a

suspeita de uma reacção sistémica ao BCG, recomenda-se a administração precoce de antibióticos adequados [40]. A Tabela 5 sumariza algumas contra-indicações do BCG [8].

Tabela 5 - Contra-indicações da terapêutica com BCG. Adaptado de Wein *et al.* (2007) [8].

<i>Contra-indicações absolutas</i>	<i>Contra-indicações relativas</i>
Doentes imunocomprometidos	Infecção do trato urinário
Imediatamente após ressecção transuretral	Doença hepática
História de reacção sistémica ao BCG	Antecedentes de tuberculose
Hematúria macroscópica	Mau estado geral
Cateterização traumática	Idade avançada
Incontinência total (doente não retém o BCG)	

Os doentes com CIS podem ser considerados refractários ao BCG quando as biópsias e a citologia não normalizam após um segundo ciclo de indução de BCG [41].

10.2. Quimioterapia intravesical

Tanto o BCG intravesical como a quimioterapia intravesical têm sido usados no tratamento do CIS. [7] Contudo, a quimioterapia intravesical tem revelado ser menos eficaz do que o BCG na redução do risco de recidiva e progressão tumoral em doentes com carcinoma não invasivo da bexiga [40].

Numa meta-análise de 9 estudos de distribuição aleatória envolvendo 700 doentes com CIS, Sylvester *et al.* (2005) procuraram avaliar a eficácia do BCG em comparação com a quimioterapia intravesical (mitomicina C, adriamicina, epirubicina ou tratamento combinado com mitomicina C e adriamicina). Foi identificada uma taxa de resposta completa ao BCG em

68,1% dos casos e à quimioterapia em 51,5% dos casos [40,47]. Com um seguimento médio de 3,6 anos, 46,7% dos doentes tratados com BCG e 26,2% dos doentes tratados com quimioterapia permaneceram sem doença [47].

10.3. Cistectomia radical

Os doentes com CIS que não responde ao tratamento com BCG após um segundo ciclo de indução apresentam um elevado risco de progressão e pior prognóstico [2,41]. Além disso, os doentes com carcinoma superficial da bexiga como o CIS, que progridem para carcinoma invasivo, apresentam pior prognóstico do que aqueles se apresentam com carcinoma invasivo primário (37% *versus* 65%) [43,48].

A cistectomia radical foi recomendada para o tratamento de doentes com CIS que não responderam ao BCG. O adiamento da cistectomia em doentes com falência do tratamento com BCG pode levar à redução da sobrevivência por cancro da bexiga [5,39]. No entanto, a melhor altura para abandonar o tratamento conservador e realizar a cistectomia radical permanece incerta e constitui um assunto controverso [7]. Nieder *et al.* (2006) avaliaram a sobrevivência dos doentes com carcinoma superficial da bexiga que realizaram cistectomia radical após o tratamento com BCG. O risco de progressão para invasão tumoral entre os doentes submetidos a cistectomia radical em menos de 1 ano ou mais de 1 ano a partir do início do tratamento com BCG foi de 56% e 36%, respectivamente ($p=0,05$) [49].

O estudo de Tilki *et al.* (2010) avaliou 243 com CIS primário, submetidos a cistectomia radical por doença refractária à terapêutica intravesical. O estudo anatomo-patológico da peça operatória revelou que 36% dos doentes estavam subestadiados, com invasão muscular em 22,6% dos casos (11,9% T2, 4,9% T3; 5,8% T4) [50]. Estes resultados são concordantes com os observados por Huang *et al.* (2009) e Huguet *et al.* (2005), que

identificaram que 22,2% (6 de 27) e 18,1% (4 de 22), respectivamente, dos doentes com CIS primário clinicamente, apresentavam invasão muscular no estudo anatomo-patológico da peça operatória [43,51].

O estudo de Tilki *et al.* (2010), relatou uma taxa de sobrevivência sem recidiva aos 5 anos de 74%, e uma taxa de sobrevivência por carcinoma da bexiga aos 5 anos de 85% [50]. Por seu lado, Shariat *et al.* (2006) e Stein *et al.* (2001) obtiveram taxas de sobrevivência sem recidiva aos 5 anos de 83% e 91%, respectivamente [48,52].

