

# A Influência dos Factores de Prognóstico nos Tumores da Bexiga

---

Tiago André dos Santos Roseiro<sup>1</sup>, Pedro Tiago Coelho Nunes<sup>2,3</sup>, Belmiro Ataíde da Costa Parada<sup>3,4</sup>, Alfredo José Fânzeres Mota<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>Assistente de Urologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;

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

<sup>4</sup>Assistente Convidado de Terapêutica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;

<sup>5</sup>Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal; Director do Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal;

## Contactos

Tiago André dos Santos Roseiro

tasroseiro@gmail.com

Mestre Pedro Tiago Coelho Nunes

ptnunes@gmail.com

Dr. Belmiro Ataíde da Costa Parada

parada.belmiro@gmail.com

## Índice

Resumo.....	2
Palavras-Chave.....	3
Abstract .....	4
Key Words.....	5
Introdução.....	6
Objectivos.....	9
Materiais e Métodos .....	10
Resultados .....	12
Discussão.....	15
Conclusão .....	18
Bibliografia.....	19

## Resumo

**Introdução:** Os tumores não músculo-invasivos da bexiga recidivam e/ou progridem com elevada frequência. Os factores de prognóstico actualmente utilizados, nomeadamente as características clínicas e histológicas, como o tamanho tumoral, o grau histológico, a presença de Cis (*carcinoma in situ*), a existência prévia de recidivas, a multiplicidade das lesões tumorais, a invasão tumoral e o envolvimento ganglionar e vascular, revelam ser limitados, levando a custos sócio-económicos elevados com as frequentes recidivas. Identificar os doentes com alto risco de recidiva ajuda a otimizar uma estratégia terapêutica e a escolher o melhor plano de seguimento.

**Objectivos:** Este estudo foi realizado para avaliar novos factores no prognóstico da doença, nomeadamente a pesquisa de NMP22 e alterações cromossómicas pela técnica FISH.

**Materiais e Métodos:** Foram analisados 50 doentes com tumores não músculo-invasivos da bexiga submetidos a RTU, com seguimento médio de 19,74 meses. 31 doentes foram submetidos a tratamento adjuvante com mitomicina C e 4 com BCG. Os tumores foram classificados em Ta ou T1 e em G1 ou G2/G3. Em 46 doentes realizaram-se citologias, em 39 pesquisa de NMP22 e em 29 estudo do genoma. Realizou-se um estudo descritivo das características sociodemográficas e clínicas dos doentes, relacionando-se estas com a recidiva e progressão tumorais.

**Resultados:** Nos 31 doentes que foram submetidos a tratamento adjuvante com mitomicina C, a doença recidivou em 9 (29%), não se registando qualquer progressão. Nos 19 casos que não receberam este tratamento, houve recidiva em 68,4%, enquanto a progressão ocorreu em 46,2%. Em relação aos doentes que apresentaram recidiva mais de um ano após a RTU, 83,3% tinham sido tratados com mitomicina C. Dos 39 doentes cuja NMP22 foi pesquisada, o resultado foi positivo em 21 e, destes, 9 (42,86%) recidivaram. Nos 17 doentes em que o

NMP-22 foi negativo, a recidiva surgiu em 8 (47,06%). 90,9% dos doentes que recidivaram e cujo genoma foi analisado, revelaram alterações cromossómicas. Para além disso, 11 (78,6%) dos 14 doentes com mutações no genoma, foram classificados em grau G2/G3.

**Conclusão:** A pesquisa de NMP-22 na urina não mostrou relação com a recidiva ou progressão tumoral. O estudo de alterações genómicas mostrou ter implicações, tanto na recidiva tumoral, como na evolução do grau histológico. A análise do genoma pode ser um factor importante no prognóstico dos tumores da bexiga.

**Palavras-Chave:** tumor da bexiga não músculo-invasivo; factores de prognóstico; proteína de matriz nuclear 22; alterações cromossómicas

## Abstract

**Introduction:** Multiples recurrences and tumor progression are frequent in non-muscle invasive bladder cancers. The prognostic factors currently used, including clinical and histological characteristics, such as tumor size, histological grade, presence of Cis (Carcinoma *in situ*), existence of previous recurrences, multiplicity of tumors, tumor invasion and nodal and vascular involvement, turn out to be limited, leading to high socio-economic costs with frequent recurrences that tumors suffer. Identifying patients at high risk of multiple recurrences helps optimize a therapeutic strategy and choose the best plan of action.

**Objectives:** This study was conducted to evaluate new prognostic factors in bladder cancer, including the testing of Nuclear Matrix Protein-22 (NMP-22) and searching chromosomal aberrations by FISH technique.

