

# **Tratamento dos carcinomas superficiais da bexiga de alto grau: abordagem conservadora ou cistectomia?**

**Cátia Arieira<sup>1</sup>, Carlos Bastos<sup>2</sup>, Edson Retroz<sup>3</sup>**

**<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal**

**<sup>2</sup>Chefe do Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra, Portugal**

**<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra, Portugal**

**Cátia Vanessa Meixedo Arieira**

**Rua da Veiga nº6, Santa Marta de Portuzelo – Viana do Castelo**

**4925-129 Viana do Castelo – Portugal**

**catia\_arieira@hotmail.com**

## Índice

|   |               |
|---|---------------|
| <b>Resumo.....</b>  | <b>Pág. 3</b> |
| <b>Abstract.....</b>  | <b>Pág.4</b>  |
| <b>Keywords.....</b>  | <b>Pág.5</b>  |
| <b>Introdução.....</b>  | <b>Pág.6</b>  |
| <b>Material e Métodos.....</b>                                    | <b>Pág.7</b>  |
| <b>Resultados.....</b>  | <b>Pág.7</b>  |
| • <b>Epidemiologia .....</b>                                      | <b>Pág.7</b>  |
| • <b>Factores de risco .....</b>                                  | <b>Pág.8</b>  |
| • <b>Sinais e sintomas.....</b>                                   | <b>Pág.9</b>  |
| • <b>Classificação.....</b>                                       | <b>Pág.10</b> |
| • <b>Abordagem inicial do doente.....</b>                         | <b>Pág.14</b> |
| • <b>Os marcadores moleculares urinários/ inovações.....</b>      | <b>Pág.16</b> |
| • <b>Exames de imagem.....</b>                                    | <b>Pág.17</b> |
| • <b>Ressecção Transuretral.....</b>                              | <b>Pág.18</b> |
| • <b>Re-RTU (segunda ressecção transuretral).....</b>             | <b>Pág.19</b> |
| • <b>Factores de prognóstico.....</b>                             | <b>Pág.20</b> |
| • <b>Instilação pós operatória de quimioterapia.....</b>          | <b>Pág.24</b> |
| • <b>BCG.....</b>   | <b>Pág.25</b> |
| • <b>Insucesso da terapêutica de instilação intravesical.....</b> | <b>Pág.28</b> |
| • <b>Vigilância.....</b>  | <b>Pág.29</b> |
| <b>Discussão.....</b>   | <b>Pág.29</b> |
| • <b>Cistectomia versus abordagem conservadora nos T1G3.....</b>  | <b>Pág.29</b> |
| • <b>Novas perspetivas.....</b>                                   | <b>Pág.36</b> |
| <b>Conclusão.....</b>   | <b>Pág.38</b> |
| <b>Agradecimentos.....</b>  | <b>Pág.39</b> |
| <b>Referências Bibliográficas.....</b>                            | <b>Pág.40</b> |

### **Resumo:**

O carcinoma da bexiga T1G3, de alto grau que invade a lâmina própria, é um tumor que embora não músculo-invasivo, tem um comportamento biológico invasivo e com taxas de recidiva e progressão significativas.

No diagnóstico desta patologia é importante a realização de uma história clínica cuidadosa com despiste de fatores de risco como a exposição ao tabaco, a exposição ocupacional e ou história familiar, já que o exame físico normalmente não é informativo.

A realização de cistoscopia e citologia urinária é importante pois conjuntamente são os exames mais sensíveis e específicos para o diagnóstico desta patologia. A primeira abordagem com intuito curativo bem como diagnóstica é a RTU (resseção transuretral) que nos permite eliminar o tumor visível e saber o estágio tumoral.

O tratamento do tumor T1G3, tumor de alto grau e de alto risco de recidiva e progressão, deve ser complementado com imunoterapia com BCG (Bacillus Calmette-Guérin) ou realização de cistectomia radical.

Muitos autores são a favor de protelar ao máximo a cistectomia, partindo sempre da terapêutica conservadora. Só em caso de recidiva ou falta de resposta à terapia conservadora é considerada a cistectomia. Já outros argumentam que a cistectomia constitui a melhor abordagem. Esta posição é suportada por uma má caracterização quanto ao estágio tumoral de grande parte dos T1G3 e por comportarem um risco substancial de invasão ganglionar e metastização à distância. Sendo assim, a cistectomia está associado a melhores taxas de sobrevivência relativas à doença.

Outros estudos não encontram diferenças nas taxas de sobrevivência entre as duas abordagens terapêuticas.

Como não existem estudos prospectivos e randomizados que comparem as duas técnicas, constituem-se ambas boas abordagens neste tipo de tumor. Opta-se por uma de acordo com as características do doente e do tumor.

Revelam-se promissores os novos avanços no campo molecular, uma vez que os biomarcadores parecem ser potenciais indicadores de estratificação do doente. Permitirão prever quais os doentes que sofrerão recidiva ou progressão, os que não responderão à terapêutica conservadora e ainda os que terão mais efeitos adversos da imunoterapia. São necessários mais estudos para melhorar a especificidade, sensibilidade e verificação de custos destes de maneira a que possam ser usados na prática clínica.

### **Abstract**

The T1G3 bladder cancer, high grade carcinoma that invades the lamina propria is a tumor that although is non muscle invasive has an invasive biological behavior with significant relapse and progression rates.

In the diagnosis of this condition it's important to conduct a careful clinical history to screen for risk factors such as tobacco exposure, occupational exposure, and or family history, since the physical examination it's usually not informative. The performance of cystoscopy and urine cytology it's important because together they are the most sensitive and specific examinations for the diagnosis of this pathology. The first approach with curative intent is diagnostic TURBT (transurethral resection) that allows removing and staging the tumor.

Treatment of T1G3 tumor, high-grade and high risk tumor of recurrence and progression, should be supplemented with immunotherapy with BCG (Bacillus Calmette - Guérin) or submitted to radical cystectomy.

Many authors defend postponing cystectomy leaving the conservative therapy. Only in case of relapse or lack of response to conservative therapy it's considered cystectomy.

However, others argue that cystectomy is the best approach. This position is supported by poor staging of T1G3 and substantial risk of lymph node invasion and distant metastasis. This cystectomy is associated with improved disease survival rates.

Other studies find no differences in survival rates between both treatment approaches.

As there are no prospective randomized studies comparing the two techniques, both constitute good approaches for this type of tumor. The decision is chosen in accordance with the characteristics of the patient and the tumor.

Seem promising new advances in molecular field, since biomarkers appear to be potential markers of stratification of the patient. They allow predicting which patients would experience recurrence or progression, who wouldn't respond to conservative treatment and who would have more side effects of immunotherapy. Further studies are needed to improve specificity, sensitivity and costs of these so that they can be used in clinical practice.

**Keywords:**

*bladder cancer, T1G3, NMIBC high risk, management superficial bladder cancer, treatment, cystectomy, BCG, Bacillus Calmette Guérin, diagnosis non-muscle invasive bladder cancer, carcinoma in situ, immunotherapy, transurethral resection, disease progression e recurrence*

### **Introdução:**

O carcinoma urotelial não músculo-invasivo da bexiga é uma doença heterogênea com uma história natural e clínica excepcional e variável.

Entre 75%-85% dos novos casos de carcinoma da bexiga são não músculo-invasivos, não invadem a camada muscular de detrusor e 15 a 25% são músculo-invasivos<sup>1</sup>. O espectro do comportamento clínico varia entre lesões Ta, mais comuns (70% dos não músculo-invasivos) que normalmente não progridem e o carcinoma T1, que constitui 20% dos não músculo-invasivos com altas taxas de recidiva, progressão e mortalidade.<sup>2</sup> A taxa de recidiva e progressão dos tumores T1 de alto grau que invadem a lâmina própria, varia entre 23-74% e 17%-53% respectivamente<sup>3</sup>.

Ao contrário do carcinoma músculo-invasivo, o tratamento deste tumor continua controverso e um dos maiores desafios da urologia oncológica. Dado as baixas taxas de sobrevivência coloca-se a questão de realizar ou não, *ab initio*, cistectomia radical. Esta dicotomia no tratamento exige uma medicina personalizada e individualizada com análise dos fatores de prognóstico.

Assim, a cistectomia pode ser um tratamento excessivo em determinados doentes e implicar uma diminuição da qualidade de vida, e por outro lado, a abordagem conservadora pode levar a um risco permanente de progressão e morte.

Esta revisão que levo a cabo tem como objetivo abordar as principais formas de tratamento do carcinoma superficial de alto grau e avaliar/comparar os resultados da taxa da sobrevivência dos doentes com esta patologia tratados de uma forma conservadora ou por cistectomia e a influência de alguns fatores de prognóstico.

Serão abordadas também as perspectivas futuras e possíveis avanços que permitirão melhorar a forma de abordar este carcinoma.

### **Material e Métodos:**

A revisão da literatura aqui apresentada engloba artigos adquiridos com a interface de pesquisa PubMed. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: *bladder cancer, T1G3, NMIBC high risk, management superficial bladder cancer, treatment, cystectomy, BCG, Bacillus Calmette Guérin, diagnosis non-muscle invasive bladder cancer, carcinoma in situ, immunotherapy, transurethral resection, disease progression e recurrence*. O acesso a essas bases de dados foi conseguido através da Biblioteca Central dos Serviços de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Foram restringidos os artigos a artigos de revisão, estudos multicêntricos, meta-análises e estudos comparativos, desde dia 01 de Janeiro de 2007 a 31 de Novembro de 2013, só em humanos.

A seleção final dos artigos baseou-se, essencialmente, no seu contributo para o conhecimento atual sobre o assunto. Foram incluídos também artigos citados noutros e cuja leitura integral se impôs pelo interesse e relevância que tinham sobre o tema.

As publicações da European Society of Urology (ESU), American Urological Association (AUA), European Association of Urology (EAU), The British Association of Urological Surgeons (BAUS) também foram consultadas.