Portanto, a cistectomia radical proporciona uma elevada taxa de sobrevivência por cancro da bexiga, pelo que deve ser considerada em doentes com CIS refractários a um ou mais ciclos de terapêutica intravesical [43].

10.4. Tratamentos alternativos conservadores

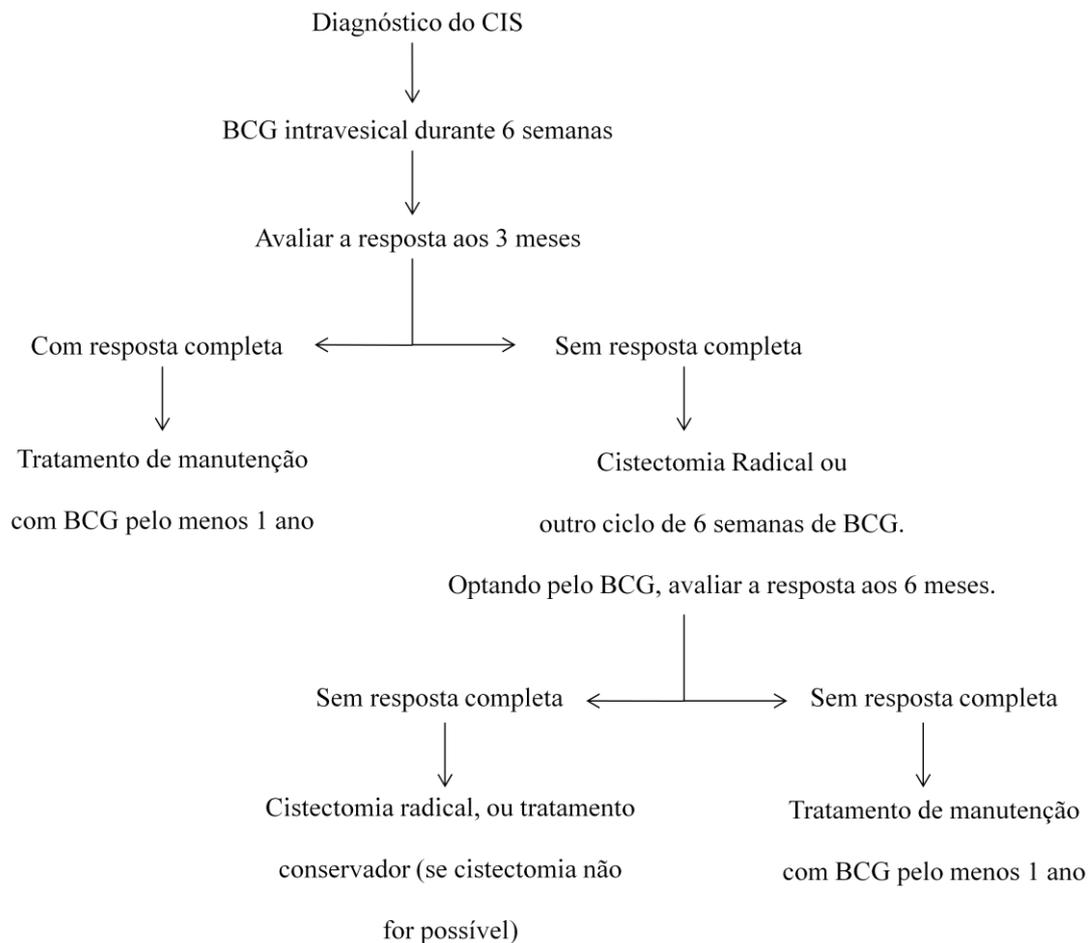
Nos doentes refractários ao BCG nos quais a cistectomia não é possível, pode ser considerado um tratamento conservador alternativo [7].

A valrubicina, um agente quimioterapêutico análogo da doxorubicina, foi aprovada para o tratamento intravesical do CIS refractário ao BCG [2,8,53]. Um estudo de Steinberg *et al.* (2000) avaliou a eficácia da valrubicina no tratamento de 90 doentes com CIS refractário ao BCG. 19 doentes (21%) obtiveram uma resposta completa, 7 dos quais permaneceram sem doença com um seguimento médio de 30 meses [53,54].