**Material and Methods:** 50 patients with non-muscle invasive tumors were evaluated by TUR, with a mean follow-up of 19,74 months. 31 patients underwent adjuvant treatment with mitomycin C and 4 with BCG. Tumors were classified as Ta or T1 and G1 or G2/G3. 46 patients were evaluated in urine cytology, 39 tested NMP22 and 29 genomic study. We conducted a descriptive study of sociodemographic and clinical characteristics of patients, relating these to tumor recurrence and progression.

**Results:** 31 patients underwent adjuvant therapy with mitomycin C, of whom 9 (29%) recurred and none progressed to muscle invasive bladder cancer. 19 cases received no treatment. The recurrence was 68.4%, while progression occurred in 46.2%. About patients who had recurred after one year of TUR, 83.3% had been treated with mitomycin C. Of the 39 patients who NMP22 was searched, 21 were positive, and 9 (42.86%) recurred. Of the 17 patients that NMP-22 was negative, in 8 (47.06%) succeeded recurrence. Of those patients evaluated for chromosomal abnormalities and which recurred, 90.9% showed changes in the

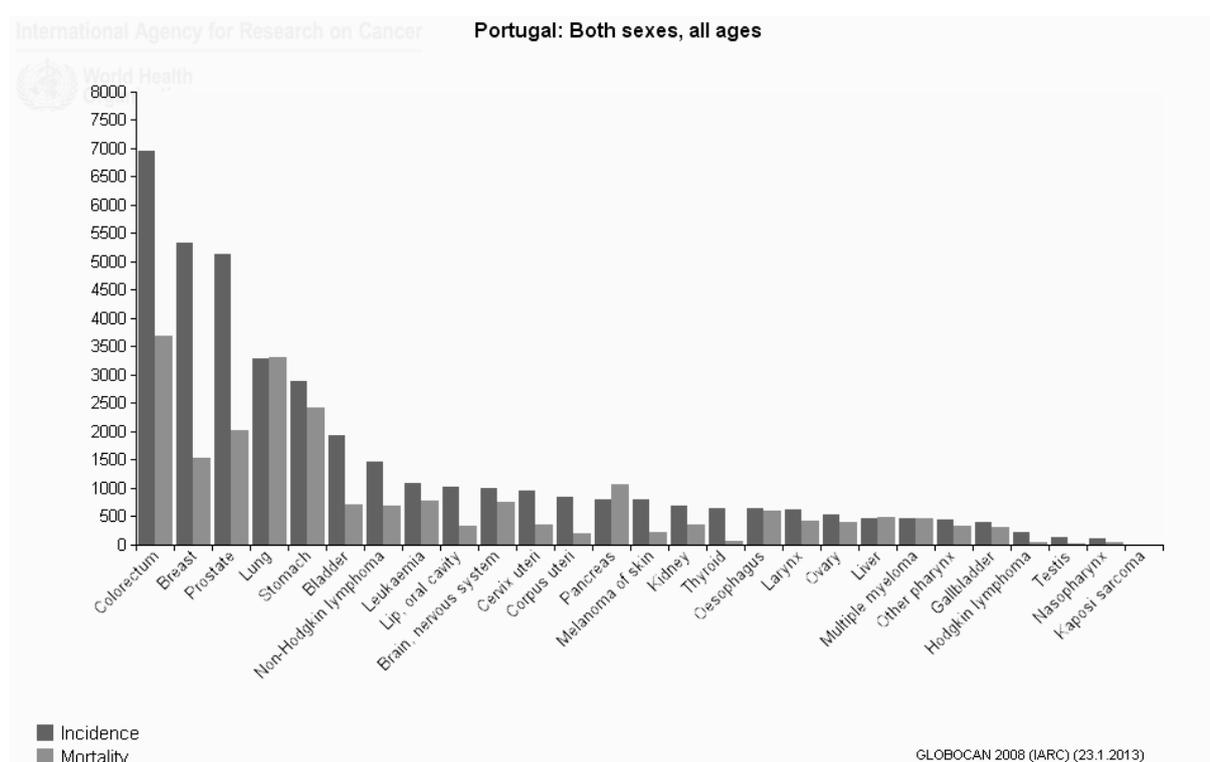
genetic study. In addition, the total of 14 patients with chromosomal abnormalities, 11 (78.6%) were classified as grade G2/G3.

**Conclusion:** The test of NMP-22 in urine revealed not to be related to recurrence or progression of tumors. The study showed that genomic changes have implications in both tumor recurrence, as in the evolution of histological grade. Genome analysis can be a factor to consider in the prognosis of bladder tumors.

