



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

MARISA ISABEL DE SOUSA FERREIRA ROSETE

***ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA
UROTELIAL SUPERFICIAL DA BEXIGA TAITI***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DR. ARNALDO JOSÉ CASTRO FIGUEIREDO
DR. PEDRO MIGUEL CORREIA SIMÕES**

ABRIL 2013

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Materiais e Métodos.....	7
Discussão.....	8
1. RTUB.....	8
1.1. Diagnóstico fotodinâmico.....	11
2. Quimioterapia intravesical.....	12
2.1. Uma instilação única pós-operatória.....	12
2.2. Quimioterapia intravesical adjuvante	13
2.3. Quimioterápicos.....	14
2.3.1. Mitomicina C (MMC).....	14
2.3.2. MMC Hipertérmica (MMC-HT).....	15
2.3.3. Antraciclina.....	16
2.3.4. Gencitabina (GEN).....	17
2.3.5. Apaziquone.....	18
3. Imunoterapia.....	18
3.1. Bacillus Calmette-Guérin.....	18
3.2. Interferão (IFN).....	22
4. Imuno- quimioterapia combinada	22
5. O insucesso do tratamento com BCG.....	23

5.1. Opções pós-falência do tratamento com BCG.....	24
5.1.1. Imunoterapia.....	24
5.1.1.1.Repetir tratamento com BCG.....	24
5.1.1.2.BCG e IFN- α / IFN- α 2b.....	25
5.1.2.Quimioterapia.....	26
5.1.2.1.Gencitabina (GEN).....	26
5.1.2.2. Gencitabina e Mitomicina C.....	28
5.1.2.3. Antraciclina.....	28
5.1.3.Tratamentos assistidos por dispositivos.....	29
5.1.3.1. Mitomicina C administrada por eletromotrização.....	29
5.1.3.2. Termo-quimioterapia (TC).....	29
5.1.3.3. Tratamento fotodinâmico (PDT).....	30
5. Cistectomia.....	30
Conclusão.....	31
Agradecimentos.....	33
Referências bibliográficas.....	34

Resumo

Introdução: O carcinoma urotelial da bexiga é a neoplasia mais comum do tracto urinário. A sua elevada taxa de recidiva e progressão após ressecção transuretral, faz com que seja necessário recorrer à utilização de tratamentos adjuvantes como a instilação intravesical de um agente quimioterápico ou imunoterapia isoladamente ou em várias combinações.

Objetivos: O presente trabalho visa relatar as diferentes estratégias terapêuticas no carcinoma urotelial superficial da bexiga e compará-las em termos da sua eficácia oncológica.

Materiais e Métodos: Procedeu-se a uma pesquisa na PubMed, The Cochrane Library, páginas da internet EAU, EORTC e livros de texto sobre as estratégias terapêuticas para o carcinoma urotelial superficial da bexiga Ta/T1, quimioterapia e imunoterapia intravesical, de onde foram seleccionados 39 artigos para este estudo.

Discussão e Conclusão: A ressecção transuretral da bexiga acompanhada de imunoterapia ou quimioterapia continua a ser o tratamento de eleição para os carcinomas do urotelio superficial da bexiga. Conclui-se que, os doentes com CUSB de baixo risco respondem bem a terapia intravesical, os doentes com CUSB de risco intermédio devem ser submetidos a um ciclo adicional de tratamento intravesical com BCG e MMC, e os doentes com CUSB de elevado risco devem ser tratados com BCG.

Palavras-chave

Carcinoma urotelial da bexiga, Ressecção transuretral, Quimioterapia intravesical, Imunoterapia intravesical.

Abstract

Introduction: The bladder urothelial carcinoma is the most common neoplasm of the urinary tract. A high rate of relapse and progression after transurethral resection, makes it necessary to resort to the use of adjuvant intravesical instillation of such a chemotherapeutic agent or immunotherapy alone or in various combinations.

Objectives: This work aims to describe the different therapeutic strategies in superficial urothelial carcinoma of the bladder and compare them in terms of oncologic efficacy.

Materials and Methods: For this purpose we proceeded with a research on PubMed, The Library Corchane, EAU sites, EORTC and textbooks, on therapeutic strategies for superficial bladder urothelial carcinoma Ta/T1, intravesical chemotherapy and immunotherapy, where 39 articles were selected for this study .

Discussion and Conclusion: A transurethral bladder accompanied immunotherapy or chemotherapy remains the treatment of choice for superficial bladder urothelium carcinomas. It is concluded that the patients with low risk CUSB respond well to intravesical therapy, patients with intermediate risk CUSB must be subjected to an additional cycle of treatment with intravesical BCG and MMC, and patients with high risk CUSB be treated with BCG.

Keywords

Urothelial carcinoma of the bladder, Transurethral resection, Intravesical Chemotherapy, Intravesical Immunotherapy.

Glossário de Abreviaturas
CUSB - Carcinoma do urotélio superficial da bexiga
Ta - Tumor papilar não-invasivo
T1 - Tumor superficial que invade a lâmina própria
Cis - Carcinoma in situ
CUVMI - Carcinoma do urotélio vesical músculo-invasivo
RTUB - Ressecção transuretral do carcinoma da bexiga
BCG - Bacillus Calmete-Guérin
EAU - European Association of Urology
EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer
re-RTUB - reestadiamento por RTUB
MRC - Medical Research Council
MMC - Mitomicina C
MMC-HT - Mitomicina C hipertérmica
EPI – Epirrubicina
GEN – Gencitabina
IFN – Interferão
EMDA-MMC - Administração de Mitomicina C por eletromotrizção
TC - Termo-Quimioterapia
TPD - Tratamento Fotodinâmico
DPR – Diagnóstico Fotodinâmico

Introdução

O carcinoma urotelial da bexiga é a neoplasia mais comum do trato urinário, sendo três vezes mais prevalente nos homens do que nas mulheres [1], mas estas tendem a apresentar-se com doença mais avançada e têm pior prognóstico [2]. Aproximadamente 350.000 novos casos são diagnosticados mundialmente por ano, tornando-o o 9º carcinoma mais prevalente [2].

Além da idade, o fator de risco mais importante é o tabagismo, a exposição ocupacional, alguns tratamentos médicos e a predisposição genética [3]. Na Europa, as taxas

de mortalidade parecem ter diminuído na última década, em cerca de 16% nos homens e 12% nas mulheres [4]. Aproximadamente 75% a 85% dos carcinomas do urotélio da bexiga estão confinados à mucosa (Ta; Cis) ou submucosa (T1) [1,4]. Estas categorias são agrupadas nos CUSB [1]. Destes, 70% são Ta, 20% são T1 e 10% são Cis [1]. Geralmente o prognóstico do CUSB é bom, embora 30% a 80% dos casos recidivem e 1% a 45% dos casos progridam para CUVMI dentro de 5 anos [3]. O risco de recidiva e progressão está associado a diversos fatores clínicos e anátomo-patológicos (número e tamanho dos tumores, número de recidivas prévias, estadiamento local [T], presença de Cis e grau de diferenciação). A análise destes fatores permite dividir os doentes com baixo risco, risco intermédio ou elevado risco de recidiva e progressão [5]. Consequentemente, o CUSB é uma doença crónica, com variados resultados oncológicos requerendo um seguimento apertado e tratamentos repetidos, tornando os custos por doente nos mais elevados de todos os carcinomas, desde o diagnóstico até à sua morte [3].