### **Resultados:**

#### **Epidemiologia**

O carcinoma da bexiga é atualmente em Portugal o segundo carcinoma urológico mais comum a seguir ao carcinoma da próstata, o quinto mais comum no homem e o décimo terceiro na mulher.<sup>4</sup> Tem uma incidência de 4,5% na população portuguesa e uma taxa de mortalidade de 3%.<sup>5</sup>

Segundo dados de *Globocan* foram diagnosticados 386,300 novos casos de cancro vesical e 150,200 mortes por este cancro em todo mundo no ano de 2008. A taxa estimada de incidência mundial anual do carcinoma da bexiga T1G3 é de aproximadamente de 50 000 doentes.

A incidência de carcinoma da bexiga tem vindo a diminuir na Europa desde 1990. Este facto deve-se possivelmente à diminuição do impacto dos agentes causadores, como a redução da prevalência de fumadores e a diminuição das exposições ocupacionais<sup>5</sup>. A mortalidade deste cancro tem vindo também a decrescer refletindo uma evolução da abordagem terapêutica que, de certa forma, se encontra mais standardizada.<sup>6</sup>

Os carcinomas da bexiga são raramente diagnosticados em indivíduos com idade inferior a 40 anos, sendo a idade média de diagnóstico os 65 anos. Nesta idade como seria espectável são doentes normalmente com comorbilidades que têm de ser consideradas aquando da escolha da abordagem terapêutica.<sup>7</sup> O sexo masculino é mais afetado por este tipo de cancro, sendo três vezes mais frequente do que no sexo feminino.<sup>8</sup>

### **Fatores de risco**

Os principais fatores de risco são essencialmente o tabaco que se encontra relacionado com aproximadamente 2/3 dos cancros vesicais no homem e 1/3 nas mulheres. Relaciona-se com a intensidade, a duração e a idade de início do fumador.<sup>9</sup> O tabagismo provoca um risco três vezes superior de desenvolver carcinoma da bexiga relativamente aos não fumadores.<sup>10</sup> Após 4 anos de cessação tabágica o risco diminui até 40%.<sup>9,11</sup>

O mecanismo pelo qual o tabaco se encontra relacionado com o cancro da bexiga é ainda desconhecido mas sabe-se que as aminas aromáticas são um dos fatores contribuintes para a doença principalmente em metabolizadores lentos.<sup>10</sup>



A predisposição genética é outro dos fatores importantes e estudos confirmam que indivíduos com familiar em primeiro grau com carcinoma vesical têm risco duas a seis vezes superior de desenvolver este tipo de carcinoma principalmente quando o tumor no familiar foi diagnosticado antes dos 45 anos.<sup>11</sup>

A exposição ocupacional a certas aminas aromáticas presentes nas indústrias do petróleo, do metal, da pintura e têxteis também são responsáveis por um risco acrescido de desenvolver cancro da bexiga. No entanto, este só ocorre após um período de exposição entre 30 a 50 anos.<sup>9,11</sup> Para além destes, a exposição à radiação ionizante, ingestão de arsénio em água em quantidades superiores a 300-500µg/l<sup>10</sup> e certos fármacos como a ciclofosfamida são também fatores de risco com algum significado.<sup>9</sup>

A schistosomíase, causadora de cistite crónica endémica, é o fator de risco mais comum nos carcinomas escamosos em África.<sup>6</sup>

Existem também, alguns estudos sobre a pioglitazona, antidiabético oral, que comprovam que após uma exposição superior a 2 anos pode estar associado ao desenvolvimento de carcinoma da bexiga.<sup>10</sup>

### **Sinais e sintomas**

O sintoma/sinal de alarme principal em 85% dos doentes com carcinoma da bexiga é a hematúria macro ou microscópica, contínua ou intermitente. Por vezes podem surgir alguns sintomas irritativos do trato urinário inferior (LUTS) como a frequência, a urgência e a disúria, mais frequentemente quando o carcinoma *in situ* (Cis) está presente ou o carcinoma é invasivo.<sup>6-8</sup> Alguns doentes podem ser assintomáticos e só diagnosticados acidentalmente.

Por vezes assiste-se ao atraso no diagnóstico pois a hematúria pode estar presente noutras situações não-neoplásicas mais comuns como a infeção do trato urinário, nefrolitíase ou hiperplasia benigna da próstata.<sup>11</sup>

### Classificação

Os tumores da bexiga são classificados segundo a classificação T (*tumour*) N (*node*) M (*metastasis*) pela *American Joint Committee on Cancer* (ver tabela número um).

Os carcinomas não músculo-invasivos da bexiga são um grupo heterogéneo de tumores com potencial biológico variável. Os tumores confinados à mucosa, de acordo com a classificação TNM, são tumores Ta que normalmente se apresentam como tumores papilares e muitas vezes são lesões únicas com tendência para reincidir. Já os tumores que invadem o tecido conjuntivo subepitelial são classificados como T1, e podem ser papilares ou nodulares com maior risco de progressão.

O Cis é um tumor plano de alto grau confinado à mucosa com células de alto poder maligno com atipia e aplasia nuclear. A maioria destes tumores aparece em combinação com tumores nodulares de alto grau e são de difícil diagnóstico.<sup>6,8,12</sup>

A classificação segundo o grau para tumores não músculo-invasivos surgiu em 1973 pela Organização Mundial de Saúde. Em 2004, juntamente com a *Society of Urological Pathology (ISUP)*, foi realizada uma revisão desta classificação (ver tabela dois).

A adoção deste método de classificação permite-nos uma melhor classificação histológica dos vários graus de acordo com critérios citológicos e arquiteturais específicos, constituindo-se um dos fatores de prognóstico mais importantes para tumores T1.<sup>3</sup>

Enquanto na classificação de 1973 os tumores eram classificados segundo papilomas ou em 3 graus como alto (G3), intermédio (G2) ou baixo (G1), a classificação de 2004 que foi introduzida para melhorar a variação inter e intra observador<sup>3</sup> considera que as lesões não músculo-invasivas se diferenciam apenas em neoplasias de baixo potencial maligno (PUNLMP) e os carcinomas de baixo e alto grau.<sup>6-8</sup>

Os PUNLMP são lesões que embora não tenham uma citologia maligna mostram células uroteliais hiperplásicas de aparência normal numa configuração papilar. Têm um risco de progressão negligenciável, não são completamente benignas e comportam risco de recorrência.<sup>12</sup>

Assim os tumores G1 (1973) englobam os PUNLMP e de baixo grau (2004), os G2 (1973) passam a incluir os de baixo ou de alto grau (2004) e os G3 incluem os de alto grau (2004).<sup>13</sup>

Os tumores de baixo grau têm uma aparência organizada, mas com variações na polaridade nuclear, tamanho, forma e padrão de cromatina. A visualização dos nucléolos pode ser possível. Ocasionalmente podem ser visíveis figuras mitóticas.

Os tumores de alto grau apresentam-se com células com alto grau de atipia, fusão das papilas com espessura variável, ausência de coesão entre as células, frequentes mitoses e com variação nuclear com nucléolos bem evidentes.<sup>14</sup>

Ambos os sistemas de classificação (1973 e 2004) têm capacidade prognóstica. Como não existe consonância e os resultados são controversos, ambos são utilizados.<sup>12</sup>

O tumor T1G3 embora seja um tumor não músculo-invasivo, invade a lâmina própria, é por muitos considerado um tumor com comportamento biológico agressivo semelhante aos tumores invasivos com taxas de recidiva e progressão significativas. O termo “carcinomas superficiais” é inadequado e deve-se substituir por não músculo-invasivos, e o T1G3 denomina-se mais corretamente como carcinoma da bexiga de alto grau que invade a lâmina própria.<sup>6</sup>

Tabela 1. Classificação TNM

---

**T- tumor primário**

TX- tumor primário não pode ser avaliado

T0-sem evidência de tumor primário

Ta-carcinoma papilar não músculo-invasivo

Tis- Carcinoma *in situ*

T1-Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial

T2- Tumor invade o músculo

T2a-Tumor invade o músculo superficial (metade interna)

T2b-Tumor invade o músculo profundo (metade externa)

T3-Tumor invade tecido perivesical

T3a-Microscopicamente

T3b-Macroscopicamente

T4-Tumor invade algum de: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal

T4a- Tumor invade a próstata, útero ou vagina

T4b-tumor invade a parede abdominal ou pélvica

**N- Nódulos linfáticos**

NX- Nódulos regionais não podem ser avaliados

N0-Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais

N1-Metástases num nódulo linfático na pélvis (hipogástrico, obturador, ilíaco externo, ou pré-sacral)

N2-Metástases em múltiplos nódulos linfáticos (hipogástrico, obturador, ilíaco externo, ou pré-sacral)

N3-Metástases no(s) nódulo(s) ilíaco comum.

**M-Metástases à distância**

MX- Metástases à distância não podem ser avaliadas

M0-Sem metástases à distância

M1-Presença de metástases à distância

---

Tabela 2. Comparação da classificação de graus de 1973 e 2004

---

**Classificação de graus 1973 WHO**

Papiloma urotelial

Grau 1: bem diferenciado

Grau2: moderadamente diferenciado

Grau3: pouco diferenciado

**Classificação de graus 2004 WHO**

Lesões planas

Hiperplasia

Atipia reactiva

Atipia de significado desconhecido

Displasia

CIS

Lesões papilares

Papilomas uroteliais (benignos)

Neoplasias papilares de baixo potencial maligno (PUNLMP)

Carcinoma urotelial de baixo grau

Carcinoma urotelial de alto grau

### **Abordagem inicial do doente**

Aquando da realização da história clínica é importante inquirir o doente sobre hábitos tabágicos e exposição ocupacional.<sup>15</sup>

O exame físico nos doentes com cancro da bexiga é pouco informativo principalmente em estádios iniciais.<sup>8</sup> Como a patologia nefrológica é mais comum que a urológica, na presença de hematúria é importante saber o valor da tensão arterial, pedir a TFG (taxa de filtração glomerular), bem como o ratio albumina:creatinina.<sup>9</sup> Aos doentes com sintomas urinários irritativos (LUTS) é importante efetuar a sumária de urina tipo II e urocultura para rastrear a possibilidade de infeção urinária.<sup>15</sup>