**Key Words:** non-muscle invasive bladder cancer; prognostic factors; nuclear matrix protein 22; chromosomal aberrations

## Introdução

O tumor da bexiga representa cerca de 4-14% de todos os tumores em Portugal, sendo mesmo o sexto mais frequente (figura 1), atingindo, predominantemente, o sexo masculino.<sup>(1)</sup> Apesar da maioria ser não músculo-invasivo, o prognóstico é desfavorável se diagnosticados tardiamente ou tratados de forma inadequada, com um custo socioeconómico elevado.



**Figura 1. Incidência e Mortalidade de vários tipos de tumores em Portugal.**

Histologicamente, os tumores uroteliais correspondem a 90% de todos os tumores da bexiga. Dos restantes 5% são tumores epidermóides e menos de 2% são adenocarcinomas ou outros tipos.<sup>(2)</sup>

Existem vários padrões de crescimento, incluindo *carcinoma in situ*, tumores papilares de baixo e alto grau e tumores sésseis com um padrão de crescimento sólido.<sup>(2)</sup> Histologicamente, os tumores não músculo-invasivos classificam-se em tumores papilares de

baixo potencial de malignidade, tumores papilares de baixo grau, tumores papilares de alto grau e *carcinoma in situ*.<sup>(2)</sup> De acordo com a classificação TNM dividem-se em Ta ou T1. Por sua vez, os músculo-invasivos contemplam os estádios T2 a T4, havendo invasão da *muscularis propria* (músculo detrusor).<sup>(2)</sup>

Os tumores uroteliais estão associados a factores de risco exógenos, sendo o principal a exposição a tabaco, seguido dos carcinogénicos ocupacionais, tais como aminas aromáticas e hidrocarbonetos. Também as pessoas com infecções crónicas do tracto urinário, tratadas com ciclofosfamida e submetidas a radioterapia apresentam uma maior probabilidade de desenvolver este tumor.

Na apresentação inicial, 80% dos tumores uroteliais são não músculo invasivos.<sup>(2)</sup> Estes são tratados através de ressecção trans-uretral (RTU) do tumor, complementado com quimioterapia ou imunoterapia intra-vesical. Mesmo que o tratamento e o seguimento sejam os adequados, 30-80% dos pacientes desenvolvem recidiva tumoral nos cinco anos seguintes e cerca de 45% podem evoluir para formas mais invasivas e agressivas.<sup>(3-5)</sup> Os restantes 20% são tumores músculo-invasivos *ab initio*. Neste caso, a probabilidade da ocorrência de metástases é elevada, o que acontece em 20% a 25% dos doentes submetidos a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica.<sup>(6)</sup> Este método terapêutico é o tratamento base dos tumores invasivos confinados à bexiga, sendo um acto cirúrgico bastante agressivo e que não garante a cura.

Por estas razões, é fundamental identificar as características tumorais que permitam uma decisão terapêutica inicial e um plano de seguimento, ajustando-o ao risco de progressão e recorrência tumorais.

A definição de factores de prognóstico é fundamental para definir e estratificar uma estratégia terapêutica. Os factores mais utilizados baseiam-se nas características clínicas e histológicas como o tamanho tumoral, o grau histológico, a presença de Cis (*carcinoma in*

*situ*), a existência prévia de recidivas, a multiplicidade das lesões tumorais, a invasão tumoral e o envolvimento ganglionar e vascular.<sup>(6)</sup>

Os factores de prognóstico utilizados no presente são insuficientes para caracterizar de forma correcta a evolução dos tumores da bexiga. Existe ainda um relativo desconhecimento de quais os tumores que poderão ser mais agressivos, com necessidade de tratamento mais agressivo. Com a crescente necessidade de prever com maior exactidão a evolução tumoral, foram investigados vários outros factores, tais como, a pesquisa da proteína de matriz nuclear 22 (NMP-22) na urina e o estudo de alterações cromossómicas pela técnica *fluorescence in situ hybridization* (FISH), nomeadamente alterações nos cromossomas 3, 7 e 17 e deleção homozigótica 9p21.

## **Objectivos**

Este estudo pretende pesquisar novos factores de prognóstico no tumor da bexiga. Os factores analisados foram a pesquisa de NMP-22 na urina e o estudo de alterações cromossómicas, como aneuploidias nos cromossomas 3, 7 e 17 e deleção homozigótica 9p21. Estes novos factores foram comparados aos mais classicamente usados, nomeadamente o estadio e o grau de diferenciação histológico.

Foi avaliada a capacidade da pesquisa de NMP-22 e as alterações cromossómicas poderem ser usadas na previsão de recidivas e progressões tumorais.