O papel da gemcitabina no tratamento do CIS refractário ao BCG ainda não está completamente esclarecido [2]. Dalbangi *et al.* (2006) avaliaram o uso da gemcitabina no tratamento de 30 doentes com carcinoma superficial da bexiga refractário ao BCG, incluindo 14 doentes com CIS. Com um seguimento médio de 19 meses, 15 dos 30 doentes (50%)

obtiveram uma resposta completa. Contudo, 12 desses 15 doentes (80%) desenvolveram recorrência tumoral, com uma sobrevivência sem recorrência em média de 3,6 meses [53,55].

O interferão pode ser usado em associação com o BCG. Esta terapia combinada parece ter maior probabilidade de resposta completa e duradoura em doentes não tratados previamente com BCG, bem como nos doentes que não responderam a um ciclo de indução de BCG ou sofreram recidiva após um intervalo de tempo superior a 1 ano desde o tratamento com BCG. Nos doentes com falência terapêutica após 2 ou mais ciclos de BCG ou com um intervalo de tempo sem doença menor, deve optar-se por outro tratamento alternativo [2,53].



Esquema 1 - Algoritmo do tratamento do CIS da bexiga.

Adaptado de Sylvester *et al.* (2005) [56].

11. Seguimento

Os doentes com CIS que respondeu à terapêutica intravesical devem ser avaliados periodicamente, com cistoscopia e citologia de 3 em 3 meses durante 2 anos, posteriormente de 6 em 6 meses durante 2 anos, e anualmente nos anos seguintes. Após uma recidiva tumoral, volta-se ao esquema inicial de seguimento [8]. A realização de biópsias da bexiga por rotina após a terapêutica intravesical constitui um assunto controverso, e foi sugerido que pudesse ser dispensada quando a citologia e a cistoscopia são negativas [8,57]. O estudo do tracto urinário superior pode ser realizado anualmente durante 2 anos, podendo considerar-se posteriormente o aumento do intervalo de tempo entre as avaliações [8].

12. Prognóstico

Diversos factores prognósticos de recorrência ou progressão têm sido avaliados para ajudar a identificar os doentes com CIS com menor probabilidade de responder favoravelmente a um tratamento conservador [38]. A taxa de resposta ao tratamento intravesical bem como a duração dessa resposta podem diferir significativamente entre os doentes [56].

12.1. CIS associado a carcinoma não invasivo da bexiga

O estudo de Gofrit *et al.* (2009) não identificou diferenças significativas entre o CIS primário e o CIS concomitante, sugerindo que o CIS constitui, por si só, o principal determinante para o prognóstico, e não a presença de um tumor concomitante [44]. Por outro lado, Shariat *et al.* (2007) relataram que os doentes com carcinoma não invasivo da bexiga

(inferior ao estadio T2) apresentaram um risco superior de desenvolver recorrência tumoral após a cistectomia, na presença de um CIS concomitante. Além disso, esse grupo de doentes obteve igualmente uma menor sobrevivência por cancro da bexiga quando associados a CIS (57%), do que na ausência desta lesão (87,7%) [2,58]. No estudo de Davis *et al.* (2002), comparando a sobrevivência sem progressão tumoral aos 10 anos do carcinoma T1 com ou sem CIS associado, os resultados foram piores nos doentes com tumor T1 e CIS concomitante (79% vs 42%). Embora os resultados no geral não tenham sido estatisticamente significativos, sugeriram que o CIS poderia conferir um risco mais elevado de progressão tumoral [59].

12.2. CIS associado a carcinoma invasivo da bexiga

No estudo de Shariat *et al.* (2007), em doentes com carcinoma urotelial T2, o risco de recorrência tumoral foi superior na presença de um CIS associado, embora sem significância estatística. Contudo, nos doentes com carcinoma urotelial no estadio T3 ou superior, não se observaram diferenças no risco de recorrência e na sobrevivência com a presença de CIS concomitante. Deste modo, foi sugerido que o componente invasivo conferiu um maior impacto no prognóstico do que o CIS [2,58].

12.3. Multifocalidade

Alguns estudos apontaram que os doentes com CIS extenso foram associados com uma sobrevivência sem progressão tumoral menor do que aqueles com CIS localizado. Por outro lado, outros estudos não observaram diferenças significativas entre o CIS extenso e localizado, de modo que este assunto requer mais investigação para que seja esclarecido [2].