A abordagem inicial consiste na ressecção transuretral (RTUB) com propósito diagnóstico e terapêutico [5]. A RTUB é o tratamento de primeira linha para doentes com CUSB [4]. Infelizmente, a elevada taxa de recidiva e progressão após a RTUB, faz com que seja necessário recorrer à utilização de tratamentos adjuvantes. Isto implica a instilação intravesical de um agente quimioterápico ou imunoterapia, isoladamente ou em várias combinações [4]. Uma RTUB de todo o carcinoma visível, complementada por uma instilação intravesical única pós-operatória de um agente quimioterápico, reduz significativamente as probabilidades de recidiva nos tumores de baixo risco [4,5]. No entanto, nos tumores de intermédio e elevado risco, a RTUB é claramente insuficiente [5]. Apesar da abordagem no tratamento de tumores de baixo grau ser relativamente unânime, nos de intermédio e elevado risco esta ainda não foi estabelecida [6].

De facto, grandes controvérsias existem no que concerne à indicação, tipos e regimes terapêuticos intravesicais. Outras áreas não consensuais são os critérios de resposta/falência do tratamento e de decisão relativa à terapia intravesical secundária versus cistectomia radical [6].

Com este artigo de revisão tenciono relatar as diferentes estratégias terapêuticas no carcinoma do urotélio superficial da bexiga e compará-las criticamente em termos da sua eficácia oncológica. Após RTUB e identificação do tipo histológico, estas estratégias podem assentar na vigilância, quimioterapia e/ou imunoterapia intravesical.

Materiais e Métodos

Este trabalho foi baseado na revisão da literatura, obtida por meio de bases de dados disponíveis na internet, nomeadamente PubMed/Medline, The Cochrane Library, as páginas da internet da European Association of Urology (EAU), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e livros de texto. Os termos de pesquisa englobaram o carcinoma urotelial da bexiga, as estratégias terapêuticas para o carcinoma urotelial superficial da bexiga Ta/T1, quimioterapia e imunoterapia intravesical. A pesquisa na literatura foi feita entre 1999 e 2013. Os critérios de inclusão foram quaisquer artigos, independentemente do seu desenho (duplo-oculto, caso controlo, aleatório ou não), que mostrassem estudos de revisão bibliográfica, esquemas terapêuticos, eficácia e/ou regime de tratamento do carcinoma urotelial superficial da bexiga. Os critérios de exclusão levaram em conta artigos sobre o tratamento não médico do carcinoma urotelial superficial da bexiga. Foram identificados 193 artigos sobre o assunto e a partir dos critérios de inclusão, foram seleccionados 39 artigos.

Discussão

1. RTUB

A RTUB é o primeiro passo para o tratamento e estadiamento do carcinoma da bexiga, através da qual, toda a doença visível é ressecada. O número, tamanho, grau dos tumores, com ou sem a presença concomitante de Cis, a profundidade da invasão e recorrências prévias, são importantes informações para se poder estratificar/calcular o risco de recidiva e progressão (*Tabela 1*). A probabilidade de recidiva (*Tabela 2*) e progressão (*Tabela 3*) pode ser calculada através das tabelas de risco fornecidas pela European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), baseadas nos seis parâmetros clínicos e patológicos anteriormente descritos [7].

Para a realização de RTUB, é necessário a utilização de soluções de irrigação. A melhor visibilidade da bexiga é alcançada através do uso de água destilada, porque possibilita a lise de celular o que pode ter efeitos benéficos anti-tumorais. No entanto, se ocorrer extravasamento ou perfuração de um vaso venoso, a absorção de água pode provocar hemólise severa e morte. A água esterilizada pode ser utilizada com segurança na cistoscopia diagnóstica e durante o tratamento de alguns carcinomas superficiais da bexiga.

Nas ressecções profundas dos carcinomas da bexiga deve ser usada uma solução isotônica. A mais frequentemente usada é a glicina a 1,5%, já que esta não conduz a corrente elétrica e tem osmolaridade suficiente para prevenir a hemólise. A desvantagem da glicina é que a visibilidade obtida não é tão nítida como a alcançada com a água esterilizada ou água salina. A glicina a 1,5% é ligeiramente hipotônica e a sua injeção na circulação em grandes quantidades poderá causar distúrbios metabólicos.

O soro fisiológico é a melhor solução para a realização de biópsias com um mínimo desarranjo celular para a visualização em microscopia eletrônica. A principal desvantagem é

que com a sua utilização não se pode recorrer a diatermia monopolar, visto o soro fisiológico ser um bom condutor de corrente elétrica [8].

Uma característica típica do Carcinoma da bexiga é a sua multifocalidade [9].

As biópsias de qualquer área suspeita, são fundamentais para uma avaliação completa [1]. As lesões exofíticas podem ser acompanhadas de anormalidades da mucosa, o que se verifica no Cis [9]. As áreas de eritema ou mucosa “aveludada”, sugestivas do Cis, devem se colhidas para exame histológico [9].

As biópsias da mucosa com aparência normal, denominadas de biópsias aleatórias, só devem ser realizadas em doentes com citologia urinária positiva e quando o carcinoma da bexiga não é visível [1]. As recomendações da EAU refletem estes dados [9]. As biópsias aleatórias devem ser efetuadas no trígono, corpo, paredes vesicais e na próstata [1].

A RTUB acompanhada de imunoterapia intravesical ou quimioterapia intravesical é o tratamento de eleição para os CUSB (Ta,T1) [10].

As EAU guidelines recomendam fortemente, que seja realizado um reestadiamento por RTUB (re-RTUB) em doentes com CUSB de elevado risco, T1 e sempre que o patologista não encontre tecido muscular na peça [9,10]. Também deve ser considerada nos casos em que não haja certeza de que a RTUB inicial foi completa, especialmente em extensos e múltiplos tumores [9]. Não há consenso em relação à circunstância temporal e técnica de re-RTUB [9]. As guidelines da EAU sugerem a realização de um reestadiamento por RTUBR (re-RTUB) no prazo de 6 semanas após a RTUB inicial, para todos os CUSB de elevado risco e T1 [10].

As complicações da RTUB são reportadas em cerca de 5% a 6% dos doentes [9].

As complicações intra-operatórias mais frequentes são hematúria descontrolada e perfuração da bexiga, ocorrendo em menos de 5% dos casos [1]. A perfuração da bexiga é a complicação mais grave, sendo a perfuração extra-peritonal a mais frequente. No entanto, esta pode ser controlada em poucos dias, através da colocação de um cateter [9]. A perfuração

intra-peritoneal é menos suscetível de encerrar espontaneamente e exige, frequentemente, reparação cirúrgica [1,9].

As complicações pós-operatórias englobam as hemorragias pouco abundantes e os sintomas irritativos [1].