O exame *gold standard* na avaliação da possibilidade de cancro vesical é a cistoscopia e deve ser realizada com uma descrição criteriosa nomeadamente do tamanho, local, número e aparência (sólido ou papilar) e alterações da mucosa.<sup>12</sup> Este procedimento deve ser realizado já que o diagnóstico é feito não só pela histologia da peça biopsada, mas também pelas características macroscópicas.<sup>6</sup> Esta técnica é realizada com instrumentos flexíveis e com anestésico tópico lubrificante.<sup>6</sup>

Embora tenha uma sensibilidade aceitável, este exame no diagnóstico de Cis (carcinoma *in situ*) pode ter sensibilidade apenas de 60%,<sup>9</sup> porque é difícil detetar lesões planas.<sup>11</sup>

O exame citológico da urina deve ser realizado na suspeita de carcinoma de alto grau uma vez que é mais sensível do que nos doentes com carcinoma de baixo grau. As células no carcinoma de baixo grau são mais coesas e não estão tão presentes nas citologias urinárias. A sensibilidade de deteção de um carcinoma Cis numa citologia é de 28-100%.<sup>6</sup>

Na presença de negatividade da citologia não é possível afirmar a inexistência de um carcinoma.<sup>6</sup> Os falsos positivos podem ocorrer em 10% dos doentes em situações de atipia

urotelial, inflamação, cálculos no trato urinário ou lacerações causadas por quimioterapia ou radioterapia.<sup>12</sup>

Este exame para além de diagnóstico também permite a monitorização do doente na recorrência do tumor e resposta ao tratamento.<sup>8</sup>

A cistoscopia, segundo a Sociedade Europeia de Urologia, deve ser realizada classicamente com luz branca. Surgiu recentemente uma nova hipótese: o uso do diagnóstico fotodinâmico com cistoscopia de fluorescência, feita usando uma luz violeta após a introdução vesical de ALA (5-ácido aminolevulínico) ou HAL (ácido hexaminolevulínico).

Esta tecnologia é mais sensível na deteção de tumores malignos principalmente daqueles que possuem Cis concomitante.<sup>6,16</sup> A mesma permite melhor visualização dos tecidos com alto metabolismo. No entanto, é desconhecido o mecanismo exato pelo qual os pigmentos se acumulam em células neoplásicas.<sup>11</sup>

Um estudo retrospectivo com 77 doentes, confirmou que o uso desta tecnologia melhorou a taxa de diagnóstico de Cis concomitantes relativamente à técnica convencional (33,4% com terapia fotodinâmica contra 21,8% com RTU com luz branca). Desses, 7 doentes que realizaram RTU fotodinâmica apenas recidivaram 43,4% contra 56,6% com RTU de luz branca. Outros estudos anteriores mais significativos também confirmam a subida na taxa de sobrevivência sem recorrência com o uso desta terapia<sup>18</sup>. Já no que respeita à sobrevivência sem progressão os resultados são similares em ambas as tecnologias, sem vantagens no uso de terapia fotodinâmica.

Desta forma esta tecnologia é uma mais-valia pois aumenta o tempo de sobrevivência sem recaída, diminui as taxas de tumor residual e melhora o diagnóstico global de cancro da bexiga.<sup>11</sup>

Em contrapartida, num outro estudo esta técnica teve pior especificidade com ocorrência de falsos positivos, principalmente em situações de inflamação, RTU recente e durante os primeiros 3 meses pós instilação de BCG.<sup>19,20</sup>

Embora ainda haja controvérsia no uso desta técnica as orientações europeias aconselham apenas o uso da mesma na suspeita de existir um tumor de alto grau, e principalmente em doentes com citologia positiva e cistoscopia clássica sem alterações.<sup>21</sup>

### **Os marcadores moleculares urinários/inoações**

Nos últimos anos houve um estudo intenso pela procura de um teste não invasivo e barato, com alta sensibilidade e especificidade com a utilização de marcadores urinários que para além de diagnósticos, permitiriam a realização da monitorização destes tumores, podendo desta maneira diminuir a morbilidade e custos associados à cistoscopia de vigilância.<sup>11</sup> Embora estes marcadores urinários tenham uma sensibilidade superior à citologia, a especificidade é baixa e não é suficiente para omitir a realização de cistoscopia.<sup>9</sup>

Atualmente existem diversos testes aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*). Uns utilizam a técnica de FISH para deteção de anormalidades nos cromossomas das células urinárias como o kit comercial *Urovysion*® (Abbott Laboratories, IL, USA) que deteta aneuploidia nos cromossomas 3,7,17 e perda de 9p21. Outros quantificam proteínas solúveis como a *NMP22 Bladdercheck*®; (Stellar Pharmaceuticals, London, ON, USA) proteína da matriz nuclear 22, o *ImmunoCyt TM*®, (Scimedx Corporation, Denville, NJ, USA) que deteta proteínas em células uroteliais fixas, e o *BTA stat*® e *BTA-TRAK test*® (Polymedco, Cortlandt Manor, NY) utilizados para detetar um antígeno associado ao cancro da bexiga.<sup>9,11,21,22</sup>

Até à data nenhum é usado regularmente na prática clínica devido à falta de evidência de benefício. Além disso, não superam os resultados do diagnóstico conjunto de cistoscopia e



citologia na detecção destes tumores.<sup>12</sup> E se adicionarem algumas vantagens às técnicas patentes estas são não mensuráveis, uma vez que são mínimas e não acrescentam grandes alterações às técnicas convencionais.<sup>11</sup> Embora a combinação de vários testes com diversos marcadores moleculares melhore a precisão, implicaria um aumento do custo o que não é praticável.<sup>22</sup>

A *narrow banding image* é uma técnica recente que nos permite visualizar melhor o contraste entre a mucosa e as estruturas vasculares sem utilização de corantes fazendo deste modo uma melhor avaliação do estágio e detecção de recorrências de um tumor não músculo-invasivo. Embora esta técnica pareça ser promitente, com uma melhor sensibilidade e visualização do tumor, os estudos não confirmam vantagens nas taxas de recidiva. Carece ainda de especificidade, o que leva por vezes à recessão de alterações vesicais não relacionadas com processos tumorais.<sup>21</sup>

### **Exames de imagem**

A ecografia é o exame inicial para obter informação do trato urinário que permite a caracterização de massas renais, detecção de hidronefrose, visualização de massas intraluminais e obstrução do trato urinário, no entanto, é insuficiente para uma avaliação completa da hematúria.<sup>6,15</sup>

A urografia intravenosa (UIV) pode ser utilizada antes da realização da RTU principalmente em tumores de alto grau para detetar anomalias dos cálices, pélvis e ureteres. Apesar disto, os resultados raramente vão alterar a abordagem do tumor devido à baixa incidência de informações significativas. A sua realização é questionável e pode ser diferida pós RTU.<sup>6,8</sup>

A TC (tomografia computadorizada) é normalmente usada em alternativa à UIV que embora seja mais informativa que esta tem a desvantagem de expor os doentes a quantidades

de radiação significativas.<sup>6</sup> Para os doentes nos quais não se pode usar contraste, a RMN com gadolínio é uma alternativa.<sup>8</sup>

Todos os exames referidos anteriormente são ótimos para verificar o estágio do tumor e para a exclusão de outras causas de hematúria.<sup>15</sup>

### **Ressecção Transuretral**

A ressecção transuretral (RTU) é a terapêutica de primeira linha dos tumores não músculo-invasivos. Este procedimento é não só terapêutico, mas também diagnóstico e prognóstico.<sup>11</sup> Estes tumores devem ser excisados inicialmente na maior quantidade possível de tecido neoplásico visível, para avaliação anatomopatológica que permitirá a realização de um diagnóstico correto e indicará informações importantes sobre o prognóstico.<sup>6,13</sup>

O prognóstico e tratamento inicial vão depender de informação obtida após este procedimento como o tipo de tumor, o tamanho, a localização, multiplicidade, grau e a presença ou ausência de Cis.<sup>23</sup>

Esta técnica deve ser feita sob anestesia com palpação bimanual, inspeção da uretra e da bexiga, realização de biópsias da uretra prostática que se pode encontrar invadida principalmente se o tumor se encontrar no colo vesical, e devem também fazer-se biópsias sistematizadas de toda a bexiga.<sup>6,7</sup> Para além disto faz-se a ressecção do tumor e a técnica depende do tamanho do mesmo. Se este for inferior a 1cm pode ser ressecado em bloco juntamente com a parede muscular da bexiga. Se for de dimensões superiores deve proceder-se a uma recessão fracionada com a parede muscular subjacente e com os bordos da área ressecada.<sup>6</sup> A cauterização deve ser evitada de maneira a não destruir as peças para a análise histopatológica.<sup>6,12</sup>

Uma das causas das altas taxas de recidiva e progressão deste tumor é devida a erros na avaliação do estágio, como por exemplo a ausência de músculo na primeira ressecção

havendo necessidade de realizar uma re-RTU.<sup>23</sup> Na ausência de muscular própria na primeira RTU, 49% dos doentes serão mal estadiados.<sup>7</sup> Estes erros podem ainda ser causados devido a RTU inadequada, erros e variações na interpretação patológica ou da progressão da doença desde a RTU à cistectomia radical.<sup>57</sup> No entanto, mesmo com músculo presente vários estudos têm documentado que existe T2 oculto em 10% das re-RTU.<sup>24</sup> Assim, existem quatro formas para que o tumor recorra: a existência de uma resseção incompleta do tumor primário, a reimplantação do tumor, o crescimento do tumor microscópico após a primeira resseção e a formação de um novo tumor. A maioria das recidivas ocorre no local de resseção e resulta habitualmente da combinação entre a má resseção e de uma reimplantação.<sup>13</sup>

### **Re-RTU (segunda resseção transuretral)**

Perante a necessidade de evitar estadiamento incorreto, deve-se realizar uma segunda RTU. O objetivo é melhorar e/ou confirmar o estadiamento, diminuir a taxa de estadiamentos incorretos e resseção de doença residual. Esta técnica pode ter um grande impacto no prognóstico e na cura da doença.<sup>25</sup>

Para além de todas estas vantagens, a segunda RTU vai permitir uma melhor estratificação dos doentes com tumores não músculo-invasivos.<sup>26</sup>

