



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDREIA MARINA MARQUES DE ALMEIDA

Diagnóstico e seguimento de Cancro da Bexiga
Não Músculo-Invasivo

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ARNALDO JOSÉ DE CASTRO FIGUEIREDO
DR. MIGUEL NOBRE CORTESÃO ELISEU

ABRIL / 2018

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

***Diagnóstico e seguimento de Cancro da Bexiga
Não Músculo-Invasivo***

Nome completo dos autores:

Andreia Marina Marques de Almeida

Professor Doutor Arnaldo José de Castro Figueiredo^{1,2}

Dr. Miguel Nobre Cortesão Eliseu²

Afiliação:

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Serviço de Urologia e Transplantação Renal – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Contactos:

andreiamarina.almeida@gmail.com

ajcfigueiredo@gmail.com

mgl.nobre@gmail.com

Índice

Lista de Abreviaturas.....	4
Resumo	5
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Material e Métodos.....	11
Resultados.....	14
Discussão.....	28
Conclusão	33
Agradecimentos.....	34
Bibliografia.....	35
Anexos.....	39

Lista de Abreviaturas

ALA – ácido 5-aminolevulínico

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

CB – cancro da bexiga

CBMI – cancro da bexiga músculo-invasivo

CBNMI – cancro da bexiga não músculo-invasivo

CF – cistoscopia fluorescente

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CIBE – cistoscopia com imagem de banda estreita

CIS – carcinoma in situ

CLB – cistoscopia de luz branca

CUB – cancro urotelial da bexiga

EAU – European Association of Urology

HAL – ácido hexaminolevulínico

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

RTU-V – ressecção transuretral da bexiga

TNM – Tumor, node, metastasis

WHO – World Health Organization

Resumo

Introdução: O cancro da bexiga é o 9º mais prevalente no mundo, com pico de incidência entre a sétima e oitava décadas de vida e mais comum em homens. O cancro da bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) conta com cerca de 75% de todos os casos e é caracterizado por elevadas taxas de recorrência (50%) e progressão (10%), requerendo um cuidadoso *follow-up*. A cistoscopia de luz branca (CLB) é o *gold standard* do diagnóstico de cancro da bexiga, seguido de avaliação histológica do tecido ressecado na ressecção transuretral da bexiga (RTU-V). Apesar do seu papel central no diagnóstico e *follow-up* de CBNMI, a CLB tem uma elevada taxa de falsos positivos (cerca de 20%), responsáveis por RTU-Vs desnecessárias. O objetivo deste trabalho é analisar os fatores que podem estar envolvidos nestas elevadas taxas de falsos positivos da CLB, o que pode ajudar urologistas a tomar a decisão entre propor o doente para RTU-V ou continuar o *follow-up*.

Métodos: Realizámos um estudo retrospectivo tipo coorte, no qual analisámos informações clínicas de 418 doentes que foram sujeitos a RTU-V no CHUC desde 1 de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2016.

Resultados: Foram incluídos 418 doentes no estudo, 25,4% do sexo feminino e 74,6% do sexo masculino, com uma média de idades de 71,58 anos. A cistoscopia teve uma taxa de falsos positivos de 31,6%. Das variáveis estudadas, as que se relacionaram com o facto da RTU-V ser branca foram o tumor não ser primário ($p < 0,001$), o diagnóstico necessitar de cistoscopia pré-operatória (em oposição a apenas diagnóstico imagiológico) ($p < 0,001$) e o resultado da citologia não ser carcinoma de alto grau ($p = 0,004$).

Conclusão: A cistoscopia apresentou neste estudo uma taxa muito elevada de falsos positivos. Quando o resultado da citologia é carcinoma de alto grau, a probabilidade da RTU-V ser branca é menor. A citologia positiva para carcinoma de baixo grau não se correlacionou com maiores taxas de neoplasia que a citologia negativa.

Palavras-chave: cancro da bexiga não músculo-invasivo, cistoscopia, follow-up, recidiva

Abstract

Introduction: Bladder cancer is the 9th most prevalent cancer worldwide, with a peak incidence between the seventh and eighth decades of life, and appearing more commonly in men. Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) accounts for around 75% of all cases and it is characterized by its high rates of recurrence (50%) and progression (10%), that require careful follow-up. White light cystoscopy (WLC) is the gold standard for bladder cancer diagnosis, always followed by histological evaluation of resected tissue on transurethral resection of the bladder (TURB). Although its central role in diagnosis and follow-up of NMIBC, WLC has a high rate of false positives (around 20%), responsible for unnecessary TURB procedures. The aim of this paper is to understand what can be involved in such high rate of false positives of WLC, in order to help urologists make better prediction regarding the need of TURB or simply maintaining follow-up.