Tabela 1: Cálculo de Recidiva e Progressão [7]

Fator	Recidiva	Progressão
Número de tumores		
Único	0	0
2 a 7	3	3
≥ 8	6	3
Diâmetro do Tumor		
< 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
Taxa de recidiva anterior		
Primária	0	0
≤ 1 recorrência/ano	2	2
> 1 recorrência/ano	4	2
Categoria		
Ta	0	0
T1	1	4
Cis Concomitante		
Não	0	0
Sim	1	6
Grau (OMS1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Pontuação Total	0-17	0-23

Tabela 2: Probabilidade de recidiva de acordo com a pontuação total [7]

Pontuação da recidiva	Probabilidade de recidiva 1 ano	Probabilidade de recidiva 5 anos	Grupo de risco recidiva
0	15%	31%	Baixo Risco
1-4	24%	46%	Risco Intermédio
5-9	38%	62%	Risco Intermédio
10-17	61%	78%	Risco Elevado

Tabela 3: Probabilidade de progressão de acordo com a pontuação total [7]

Pontuação da progressão	Probabilidade de progressão 1 ano	Probabilidade de progressão 5 anos	Grupo de risco de progressão
0	0,20%	0,80%	Baixo risco
2-6	1%	6%	Risco intermédio
7-13	5%	17%	Risco intermédio
14-23	17%	45%	Risco elevado

1.1. Diagnóstico fotodinâmico (DPD)

O DPD é realizado usando luz azul, após a instilação de ácido 5-aminolevulínico ou ácido hexaminolevulínico [1]. É mais utilizado para a deteção de Cis, sendo o seu uso restringido a doentes nos quais se suspeita de serem portadores de um carcinoma de elevado grau [1]. O DPD aumenta a taxa de deteção de carcinomas da bexiga impercetíveis. O Ácido 5-aminolevulínico ou o ácido hexaminolevulínico, são instilados na bexiga e absorvidos pelo tecido displásico, permitindo assim a fotossensibilização [4]. O tecido patológico cora de cor vermelha debaixo de luz azul e o tecido normal cora de cor azul [4]. O DPD aumenta a eficácia do diagnóstico durante a RTUB inicial [4], já que permite a realização de uma ressecção do carcinoma mais completa [11]. Adicionalmente reduz ainda a taxa de recidiva em aproximadamente 20 % dos doentes, prolongado assim a sua sobrevivência [11].

2. Quimioterapia Intravesical

2.1. Uma instilação única pós-operatória

Os objetivos da instilação intravesical são: redução da implantação de células tumorais depois da RTUB, erradicação de doença residual, prevenção da recidiva e redução da progressão tumoral [7].

A maioria dos portadores do CUSB irão recidivar nos 3 meses subsequentes após a realização de RTUB. Uma RTUB incompleta ou uma implantação celular após RTUB são os responsáveis pela elevada taxa de recidiva aos 3 meses. Como tal, vários estudos têm avaliado a importância de uma instilação única pós-operatória [12].

Os quimioterápicos mais utilizados são a EPI, MMC e a Doxorubicina [3].

A MMC (20 a 40mg em 20 a 40 ml de água esterilizada) é o quimioterápico mais amplamente utilizado no pós-operatório imediato. O tempo ideal da sua permanência intravesical varia entre 30 a 60 minutos. O benefício terapêutico de uma instilação única de MMC pode ser alcançado num intervalo de tempo até 24 horas após RTUB. Contudo, é desejável a sua realização nas primeiras 2 a 6 horas [13]. A eficácia da MMC depende da concentração na qual é administrada. A dose mais usada é 40 mg em 40 ml em água salina ou água esterilizada [12].

Num estudo alargado realizado pela EORTC, Oosterlinck et al. reportaram que uma instilação única de EPI (80mg), 6 horas após RTUB, diminuía a taxa de recidiva em 50 %, comparativamente com o grupo de doentes que recebia uma instilação de água [14].

Sylvester et al. realizaram uma meta-análise de 7 estudos de distribuição aleatória (n=1476) que comparava o resultado da RTUB isolada versus RTUB seguida de uma instilação única com um quimioterápico no pós-operatório imediato. Durante um período de seguimento de 3 a 4 anos, os doentes que recebiam uma instilação única imediata tinham uma taxa de recidiva de 37% comparando com uma taxa de recidiva de 48% nos doentes que

realizavam uma RTUB isolada. O benefício foi mais pronunciado nos doentes com carcinoma papilar único de baixo grau, comparado com os doentes com múltiplos carcinomas [12].

As Guidelines da European Association of Urology (EAU) recomendam uma instilação única no pós-operatório imediato com um agente de quimioterapia para os tumores de baixo risco. Os tumores de risco intermédio requerem quimioterapia adjuvante intravesical, não devendo o tratamento exceder um ano [15].

Uma meta-análise da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) confirmou que uma instilação única intravesical após RTUB reduz significativamente o risco de recidiva dos tumores TaT1 [16]. A melhor circunstância temporal para a instilação de quimioterápicos é um fator determinante. Nos estudos incluídos nesta meta-análise, a instilação foi administrada no prazo de 24 horas após a realização da RTUB. Noutro estudo, foi demonstrado que o risco de recidiva duplicava nos doentes que recebiam uma instilação fora desse intervalo de tempo [17].

A MMC e outros tratamentos após RTUB devem ser cessados em caso de suspeita de perfuração, ressecções volumosas significativas ou hematúria maciça, que requerem irrigação contínua da bexiga com uma solução salina estéril de modo a manter o fluxo urinário límpido [13].

2.2. Quimioterapia intravesical adjuvante

A necessidade de tratamento intravesical adjuvante depende do prognóstico do doente [17]. Uma instilação única imediata pode ser considerada como tratamento standard para os doentes que têm tumores com baixo risco de recidiva, não havendo necessidade de futuros tratamentos a menos que haja uma recidiva [1,17]. O efeito da instilação única imediata de quimioterapia intravesical ocorre durante o primeiro e segundo ano [1]. No entanto, há

doentes nos quais uma instilação única de quimioterapia é um tratamento incompleto, visto que continua a haver um risco considerável de recidiva e/ou progressão [17].

Sylvester et al. concluíram na sua meta-análise que a quimioterapia intravesical foi eficaz em todos os casos de CUSB na ressecção inicial. No entanto, nos doentes com tumores múltiplos a taxa de recidiva foi substancialmente mais elevada (65.2%) do que nos doentes com lesões únicas (35.8%), de modo a que no primeiro grupo deveria ser oferecido um tratamento adjuvante adicional [7].

A hipótese da administração de quimioterapia intravesical adjuvante, para prevenção de recidiva tumoral, foi comprovada pela EORTC e Medical Research Council (MRC) [7]. Foi demonstrado que a quimioterapia intravesical adjuvante era mais eficaz que a RTUB isolada para prevenir a recidiva tumoral mas não para a sua progressão [1]. A duração e a intensidade ideal para o estabelecimento de um programa de tratamento com instilação intravesical permanecem indefinidas [1], embora a EAU não recomende que se prolongue o tratamento para além de um ano [15].

2.3. Quimioterápicos

2.3.1. Mitomicina C (MMC)

É um agente alquilante que tem baixa absorção sistémica e é amplamente utilizado em vários regimes de tratamentos: uma instilação intravesical única no pós-operatório imediato, uma instilação intravesical semanal ou em terapia de manutenção [7]. Geralmente é considerado um agente de primeira linha para tumores de baixo risco e pode ser administrado logo após a RTUB [11]. Há uma redução da taxa de recidiva em 50% no tratamento com instilação intravesical de MMC após RTUB, o que não se verifica se se efetuar somente a RTUB [11]. A dose mais frequentemente usada é de 40mg em 40ml de água esterilizada, por um período de 1 a 2 horas [7].

Tolley et al. relataram uma diminuição estatisticamente significativa na recidiva de CUSB em doentes tratados com MMC, 24 horas após a realização da RTUB. Este fato não se verificou nos doentes que não receberam a instilação intravesical, 24 horas após a realização da TURB, verificando-se uma duplicação do risco relativo de recidiva se a instilação fosse realizada no dia seguinte [18].

Huncharek et al. demonstraram na sua meta-análise, que a MMC era o único agente que diminuía as taxas de recidiva independentemente do tempo de duração do tratamento [19].

Bohle et al. conduziram um meta-análise, onde compararam 1384 doentes com CUSB, tratados com MMC versus 1421 doentes tratados com BCG. Sem fazer uma clara separação entre os doentes que demonstravam ter risco de recidiva intermédio ou elevado, a taxa global de recidiva foi de 46.4% para a MMC e 38.6% para o BCG, após um seguimento de 26 meses. A MMC demonstrou ter mais efeitos secundários do que o BCG [20].