Segundo a Associação Europeia de Urologia deve-se realizar uma re-RTU se o tumor for de alto grau (HG/G3) ou T1 (exceto se Cis inicial), se a resseção inicial for incompleta ou se ausência de músculo na amostra histológica da primeira RTU de todos os tumores (com exceção nos tumores Ta, baixo grau ou Cis inicial). E esta deve ser feita entre 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> semanas após a primeira RTU, com realização da recessão do local do tumor primário.<sup>6</sup>

Outra questão ainda por esclarecer relativamente à re-RTU será o melhor *timing* e estratégia de realização desta.<sup>27</sup>

Ao contrário do referido anteriormente há quem afirme que a re-RTU deve ser realizada apenas após instilação de BCG.<sup>27</sup> As razões pelas quais este procedimento é defendido é por se constituir um fator de prognóstico na progressão, por avaliar a resposta do tumor ao BCG e confirmar a completa ressecção do tumor excluindo as más avaliações do estágio do tumor.<sup>27</sup>

Alguns autores contrariam até a necessidade de realizar a segunda RTU pois argumentam que para além dos custos, da morbidade (hemorragia, perfuração, infeção do trato urinário) e do atraso na implementação de terapêutica intravesical se realizada antes da imunoterapia, podem estar inerentes riscos teóricos, não comprovados, de difusão de células carcinomatosas através da mucosa.<sup>25</sup> Assim, há quem defenda que quando a RTU inicial foi realizada de forma completa e a muscular própria não está presente, não há necessidade de realização de uma segunda RTU. É apenas recomendada em casos específicos de tumores com características que nos indicam risco elevado de tumor residual (tamanho, localização, multiplicidade).<sup>23,28</sup>

Como já referido anteriormente, a RTU é uma abordagem inicial não se constituindo um tratamento único, pois quando utilizada isoladamente para T1G3 80% dos doentes recidivam e 60% progridem para um tumor músculo invasivo.<sup>28</sup>

### **Fatores de prognóstico**

Os carcinomas não músculo-invasivos T1 e Cis têm risco de recidiva e também de progressão, como já referido várias vezes anteriormente. Ao contrário do Ta em que o risco de progressão é quase nulo, torna-se pertinente saber quais os fatores decisivos que nos informam qual a melhor abordagem, de maneira a conhecer o seu comportamento biológico e a estratificar os tumores em alto, médio e baixo risco de recidiva.<sup>8</sup>

A Sociedade Europeia de Urologia tem-se concentrado em desenvolver esquemas de estratificação dos tumores não músculo-invasivos. Atualmente fazem parte das orientações europeias.

Embora o estágio e o grau representem as características mais importantes no que concerne ao prognóstico e à resposta terapêutica, também outros fatores têm sido colocados como previsores, sejam eles clínicos, histológicos ou moleculares.<sup>8</sup>

A idade avançada e o gênero feminino parecem estar associados a tumores com maior estágio, conforme referido por vários autores.<sup>29</sup> A explicação mais aceita é que a idade representa um risco de pior estágio tumoral e invasão metastática local pois está associada a uma alteração no comportamento biológico das células tumorais, diminuição das defesas do hospedeiro, diferenças no tipo de tratamento utilizado e uma resposta imune menos exuberante ao BCG.<sup>29</sup>

Para além do gênero, a raça também se encontra relacionada com risco de progressão e morte. O sexo feminino e os indivíduos de raça negra têm maior propensão para progressão e morte que o sexo masculino e caucasóides. Os indivíduos hispânicos e com idade avançada acarretam maior risco de morrer de cancro da bexiga.<sup>30</sup>

Por outro lado, os doentes mais jovens (<60 anos) têm maior probabilidade de recidiva e beneficiarão de uma cistectomia. Os jovens com uma maior esperança média de vida encontram-se aptos para uma cistectomia poupadora de nervos em que a função urinária é mantida.<sup>31</sup>

O subestadiamento é outro fator importante a ter em conta na escolha do tratamento. Existem 3 métodos propostos para subestadiar o T1: profundidade de invasão na muscular mucosa (a, b, c), a profundidade calculada de invasão do tumor (1.5 mm como *cut off*) e extensão da invasão (*focal vs extensive*).<sup>32</sup> Assim um tumor extenso acarreta maior dificuldade na sua excisão, implica um risco aumentado de estádios tumorais incorretos e dificuldade na

determinação da infiltração na lâmina própria. Por estes motivos a cistectomia radical será a melhor abordagem.<sup>33</sup>

Os tumores multifocais também são um problema, uma vez que, subestimam o estágio, acarretam dificuldade na ressecção e traduzem uma suscetibilidade do urotélio ao desenvolvimento e crescimento tumoral. Há quem defenda que a multifocalidade é um indicador de recidiva, enquanto a presença de Cis é um indicador de progressão.<sup>33</sup>

Outros indicadores de mau prognóstico são a presença na segunda RTU de tumor residual em localizações mais difíceis de aceder (cúpula, parede anterior), tumor com capacidade de divergência histológica, invasão linfovascular, cancros com potencial biológico de recorrência e recidiva precoce nos primeiros 3 meses de vigilância pós RTU.

Outro estudo concluiu que a localização no trígono, devido à proximidade do leito vascular e a espessura da lâmina própria ser inferior, permite facilmente a disseminação ao estroma prostático e canais vasculares tendo assim piores resultados. Embora alguns defendam que um tumor recorrente tem pior prognóstico, neste estudo chegou-se à conclusão que um tumor primário tem pior prognóstico que um recorrente pois este último terá uma vigilância mais intensa do que o primário, existindo um atraso entre a ocorrência de hematuria e o diagnóstico de cancro no tumor primário com comportamento mais agressivo.<sup>34</sup>

Outras variáveis histológicas como o Cis prostático, a infiltração linfovascular, a arquitetura papilar e metaplasia escamosa também constituem fatores de pior prognóstico.<sup>27</sup>

A obesidade parece também ser um fator de prognóstico. Indivíduos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> tem piores taxas de sobrevivência com risco aumentado de recidiva, progressão e mortalidade. Estas devem-se à dificuldade de realização de uma RTU com qualidade havendo dificuldade de visualização e ressecção. As alterações bioquímicas e imunológicas, como o aumento da insulina e IGF-1 que estimulam a proliferação e inibem a apoptose e ainda se associam com inflamação sistémica também são motivos contribuintes para piores resultados.

Todos estes itens associados à obesidade impõem um aconselhamento com o intuito de modificar fatores de risco e estabelecer um programa de perda de peso.<sup>35</sup>

Existe segundo *Kluth. et al.* um conjunto de parâmetros clínicos que nos alertam para uma maior gravidade dos tumores não músculo-invasivos que são altamente preditivos de um tumor de alto grau, priorizando-se a investigação e o tratamento destes.<sup>36</sup> Estes parâmetros consistem na idade (mais idosos), citologia positiva, tamanho do tumor (maior), a localização do tumor (cúpula e parede anterior) e a presença de hidronefrose. Embora estes parâmetros isoladamente não tenham um valor que se preveja superior a 90%, a avaliação da combinação destes é muito preditiva.<sup>36</sup>

Surgiram marcadores moleculares, uns em investigação outros já aplicados, que permitem um prognóstico da recaída, progressão e resposta à terapêutica. Muitos destes marcadores estão associados a comportamento agressivo da doença e parece que, usados em conjunto, irão prever a evolução do tumor. Estes mesmos marcadores incluem a citometria de fluxo, antigénios séricos, genes supressores tumorais, índices proliferativos, fatores de crescimento urinários, metaloproteinases da matriz e o ativador plasminogénio urinário.<sup>8</sup> Contudo, embora estes marcadores ofereçam uma melhor compreensão da biologia do tumor, o seu valor ainda não é sobreponível ao prognóstico tradicional realizado pela clínica e patologia do tumor.

Segundo orientações da Associação Europeia de Urologia, a EORTC desenvolveu um sistema de pontuação e tabelas de risco que são baseados em 6 fatores clínicos e patológicos. São eles: número de tumores; tamanho do tumor; taxa de recidiva prévia; categoria T; presença de Cis concomitante; e grau do tumor. Outro modelo de pontuação foi desenvolvido pela CUETO no qual são previsíveis os riscos a curto e longo prazo de recidiva ou progressão. Tem como parâmetros o sexo, a idade, a recidiva precoce, número de tumores, classificação T (TNM), Cis concomitante e o grau de diferenciação celular.

Os doentes com baixo risco, normalmente tumores primários, solitários, Ta, G1, <3cm e sem Cis, não necessitam normalmente de mais tratamento após RTU. O risco de recidiva é de apenas 15% após 1 ano e o de progressão 0,2%. Os de risco intermédio têm um risco de recidiva e progressão aos 5 anos de 46-62% e 6-17% respetivamente. Os de alto risco: T1, G3; Cis, ou tumores múltiplos; recidivados e com >3cm TaG1G2, têm risco de progressão aos 5 anos de 45%. Os de médio risco são os que não comportam as características dos de alto nem baixo risco.<sup>9</sup>

Este tipo de estratificação por vezes não é clinicamente praticável e existe evidência que estes sistemas de pontuação sobrestimam o risco de recorrência e progressão nos doentes com T1G3.<sup>9</sup> Foi proposta uma outra estratificação do risco segundo o Grupo Internacional do Carcinoma da Bexiga: os baixo risco são os tumores isolados e o Ta primário, os de médio risco são os múltiplos ou recorrentes Ta, e os de alto risco são os qualquer T1 ou/e qualquer G3 ou/e Cis.