12.4. Resposta ao BCG

Alguns estudos têm demonstrado que os doentes com CIS que respondem à terapêutica intravesical apresentam um melhor prognóstico do que aqueles que não respondem. Cerca de 10 a 20% dos doentes que respondem à terapêutica podem desenvolver recorrência tumoral, em comparação com mais de 66% daqueles que não respondem [56]. Contudo, uma resposta completa do CIS ao tratamento intravesical não significa que o efeito seja duradouro, e mesmo os doentes que respondem à terapêutica requerem monitorização por toda a vida. Nos doentes que respondem ao BCG, a duração média de resposta é aproximadamente 5 a 6 anos [56].

12.5. Envolvimento extravesical

O risco de envolvimento tumoral extravesical nos doentes com CIS da bexiga é elevado. O CIS do trato urinário superior pode ser 3 a 4 vezes mais frequente nos doentes com CIS da bexiga em comparação com outros tumores da bexiga, incluindo os carcinomas invasivos. Além disso, a probabilidade de envolvimento tumoral da uretra prostática pode ser 7 vezes superior nos doentes com CIS da bexiga [58]. Os doentes com CIS e envolvimento extravesical foram associados a uma menor sobrevivência por cancro da bexiga do que aqueles sem doença extravesical. O tratamento intravesical não afecta a uretra prostática ou o trato urinário superior, dado que são áreas não atingidas pelas instilações, de modo que a sua monitorização é necessária [56]. Por outro lado, no estudo de Shariat *et al.* (2007), os doentes com envolvimento tumoral da uretra prostática apresentavam uma maior probabilidade de ter CIS concomitante [2,58].

12.6. Marcadores de prognóstico moleculares

Alguns marcadores de prognóstico moleculares têm sido investigados, contudo, ainda não foram suficientemente validados para que permitissem o seu uso na prática clínica [60].

A perda da marcação imunohistoquímica para E-caderina no CIS demonstrou estar relacionada com o aumento da probabilidade de recidiva, progressão e mortalidade por carcinoma da bexiga. A perda da E-caderina foi referida como um passo importante no desenvolvimento de invasão devido a alterações na adesão intercelular [2,30].

A sobre-expressão nuclear do p53 constitui um evento precoce no cancro da bexiga, podendo ocorrer em 48% dos casos de CIS da bexiga. A sobre-expressão do CIS antes do tratamento nos tumores superficiais da bexiga foi associada com um risco elevado de recorrência tumoral e mortalidade por cancro após a terapêutica com BCG [60]. Contudo, embora alguns estudos tenham referido que a imunohistoquímica para p53 poderia ser útil na prevenção da progressão tumoral e resposta à terapêutica intravesical, outros não partilharam da mesma opinião, de modo que a capacidade prognóstica do p53 seja controversa [2,60].

O estudo de Shariat *et al.* (2003) procurou avaliar se a marcação imunohistoquímica para p53 e p21 no CIS (primário ou concomitante com um tumor Ta/T1, mas sem tumor invasivo associado) poderia prever a probabilidade de recorrência, progressão e sobrevivência. A marcação positiva para p21 foi associada com a recorrência e progressão tumoral. A marcação positiva combinada para p53/p21 foi associada a um maior risco de recorrência, progressão e mortalidade por cancro da bexiga, ao passo que a expressão negativa de ambos foi associada com melhores resultados [2,61].

13. Conclusões

O carcinoma in situ da bexiga, embora seja uma lesão plana não invasiva, apresenta elevado risco de progressão para a invasão tumoral, de modo que a sua detecção precoce é fundamental para a obtenção de melhores resultados na sobrevivência. Contudo, a sua variabilidade na apresentação clínica e nos resultados dos exames complementares dificultam a sua identificação. Os sintomas podem ser atribuídos a infecção do trato urinário ou outras condições benignas, atrasando o diagnóstico. A hipótese de CIS urotelial deve ser colocada perante um indivíduo do sexo masculino, fumador, com mais de 60 anos e com sintomas urinários irritativos ou hematuria.