A combinação de RTUB e instilação intravesical da MMC pode ajudar a reduzir as recidivas dos carcinomas do urotélio da bexiga, o que possibilita a redução dos custos a longo prazo [11].

A MMC foi considerada superior a qualquer outro agente quimioterápico usado na instilação intravesical. Ainda é desconhecido se algum tratamento intravesical afeta a taxa de progressão [11].

2.3.2. Mitomicina C Hipertérmica (MMC-HT)

É um regime de MMC intravesical associada a uma hipertermia induzida na parede da bexiga por micro-ondas, tendo sido realizado pela primeira vez em 1995. Uma análise endoscópica e histológica demonstrou que esta combinação induz uma necrose nas células tumorais de transição [4].

Uma revisão sistemática sugeriu uma redução relativa de 59% da taxa de recidiva em CUSB, quando a combinação MMC-HT era administrada, comparado com a administração de MMC isolada. No entanto, esta revisão estava limitada pelo pequeno número de estudos aleatórios controlados disponíveis para inclusão [4].

Os autores consideraram que no futuro, a MMC-HT pode vir a ser um tratamento padrão para doentes com elevado risco de recidiva, doentes nos quais a cistectomia não é adequada e nos doentes nos quais o tratamento com BCG está contra- indicado [4].

2.3.3. Antraciclinas

A classe das Antraciclinas inclui a Doxorubicina, a Epirubicina (EPI) e a Valrubicina. Estas têm uma absorção sistémica e toxicidade baixas [7].

Takashi et al. concluíram que duas instilações de EPI de 50 mg, uma imediatamente após a RTUB, e a segunda dentro do prazo de 24 horas, prolongava significativamente o tempo sem recidivas, com efeitos secundários mínimos. Inferiu-se que este regime de tratamento podia ser uma excelente opção em termos de eficácia, segurança e simplicidade [21].

Gudjonsson et al. comprovaram que uma dose única de EPI de 80mg administrada num prazo inferior a 6 horas após a RTUB, reduzia as taxas de recidiva. No entanto, o benefício estaria limitado aos doentes com baixo risco de recidiva [22].

Muitos centros utilizam a EPI como agente quimioterápico de primeira linha na TURB inicial, dado o seu papel na redução da recidiva tumoral e no seu prazo de validade mais prolongado, comparado com o da MMC [7].

2.3.4. Gencitabina (GEN)

A GEN é um análogo da Desoxicidina [7]. Tem um peso molecular mais baixo do que os quimioterápicos geralmente usados na instilação intravesical. Tal facto permite que a GEN possa penetrar na mucosa da bexiga, conferindo-lhe efeitos benéficos no tratamento de CUSB. Simultaneamente, o seu peso molecular é elevado o suficiente para prevenir a absorção sistémica numa bexiga intacta [23]. É um agente anti-cancerígeno relativamente novo mas com uma atividade contra os carcinomas da bexiga metastizados [24].

Recentemente, estudos da fase I em doentes com CUSB, indicaram um bom perfil de segurança e o potencial da GEN como agente de instilação intravesical no caso de recidivas [24].

Em estudos da fase II, a GEN foi administrada por via intravesical, numa dose de 2g, tendo alcançado uma concentração urinária de 40mg/ml, instilada por 1 a 2 horas e administrada uma vez por semana, durante 6 semanas. Os doentes incluídos nestes estudos tinham uma recidiva tumoral e tumor refratário após tratamento com BCG. Houve uma resposta tumoral completa em 23% a 56% dos doentes com uma sobrevivência livre de recidiva, após um ano, até 21% [24]. Tanto a toxicidade sistémica como a local, não excederam o grau 2 [24].

Ainda não é possível fazer uma afirmação generalizada relativamente ao papel de GEN nos CUBS, porque todos os estudos aleatórios foram realizados em diferentes situações clínicas [24].

2.3.5. Apaziquone

A Apaziquone é um análogo da MMC. Num pequeno estudo, foi efetuada uma única instilação intravesical de Apaziquone 4mg/40ml, uma a seis horas após a RTUB, tendo sido observada uma boa tolerância, sem absorção sistémica [7].

Num estudo de Hendricksen et al. incluindo 46 doentes, nos quais o tratamento prévio tinha falhado, houve uma resposta completa em 67% dos doentes. Houve uma taxa de recidiva de 56.6% no 1º ano e de 49.5% no 2º ano [25].

3. Imunoterapia

A imunoterapia resulta numa resposta imune local, maciça, caracterizada pela expressão induzida por citocinas, na urina e na parede da bexiga, e pela afluência de granulócitos e células mononucleares [1].

3.1. *Bacillus Calmette-Guérin (BCG)*

O BCG é uma estirpe em estado atenuado do *Mycobacterium bovis*, que foi desenvolvido em 1921 como vacina para a tuberculose [26]. Foi descrito pela primeira vez como alternativa para o tratamento oncológico em 1930 [27]. Em 1976, Morales descreveu um esquema terapêutico de BCG intravesical que manteve uma boa resposta antineoplásica e que reduziu significativamente os efeitos sistémicos [27]. Impôs-se como uma alternativa eficaz à cistectomia radical nos carcinomas de elevado risco, prevenindo a recidiva e evitando, ou pelo menos adiando, a progressão para doença invasiva [5]. A sua instilação intravesical é amplamente utilizada após RTUB como tratamento adjuvante, para evitar as recidivas dos tumores da bexiga [27]. O BCG em terapia de manutenção, foi estabelecido como tratamento de primeira linha em doentes com elevado risco de recidiva de CUSB [2]. A

duração ideal do tratamento ainda não foi estabelecida, o tempo recomendado é de pelo menos um ano [2].

O protocolo do Southwest Oncology Group, o mais amplamente usado, consiste em administrar 27 instilações de BCG durante um período de 3 anos [2].

O BCG é a base do tratamento para CUBS com intermédio e elevado risco de recidiva [13].

Decobert et al. concluíram no seu estudo, que em doentes com elevado risco de recidiva, o tratamento de manutenção com BCG aumentou a taxa de sobrevivência sem recidivas. No entanto, só uma pequena percentagem de doentes tolerou todo o tratamento planeado, o que demonstrou que apesar da sua eficácia, ainda deve ser administrado com precaução [28].

Resultados recentes obtidos por um estudo aleatório, realizado pela EORTC, foram apresentados na conferência de 2012 da EAU. 1288 doentes foram aleatoriamente divididos em 4 grupos: 1/3 da dose de BCG por 1 ano, dose completa de BCG por 1 ano, 1/3 da dose de BCG por 3 anos e dose completa de BCG por 3 anos. Todos os grupos receberam 3 doses semanais ao 3º, 6º e 12º mês. Os dois grupos de 3 anos receberam tratamento adicional ao 18º, 24º, 30º e 36º mês. O intervalo de tempo livre de doença foi a principal variável estudada e englobou: recidiva, progressão, desenvolvimento de Cis, metástases e morte. Uma diminuição da taxa do período livre de doença aos 5 anos foi apenas observada nos doentes que receberam 1/3 da dose por um ano, comparando com os doentes que receberam uma dose completa por 3 anos, nos quais não se observou uma diminuição da mesma. Concluiu-se assim que administrar 1/3 da dose por um ano é um tratamento subótimo. Não houve uma diferença significativa entre os grupos, no que diz respeito ao tempo de progressão, à paragem do tratamento devido a toxicidade ou à duração da sobrevivência [7].