## Material e Métodos

Foram identificados 68 doentes com dados e estudo adequado (seguimento médio:  $19,74 \pm 12,36$  meses; intervalo: 3-51 meses). Excluíram-se 18 doentes do estudo, uma vez que foram classificados como tumores músculo-invasivos.

Os restantes 50 foram patologicamente categorizados em Ta ou T1, presença ou ausência de Carcinoma *in situ* e grau histológico (G1, G2 ou G3). Também foram analisados o número de tumores e o tamanho destes.

Dos 50 doentes avaliados, 38 (76%) eram do sexo masculino e 12 (24%) do sexo feminino. A idade média foi  $73,86 \pm 11,64$  anos. Os dados sociodemográficos e clínicos mais importantes são apresentados na tabela 1.

Todos os doentes foram submetidos a RTU e, em 46 realizaram-se citologias urinárias.

Após a RTU, 31 (62%) doentes receberam tratamento adjuvante com mitomicina C e 4 (8%) com BCG.

Foi feito um estudo anátomo-patológico a todas as amostras recolhidas, sendo que os tumores foram estadiados segundo a classificação TNM e foram categorizados segundo o grau histológico.

Procurou-se a presença de NMP-22 na urina em 39 doentes. O teste foi realizado com urina recolhida dos doentes. Do total analisado, 21 (53,8%) apresentaram o teste positivo, tendo sido negativo em 17 (43,6%) e duvidoso em 1 (2,6%).

A técnica FISH foi realizada em 24 doentes, sendo que em 13 (54,2%) o resultado foi positivo e em 11 (45,8%) negativo.

Realizou-se um estudo descritivo das características sociodemográficas e clínicas dos doentes, relacionando-se estas com a recidiva e progressão tumorais. Para a análise estatística foi usado o programa *IBP<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics* versão 20 para Windows e utilizado o teste de

qui-quadrado, para avaliar diferenças em variáveis categóricas, e o teste t de Student (com teste de Levene prévio) para testar diferenças em variáveis contínuas. Foram consideradas significativas diferenças em que o valor de p foi inferior a 0.05.

<b>Dados Sociodemográficos e Características Clínicas dos Doentes</b>	
<b>Características</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Sexo</b>	
<b>Masculino</b>	38 (76%)
<b>Feminino</b>	12 (24%)
<b>Presença de CIS</b>	
<b>Sim</b>	8 (16%)
<b>Não</b>	42 (84%)
<b>Classificação Patológica</b>	
<b>Ta</b>	7 (14%)
<b>T1</b>	43 (86%)
<b>Grau Histológico</b>	
<b>G1</b>	18 (36%)
<b>G2</b>	21 (42%)
<b>G3</b>	11 (22%)
<b>Número de Tumores</b>	
<b>Único</b>	30 (60%)
<b>Múltiplos</b>	20 (40%)
<b>Tamanho dos Tumores</b>	
<b>&lt; 3cm</b>	33 (66%)
<b>≥ 3cm</b>	17 (34%)

**Tabela 1. Dados Sociodemográficos e Características Clínicas dos Doentes.**

## Resultados

Após um seguimento médio de  $19,74 \pm 12,36$  meses, 22 (44%) doentes apresentaram pelo menos uma recidiva, dos quais 21 (95,5%) eram T1 e 1 (4,5%) era Ta na classificação do tumor primário. Quanto ao grau de diferenciação tumoral, recidivaram 3 (13,6%) G1 e 19 (86,4%) G2/G3 (tabela 3).

A progressão para tumor músculo-invasivo ocorreu em 6 (12%) dos 50 casos.

46 (92%) doentes realizaram citologias urinárias. Destes, 17 (37%) eram negativas, 24 (52,2%) positivas e 5 (10,9%) apresentavam atipia pós tratamento (tabela 3).

Neste estudo, as características do tumor primário que estiveram significativamente relacionadas com a recidiva tumoral foram a invasão tumoral (Ta, T1), o grau de diferenciação tumoral (G1, G2/G3), o uso de mitomicina C e as alterações cromossómicas avaliadas pela técnica FISH.

Dos 31 doentes submetidos a tratamento adjuvante com mitomicina C, 9 (29%) sofreram recidiva e nenhum progrediu para tumor músculo-invasivo. Nos 19 casos em que não houve este tratamento, a recidiva foi 68,4%, enquanto a progressão ocorreu em 46,2% ( $p=0,006$  e  $p=0,001$ , respectivamente) (Figura 2 e 3). Em relação aos doentes que apresentaram recidiva após um ano da RTU, 83,3% tinham sido tratados com mitomicina C ( $p=0,022$ ) (tabela 2).