Methods: We performed a retrospective cohort study and analysis of clinical data of 418 patients who underwent TURB procedure in our center from January 1st, 2015 to 31st December 31st, 2016.

Results: 418 patients were included in this study, 25,4% female and 74,6% male, with a mean age of 71,58 years. The rate of false positives of cystoscopy was 31,6%. Of all the variables studied, there was statistic significant association between TURB without tumour and: non-primary tumours ($p<0,001$), pre-operative cystoscopy required for diagnosis (as opposed to just imaging studies) ($p<0,001$) and a result of cytology other than high grade carcinoma ($p=0,004$).

Conclusion: Cystoscopy had a high rate of false positives in this study. High grade carcinoma in cytology is a good predictor of presence of tumour in the resection; low-grade was no different than negative cytology in predicting presence of neoplasia on resection sample.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, cystoscopy, recurrence, follow-up

Introdução

O cancro da bexiga (CB) é uma doença prevalente, ocupando a 9ª posição enquanto causa mais frequente de cancro no mundo, tendo um pico de incidência entre a sétima e oitava décadas de vida [1,2]. O CB afeta mais o sexo masculino, com cerca de 75% dos casos [2].

Quanto à distribuição geográfica, esta doença é mais comum em países desenvolvidos, pelo que 55% dos casos ocorrem em países de muito alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), em contraste com 5% dos casos em países com baixo IDH [2,3]. A Europa é o continente com maior taxa de CB, com maior incidência em Espanha e Itália [2].

Esta variabilidade reflete não só os fatores de risco que parecem estar envolvidos na fisiopatologia desta neoplasia, mas também diferentes práticas de registo e diagnóstico da doença [1,2].

O tipo mais comum de CB é o carcinoma urotelial da bexiga (CUB), correspondendo a 95% dos casos [1].

A maioria dos CUB estão relacionados com a exposição ambiental a carcinogéneos. No entanto, está demonstrado que a predisposição genética também influencia a sua patogenia e pode constituir um fator de risco adicional a exposições externas [4].

O tabaco é o fator de risco mais bem estabelecido para o desenvolvimento de CUB, pois contém aminas aromáticas que são excretadas pelo trato urinário, exercendo o seu efeito carcinogéneo. Cerca de 50% dos CB estão relacionados com hábitos tabágicos, ativos ou prévios. É estimado que exposições ocupacionais a aminas aromáticas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e hidrocarbonetos clorados contribuam para cerca de 20% dos tumores, sendo estas substâncias encontradas em áreas industriais que processam tintas, corantes, metais e produtos petrolíferos [4–6].

Outros fatores de risco têm sido relacionados com CUB, tais como o teor em arsénio e cloro da água consumida, terapêuticas com radiação, fármacos (ciclofosfamida e pioglitazona) e patologias médicas (schistosomíase e diabetes mellitus) [1,4–6].

De todos os casos de CUB diagnosticados, cerca de 75% são cancro da bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), cuja lesão está confinada à mucosa (estadio Ta ou Tis - *carcinoma in situ* - CIS) ou submucosa (estadio T1). Os restantes 25% dos casos correspondem a cancro da bexiga músculo-invasivo (CBMI). Esta diferenciação é clinicamente relevante, visto que têm diferentes abordagens terapêuticas e prognóstico. Por um lado, o CBNMI é tratado primariamente com ressecção transuretral da bexiga (RTU-V) e terapêuticas locais e tem melhor taxa de sobrevida e menor de metastização. Por outro lado, o *gold standard* do tratamento do CBMI envolve cistectomia radical e eventuais terapêuticas sistémicas, tendo pior prognóstico [4,5].

A cistoscopia assume o papel central no diagnóstico do cancro da bexiga, combinada posteriormente com a análise histológica da lesão ressecada na RTU-V [5,7]. A cistoscopia de luz branca (CLB) é a mais utilizada, devido à sua disponibilidade. No entanto, com uma sensibilidade que ronda 62-84% e especificidade de 43-98%, esta técnica apresenta várias limitações, tais como o facto de ser operador-dependente. Torna-se por vezes difícil distinguir lesões inflamatórias de lesões tumorais, principalmente CIS ou pequenos tumores, para os quais a cistoscopia tem menor sensibilidade de deteção [8]. Deste modo, é benéfico aliar a esta técnica a citologia urinária, que tem elevada sensibilidade para detetar lesões de alto grau [8,9].