Geralmente o BCG é considerado um tratamento seguro, no entanto tem potencial para desenvolver efeitos secundários locais e sistémicos. Estes podem levar à cessação do tratamento em mais de 30% dos doentes ou a um atraso ou redução do número das instilações em 55% a 83% dos doentes [29].

A toxicidade do BCG pode ser subdividida em diversos graus de gravidade. [24] Consequentemente, os graus mais elevados irão necessitar de uma avaliação mais pormenorizada (*Tabela 4*) [13].

Os efeitos secundários locais mais frequentes são cistite, polaquiúria e hematúria macroscópica. Sendo que estes ocorrem em mais de 75% dos doentes [7]. Os efeitos secundários sistémicos incluem febre, mal-estar geral e *rash* cutâneo [7]. Os efeitos secundários severos são incomuns (<5%) e são maioritariamente tratados de forma eficaz [7].

A febre após o tratamento com BCG nem sempre é um sinal de infeção sistémica por BCG, visto que na maioria dos casos, esta não excede um período de 24 horas. No entanto, os doentes com febre com duração superior a 24 horas após o tratamento com BCG (especialmente se esta persistir por mais de 48 horas ou tiver um padrão noturno intermitente), são mais suscetíveis a ter uma infeção sistémica. Estes doentes requerem uma hospitalização e administração de agentes antituberculosos, e em alguns casos deve-se complementar o tratamento com fluorquinolonas ou esteroides sistémicos por um curto período de tempo [6]. Diversas condições clínicas são potenciais contra-indicações para o tratamento intravesical com BCG [29]. Essas condições incluem, realização de uma TURB nas 2 semanas anteriores, cateterismo traumático, hematúria, estenose uretral, tuberculose ativa, sépsis prévia por BCG e imunossupressão. No entanto, não há um consenso comum na literatura no que diz respeito às recomendações [29]. Nos doentes imunocomprometidos há um risco acrescido de infeção sistémica, por conseguinte, o tratamento com BCG intravesical não é recomendado, pois há um risco acrescido de sépsis e morbidade [29].

A tolerabilidade ao BCG pode ser melhorada através da redução da dose. Com 1/3 da dose padrão reduz-se em 30% a 50% a toxicidade e atinge-se aproximadamente a mesma eficácia [6].

Tabela 4: Tratamento e Gravidade da Toxicidade do BCG [13]

<p>Grau 1: Sintomas moderados <48 horas Sintomas miccionais irritativos moderados, hematúria ligeira, febre <38.5°C</p> <p>Avaliação urocultura para descartar infecção bacteriana do trato urinário</p> <p>Alívio sintomático Anticolinérgicos, Antiespasmódicos tópicos, Analgésicos, AINE's</p>
<p>Grau 2: Sintomas severos ≥ 48 horas Sintomas miccionais irritativos severos, hematúria, ou sintomas com duração > 48 horas. Todas as manobras como para o Grau 1, mais:</p> <p>Avaliação Urocultura, Radiografia Tórax, Provas da função hepática</p> <p>Alívio sintomático Consulta de Infeciologia oportuna com especialista em infecções/complicações bacterianas. Considerar redução da dose para 1/2 ou 1/3 aquando a retoma da instilação. Trate o resultado das culturas de forma apropriada.</p> <p>Agentes Antimicrobianos Isoniazida e Rifampicina, 300mg/dia e 600mg/dia, por via oral até resolução sintomática. A monoterapia não é recomendada. Verifique as interações medicamentosas da Rifampicina.</p>
<p>Grau 3: Complicações sérias (Alterações hemodinâmicas, Febre elevada e persistente) Reações Alérgicas (Dores Articulares, Rash Cutâneo) Todas as manobras como para Grau 1 e 2, mais: Isoniazida 300mg/dia e Rifampicina 600mg/dia durante 3 a 6 meses dependendo da resposta.</p> <p>Envolvimento de Órgãos Sólidos (Epididimite, Fígado, Pulmões, Rins, Osteomielite, Próstata) Isoniazida 300mg/dia, Rifampicina 600mg/dia, e Etambutol 15mg/kg/dia em dose diária para 3 a 6 meses. Cicloserina provoca muitas vezes alterações psiquiátricas severas e é fortemente desaconselhável. BCG é resistente a Pirazinamida. Deve-se considerar a Prednisolona 40mg/dia, aquando de resposta inadequada ou em casa de choque séptico (nunca administrar sem tratamento antibacteriano efetivo).</p>

3.2. Interferão (IFN)

O Interferão- α é uma citocina que simula a imunidade mediada por CD8+ (linfócitos citotóxicos) [7]. Tem uma função celular pleiotrópica, antiviral, antiproliferativa, imunomoduladora e uma atividade anti-angiogénica [26]. O uso do interferão intravesical remonta para os anos de 1980 [7] e as taxas de resposta eram inferiores a 15%. O Interferão α ainda não foi licenciado para o tratamento intravesical e o seu uso permanece experimental. No entanto pode ter um papel importante quando combinado com o BCG [7].

A inibição do crescimento e angiogénese tumoral, através de terapia genética usando imunomoduladores em doses adequadas e prolongadas, como o IFN- α 2b, representa uma abordagem atraente e promissora para se poder suplantar as limitações do tratamento com IFN- α [30].

4. Imuno- quimioterapia combinada

Numa meta-análise recente, por Houghton et al., de todos os estudos aleatórios que examinaram a adição de quimioterapia intravesical ao BCG, sugeriu que os doentes com CUSB beneficiariam com esta combinação. Esta meta-análise juntou 4 estudos completos incluindo 801 doentes, onde cada estudo utilizou um tratamento diferente. Uma análise de cada subgrupo demonstrou que a adição de um quimioterápico reduzia as taxas de progressão nos doentes com tumores Ta e T1 [31].

Di Stasi et al. reportaram no seu estudo, que a administração sequencial de BCG intravesical, acompanhada pela administração de MMC por eletromotriz (EMDA-MMC), em doentes com elevado risco de recidiva, levava a um decréscimo das taxas de recidiva e progressão. O esquema terapêutico consistia na duração de 9 semanas, compreendendo duas instilações semanais de BCG e uma de EMDA-MMC, isto repetido por 3 vezes. Se os doentes estivessem livres de doença durante 3 meses, passavam para um esquema de manutenção

mensal, recebendo EMDA-MMC durante 2 meses, seguido de BCG por 1 mês, e de novo este ciclo era repetido 3 vezes [32].

Os mesmos autores também demonstraram que a administração de EMDA-MMC intravesical antes da realização da RTUB é viável e segura. A principal vantagem é a redução das taxas de recidiva e o aumento do intervalo de tempo sem doença, comparativamente à monoterapia com RTUB ou com a administração de MMC após a realização de uma RTUB [33].

5. O insucesso do tratamento com BCG

Atualmente, não existem marcadores biológicos nem patológicos capazes de prever a resposta ao tratamento intravesical do BCG, e conseqüentemente só a resposta clínica é que pode fornecer um guia para optar por um tratamento conservador ou radical [34].

A resposta completa ao tratamento com BCG em doentes com CUSB pode ser de aproximadamente 83%, no entanto a maioria dos doentes com elevado grau de doença irá sofrer uma recidiva. Foi estimado que 50% dos doentes com um elevado grau de doença irá sofrer uma recidiva no espaço de tempo de 1 ano e 90% em 5 anos [35].