O diagnóstico do CIS depende fundamentalmente da cistoscopia, citologia urinária e biópsias da bexiga. No entanto, o CIS pode não ser visível à cistoscopia de luz branca, e a cistoscopia de fluorescência pode ser útil na medida em que apresenta geralmente taxas de detecção superiores. A citologia urinária permite o diagnóstico do CIS na maioria dos casos, com sensibilidade e especificidade elevadas. As biópsias da bexiga permitem o diagnóstico definitivo, contudo, deve ter-se em consideração os diferentes padrões histológicos que o CIS pode apresentar. Várias técnicas inovadoras foram aprovadas pela FDA para ajudar no diagnóstico e monitorização dos doentes com CIS, embora o seu uso seja ainda limitado e não substituam a cistoscopia, a citologia e as biópsias da bexiga.

O BCG constitui o tratamento preferencial no CIS, com benefícios na redução do risco de recorrência e progressão tumoral. Contudo, esse risco mantém-se mesmo nos doentes que respondem à terapêutica. A quimioterapia intravesical tem revelado uma eficácia inferior ao tratamento de manutenção com BCG. Nos doentes refractários ao BCG deve optar-se pela cistectomia radical. Quando esta intervenção cirúrgica não pode ser realizada, pode considerar-se um tratamento alternativo conservador.

Muitos estudos ao nível do diagnóstico e tratamento têm incluído doentes com tumores papilares, em vez de apenas doentes com CIS, e nem sempre foram apresentados os resultados em separado para o grupo de doentes com CIS. Deste modo, a identificação de diferenças no diagnóstico e tratamento dos doentes com CIS pode ser difícil e a validade das conclusões a retirar pode ser limitada.

O CIS pode apresentar um curto espaço de tempo entre a resposta ao tratamento e a progressão tumoral. A identificação dos doentes com CIS caracterizado por um comportamento mais agressivo e menor resposta ao tratamento poderia resultar no tratamento definitivo mais precoce e conseqüente melhoria no prognóstico e na sobrevivência. A ausência de resposta ao tratamento com BCG e o envolvimento extravesical são factores relacionados com um prognóstico menos favorável.

Bibliografia

- [1] Sanjeev, S., Pankaj, K., Sharma, P. (2009). *Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer*. American Academy of Family Physicians, 80: 717-723.
- [2] Williamson, S., Montironi, R. *et al.* (2010). *Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: The state of the art*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 76: 112-126.
- [3] Jemal, A., Siegel, R., *et al.* (2010). *Cancer statistics, 2010*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 60: 277-300.
- [4] Ferlay, J., Parkin, D., Steliarova-Foucher, E. (2010). *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. European Journal of Cancer, 46: 765-781.
- [5] Babjuk, M., Oosterlinck, W. *et al.* (2008) *EUA Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder*. European Urology, 54: 303–314.
- [6] Kirkali, Z., Chan, T. *et al.* (2005). *Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis*. Urology, 66: 4–34.
- [7] van der Meijden, A., Sylvester, R. *et al.* (2005). *EUA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urothelial Carcinoma in situ*. European Urology, 48: 363–371.
- [8] Wein, A., Kavoussi, L. *et al.* (2007). *Campbell-Walsh Urology*, 9ª edição, Filadélfia, Saunders Elsevier.
- [9] Nese, N., Gupta, R., *et al.* (2009). *Carcinoma in situ of the urinary bladder: Review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 7: 48-57.

- [10] Lopez-Beltran, A., Montironi, R. (2004). *Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification*. *European Urology*, 46: 170–176.
- [11] Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. (2005). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7ª edição, Pensilvânia, Saunders Elsevier.
- [12] Vrooman, O., Witjes, J. (2008) *Urinary Markers in Bladder Cancer*. *European Urology*, 53: 909-916.
- [13] Chade, D., Shariat, S. *et al.* (2009) *Critical review of biomarkers for the early detection and surveillance of bladder cancer*. *Journal of Men's Health*, 6: 368-382.
- [14] Swinn, M., Walker, M., *et al.* (2003). *Biopsy of the red patch at cystoscopy: is it worthwhile?* *European Urology*, 45: 471-474.
- [15] Fernando, H., Thota, S. *et al.* (2007) *Importance of red patches diagnosed in cystoscopy for haematuria and lower urinary tract symptoms*. *Postgraduate Medical Journal*, 83: 62–63.
- [16] May, F., Treiber, U., *et al.* (2003). *Significance of Random Bladder Biopsies in Superficial Bladder Cancer*. *European Urology*, 44: 47-50.
- [17] Witjes, J., Redorta, J. *et al.* (2010). *Hexaminolevulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations*. *European Urology*, 57: 607-614.
- [18] Grignon, D. (2009) *The current classification of urothelial neoplasms*. *Modern Pathology*, 22: 60–69.
- [19] Schmidbauer, J., Marberger, M. (2007). *Recent developments in fluorescence cystoscopy: do novel agents bring a benefit?* *Current Opinion in Urology*, 17: 347-351.