		Mitomicina C		Valor p	BCG		Valor p
		Não	Sim		Não	Sim	
Tempo para 1ª recidiva	< 1 A	12 (70,6%)	5 (29,4%)	0,022	16 (94,1%)	1 (5,9%)	0,086
	≥ 1 A	1 (16,7%)	5 (83,3%)		4 (66,7%)	2 (33,3%)	

Tabela 2. Relação entre o tratamento com mitomicina C ou BCG e o tempo para a primeira recidiva.

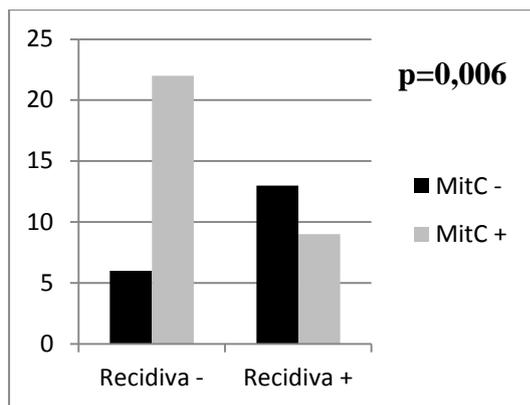


Figura 2. Relação entre o uso de mitomicina C e a recidiva tumoral.

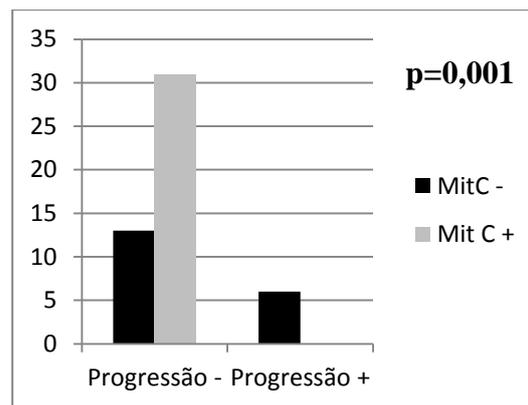


Figura 3. Relação entre o uso de mitomicina C e a progressão tumoral.

Dos 50 doentes analisado, 7 foram submetidos a cistectomia por progressão tumoral.

Em 39 doentes foi feita a pesquisa da proteína de matriz nuclear 22. O resultado foi positivo em 21, sendo que destes, 9 (42,86%) recidivaram. Dos 17 doentes cujo NMP-22 foi negativo, em 8 (47,06%) sucedeu a recidiva ( $p > 0,05$ ) (tabela 3).

Foi estudada a relação das alterações cromossómicas pesquisadas pela técnica FISH e a recidiva tumoral. Dos 11 doentes que recidivaram e cujo genoma foi estudado, 10 (90,9%) mostraram alterações no estudo genético ( $p = 0,003$ ) (Figura 4). Para além disso, do total de 14 doentes com alterações cromossómicas, 11 (78,6%) foram classificados em grau G2 ou G3, ao contrário dos 10 doentes que tinham negatividade na pesquisa dessas mutações, dos quais apenas 2 (20%) eram G2/G3 ( $p = 0,003$ ) (Figura 5).

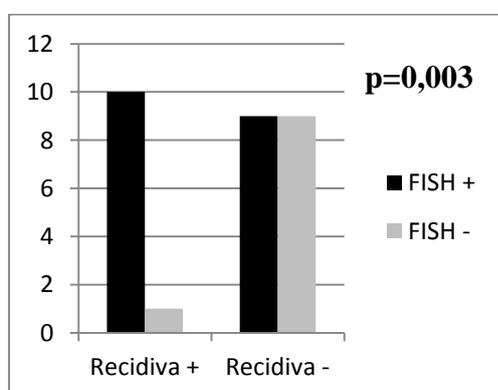


Figura 4. Relação entre a positividade no estudo do genoma e a recidiva tumoral.

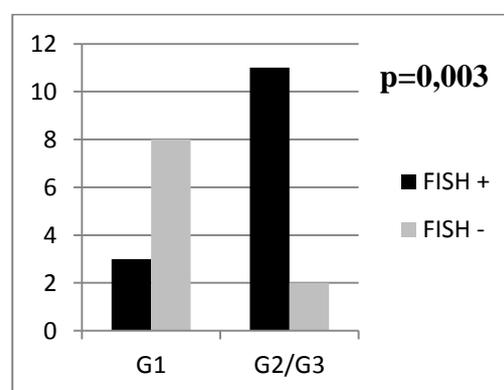


Figura 5. Relação entre a positividade no estudo do genoma e o grau histológico dos tumores.