### **Instilação pós operatória de quimioterapia**

A instilação vesical, geralmente de mitomicina C, dentro das primeiras 24h após RTU preferencialmente nas primeiras 6h, está indicada em todos os tumores da bexiga e permite a diminuição das taxas de recorrência em 39%.<sup>9</sup>

Enquanto nos tumores de baixo risco esta terapêutica é a única realizada, nos de intermédio e elevado risco mais terapêuticas adjuvantes têm de ser realizadas.<sup>12</sup> Esta técnica para além da destruição de tumor residual microscópico, também permite a destruição das células neoplásicas em suspensão que poderão vir a desempenhar um papel importante na reimplantação e recidiva.<sup>8</sup>

Até ao momento ainda não foi identificado o agente terapêutico com maior eficácia. Tanto a mitomicina C, a epirubicina e a doxorubicina têm demonstrado efeitos benéficos.<sup>12</sup>



Em casos de suspeita de perfuração intra ou extraperitoneal da bexiga pós RTU é estritamente contraindicado a administração de quimioterápicos, pois o extravasamento está associado a complicações graves.<sup>6,11</sup>

### **BCG**

A instilação vesical de BCG é uma das terapêuticas da linha da frente nestes tumores desde os anos 70<sup>8</sup>, e ainda continua a ser uma das armas terapêuticas atualmente. Este agente é uma vacina constituída por uma estirpe de micobactéria atenuada que produz uma resposta inflamatória imunológica caracterizada por uma ativação de citocinas urinárias, granulócitos e células mononucleares.<sup>12</sup>

É utilizada preferencialmente nos tumores de médio e alto risco de recorrência pois a instilação de quimioterápico pós RTU é suficiente nos de baixo risco. A eficácia do BCG foi comparada ao uso de quimioterápicos e existe atualmente uma segunda terapia, uma combinação de epirubicina e INF-alfa2b. No entanto um estudo de *Duchek M. et al.* demonstrou que para a profilaxia da recidiva é melhor o BCG e não existem diferenças entre eles no que concerne à progressão.<sup>39</sup> Para além disto vários estudos têm confirmado que a RTU+BCG tem uma melhor eficácia que a RTU isoladamente na prevenção da recidiva, e melhor que a mitomicina C ou epirubicina.<sup>12</sup>

Quanto ao esquema de administração e o tempo apropriado para a sua aplicação ainda não existe consenso. Deve ser atrasada 2 a 3 semanas pós RTU para que haja uma cicatrização do urotélio para diminuir os efeitos sistémicos da terapêutica.<sup>8</sup>

Um estudo retrospectivo de 104 doentes, no qual foi avaliado a eficácia e a segurança da terapia de manutenção do BCG na prevenção da recidiva e progressão para tumores não músculo-invasivos com o objetivo de desenvolver um esquema ótimo de manutenção de BCG, concluiu que doentes com tumores não músculo-invasivos de alto risco que recebem

terapia de manutenção têm risco reduzido de recorrência e progressão relativamente aos que realizam apenas terapia de indução. Outra conclusão obtida, é que doentes que toleram bem a indução podem receber seguramente a terapia de manutenção com pequeno risco de a interromperem devido a reações adversas.<sup>40</sup>

Um dos esquemas de administração mais utilizados é o regime de *South West Oncology Group*. Consiste em 6 instilações semanais seguido de 3 instilações semanais aos 3 e 6 meses e posteriormente 3 instilações cada 6 meses durante 3 anos.<sup>13</sup> No entanto com este esquema apenas 16% dos doentes consegue completá-lo.<sup>13</sup> O tempo mínimo de manutenção será pelo menos 1 ano para que haja um ótimo controlo da recidiva e progressão.<sup>6</sup>

Embora esta técnica esteja associada a bons resultados, não se isenta de complicações. Os efeitos colaterais locais mais comuns são cistite química, cistite bacteriana, frequência, hematúria macroscópica e incontinência. Os efeitos gerais mais comuns são o mal-estar, febre e sépsis<sup>41</sup>. Neste estudo 15,7% dos doentes interromperam temporariamente e/ou atrasaram o tratamento devido aos efeitos colaterais e a maioria das descontinuações terapêuticas foram resultantes dos efeitos colaterais ocorridos no primeiro ano de terapêutica.<sup>41</sup> O estudo tentou testar a teoria que ao reduzir a dose de BCG para 1/3 a toxicidade poderia ser reduzida sem perda de eficácia e para avaliar ainda se a duração de terapêutica de um ano de manutenção era inferior a três anos.<sup>41</sup> Concluiu-se que não há diferença na toxicidade de acordo com a dose e a duração. Com 1/3 da dose, 7,6% dos doentes parou o tratamento por toxicidade, e com a dose completa 8% interrompeu o tratamento. Sete por cento interrompeu o tratamento quando realizou um ano de manutenção e 8,6% interrompeu com três anos de manutenção. Estes resultados não são estatisticamente significativos.<sup>41</sup>

As complicações sérias ocorrem em menos de 5% dos doentes, e estas normalmente são devidas a absorção sistémica do BCG. Daí o cuidado de não se administrar em doentes com hematúria macroscópica, infeções urinárias sintomáticas, cateterização traumática ou em

indivíduos imunodeprimidos. Outro cuidado a ter é administrar ofloxacina juntamente com a instilação do BCG de maneira a reduzir as complicações. Os sintomas mais comuns são os irritativos que normalmente são auto limitados. No entanto se persistirem mais de 48h têm de ser tratados. A hematúria macroscópica pode ocorrer e quando presente há necessidade de excluir infeção do trato urinário ou tumor residual. Uma síndrome febril pode ocorrer normalmente durante 24-48h com temperaturas inferiores a 38° sem rebote no estado geral e normalmente auto limitado.<sup>12</sup>

Quando se suspeita de uma infeção bacteriana deve-se dar profilaticamente fluoroquinolonas que no caso de infeção por não BCG vai controlar os sintomas. Já na suspeita de infeção por BCG, com febre acompanhada de suores noturnos de duração superior a 48h, a terapêutica antituberculosa é imperativa. A isoniazida é o fármaco de 1ª linha numa dose de 300 mg e se não ceder deve ser adicionada rifampicina na dose de 600mg. Quando a infeção é extra vesical como pneumonite, hepatite ou nefrite, a rifampicina deve ser o primeiro fármaco a ser instituído como terapêutica. A duração do tratamento depende da sintomatologia do doente. Todos os doentes que necessitam de tratamento anti tuberculostático não devem reiniciar terapêutica com BCG.<sup>12</sup> O Cis, como carcinoma de alto grau, também deve realizar o ciclo de indução e manutenção do BCG.<sup>6</sup>

Apesar das linhas orientadoras europeias é notável a não adesão às indicações do uso da terapêutica com BCG. Um estudo que examinou a abordagem dos tumores não músculo-invasivos de alto e médio risco, principalmente o uso de BCG na América do Norte e Europa, concluiu que apenas 50% dos doentes de alto risco recebia terapia de manutenção com BCG. Destes, 95% mantinha a imunoterapia pelo menos durante 1 ano, tal como recomendado nas orientações europeias. Já 12,5 % dos de alto risco recebia quimioterapia intravesical.<sup>38</sup>

Um estudo observacional chegou à conclusão que embora esta terapêutica esteja a ser subestimada a sobrevivência global e a sobrevivência específica melhoram quando implementada em doentes idosos com carcinoma urotelial não músculo-invasivo.<sup>42</sup>

### **Insucesso da terapêutica de instilação intravesical**

O insucesso da terapia é detetado sempre que se verifica um tumor músculo-invasivo durante a vigilância, tumor refratário ao BCG, ou o reaparecimento de um tumor de alto grau após terapia de manutenção do BCG, independentemente da resposta inicial. Podem designar-se por tumores refratários ao BCG quando um tumor não músculo-invasivo está presente aos 3 meses pós tratamento com BCG e se Cis está presente aos 3 e 6 meses de vigilância.<sup>12</sup> Se inicialmente a terapêutica foi a quimioterapia e não houve resposta, o doente poderá iniciar tratamento com BCG. Os doentes sem resposta ao BCG, à partida não beneficiariam de mais terapêutica com BCG, no entanto vários estudos têm vindo a relatar que certos doentes podem fazer um novo ciclo de BCG, principalmente quando as recidivas não são de alto grau.<sup>6,12</sup>

Existem outros tipos de terapêutica alternativa com alguns resultados promissores, nomeadamente o regime de baixa dose de BCG juntamente com interferão alfa, quimioterapia com gencitabina, com docetaxel e quimiohipertermia.<sup>9</sup> É necessária ainda mais pesquisa e estudos sobre estas novas propostas pois são todas experimentais e o seu potencial benefício é baseado em estudos não randomizados ou de pequena amostra de fase II e é necessário saber qual o tratamento com melhor eficácia em determinado doente.

Atualmente, outra das opções que se estabelece também neste patamar é a cistectomia radical. Embora esteja demonstrado que a terapêutica com BCG reduza o risco de progressão nos tumores T1 de alto grau, 30% progridem e eventualmente 55% morrem da doença. Dessas progressões 1/3 ocorrem nos 3 primeiros anos após terapia com BCG.<sup>43</sup> Daí que, a cistectomia seja ponderada como terapêutica de primeira linha em alguns tumores T1 de alto grau,

principalmente aqueles com alto risco de progressão, ou seja, os T1G3 múltiplos ou extensos (> 3cm), T1G3 com Cis concomitante, T1G3 recorrente, T1G3 e Cis na próstata uretral, e finalmente, o carcinoma micropapilar.<sup>6</sup> Este tema é fruto de grande controvérsia no universo da urologia, no entanto a decisão de opção de tratamento cabe ao doente aconselhado pelo seu urologista.

### **Vigilância**

A vigilância pós terapêutica com cistoscopia é essencial devido à frequência de recidiva. Nos tumores de alto risco devem realizar-se cistoscopia e citologia urinária aos 3 meses e repetidos todos os 3 meses por 2 anos. De seguida, semestralmente até aos 5 anos e posteriormente anualmente. Neste tipo de tumor devem fazer-se exames de imagem. Já os de baixo risco de recidiva fazem a cistoscopia aos 3 meses e se negativa só se repete aos 9 meses. Depois anualmente até aos 5 anos. Nos tumores de risco intermédio a cistoscopia e a citologia são feitos de acordo com fatores subjetivos.<sup>6,11</sup>

### **Discussão:**

#### **Cistectomia versus abordagem conservadora nos T1G3**

Ao longo de anos, a dicotomia entre uma abordagem conservadora e cistectomia radical foi e será uma problemática nos tumores de alto grau não músculo-invasivos.