- [20] Cauberg, E., Bruin, D. *et al.* (2009). *A New Generation of Optical Diagnostics for Bladder Cancer: Technology, Diagnostic Accuracy, and Future Applications*. *European Urology*, 56: 287-297.
- [21] Witjes, J., Douglass, J. (2007). *The Role of Hexaminolevulinate Fluorescence Cystoscopy in Bladder Cancer*. *Nature Clinical Practice Urology*, 4: 542-549.
- [22] Jichlinski, P., Guillou, L., *et al.* (2003). *Hexylaminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer - a multicenter study*. *The Journal of Urology*, 170: 226–9.
- [23] Schmidbauer, J., Witjes, F., *et al.* (2004). *Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy*. *The Journal of Urology*, 171: 135–8.
- [24] Jocham, D., Witjes, F. *et al.* (2005). *Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study*. *The Journal of Urology*, 174: 862–6.
- [25] Fradet, Y., Grossman, H. *et al.* (2007) *A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study*. *The Journal of Urology*, 178: 68–73.
- [26] Loild, W., Schmidbauer, M., Susani, M. *et al.* (2005). *Flexible Cystoscopy Assisted by Hexaminolevulinate Induced Fluorescence: A New Approach for Bladder Cancer Detection and Surveillance?* *European Urology*, 47: 323–326.
- [27] Ray, E., Chatterton, K. *et al.* (2008). *Hexylaminolaevulinate "blue light" fluorescence cystoscopy in the investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology*. *British Journal of Urology International* 103: 1363-1367.

- [28] Karl, A., Tritschler, S. *et al.* (2008). *Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy?* British Journal of Urology International, 103: 484-487.
- [29] Shariat, S., Pahlavan, S., *et al.* (2001). *E-cadherin expression predicts clinical outcome in carcinoma in situ of the urinary bladder.* Urology, 57: 60–65.
- [30] Yin, M., Bastacky, S., *et al.* (2007). *p16^{INK4} immunoreactivity is a reliable marker for urothelial carcinoma in situ.* Human Pathology, 39: 527-535.
- [31] Garbar, C., Mascaux, C., Wespes E. (2007). *Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses.* Cytopathology, 18:79–83.
- [32] Halling, K., King, W. *et al.* (2002). *A comparison of BTA-Stat, Hemoglobin Dipstick, Telomerase and Vysis Urovysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine.* The Journal of Urology, 167: 2001–2006.
- [33] Gudjónsson, S., Isfoss, B. *et al.* (2008) *The Value of the UroVysion Assay for Surveillance of Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer.* European Urology, 54: 402–408.
- [34] Mian, C., Lodde, M. *et al.* (2005) *The Value of the ImmunoCyt/uCyt+ Test in the Detection and Follow-up of Carcinoma In Situ of the Urinary Bladder.* Anticancer Research, 25: 3641-3644.
- [35] Rhijn, B., Poel, H., Kwast, T. (2009). *Cytology and Urinary Markers for the Diagnosis of Bladder Cancer.* European Urology Supplements, 8: 536-541.
- [36] Sullivan, P., Chan, J., *et al.* (2010). *Urine cytology and adjunct markers for detection and surveillance of bladder cancer.* American Journal of Translational Research, 2: 412-440.