Pode-se dividir a falência do BCG em 4 grupos:

- 1- Insucesso refratário do BCG (não havendo melhoria ou agravamento da doença, apesar do uso de BCG)
- 2- Insucesso por resistência ao BCG (recidiva ou persistência da doença de um grau ou estádio igual ao inicial e que resolve após um novo ciclo de BCG)
- 3- Insucesso por recidiva após BCG (recidiva após resolução inicial com BCG)
- 4- Insucesso por intolerância ao BCG (doentes que não toleram o BCG ou que sofreram efeitos secundários severos) [34,35].

Não há um limite temporal que defina ou conclua um insucesso no tratamento com BCG. A evidência de persistência da doença na avaliação aos 3 meses prenuncia um mau prognóstico em termos do risco para a progressão invasiva. Contudo, também há relatos que a indução de um segundo ciclo de BCG melhora a resposta de 57% para 80%, entre 3 a 6 meses de tratamento [34].

As Guidelines da EAU referem que se deve considerar o insucesso no tratamento com BCG, em doentes com um elevado grau de NMIBC, na existência de doença ao 3º e 6º mês, após o diagnóstico [7,34].

5.1. Opções pós-falência do tratamento com BCG

As estratégias pós-falência no tratamento com BCG incluem: (*Tabela 5*)

Tabela 5: Tratamentos estudados em doentes com falência de BCG [35]

Tratamento	Medicação
Imunoterapia	BCG
	BCG e IFN- α /IFN- α 2b
Quimioterapia	Gemcitabina
	Gemcitabina e MMC
	Antraciclina
Tratamentos assistidos por dispositivos	MMC administrada por eletromotriz
	Termo-Quimioterapia
	Tratamento fotodinâmico

5.1.1. Imunoterapia

5.1.1.1. Repetição do tratamento com BCG

As Guidelines da EAU aconselham que os doentes que não respondem aos primeiros ciclos de tratamento com BCG devem realizar um segundo tratamento de 6 semanas com BCG ou efetuar uma cistectomia [15,35]. Mais de 50% dos doentes tratados com um segundo ciclo de BCG irão desenvolver uma resposta completa ao tratamento [35] e cerca de 35% irão

ter uma resposta durável (> 2anos) [36]. Ciclos adicionais de BCG não são recomendados porque há uma escassa possibilidade de sucesso (<20%) associada ao aumento da possibilidade da progressão tumoral [36].

Foi demonstrado que após falência do BCG cada ciclo adicional comporta um risco atuarial de 7% para a progressão [35].

5.1.1.2. BCG e IFN- α / IFN- α 2b

A combinação de BCG e IFN- α tem sido usada como tratamento de salvação em caso de falência de BCG [7], em doentes com NMIBC de elevado risco [34].

Num estudo multicêntrico de distribuição aleatória de fase II, Joudi et al. utilizaram esta combinação em 1007 doentes com NMIBC de elevado risco. O estudo comparou IFN- α com uma dose reduzida de BCG, no entanto os doentes que nunca tinham efetuado um tratamento com BCG, receberam a mesma dose de IFN- α combinada a uma dose padrão de BCG. Dos 1007 doentes, 59% dos que nunca tinham efetuado um tratamento com BCG ficaram livres de doença numa média de 24 meses de seguimento, comparando com 45% no grupo com falência prévia ao BCG [7,34,37].

Estudos aleatórios a longo prazo são ainda necessários para se poder validar a combinação de BCG e IFN- α como tratamento [7].

O'Donnell et al. estiveram entre os primeiros a avaliar a eficácia de IFN- α 2b intravesical com BCG em 40 doentes, que anteriormente tinham falência de um ou mais ciclos de BCG. Os doentes receberam 6 a 8 instilações semanais de baixa dose de BCG combinadas com 50 milhões de unidades de IFN- α 2b. A taxa de sobrevivência livre de doença foi de 63% aos 12 meses e 53% aos 24 meses respetivamente. Resultados semelhantes foram obtidos em estudos realizados por Punnen et al. e Lam et al. [35]. Todos os doentes com pelo menos uma

falência prévia de BCG, tratados com BCG e IFN- α 2b, obtiveram uma resposta completa superior a 75% [35].

5.1.2. Quimioterapia

Poucas tentativas foram feitas para tratar doentes com falência de BCG, com subsequente quimioterapia intravesical [34].

5.1.2.1. Gencitabina (GEN)

A GEN é hoje uma das estratégias emergentes para salvar doentes com falência no tratamento de BCG [7]. Há vários estudos, sumariados na *Tabela 6*, que demonstram que GEM intravesical pode ser uma alternativa no caso de falência de BCG. Estes estudos indicaram que, GEM a uma dose de 2g pode induzir um estado sem recidiva em alguns doentes (40% a 60%), no entanto um número substancial de doentes irá desenvolver uma progressão da doença [7,24,34,35].

Tabela 6: Estudos de Gencitabina intravesical em caso de falência de BCG [7,24]

Autores	Doentes com falência de BCG	Regime de Tratamento	Follow-up médio em meses	Resposta completa, %	Sobrevivência sêm doença, %
Raj and Dalbagni 2010 [20]	30-Refractários ao BCG	2g duas vezes por semana durante 6 semanas, 1 semana de intervalo e repetir novo ciclo	19	46	21 (1ano)
Perdona et al. 2010 [7,20]	20-Refractários ao BCG, elevado Risco	2g por semana durante 6 semanas e depois semanalmente durante 3 semanas, no 3º,6º e 12º mês	15.2		45
Addeo et al. 2010 [20]	54	2g semanalmente durante 6 semanas depois 10 instilações mensais	36		60
Breyer et al. 2010 [7,20]	10-Refractários ao BCG	1g + 40mg de MMC semanalmente durante 6 semanas, depois mensalmente durante 12 meses	26.5	50	50
Lorenzo et al. 2010 [7]	40	2g duas vezes por semana durante 6 semanas depois semanalmente durante 3 semanas no 3º, 6º e 12º mês	15.2		

5.1.2.2. Gencitabina e Mitomicina C

A combinação de GEN com MMC, também é uma opção de escolha em doentes com doença refratária. No entanto, esses estudos são inerentemente tendenciosos e por consequência estes dados devem ser tratados com precaução.

O papel de GEN intravesical em doentes refratários, permanece desconhecido [24].

5.1.2.3. Antraciclina

O tratamento com MMC não parece ser eficaz em caso de falência de BCG [7]. O Docetaxel pertence ao grupo dos taxanos dos agentes quimioterápicos [34]. O uso de Docetaxel foi descrito pela primeira vez como um tratamento intravesical de CUSB em 2006 [35]. Nesse estudo de fase I, 18 doentes com CUSB refratário ao BCG foram tratados durante 6 semanas com Docetaxel intravesical. Uma resposta completa foi observada em 56% dos doentes. O seguimento a longo prazo revelou que 22% dos doentes obtiveram uma resposta completa durável, com um tempo médio de seguimento de 48.3 meses. Dos 13 doentes com CUSB refratário ao BCG 77% obtiveram uma resposta completa ao tratamento e 46% permaneceram livres de doença num tempo médio de seguimento de 13 meses [34,35].

Resultados similares a longo prazo também foram observados numa análise retrospectiva de 33 doentes com CUSB refratário ao BCG recebendo Docetaxel intravesical [35]. Concluiu-se que o tratamento com Docetaxel intravesical tem baixa toxicidade e uma manutenção mensal aumenta a longevidade da resposta à indução do tratamento num grupo selecionado de doentes com CUSB refratário ao BCG [34].

5.1.3. Tratamentos assistidos por dispositivos

5.1.3.1. Mitomicina C administrada por eletromotriz

Este método aumenta o transporte transmembranar de agentes quimioterápicos intravesicais, nomeadamente MMC (EMDA-MMC), ao aplicar um gradiente de circulação entre o medicamento e a parede da bexiga.