A cistectomia embora ofereça melhor controlo da doença e sobrevivência pode estar associada a uma diminuição da qualidade de vida quando comparada com a abordagem conservadora. No entanto, está associada a resultados clínicos e oncológicos excelentes em que a sobrevivência a longo prazo é de 80% e podendo diminuir para 60-50% se não for realizada ou se for atrasada.<sup>44</sup>

No estudo de *Denzinger S. et al.* com 132 doentes T1G3 chegou-se à conclusão que 38% dos doentes submetidos a terapia conservadora morreram por progressão da doença, mesmo realizando cistectomia pós recidiva, e 35% dos doentes com tratamento conservador nunca sofreram recidiva ou progressão sendo a cistectomia nestes casos um tratamento excessivo.<sup>45</sup> Assim, torna-se necessário diferenciar os doentes que embora com o mesmo tipo de tumor histológico (T1G3) vão ter respostas diferentes à mesma terapêutica. A questão coloca-se: tirar ou não a bexiga?

Tem-se assistido a uma alteração na abordagem dos tumores não músculo-invasivos T1 de alto grau, favorecendo a abordagem conservadora. Embora menos invasiva e preferível para o doente em termos de qualidade de vida, não oferece benefício de sobrevivência relativa à doença, comparativamente à cistectomia (1990-1999 - 77% cistectomia imediata versus 2000-2010 - 80% cistectomia pós recidiva) observado num estudo retrospectivo ao longo de 20 anos.

Este facto é explicado por uma melhor seleção dos doentes com melhor determinação do estágio do tumor com recurso a Re-RTU, uma melhor seleção dos doentes para cistectomia quando estão presentes metástases regionais e o aumento do uso da urografia intravenosa.<sup>46</sup>

Mais recentemente, um estudo do departamento de urologia oncológica de Filadélfia verificou através de uma análise ao SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) que entre 2004 e 2007 houve pouca utilização da cistectomia como modelo de tratamento dos tumores T1 de alto grau. Apenas 4,7% dos doentes receberam cistectomia dentro de 1 ano após o diagnóstico inicial. Embora os resultados com a terapêutica conservadora possam ser favoráveis, alguns estudos mostram que o aumento do uso da abordagem terapêutica conservadora nestes tumores podem influenciar negativamente o impacto na sobrevivência do doente. Comparado com o carcinoma de células renais T1 e o tumor prostático localizado

parece ter um potencial para a progressão e morte maior e mesmo assim é tratado de forma mais conservadora que os outros.<sup>47</sup>

Três quartos dos tumores T1G3 recidivam aos 10 anos sendo que 41% são recidivas sem progressão e 33% recorrem e progridem e destes, 40% dos doentes virão a morrer do cancro da bexiga.<sup>30</sup>

Após a RTU ou Re-RTU que como já referido, é insuficiente perante um tumor T1G3, uma vez que destes tumores tratados apenas com RTU 30% vão progredir para uma doença músculo invasiva aos 5 anos de diagnóstico,<sup>31</sup> o urologista juntamente com o doente devem escolher entre uma cistectomia e uma terapêutica conservadora. Esta escolha é muito complicada e até ao momento não existem estudos randomizados e prospetivos nos quais haja uma comparação entre estas duas abordagens. Não há uma recomendação exata nas orientações europeias. A intervenção e opinião do doente, após exposição concisa dos prós e contras de cada tratamento disponível são essenciais para que este possa ponderar e contrabalançar a possibilidade de progressão e mortalidade versus a possibilidade de manter a qualidade de vida.

Embora RTU+BCG esteja associado a complicações imediatas (hemorragia, infeções urinárias) e tardias como a fibrose, o risco de complicações sérias é baixo, a taxa de mortalidade ronda os 0,3%. Enquanto a cistectomia comporta complicações significativas como o impacto na qualidade de vida, a taxa de mortalidade é também baixa (0,3 a 0,4%). Para uma decisão consciente há que ter em atenção o *status* funcional, comorbilidades associadas bem como a evolução e sintomas da doença.<sup>48</sup>

Um estudo levado a cabo por *Kulkarni G. et al.* no qual avaliaram as duas estratégias de tratamento de um tumor T1G3 de alto risco, usando um modelo analítico de Markov, (cistectomia imediata versus abordagem conservadora com instilação de BCG / cistectomia diferida), concluiu que o maior QUALE (anos de vida ajustados à qualidade de vida) depende

de fatores como a idade, as comorbilidades preexistentes e preferência individual terapêutica com base nos riscos que ela implica. Um homem saudável de 60 anos tem maior esperança de vida (mais 0,6 anos) e maior QUALE (mais 0,35 anos) com a cistectomia radical. Doentes com mais de 70 anos ou aqueles que atribuem grande valor à função sexual, função gastrointestinal e a conservação da bexiga poderão beneficiar mais com terapia inicial conservadora.<sup>48</sup>

Uma vez que este carcinoma é uma doença maligna com grandes custos, um outro estudo realizado por *Kulkarni G. et al.* (análise de custo/eficácia da cistectomia radical imediata versus BCG no tratamento T1G3 de alto risco) concluiu que para doentes saudáveis com 60 anos com T1G3, a cistectomia radical imediata iria permitir uma melhor sobrevivência e anos de vida ajustados à qualidade de vida (QUALE) com menores custos. Contudo, em pacientes com 70 ou mais anos, a melhor terapia do ponto de vista custo-eficácia é a abordagem conservadora com instilação de BCG. Com o aumento da idade e com aumento das comorbilidades a cistectomia impõe altos custos e menores benefícios na saúde. Estes altos custos devem-se a um risco acrescido de doença sistémica e a menores benefícios na saúde devido ao alto risco de complicações pós-operatórias e morte em doentes mais velhos.<sup>49</sup> *Herr H. et al.* comentam e contrariam este artigo. Na realidade, embora a cistectomia esteja associada a complicações mais pronunciadas em pessoas idosas, a técnica efetuada por cirurgiões experientes é segura e pode salvar doentes por baixos custos. Apenas 1% dos doentes se encontra impossibilitado da realização de cirurgia, e só nestes é que é estritamente contraindicado procedimentos deste tipo. As complicações mais frequentes não são estatisticamente superiores em indivíduos com idade superior a 80 anos comparativamente aos de idade inferior.<sup>50</sup>

Para além destes aspetos é necessário ter em linha de conta que 30 a 50% dos doentes vão progredir após BCG e outros 33% não respondem à terapia conservadora. Implicará



inevitavelmente, nestes, o recurso à cirurgia e técnicas mais invasivas para um controlo de estragos relativamente à terapia conservadora em doentes já muitas vezes metastizados. Estes muitas vezes já com riscos e diminuição da qualidade de vida, superiores àqueles implicados numa cistectomia imediata.<sup>50</sup>

Num outro estudo de *Hautmann R. et al.*, no qual se comparou a sobrevivência pós cistectomia precoce relativamente à abordagem conservadora/cistectomia diferida após recorrência, verificou-se que a taxa de sobrevivência sem recidiva aos 10 anos foi 78.9% e 62.3% a favor da cistectomia precoce. Este autor defende que a cistectomia precoce é o melhor tratamento pois oferece o melhor controlo local da doença e os melhores resultados a longo prazo. A sobrevivência inferior na abordagem conservadora com cistectomia diferida está relacionada com o atraso no tratamento definitivo que leva à progressão do tumor, tanto no estágio, como no grau e presença de linfadenopatias sendo que em 20% destes doentes o seu estágio se encontra errado num primeiro diagnóstico.<sup>2</sup>

*Beraredinis et al.* realizaram outro estudo, retrospectivo e não randomizado no qual se comparou um grupo A (80 pessoas) que realizaram RTU+ re-RTU+ BCG (indução+ manutenção) e um grupo B (72 pessoas) que realizaram cistectomia precoce. Este estudo debruçou-se sobre as taxas de sobrevivência sem progressão, sobrevivência global e sobrevivência específica sem cancro.<sup>51</sup> Embora existam diferenças na sobrevivência sem progressão a favor da cistectomia, não foram estatisticamente significativas. A diferença é explicada em parte pela radicalidade da cirurgia bem como as taxas de má determinação do estágio na abordagem conservadora. A sobrevivência global é o único parâmetro estatisticamente significativo, havendo uma taxa de mortes no grupo B de 58,3% e 42,5% no grupo A.<sup>51</sup> Estes resultados são consequência de uma maior morbidade resultante da cirurgia e das complicações pós operatórias. Muitos doentes ficam com alterações da função sexual e dos hábitos gastro intestinais e urinários. Importa esclarecer que embora a cistectomia possa

ser um tratamento excessivo em determinados doentes é efetiva em mais de 50% dos casos. No entanto, é caracterizada por um alto número de mortes devido não só à natureza do carcinoma mas também à morbidade e mortalidade operatória e pós-operatória.<sup>51</sup> No terceiro parâmetro analisado, sobrevivência específica sem cancro, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos (22.5% A e 22.2% B). Com isto, o estudo conclui que ambas as abordagens para este tipo de tumores são efetivas e são caracterizadas pelos mesmos resultados em termos de sobrevivência.<sup>51</sup>

Outro estudo de revisão baseado em 1136 doentes com T1G3 concluiu também que os resultados, após uma cistectomia com linfadenectomia bilateral são semelhantes ao tratamento com RTU + BCG sendo a recidiva aos 5 anos e a mortalidade específica de 31,9% e 29,8% respetivamente.<sup>29</sup>

*Ali-El-Dein B. et al.* também não verificou diferenças significativas da sobrevivência relacionada com a doença entre a cistectomia radical inicial comparativamente à cistectomia diferida após recorrência.<sup>52</sup>

Num estudo de *Denzinger S. et al.* com 105 doentes T1G3 com mais de dois fatores de risco (multifocalidade, > 3 cm e Cis concomitante) em que 51% optou por cistectomia radical e 49% fez cistectomia após recorrência, foi analisada a taxa sobrevivência específica relacionada com o cancro aos 10 anos. Esta foi de 78% para a cistectomia radical precoce e 51% na cistectomia pós recorrência.<sup>53</sup>