- [37] Tritschler, S., Scharf, S. *et al.* (2007). *Validation of the Diagnostic Value of NMP22 BladderChek Test as a Marker for Bladder Cancer by Photodynamic Diagnosis*. *European Urology*, 51:403–408.
- [38] Kim, J., Steinberg, G. (2001). *The Limits of Bacillus Calmette-Guerin for Carcinoma In Situ of the Bladder*. *The Journal of Urology*, 165: 745-756.
- [39] Zlotta, A., Fleshner, N., Jewett, M. (2009). *The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update*. *Canadian Urological Association Journal*, 3: 199-205.
- [40] Lamm, D., Persad, R., *et al.* (2010). *Maintenance Bacillus Calmette-Guérin: The Standard of Care for the Prophylaxis and Management of Intermediate- and High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*. *European Urology Supplements*, 9: 715–734.
- [41] Gontero, P., Bohle, A. *et al.* (2010) *The Role of Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder cancer*. *European Urology*, 57: 410-429.
- [42] Griffiths, T., Charlton, M. *et al.* (2002) *Treatment of carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guérin without maintenance*. *The Journal of Urology*, 167: 2408–2412.
- [43] Huang, G., Kim, P., *et al.* (2009). *Outcomes of patients with clinical CIS-only disease treated with radical cystectomy*. *World Journal of Urology*, 27: 21-25.
- [44] Gofrit, O., Pode, D. *et al.* (2009) *The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 27: 258–262.
- [45] Razack, A. (2007). *Bacillus Calmette–Guérin and Bladder Cancer*. *Asian Journal of Surgery*, 30: 302-309.

- [46] Lamm, D., Persad, R. *et al.* (2000). *Maintenance Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cells carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study.* The Journal of Urology, 163: 1124–1129.
- [47] Sylvester, R., van der Meijden, A. *et al.* (2005). *Bacillus Calmette-Guérin versus Chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.* The Journal of Urology, 174: 86-92.
- [48] Shariat, S., Palapattu, G. *et al.* (2006). *Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy.* Urology, 68: 538-542.
- [49] Nieder, A., Simon, M. *et al.* (2006). *Radical Cystectomy after Bacillus Calmette-Guérin for High-risk Ta, T1 and CIS: defining the risk of initial bladder preservation.* Urology, 67: 737–741.
- [50] Tilki, D., Reich, O. *et al.* (2010). *Characteristics and Outcomes of Patients With Clinical Carcinoma In Situ Only Treated With Radical Cystectomy: An International Study of 243 Patients.* The Journal of Urology, 183: 1757-1763.
- [51] Huguet, J., Crego, M. *et al.* (2005). *Cystectomy in Patients with High Risk Superficial Bladder Tumors Who Fail Intravesical BCG Therapy: Pre-Cystectomy Prostate Involvement as a Prognostic Factor.* European Urology, 48: 53–59.
- [52] Stein, J., Lieskovsky, G. *et al.* (2001). *Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients.* Journal of Clinical Oncology, 19: 666-675.

- [53] Grossman, H., O'Donnell, M. *et al.* (2008) *Bacillus Calmette-Guérin Failures and Beyond: Contemporary Management of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*. *Reviews in Urology*, 10: 281-289.
- [54] Steinberg, G. Bahnson, R. *et al.* (2000). *Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder*. *The Journal of Urology*, 163: 761–767.
- [55] Dalbagni, G., Russo, P. *et al.* (2008). *Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine in Bacille Calmette-Guérin–Refractory Transitional Cell Carcinoma of the Bladder*. *Journal of Clinical Oncology*, 24: 2729-2734.
- [56] Sylvester, R., van der Meijden, A. *et al.* (2005). *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder*. *Urology*, 66: 90-107.
- [57] Guy, L., Savareux, L. *et al.* (2006). *Should Bladder Biopsies be Performed Routinely after Bacillus Calmette-Guérin Treatment for High-Risk Superficial Transitional Cell Cancer of the Bladder?* *European Urology*, 50: 516–520.
- [58] Shariat, S., Palapattu, G. *et al.* (2007). *Concomitant Carcinoma In Situ Is a Feature of Aggressive Disease in Patients With Organ-Confined TCC at Radical Cystectomy*. *European Urology*, 51: 152–160.
- [59] Davis, J., Sheth, S. *et al.* (2002) *Superficial bladder carcinoma treated with Bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year follow-up*. *The Journal of Urology*, 167: 494–501.
- [60] Kurth, K., Sylvester, R. (2007). *Prognostic Factors in Non-Muscle-Invasive Bladder Tumors. I. Clinical Prognostic Factors: A review of the Experience of the EORTC Genito-*

Urinary Group. II. Biologic Prognostic Markers. European Urology Supplements, 6: 789-799.

[61] Shariat, S., Kim, J. *et al.* (2003). *Association of p53 and p21 expression with clinical outcome in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder.* Urology, 61: 1140-1145.