Os estudos iniciais efetuados em laboratório demonstraram que EMDA-MMC tem um transporte mais eficaz que o transporte passivo de MMC [37]. Di Stasi et al. demonstraram que a administração eletromotriz de um medicamento aumenta a concentração de MMC 4 a 7 vezes, quando comparada com a difusão passiva em estudos *in vitro* [38].

A EMDA-MMC é equivalente ao BCG em termos de taxa de recorrência em doentes com *BCG-naïve* CUBS de elevado risco e significativamente melhor que a MMC passiva [34].

5.1.3.2. Termo Quimioterapia (TC)

A MMC-TC consiste em aquecer a parede da bexiga a 42 ± 2 °C com um equipamento de micro-ondas, combinado com a administração sequencial de MMC arrefecida [7,34].

Van de Heijden et al. estudaram a TC em 90 doentes com CUSB de intermédio e elevado risco. No estudo, um subconjunto de 41 doentes que tinham tido falência com BCG metade desses doentes permaneceram sem recidiva num seguimento médio de 27 meses [39].

Native et al. estudaram 111 doentes refratário ao BCG com um protocolo de tratamento similar. No geral, 85% dos doentes ficaram livres de doença ao 1º ano e 56% permaneceram livres de doença aos 2 anos [40]. Coletivamente, estes estudos sugerem que a TC tem um papel na falência do BCG e alguns grupos começaram a usar a MMC-TC em doentes com CUSB de elevado risco, após falência do BCG [7].

5.1.3.3. Tratamento fotodinâmico (TPD)

O TPD tem como princípio a excitação das células tumorais fotossensíveis, com um comprimento de onda de luz intravesical específico, levando à sua destruição [34].

Waidelich et al. administraram ácido 5-aminolevulínico por via oral a doentes com CUSB de elevado risco refratários a BCG. No seguimento médio de 36 meses, 7 de 24 (29%) doentes estavam livres de recidiva, 4 (17%) tinham progressão da doença e 3 (13%) foram submetidos a cistectomia radical [34].

O TPD tem sido usado em pequenos estudos de fase I, e com algum sucesso na prevenção de recidiva e/ou progressão da doença [7]. Os doentes podem experienciar fotossensibilidade, descamação da mucosa, contraturas e/ou hipertensão da bexiga aquando a administração do ácido 5-aminolevulínico [7].

6. Cistectomia

Muitos casos de CUSB de elevado grau progridem. Por consequência, alguns especialistas consideram que seja razoável propor uma cistectomia imediata aos doentes portadores de CUSB de elevado risco de progressão [1]. Conforme reportado nas tabelas da EORTC (Tabelas 1 a 3), estes doentes têm múltiplas recidivas de carcinomas de elevado grau, T1 de elevado grau ou carcinomas de elevado grau com Cis concomitantemente [1].

Conclusão

Escolher o melhor tratamento para doentes com CUSB é fundamental, já que apesar de terem bom prognóstico, estes têm elevadas taxas de recidiva e progressão. É fundamental fazer uma ponderação das vantagens e desvantagens de todas as armas terapêuticas que possamos ter à nossa disposição. Apesar de todos os avanços tecnológicos e terapêuticos que contribuem para o aumento da sobrevivência destes doentes, os efeitos adversos sempre existiram.

É fundamental conhecer os resultados dos diferentes tratamentos à disposição de um médico que pretenda ter uma atitude curativa num doente com CUSB.

A RTUB acompanhada de imunoterapia ou quimioterapia continua a ser o tratamento de eleição para os CUSB [10]. A terapia intravesical mantém um papel crítico na abordagem dos carcinomas CUSB. Uma dose única de quimioterapia intravesical, por um período igual ou inferior a 24 horas após ressecção tumoral, é recomendado. A MMC pode ter vantagens sobre outros quimioterápicos, mas só se for administrada logo após a RTUB. O BCG intravesical tem resultados sustentados e significativos na redução das taxas de recidiva a longo prazo nos doentes com CUSB de intermédio e elevado risco. As Guidelines clínicas recomendam que os doentes com intermédio ou elevado risco de recidiva e com risco intermédio de progressão devem ser tratados com BCG e MMC, já que a combinação de quimio-imunoterapia prolonga a sobrevivência isenta de recidivas.

Podemos concluir que, os doentes com CUSB de baixo risco (tumor único de baixo grau), respondem bem a terapia intravesical, mas a baixa taxa de progressão (<5%) não justifica efetuar esse tratamento. Doentes com CUSB com risco intermédio (recidivas e/ou multifocal e/ou tumor grande de baixo grau) devem ser submetidos a um ciclo inicial de

tratamento intravesical com BCG e MMC. Doentes com CUSB de elevado risco, (Cis ou T1) devem ser tratados com BCG como descrito nas guidelines da EAU.

Apesar de nos últimos anos terem sido introduzidas novas técnicas com o intuito de obter resultados superiores nos doentes com CUSB, melhores medicamentos e melhores esquemas terapêuticos são necessários.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Arnaldo José Castro Figueiredo, pela orientação atenta, pelo incentivo, pela disponibilidade, pelo empenho e pela competência com que me ajudou a ultrapassar algumas dificuldades.

Agradeço ao Doutor Pedro Simões, pela confiança, pela disponibilidade e pela competência com que me ajudou a ultrapassar algumas dificuldades.

Agradeço à minha mãe que tanto têm contribuído para a minha formação tanto académica como pessoal.

Referências bibliográficas

- 1- Anastasios A., Theo M., Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer . Ther Adv Urol (2012) 4(1) 13-32
- 2- Griffiths TR., Current perspectives in bladder cancer management. Int J Clin Pract. (2012) doi:10.1111/ijcp.12075
- 3- Van Rhijn B., Burger M., Lotan Y., Solsona E., Stief C., Sylvester R., Witjes A., Zlotta A., Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy. (2009) EAU doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.028
- 4- Cheung G., Sahai A., Billia M., Dasgupta P., Khan M., Recent advances in the diagnosis and treatment of bladder cancer. BMC Medicine 2013, 11:13
- 5- Correia T., Cardoso A., Soares R., Reis F., Cerqueira M., Almeida M., Prisco R., Análise Retrospectiva do Tratamento do Carcinoma Urotelial Superficial de Alto Risco da Bexiga com Terapêutica Intravesical. Acta Urológica 2010, 27;1:11-18
- 6- Chade D., Shariat S., Dalbagni G., Intravesical Therapy for Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: A Critical Review. Int Braz J Urol. 2009; 35: 640-51
- 7- Logan C., Brown M., Hayne D., Intravesical Therapies for Bladder Cancer – Indications and Limitations. BJU International (2012) 110, Supplement 4, 12-21
- 8- Practical Urological Endoscopy, Timothy B. Hargreave; Blackwell Scientific Publications ISBN 0-632-01953-0
- 9- Babjuk M., Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. EAU Supplements 8 (2009) 542-548