Alguns autores defendem que a cistectomia *ab initio* é um dos tratamentos ótimos para este tipo de tumor pois tem várias vantagens: fornece o estágio patológico e *status* N+ que é importante caso haja necessidade de fazer quimioterapia na presença de metástases; permite num estágio inicial poupar a inervação da bexiga com a construção de uma neobexiga continente com maior probabilidade de recuperar as funções sexual e urinária; a monitorização é muito mais simples e diminui circunstancialmente após três anos baseando-se

apenas em análises laboratoriais e RX.<sup>59</sup> Esta deve ser feita preferencialmente mais cedo do que já num estado mais avançado pois os doentes com T2 devido a uma progressão de um tumor T1G3 tem piores taxas de sobrevivência do que os doentes com um T2 *de novo*.<sup>29</sup>

A cistectomia também é defendida porque, ao optar-se por uma abordagem conservadora, o risco de recorrência em locais extravesicais como a próstata e o trato urinário superior é maior. A cistectomia permite remover não só o urotélio de risco na bexiga mas também em locais mais comuns de recidiva como próstata e ureter distal, locais onde é difícil a deteção e o tratamento do tumor com uma abordagem conservadora.<sup>44</sup> Por outro lado, alguns autores defendem que a primeira abordagem deve ser feita sempre com RTU+BCG. Só a persistência ou recidiva após um curso de indução e manutenção com 6 instilações deve implicar um abandono da terapêutica conservadora e avançar para a cistectomia. Uma grande percentagem de doentes tem doença invasiva e 10% tem metástases ao nível dos gânglios linfáticos.<sup>54</sup>

Um estudo retrospectivo revelou que após um T1 residual na re-RTU, ¼ destes são tumores músculo-invasivos que não foram identificados na RTU e 5% possuem metástases regionais. Embora as conclusões não sejam significativas sobre a vantagem em realizar cistectomia após recidiva, os dados sugerem que seria a melhor abordagem dado à percentagem de tumores músculo-invasivos já patentes. São necessários estudos maiores e randomizados, com um período de monitorização mais longo para confirmar esta teoria.<sup>60</sup>

Segundo *Montgomery J. et al.* o objetivo principal do tratamento do tumor é a completa eliminação e não uma resposta parcial ou um atraso na recidiva. Segundo este autor existem diversas características clínicas e histopatológicas que identificam alguns doentes cuja principal abordagem deva ser a cistectomia radical: doentes jovens com maior risco de recidiva e normalmente com menos comorbilidades; tumor extenso; RTU incompleta;

histologia de alto risco; múltiplas recorrências; recidiva precoce; tumores refratários à terapia com BCG e com Cis concomitante.<sup>31</sup>

### **Novas perspectivas**

São necessárias novas formas de prever a resposta do tumor à terapêutica.

Atualmente ainda não foi encontrada uma forma melhor de ter conhecimento dos doentes, que dentro da classificação de não músculo-invasivos de alto grau, terão maior probabilidade de recidivar e progredir.

Uma das grandes áreas em estudo é a imunohistoquímica ao nível de biomarcadores que possam ajudar a decidir qual o melhor tratamento para determinado doente não correndo o risco de progredir/recidivar ou ser um tratamento excessivo. A diferenciação molecular que caracteriza a natureza do carcinoma tem sido estudada para determinar o perfil molecular de várias alterações genéticas de forma a reclassificar o tumor.

Resultou de estudos em que a expressão aumentada ou diminuída de certas proteínas está associada a um pior prognóstico ao nível de recidiva e progressão e/ou pior resposta ao tratamento. A perceção do perfil molecular do doente pode ajudar, de certo modo, a prever a história natural da doença e oferecer um tratamento mais adequado e personalizado. Futuramente, os marcadores podem ser efetuados antes da imunoterapia. Estes são os marcadores pré-tratamento, outros podem ser realizados durante a instilação de BCG, os marcadores de indução do BCG normalmente denominados marcadores de inflamação e finalmente os marcadores pós-BCG.

Os marcadores intracelulares melhor estudados, o P53 regulador do ciclo celular e da apoptose e o ki67 que é uma proteína de proliferação celular, mostraram-se inadequados na previsão da resposta ao BCG em vários estudos. A pRB (retinoblastoma), uma proteína

supressora tumoral, e a ezrina são possíveis marcadores preditores mas são necessários mais estudos para concluir a associação entre estes e a resposta ao tratamento.<sup>55</sup>

Várias moléculas apresentam-se como potenciais marcadores urinários como IL-2, IL-8, IL-18 e parecem ter um papel importante no mecanismo de ação da imunoterapia.<sup>56</sup> A IL-2 parece a mais promissora, sendo que altos níveis desta citocina na urina estão relacionados com melhor resposta ao tratamento com BCG. No entanto não pode ser quantificada antes do tratamento com BCG.<sup>55</sup>

Os polimorfismos genéticos, nos genes IL-8, TNF $\alpha$ , IL-6, TGF  $\beta$ 1, COX2, e INF  $\gamma$  são os mais informativos mas são necessários estudos com amostras maiores e em diferentes grupos étnicos para obter conclusões.<sup>56</sup>

O uso da tecnologia “microarranjo” pode ser útil na identificação de determinada assinatura genética que pode estar associada à resposta do tumor à terapêutica com BCG prevendo a recidiva e progressão do tumor. Esta tecnologia permite uma avaliação simultânea de vários genes/marcadores importantes que poderão permitir uma avaliação ou um perfil preditivo. Esta tecnologia já foi adotada em vários tumores.<sup>55,56</sup>

Muitos biomarcadores têm vindo a demonstrar-se promissores na previsão da resposta ao tratamento, mas nenhum deles foi introduzido até ao momento na rotina da prática clínica. Todos estes estudos embora importantes não podem concluir que o uso da expressão de várias proteínas se possa usar como fator decisivo entre uma abordagem conservadora e a cistectomia radical.

Embora estes marcadores possam prever o comportamento biológico dos tumores não músculo-invasivos não se podem utilizar na prática clínica até à confirmação destes dados com estudo prospetivos.

### **Conclusão:**

O tumor T1G3 tem um comportamento heterogéneo e, embora a maior parte destes doentes não morra da doença, grande parte vai sofrer da morbilidade associada à alta taxa de recidiva e progressão.

Em vários doentes a abordagem inicial envolve uma ressecção transuretral, determinante no estágio do tumor, e posteriormente a realização de imunoterapia.

A monitorização deve ser rigorosa e de longo termo com cistoscopia para que haja um melhor controlo da doença. É importante deixar claro que 30% dos doentes tratados com terapia conservadora vencerão a doença, embora 30% necessitarão de cistectomia por progressão. O momento adequado para a cistectomia ainda é desconhecido. Muitos doentes deveriam realizá-la *ab initio* por não responderem à terapêutica conservadora e/ou apresentarem efeitos adversos e risco de recidiva e progressão.

A cistectomia oferece o melhor controlo da doença, no entanto, implica diminuição da qualidade de vida bem como algum risco de mortalidade per e pós operatória. A cirurgia poupadora de nervos e neobexigas permitem ultrapassar alguns dos problemas inerentes à cistectomia.

Claramente há necessidade, num futuro próximo, de novas técnicas importantes para um conhecimento do estágio dos tumores T1G3. Assim no campo molecular, novos estudos permitirão uma estratificação molecular dos doentes de maneira a prever o comportamento do tumor. Novos estudos prospetivos baseados na alteração dos marcadores são necessários para validar informação promissora neste campo.

### **Agradecimentos**

Uma tese de mestrado é mais do que um trabalho individual que colmata o sexto ano médico é o resultado da colaboração e contributo de várias pessoas. Por esta razão quero expressar o meu sincero agradecimento às seguintes pessoas:

- Em primeiro lugar ao Dr. Carlos Bastos por todo o seu saber, conselhos, apoio e tempo despendido durante a elaboração da tese.
  
- Ao Dr. Edson Retroz pelas inúmeras trocas de impressões e comentários ao trabalho ao longo destes meses.
  
- Ao serviço de Urologia, em especial ao Professor Doutor Alfredo Mota pela oportunidade de realização da Tese de Mestrado numa área médico-cirúrgica do meu especial interesse que é a Urologia.
  
- À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, da qual me orgulho de pertencer, por toda a preparação nesta jornada de seis anos.
  
- Em último mas com muita importância aos meus pais, irmão e amigos por todo o apoio incondicional, pela paciência, disponibilidade e sensatez com que sempre pude contar.

### **Referências Bibliográficas**

1. Ploeg M, Aben KK, Kieemeney LA. The present and the future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.*2009;27:289
2. Hautmann RE,Volkmer BG,Gust K.Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer(T1G3). *World J Urol.*2009; 27:347-351
3. Otto W, Denzinger S, Fritsche H, Burger M, Wieland W, Hofstädter F, Hartmann A, Bertz S. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer.*BJU INTERNATIONAL.*2010; 107:404-408
4. Globocan 2008 Most frequente cancers in man, women , <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=620>
5. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics .*CA CANCER J.*2011;61:69-90
6. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn B, Compérat E, Dylveste R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *EUROPEAN UROLOGY.* 2013; 639-653
7. Clark P, Agarwal N, Biagioli M, Einsenberger M, Greenberg R, Herr H, Inman B, Kuban D, Kuzel T, Lele S, Michalski J, Pagliaro L, Pal S, Patterson A, Plimack E, Pohar K, Porter M, Richie J, Sexton W, Shipley W, Small E, Spiess P, Trump D, Wile G, Wilson T, Dwyer M, Ho M.Bladder Cancer:Clinical Practice Guidelines in Oncology . *J Natl Compr Canc Netw.*2013; 11: 446-475