Outros exames complementares de diagnóstico podem ser importantes em determinados contextos. As *guidelines* em CBNMI da EUA (*European Association of Urology*) admitem a realização de ecografia renal e vesical em doentes que se apresentem com hematuria (apresentação clínica mais comum), sendo que este exame pode detetar obstrução do trato urinário, massas renais ou vesicais, não servindo, no entanto, para excluir o diagnóstico. É ainda

recomendado pelas *guidelines* da EUA a realização de uma urografia por tomografia computadorizada (Uro TC) ou urografia intravenosa em tumores de alto grau, múltiplos ou com localização no trígono, pela maior probabilidade de carcinoma urotelial do trato urinário alto nestes casos [5].

O CBNMI tem elevadas taxas de recorrência e progressão, sendo que cerca de 50% dos doentes têm pelo menos uma recidiva e cerca de 10% progredem para doença músculo-invasiva (CBMI) [10]. Deste modo, após a terapêutica inicial, é necessário um cuidadoso *follow-up* cistoscópico realizado 3 meses após a RTU-V e cuja periodicidade subsequente depende do risco individual do doente [5,7,11].

O carácter recidivante do CBNMI contribui largamente para os elevados custos económicos a ele associados [12].

A cistoscopia está associada a uma percentagem de falsos positivos de cerca de 20% [13], sendo que esta percentagem de doentes é desnecessariamente submetida a RTU-V. Deste modo, o objetivo deste trabalho é determinar os fatores que podem estar relacionados com a presença ou não de lesão tumoral e que podem ajudar na decisão clínica de realizar RTU-V ou continuar *follow-up*, com enfoque nas recidivas de CBNMI.

Material e Métodos

Procedimento e Amostra

O presente trabalho é um estudo observacional, de tipo coorte e retrospectivo.

Foram analisadas informações demográficas, clínicas e patológicas de todos os doentes que foram submetidas a RTU-V no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2016. As informações foram retiradas dos processos clínicos dos doentes.

Foram excluídos os doentes que realizaram RTU-V por outras razões que não diagnóstico e tratamento de CUB primários ou recidivas de CBNMI, bem como doentes que realizaram Re-RTU-Vs planeadas. Dos restantes, foram incluídos no estudo todos os doentes que tinham resultado histológico da lesão ressecada. Dos doentes que não tinham esse resultado, foram incluídos também os que realizaram fulguração de lesão suspeita de pTa (e que, portanto, não tinham amostra para análise anatomopatológica), considerando todas essas lesões como tumor pTa.

Tendo em conta o carácter retrospectivo do estudo, não foi necessária uma aprovação formal do Comité de Ética do CHUC para a realização deste trabalho.

Instrumentos

Foi construída uma base de dados, cujas variáveis incluíram características do doente, caracterização do tumor e recidivas, características da lesão na RTU-V, características do tumor primário, dados sobre RTU-Vs anteriores, exames complementares de diagnóstico e terapêuticas adjuvantes anteriores (realizadas no âmbito do último tumor). A **tabela 1** resume todas as variáveis avaliadas.

É de realçar que a estratificação do risco foi feita segundo a tabela de risco apresentada nas *guidelines* da EAU (**anexo 3**) [5]. Em anexo é possível ainda consultar a classificação TNM para o CB e a classificação WHO de 1973 e de 2004 (**anexo 1 e 2**).

Variáveis
<p>Características do Doente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexo (feminino, masculino) • Idade
<p>Caracterização do tumor e recidivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primário (sim/não) • Taxa de Recidiva (primário, $\leq 1/\text{ano}$, $> 1/\text{ano}$, Re-RTU-V) • Meses desde último tumor • Meses desde o tumor primário
<p>Características da lesão na RTU-V</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadiamento TNM (pTa, pT1, pT2, pTis, Tx, branca – sem lesão tumoral) • Presença de CIS • Grau histológico segundo a classificação WHO 1973 (alto, baixo) • Grau histológico segundo a classificação WHO 2004 (G1, G2, G3) • Tamanho da lesão ($< 3\text{cm}$, $\geq 3\text{cm}$) • N° de lesões (1, 2-7, ≥ 8) • Morfologia do Tumor (plano, exofítico, ambos)
<p>Características do tumor primário</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadiamento TNM (pTa, pT1, pTis,) • Presença de CIS • Grau histológico segundo a classificação WHO 1973 (alto, baixo) • Grau histológico segundo a classificação WHO 2004 (G1, G2, G3) • Tamanho da lesão ($< 3\text{cm}$, $\geq 3\text{cm}$) • N° de lesões (1, 2-7, ≥ 8)