- 10- Backhaus M., Escrig J., Collado A., Briones J., Solsona E., Restaging Transurethral of Bladder Tumor for High-risk Stage Ta and T1 Bladder Cancer. *Curr Urol Rep* (2012) 13:109-114
- 11- Sievert K., Amend B., Nagele U., Schilling D., Bedke J., Horstmann M., Hennenlotter J., Kruck S., Stenzl A., Economic Aspects of Bladder Cancer: What are the Benefits and Costs?. *World J Urol* (2009) 27: 295-300
- 12- Aldousari S., Kassouf W., Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Canadian Urological Association* (2010) Volume 4, Issue 1
- 13- Sexton W., Wiegang L., Correa J., Politis C., Dickinson S., Kang L., Bladder Cancer: A Review of Non-Muscle-Invasive Disease. *Cancer Control* October (2010), Vol.17, No.4: 256-268
- 14- Shin Y., Kim J., Ko O., Doo A., Kim M., Jeong Y., Kin H., The Direct Anti-Cancer Effect of a Single Instillation of Epirubicin after Transurethral Resection of Bladder Tumor for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Korean Journal of Urology* 2012; 53:78-81
- 15- Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Böhle A., Palou-Redorta J., Rouprêt M., EAU Guidelines on non-muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 update. *Eur Urol* (2011) 59: 997-1008
- 16- Babjuk M., What is the Optimal Treatment Strategy for T1 Bladder Tumors?. *EAU 57* (2010) 32-34
- 17- Oosterlinck W., Witjes F., Sylvester R., Diagnostic and Prognostic Factors in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer and Their Influence on Treatment and Outcomes. *EAU Supplemente 7* (2008) 516-523
- 18- Tolley DA., Parmer MK., Grigor KM., Lallemand G., Benyon LL., Fellows J., Freedman LS., Hall RR., Hargreave TB., Munson K., Newling DW., Richards B.,

- Robinson MR., Rose MB., Smith PH., Williams JL., Whelan P., The Effect of Intravesical Mitomycin C on Recurrence of Newly Diagnosed Superficial Bladder Cancer: a Further Report with 7 Years of Follow-up. *J Urol*, 1996 Apr; 155(4): 1233-8
- 19- Huncharek M., Kupelnick B., The Influence of Intravesical Therapy on Progression of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: a Metaanalytic Comparison of Chemotherapy versus Bacili Calmette-Guérin Immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004; 27; 522-8
- 20- Bohle A., Jocham D., Bock PR., Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus Mitomycin C for Superficial Bladder Cancer: a formal Meta-analysis of Comparative Studies on Recurrence and Toxicity. *J Urol* (2003) 169: 90-95
- 21- Takashi S., Tomoyasu T., Yasutomo N., Yoshiyuki M., Michihisa S., Katsuji T., Hiromi K., Two Instillations of Epirubicin as Prophylaxis for Recurrence after Transurethral Resection of Ta and T1 transitional Cell Bladder Cancer: a Prospective, Randomized Controlled Study. *World J Urol* (2010) 28: 413-418
- 22- Gudjónsson S., Adell L., Merdasa F., Olsson R., Larsson B., Davidsson T., Richthoff J., Hagberg G., Grabe M., Bendahl PO., Mansson W., Liedberg F., Should all Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer Deceive Early Intravesical Chemotherapy after Transurethral Resection? Results of a Prospective Randomised Multicentre Study. *Eur Urol* 2009 Apr 55 (4) 773-80
- 23- Gontero P., Frea B., Actual Experience and Futura Development of Gemcitabine in Superficial Bladder Cancer. *Annals of Oncology* (Supplement 5):v123-v128, 2006
- 24- Shelley M., Jones G., Cleves A., Wilt T., Mason M., Kynaston H., Intravesical Gemcitabine Therapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC): A Systematic Review. *BJU International* (2012) 109, 495-505

- 25- Hendricksen K., Van der Heijden AG., Cornel EB., Verqunst H., de Reijke TM., Van Boven E., Smits GA., Gruijs S., Witjes JÁ., Two-year Follow-up of the Phase II Marker Lesion Study of Intravesical Apaziquone for Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *World J Urol* (2009) Jun; 27 (3) 337-42
- 26- Kresowik T., Griffith T., Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Urothelial Carcinoma of the Bladder. NIH Public Access; *Imunotherapy*.2009 March 1;1(2): 281-288 doi:10.2217/1750743X.1.2.281.
- 27- Machado M., Esteves A., Starling E., Lima P., Wroclawski E., O que nós aprendemos após 30 anos de terapia intravesical com BCG no tratamento do câncer de bexiga superficial. *Einstein*. 2009; 7(4 Pt 1): 515-9
- 28- Decobert M., LaRue H., Harel F., Meyer F., Fradet Y., Lacombe L., Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in High-Risk Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *American Cancer Society* 2008 doi 10.1002/cncr.23627
- 29- Gontero P., Bohle A., Malmstrom P., O'Donnell M., Oderda M., Sylvester R., Witjes F., The Role of Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *EAU 57* (2010) 410-429
- 30- Adam L., Black P., Kassouf W., Eve B., McConkey D., Munsell M., Benedict W., Dinney C., Adenoviral Mediated Interferon- α 2b Gene Therapy Suppresses the Pro-Angiogenic Effect of Vascular Endothelial Growth Factor in Superficial Bladder Cancer. *The Journal of Urology* May 2007 Vol.177, 1900-1906
- 31- Houghton BB., Chalasani V., Hayne D., Grimison P., Brown CS., Patel MI., Davis ID., Stockler MR., Intravesical Chemotherapy plus BCG in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A systemic Review with meta-analysis. *BJU Int* 2012 Dec 17. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11390.x.

- 32- Di Stasi SM., Giannantoni A., Giurioli A., Zampa G., Storti L., Attisani F., De Carolis A., Vespasiani G., Stephen RL., Sequential BCG and Electromotive Mitomycin versus BCG alone for High-Risk Superficial Bladder Cancer: a Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* 2006, 7: 43-51
- 33- Di Stasi SM, Valenti M., Verri C., Liberati E. Giurioli A., Leprini G., Masedu F., Ricci AR., Micali F., Vespasiani G., Electromotive Instillation of Mitomycin Immediately before Transurethral Resection for Patients with Primary Urothelial Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A randomized Controlled Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 871-79
- 34- Yates D., Rouprêt M., Failure of Bacillus Calmette-Guérin in Patients with High Risk Non-muscle –invasive Bladder Cancer Unsuitable for Radical Cystectomy: an Update of Available Treatment Options. *BJU International* (2010) 106: 162-167
- 35- Lightfoot A., Rosevear H., O'Donnell M., Recognition and Treatment of BCG Failure in Bladder Cancer. *TheScientificWorldJournal* (2011) 11, 602-613
- 36- O'Donnell M., Boehle A., Treatment Options for BCG failure. *World J.Urol.* (2006) 24: 481-487
- 37- Joudi FN., Smith BJ., O'Donnell M., Final Results from a National Multicenter Phase II Trial of Combination Bacillus Calmette-Guérin plus Interferon- α 2b for Reducing Recurrence of Superficial Bladder Cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 344-8
- 38- Di Stasi SM., Giannantoni A., Massoud R., Dolci S., Navarra P., Vespasiani G., Stephen RL., Electromotive versus Passive Diffusion of Mitomycin C into Human Bladder Wall: Concentration-depth Profiles Studies. *Cancer Res* 1999 Oct 1; 59 (19): 4912-4918
- 39- Van der Heijden AG., Kiemeny LA., Grofrit ON., Nativ O., Sidi A., Leib Z., Colomb R., Naspro R., Pavone M., Baniel J., Hasner F., Witjes JA., Preliminary European

Results of local Microwave Hyperthermia and Chemotherapy Treatment in Intermediate or High-Risk Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2004; 46 (1): 65-72

40-Nativ O., Witjes JA., Hendricksen K., Cohen M., Kedar D., Sidi A., Colombo R., Leibovitch I., Combined Thermo-Chemotherapy for Recurrent Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guérin. *J.Urol* 2009; 182(4): 313-7