8. Hall M , Chang S, Dalbagni G, Pruthi R, Schellhammer P, Seigne J, Skinner E, Wolf J. Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer.(Stages Ta,T1, and Tis)2007 update. American Urological Association 2007
9. Griffiths T. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract.* 2012; 65,5,435-448
10. Letašiová A, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, Bartonová A. Bladder Cancer, a review of the environmental risk factors. *Environmental Health.* 2012, 11(suppl1):S11
11. Jacobs B, Lee C, Montie J. Bladder Cancer in 2010 How far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010; 60:244-272
12. Anastasiadis A, Reijke T. Best Practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol.* 2012;4(1):13-32
13. Rhijn B, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief C, Sylvester R, Witjes J, Zlotta A. Recurrence and Progression of disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy. *2009 European Urology*;56:430-442
14. Sexton W, Wiegand L, Correa J, Politis C, Dickinson S, Kang L. Bladder Cancer: A Review of Non-Muscle Invasive Disease. *Cancer Control* 2010; 17(4): 256-68
15. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer. *Am Fam Physician.* 2009; 80(7).717-723
16. Stanislaus P, Zaak D, Stadler T, Tritschler S, Knüchel R, Stief C, Karl A. Photodynamic diagnosis in patients with T1G3 bladder cancer: influence on recurrence rate. *World J Urol*; 2010;28:407-411
17. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *2007 Urology* 69:260-264

18. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enable fluorescence cytoscopy. *J Urol*;2012,188:58-62
19. Draga RO, Grimbergen MC, kok ET, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cytoscopy: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*;2011; 27:3-10
20. Ray ER, Chatternon K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacilli Calmette-Guérin. *BJU Int*.2010;105:789-94
21. Cheung G, Sahai A, Billia M, Dasgupta P, Khan M. Recent advances in the diagnosis and treatment of bladder cancer. *BMC Medicine*.201311:13
22. Goodisen S, Rosser C, Urquidi V. Bladder cancer detection and Monitoring: Assessment of Urine- and Blood-Based Marker Tests. *Mol Diagn Ther* 2013; 17:71-84.
23. Gaya JM, Palou J, Cosentino M, Patiño, Rodríguez-Faba O, Villavivencio H. A second transurethral resection could be not necessary in all high grade non-muscle-invasive bladder tumors. *Actas Urol Esp*.2012; 36(9).539-544
24. Daneshmand. Determining the Role of Cystectomy for High-grade T1 Urothelial Carcinoma. *Urol Clin N Am* 40;2013; 233-247
25. Ramírez-Backaus M, Domínguez-Escrig J, Collado A, Rubio-Briones J, Solsona E. Restaging Transurethral Resection of Bladder Tumor for High-risk Stage Ta and T1 Bladder Cancer. *Curr Urol Rep* 2012 13:109-114
26. Fujikawa A, Yumura Y, Yao M, Tsuchiya F, Iwasaki Akira, Moriyama M. An evaluation to define the role of repeat transurethral resection in a treatment algorithm for non-muscle-invasive bladder cancer. *Indian J Urol*.2012; 28(3):267-70

27. Orsola A, Cecchini L, Raventós CX, Trilla E, Planas J, Landolfi S, de Torres I, Morote J. Risk factors for positive findings in patients with high-grade T1 bladder cancer treated with transurethral resection of bladder tumour(TUR) and bacilli Calmette-Guérin therapy and the decision for a repeat TUR. *BJU Int* 2010; 105(2):202-7
28. Kattumalla F, Devasia A, Kumar R, Kumar S, Chacko N, Kekre N. Second transurethral resection in T1G3 bladder tumors-selectively avoidable? *Indian J Urol* 2011; 27(2)176-9
29. Fritsche HM, Burger M, Svatek R, Jeldres C, Karakiewicz P, Novara G, Skinner Ei, Denzinger S, Fradet Y, Isbarn H, Bastian P, Volkmer B, Montorsi F, Kassouf W, Tilki D, Otto W, Montorsi F, Ficarra V, Lerner S, Sagalowsky A, Shoenberg M, Kamat A, Dinney C, Lotan Y, Shariat S. Characteristics and Outcomes of Patients with clinical T1Grade 3 Urothelial Carcinoma Treated with Radical Cystectomy: results from an International Cohort. *European Urology* 2010;300-309
30. Chamie K, Litwin M, Bassett J, Daskivich T, Lai J, Hanley J, Konety B, Saigal C. Recurrence of High-Risk Bladder Cancer. *Cancer* 2013;119:3219-27
31. Montgomery J, Weizer A, Montie J. T1 bladder cancer: Advocating early cystectomy to improve oncologic control. *Urologic Oncology:seminars ans Original Investigations* 28;2010; 466-468
32. Boström P, Alkhateeb S, Van Rhijn Bas, Kuk C, Zlotta A. Optimal timing of radical cystectomy in T1 high-grade bladder cancer. *Expert Rev.Anticancer Ther* 2010; 10(12) , 1891-1902.
33. Thalmann G. Organ Preservation for T1G3 Bladder Cancer: Is It Feasible? *European Urology* 2008; 53; 27-29

34. Segal R, Yafi F, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU International* 2011, 109, 1026-1030
35. Kluth L, Xylinas E, Crivelli J, Passoni N, Comploj E, Pycha A, Chrystal J, Sun M, Karakiewicz P, Gontero P, Lotan Y, Chun F, Fisch M, Scherr D, Shariat S. Obesity is associated with worse outcomes in patients with T1 High grade urothelial Carcinoma of the bladder. *The journal of urology* 2009; 190:480-486
36. Shapur N, Pode D, Katz R, Shapiro A, Yutkin V, Pizov G, Appelbaum L, Zorn K, Duvdevani M, Landau E, Gofrit O. Predicting the risk of high-grade bladder cancer using noninvasive data. *Urol Int* 2011;87:319-324
37. Youssef R, Lotan Y. Predictors of Outcome of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *The scientific world journal* 2011;11:369-381
38. Witjes J, Palou J, Lamm D, Kamat A, Brausi M, Persad R, Buckley R, Colombel M, Böhle A. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): results of an international individual patient data survey (IPDS) *BJU International* 2013;112:742-750
39. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, Malmström P. Bacillus Calmette Guérin is superior to a combination of Epirubicin and Interferon- $\alpha$ 2b in the Intravesical Treatment of Patients with Stage T1 Urinary Bladder Cancer. A prospective, Randomized, Nordic study. *European Urology* 2010 57:25-31
40. Muto S, Nakajima A, Horiuchi A, Inoue M, China Toshiyuki, Saito K, Isotani S, Hisasue S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. Maintenance Therapy with Intravesical Bacillus Calmette-Guérin in patients with Intermediate-or High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(3)305-313

41. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, Beek C, Andel G, Gontero P, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. Side Effects of Bacillus Calmette-Guérin(BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder. Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 year with 3 years of Maintenance BCG. *Eur Urol* 2013;65(1):69-76
42. Spencer B, McBride R, Hershman D, Buono D, Herr H, Benson M, Mohile S, Neugut A. Adjuvant Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy and Survival Among Elderly Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Oncol Pract* 2013 9(2):92-8
43. Kakiashvili DM, Van Rhijn BW, Trottier G et al. Long term follow up of T1 high grade bladder cancer after intravesical BCG treatment. *BJU Int* 2011 107(4):540-6
44. Stein J, Penson D. Invasive T1 bladder cancer: indications and rationale for radical cystectomy. *BJU Int* 2008; 102:270-274
45. Denzinger S, Otto W, Fritsche H, Roessler W, Wieland W, Hartmann A, Burger M. Bladder sparing approach for initial T1G3 bladder cancer: Do multifocality, size of tumor or concomitant carcinoma in situ matter? A long-term analysis of 132 patients. *Int J Urol* 2007;14:995-999
46. Badalato G, Gaya J, Hruby G, Patel T, Kates M, Sadeghi N, Benson M, McKiernan J. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: is there a survival difference? *Bju int* 2012; 110,1471-1477
47. Canter D, Egleston B, Wong Y, Smaldone M, Simhan J, Greenberg R, Uzzo R, Kutikov A. Use of radical cystectomy as initial therapy for the treatment of high-grade T1 urothelial carcinoma of the bladder: A SEER database analysis. *Urologic Oncology: seminars and Original Investigations* 2013; 31;866-870

48. Kulkarni G, Finelli A, Fleshner N, Jewett M, Lopushinsky S, Alibhai S. Optimal Management of High-Risk T1G3 Bladder Cancer: A Decision Analysis. *PLoS Med.* 2007; 4(9):e284
49. Kulkarni G, Alibhai S, Finelli A, Fleshner N, Jewet M, Lopushinsky S, Bayoumi A. Cost-Effectiveness analysis if immediate radical cystectomy versus intravesical bacillus Calmette-Guérin Therapy for high-risk, high-grade (T1G3) Bladder Cancer. *Cancer.* 2009; 115(23): 5450-9
50. Herr H. High-risk, High-grade (T1G3) Bladder Cancer Models versus Reality. *Cancer.* 2009 ; 115(23):5366-7
51. Berardinis E, Busetto G, Antonini G, Giovannone R, Gentile V. T1G3 high-risk NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer): Conservative treatment versus immediate cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 211;43:1047-1057
52. Ali-El-Dein B, Al-Marhoon M, Abdel-Latif M, Mesbah A, Shaaban A, Nabeeh A, Ibrahim E. Survival after primary and deferred cystectomy for stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology Annas* 2011;3(3):127-32
53. Denzinger S, Fritsche H, Otto W, Blana A, Wieland W, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;53:146-152
54. Soloway M, Hepps D, Katkooori D, Ayyathurai R, Manoharan M. Radical cystectomy for BCG failure: has the timing improved in recent years? *Bju Int* 2010; 108:182-186
55. Zuiverloon T, Nieuweboer A, Vékony H, Kirkels W, Bangma C, Zwarthoff E. Markers Predicting to Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in High-Risk Bladder Cancer Patients: A Systematic Review. *Eur Urol* 2012;61:128-145

56. Lima L, Dinis-Ribeiro M, Longatto-Filho A, Santos L. Predictive Biomarkers of Bacillus Calmette-guérin Immunotherapy Response in Bladder Cancer:Where are we now? *Adv Urol*.2012; 2012:232609
57. Gupta A, Lotan Y,Bastian P, Palapattu G, Karakiewicz P, Raj G, Schoenberg M, Lerner S, Saglowsky A, Shariat S. Outcomes of Patients with Clinical T1 Grade 3 Urothelial Cell Bladder Carcinoma Treated with Radical Cystectomy. *Urology* 2008, 71:302-307