<p>RTU-Vs anteriores</p> <ul style="list-style-type: none"> • N° total de RTU-Vs realizadas • Tamanho do tumor na última RTU-V (<3cm, ≥3cm) • Estratificação de risco do último tumor (baixo, intermédio, alto) • RTU-V branca no passado • N° de RTU-Vs brancas no passado
<p>Exames complementares de diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resultado da citologia prévia (normal, atipia, baixo risco, alto risco, não realizou) • Tipo de cistoscopia (rígida, flexível) • Quem realizou a cistoscopia (especialista, interno) • De que ano era o interno que realizou a cistoscopia (1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°)
<p>Terapêuticas adjuvantes anteriores (no último tumor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitomicina C (sim/não) • BCG (sim/não) • Tempo de terapêutica com BCG (indução, 1 ano, 3 anos)

Tabela 1 - Variáveis que constam na base de dados e respectivas categorias.

Análise Estatística

Foi utilizado o software *IMB SPSS Statistics* para Windows, versão 24.0 [14].

Foi realizada análise estatística descritiva e univariada para todas as variáveis nominais e quantitativas da base de dados.

Foram usados os testes U de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis para relacionar variáveis independentes sem distribuição normal.

Para relacionar variáveis independentes quantitativas foi utilizada regressão logística.

A significância estatística foi determinada para $p < 0,05$.

Resultados

Análise Descritiva

1. Características do doente

Quanto ao sexo do doente, 312 doentes são do sexo masculino, o que equivale a 74,6% do total da amostra, enquanto que 106 são do sexo feminino, com a respetiva percentagem de 25,4%, como mostra a **tabela 2**.

Sexo	<i>Nº de doentes (%)</i>
<i>Feminino</i>	106 (25,4%)
<i>Masculino</i>	312 (74,6%)
<i>Total (n)</i>	n=418

Tabela 2 - Distribuição de género na amostra.

A idade média da amostra foi de 71,58 anos, com extremos de 22 anos de idade mínima e 95 anos de idade máxima e desvio padrão de 11,921 (**tabela 3**).

Idade	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>
	418	22	95	71,58	11,921

Tabela 3 - Distribuição das idades na amostra (em anos).

2. Caracterização do Tumor e Recidivas

Como é verificável pela **tabela 4**, 266 doentes (63,6%) foram diagnosticados com tumor primário, enquanto 152 doentes (36,4%) foram diagnosticados em contexto de recidivas. De todas as recidivas diagnosticadas, 75 doentes (17,9%) tiveram recidiva no ano seguinte ao tumor primário e 77 doentes (18,4%) recidivaram mais de 1 ano depois.

<i>Variável</i>	<i>Nº de Doentes (%)</i>
<i>Tumor Primário</i>	
<i>Não</i>	152 (36,4%)
<i>Sim</i>	266 (63,6)
<i>Total (n)</i>	<i>n=418</i>
<i>Taxa de Recidiva</i>	
<i>Primário</i>	266 (63,6%)
<i>≤ 1/ano</i>	75 (17,9%)
<i>Total (n)</i>	<i>n=418</i>

Tabela 4 - Distribuição dos doentes quanto ao carácter do tumor e taxa de recidiva.

Para os casos de recidivas de CBNMI, foi possível verificar que o tempo decorrido desde o tumor primário variou entre 2 meses a 300 meses (25 anos) e a média foi de 42,46 meses (aproximadamente 3,5 anos), tal como se apresenta na **tabela 5**. Na mesma tabela é ainda possível verificar que o tempo passado desde o último tumor (primário ou não) variou dentro dos mesmos limites, mas com uma média de 28,08 meses (cerca de 2,3 anos).

<i>Tempo (meses)</i>	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>
<i>Desde o tumor primário</i>	138	2	300	42,46	47,43
<i>Desde último tumor</i>	142	2	300	28,08	39,95

Tabela 5- Distribuição do tempo (em meses) desde o último tumor e desde o tumor primário.