Todos os dados patológicos e clínicos relacionados com a recidiva e progressão tumorais estão apresentados na tabela 3.

Variáveis		Recidiva		Valor p	Progressão		Valor p
		Sim	Não		Sim	Não	
<b>T</b>	Ta	1	6	0,088	0	7	0,292
	T1	21	22		6	37	
<b>G</b>	G1	3	15	0,003	1	17	0,293
	G2/G3	19	13		5	27	
<b>Cis</b>	Sim	4	4	0,709	1	7	0,962
	Não	18	24		5	37	
<b>Sexo</b>	Masculino	16	22	0,631	4	34	0,568
	Feminino	6	6		2	10	
<b>Idade</b>	< 60 A	4	2	0,431	1	5	0,070
	60 – 70 A	3	6		3	6	
	> 70 A	15	20		2	33	
<b>BCG</b>	Sim	3	1	0,193	0	4	0,441
	Não	19	27		6	40	
<b>Citologia</b>	Negativa	6	11	0,637	1	16	0,533
	Positiva	12	12		4	20	
	Atipia pós-op	2	3		1	4	
<b>Número de Tumores</b>	Único	11	19	0,201	4	26	0,722
	Múltiplo	11	9		2	18	
<b>Tamanho dos Tumores</b>	< 3cm	14	19	0,754	3	30	0,378
	≥ 3cm	8	9		3	14	
<b>NMP-22</b>	Positivo	9	12	0,650	3	18	0,248
	Negativo	8	9		0	17	
	Duvidoso	0	1		0	1	
<b>FISH</b>	Positivo	10	9	0,003	2	12	0,212
	Negativo	1	9		0	10	

Tabela 3. Dados patológicos e clínicos relacionados com a recidiva e progressão tumorais.

## Discussão

Os tumores da bexiga não músculo-invasivos têm uma alta taxa de recidiva. Os valores apresentados pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) indicam uma taxa de recidiva de 31%-78%. O nosso estudo apresentou um valor de 44%, que é concordante tanto com EORTC, como com a literatura recente.<sup>(7, 8)</sup>

A progressão tumoral neste estudo ocorreu em 12% dos doentes. Este valor é ligeiramente menor que o encontrado em estudos recentes,<sup>(7, 8)</sup> provavelmente, pela nossa amostra ser mais limitada e o tempo de seguimento ser curto.

Os tumores bem diferenciados (G1) recidivaram em 13,6% dos casos. Pelo contrário, houve uma taxa de recidiva de 86,4% nos tumores moderadamente ou pouco diferenciados (G2/G3) ( $p=0,003$ ). Esta relação entre a diferenciação tumoral e a recidiva foi descrita por Yang, Zeng et al. 2006. No entanto, não foi encontrada relação entre o grau de diferenciação tumoral e a progressão destes tumores ( $p>0,05$ ). Apesar desta relação aparecer bem descrita na literatura,<sup>(8)</sup> o nosso estudo não a apresentou, possivelmente pelo baixo número de casos que progrediram.

Do total de doentes submetidos a tratamento com mitomicina C, apenas 29% apresentou recidiva e nenhum apresentou progressão tumoral. Os doentes que não foram tratados com mitomicina C apresentaram uma taxa de recidiva de 68,4% e ocorreu progressão em 46,2%. Desta forma, o tratamento adjuvante com mitomicina C provou ter implicações tanto nas recidiva e progressão tumorais, como no tempo que demoram a desenvolver a recidiva, uma vez que os doentes submetidos a este tratamento tiveram, em média, mais tempo livre de doença, quando comparados com os que recidivaram e não foram submetidos a este tratamento. São resultados que comprovam as normas de tratamento presentes nas *European Guidelines of Urology*<sup>(9)</sup> e, também em vários estudos recentes.<sup>(10-13)</sup>

Apenas 4 doentes foram tratados com BCG e, portanto, não há amostra suficiente para obter uma boa relação com a progressão e recidiva tumorais ( $p>0,05$ ), apesar desta vir bem descrita na literatura.<sup>(12, 13)</sup>

Existem vários estudos,<sup>(14, 15)</sup> que mostram que a citologia, apesar de ser um exame pouco sensível, é um exame muito específico e que tem indicação nos tumores da bexiga não músculo-invasivos. No entanto, não foi encontrada uma relação significativa entre a citologia e a recidiva e progressão tumorais no nosso estudo ( $p>0,05$ ).

A pesquisa da proteína de matriz nuclear (NMP-22) tem sido apontada como um dos métodos não invasivos para diagnóstico e prognóstico de tumores da bexiga.<sup>(16-18)</sup> Abd El Gawad, Moussa et al, mostrou que a sensibilidade da pesquisa desta proteína é de 68,75% no diagnóstico de tumores em classificados como Ta e, de 84,78% em tumores T1, tendo recomendado o seu uso tanto no diagnóstico, como no *follow-up* dos tumores da bexiga. Contudo, a nossa pesquisa não mostrou haver vantagens no uso deste teste para prognóstico destes tumores ( $p>0,05$ ).

Recentemente, tem sido pesquisada a ligação entre algumas aberrações cromossómicas e a evolução tumoral. Alguns estudos mostram que estas alterações genómicas estão associadas a um maior grau histológico.<sup>(19-22)</sup> Neste análise, dos 14 doentes que mostraram ter alterações a nível do DNA, 11 (78,6%) eram G2/G3, o que mostrou que estas mutações estão associadas a um desenvolvimento de neoplasias de alto grau de malignidade ( $p=0,005$ ). Todavia, não houve relação com a progressão tumoral ( $p>0,05$ ).

O estudo realizado por Simoneau, LaRue et al. 2000, mostrou existir relação entre deleções no cromossoma 9 e a possibilidade dos tumores estadiados em Ta e T1 recidivarem. Waldman, Carrol et al., 1991 referiram que as mutações no cromossoma 7 eram as mais correlacionadas com a recidiva. A maior taxa de recidivas em doentes com alterações do cromossoma 17 foi relatada por Edwards, Duncan et al. 2001. No nosso estudo, dos 29

doentes cujo genoma foi estudado, 11 recidivaram e, destes, 10 (90,9%) tinham malformações genéticas, mostrando haver ligação entre a recidiva e as mutações pesquisadas (alterações estruturais dos cromossomas 3,7,9 e 17) ( $p=0,003$ ).<sup>(21-25)</sup>

No entanto, o estudo das alterações cromossómicas como complemento aos métodos usados habitualmente, como a cistoscopia e a citologia, exige um custo aumentado. Deste modo, este método não deve ser usado rotineiramente, ficando o seu uso reservado para casos seleccionados, em que os outros métodos deixem dúvidas.

## Conclusão

A pesquisa de NMP-22 na urina não revelou ter relação com a recidiva ou progressão dos tumores, invalidando o seu uso. No entanto, o estudo de alterações genómicas, nomeadamente dos cromossomas 3, 7, 9 e 17, mostrou ser um forte predictor, tanto da recidiva tumoral, como da evolução para tumor músculo-invasivo. O estadio Ta ou T1 não revelou ter implicações na recidiva ou progressão, mas o grau histológico exibiu correlação com a recidiva tumoral, sendo um factor importante para o prognóstico destes tumores.

Deste modo a análise de anomalias cromossómicas pela técnica FISH, revelou ser útil como factor de prognóstico dos tumores da bexiga, mostrando ser superior aos métodos convencionais. Pode ser usado de modo a otimizar uma estratégia terapêutica e a escolher o melhor plano de seguimento.

## Bibliografia

1. Cancer IAfRo. GLOBOCAN 2008 - Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. 2010 [cited 2013 23Janeiro];[http://globocan.iarc.fr/bar\\_pop.asp?selection=161620&title=Portugal&sex=0&statistic=0&window=1&color1=4&color1e=&color2=5&color2e=&orientation=1&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/bar_pop.asp?selection=161620&title=Portugal&sex=0&statistic=0&window=1&color1=4&color1e=&color2=5&color2e=&orientation=1&submit=%A0Execute%A0).
2. David P. Wood J, MD. Urothelial Tumors of the Bladder. In: Louis R. Kavoussi ACN, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. Campbell-Walsh Urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 2309-34.
3. Ersoy H, Yaytokgil M, Karakoyunlu AN, Topaloglu H, Sagnak L, Ozok HU. Single early instillation of mitomycin C and urinary alkalinization in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a preliminary study. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:1-6. Epub 2013/01/10.
4. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *The Journal of urology*. 1986;135(5):920-2. Epub 1986/05/01.
5. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *European urology*. 2004;45(3):292-6. Epub 2004/03/24.
6. J. Stephen Jones WAL. Non-Muscle-InvasiveBladderCancer(Ta,T1,andCIS). In: Louis R. Kavoussi ACN, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. Campbell-Walsh Urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 2335-54.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder

cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7. Epub 2006/01/31.

8. Yang TB, Zeng FH, Sun ZQ. Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study. *Chinese medical journal*. 2006;119(21):1821-8. Epub 2006/11/14.

9. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, et al. [EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update]. *Actas urologicas espanolas*. 2012;36(7):389-402. Epub 2012/03/06. Guia clinica del carcinoma urotelial de vejiga no musculo-invasivo de la Asociacion Europea de Urologia. Actualizacion de 2011.

10. El-Ghobashy S, El-Leithy TR, Roshdy MM, El-Ganzoury HM. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2007;19(2):121-6. Epub 2008/11/27.

11. Barghi MR, Rahmani MR, Hosseini Moghaddam SM, Jahanbin M. Immediate intravesical instillation of mitomycin C after transurethral resection of bladder tumor in patients with low-risk superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urology journal*. 2006;3(4):220-4. Epub 2007/06/15.

12. Garcia Rodriguez J, Fernandez Gomez JM, Escaf Barmadah S, Gonzalez Alvarez RC, Jalon Monzon A, Martinez Gomez FJ, et al. [Intravesical therapy: Influence on superficial bladder cancer recurrence]. *Archivos espanoles de urologia*. 2007;60(1):36-43. Epub 2007/04/06. Terapia endovesical: influencia sobre la recidiva en el cancer vesical superficial.

13. Garcia Rodriguez J, Fernandez Gomez JM, Escaf Barmadah S, Alvarez Mugica M, Rodriguez Robles L, Martin Benito JL, et al. [Intravesical therapy: Influence on superficial bladder cancer progression]. *Archivos espanoles de urologia*. 2007;60(1):31-5. Epub

2007/04/06. Terapia endovesical: influencia sobre la progresion en el cancer vesical superficial.

14. Jancke G RJ, Chebil G, Jahnsen S. Bladder wash cytology at diagnosis of Ta-T1 bladder cancer is predictive for recurrence and progression. *Urology journal*. 2012;80(3):625-31.

15. Hosseini J, Golshan AR, Mazloomfard MM, Mehrsai AR, Zargar MA, Ayati M, et al. Detection of recurrent bladder cancer: NMP22 test or urine cytology? *Urology journal*. 2012;9(1):367-72. Epub 2012/03/08.

16. Gutierrez Banos JL, Rebollo Rodrigo MH, Antolin Juarez FM, Martin Garcia B. NMP 22, BTA stat test and cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. *Urologia internationalis*. 2001;66(4):185-90. Epub 2001/06/01.

17. Abd El Gawad IA, Moussa HS, Nasr MI, El Gemae EH, Masooud AM, Ibrahim IK, et al. Comparative study of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of bladder cancer. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2005;17(3):193-202. Epub 2006/06/27.

18. Xu K, Tam PC, Hou S, Wang X, Bai W. The role of nuclear matrix protein 22 combined with bladder tumor antigen stat test in surveillance of recurring bladder cancer. *Chinese medical journal*. 2002;115(11):1736-8. Epub 2003/03/01.

19. Milasin J, Micic M, Micic S, Diklic V. Distribution of marker chromosomes in relation to histologic grade in bladder cancer. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1989;42(1):135-42. Epub 1989/10/01.

20. Panani AD, Babanaraki A, Malianga E, Roussos C. Numerical aberrations of chromosomes 9 and 11 detected by FISH in Greek bladder cancer patients. *Anticancer research*. 2004;24(6):3857-61. Epub 2005/03/02.

21. Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, Cohen MB, Field FG, Mayall BH. Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and

labeling index in human bladder cancer. *Cancer research*. 1991;51(14):3807-13. Epub 1991/07/15.

22. Edwards J, Duncan P, Going JJ, Grigor KM, Watters AD, Bartlett JM. Loss of heterozygosity on chromosomes 11 and 17 are markers of recurrence in TCC of the bladder. *British journal of cancer*. 2001;85(12):1894-9. Epub 2001/12/19.

23. Kawauchi S, Sakai H, Ikemoto K, Eguchi S, Nakao M, Takihara H, et al. 9p21 index as estimated by dual-color fluorescence in situ hybridization is useful to predict urothelial carcinoma recurrence in bladder washing cytology. *Human pathology*. 2009;40(12):1783-9. Epub 2009/09/08.

24. Simoneau M, LaRue H, Aboukassim TO, Meyer F, Moore L, Fradet Y. Chromosome 9 deletions and recurrence of superficial bladder cancer: identification of four regions of prognostic interest. *Oncogene*. 2000;19(54):6317-23. Epub 2001/02/15.

25. Chaturvedi V, Li L, Hodges S, Johnston D, Ro JY, Logothetis C, et al. Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 17 alterations in human urinary bladder neoplasia. *Oncogene*. 1997;14(17):2059-70. Epub 1997/05/01.