3. Características da Lesão na RTU-V

De todas as amostras avaliadas pela anatomia patológica, pôde verificar-se que em 105 (25,1%) casos não havia lesão neoplásica, tendo sido classificada como amostra branca. Avaliando os doentes que tinham cistoscopia pré-operatória, que constituíram 75,6% dos casos, verifica-se que os falsos positivos de tumor detetado por cistoscopia ocorreram em 31,6% das RTU-Vs.

No que respeita à classificação TNM, verificou-se que 139 doentes (33,3%) foram diagnosticados com um tumor Ta (carcinoma papilar não-invasivo), 107 doentes (25,6%) apresentaram um tumor T1 (tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial) e 11 doentes (2,6%) um Tis isolado (*carcinoma in situ* – CIS), considerando-se estes CBNMI. Já com CBMI, foram diagnosticados 54 doentes (12,9%) com T2 (tumor invade o músculo).

Foi possível avaliar ainda que em 37 amostras (12,0%) foi visível a presença de CIS (isolada ou associadamente), em contraste com 271 (88,0%), onde tal não aconteceu.

Quanto ao grau histológico pela classificação WHO de 1973, 107 tumores (37,7%) foram classificados como grau 1, 114 (40,1%) como grau 2 e 63 (22,2%) como grau 3. Já segundo a classificação WHO de 2004, 135 tumores foram classificados como baixo grau (45,8%) e 160 (54,2%) como alto grau.

Relativamente às características macroscópicas das lesões, foi possível verificar que, quanto ao tamanho, 238 lesões (65,6%) eram <3cm e 125 (34,4%) ≥3cm. No que respeita à morfologia, 104 lesões (31,0%) foram consideradas planas, 210 (62,7%) exofíticas e em 21 casos (6,3%) foi possível verificar ambas as morfologias.

Por fim, o número de lesões foi de lesão única em 265 doentes (65,6%), 2 a 7 em 131 doentes (32,4%) e ≥8 em 8 doentes (2,0%).

A **tabela 6** mostra de forma sistematizada a descrição das características atrás referidas.

Variável	Nº de Doentes (%)
Estadiamento TNM	
<i>branca</i>	105 (25,1%)
<i>Ta</i>	139 (33,3%)
<i>T1</i>	107 (25,6%)
<i>T2</i>	54 (12,9%)
<i>Tis</i>	11 (2,6%)
<i>Tx</i>	2 (0,5%)
<i>Total (n)</i>	n=418
CIS	
<i>Não</i>	271 (88,0%)
<i>Sim</i>	37 (12,0%)
<i>Total (n)</i>	n=308
Grau (WHO 1973)	
<i>Grau 1</i>	107 (37,7%)
<i>Grau 2</i>	114 (40,1%)
<i>Grau 3</i>	63 (22,2%)
<i>Total (n)</i>	n=284
Grau (WHO 2004)	
<i>Baixo</i>	135 (45,8%)
<i>Alto</i>	160 (54,2%)
<i>Total (n)</i>	n=295
Tamanho da lesão	
<i><3cm</i>	238 (65,6%)
<i>≥3cm</i>	125 (34,4%)
<i>Total (n)</i>	n=363
Nº de lesões	
<i>1</i>	265 (65,6%)
<i>2-7</i>	131 (32,4%)
<i>≥ 8</i>	8 (2,0%)
<i>Total</i>	n=404
Morfologia do tumor	
<i>Plano</i>	104 (31,0%)
<i>Exofítico</i>	210 (62,7%)
<i>Ambos</i>	21 (6,3%)
<i>Total (n)</i>	n=335

Tabela 6 - Distribuição da amostra segundo características da lesão na RTU-V.

4. Características do tumor primário

Nos casos em que o tumor ressecado na RTU-V foi uma recidiva de CBNMI (n=152), verificou-se que o tumor primário era Ta em 47 doentes (40,5%) e T1 em 69 (59,5%), sendo que nos restantes casos não foi encontrada informação sobre o tumor primário. Verificou-se ainda que apenas em 6 casos (5,6%) tinham a presença de CIS, contra 101 casos em que tal não se verificou (94,4%).

Quanto ao grau, segundo a classificação WHO de 1973, 55 dos tumores primários (46,6%) eram de grau 1, 47 (39,8%) de grau 2 e 16 (13,6%) de grau 3. Já segundo a classificação WHO de 2004, verificaram-se 61 casos (61,0%) em que o tumor primário era de baixo grau e 39 casos (39,0%) de alto grau.

Em 66 casos (60,0%) houve apenas 1 lesão encontrada na RTU-V do tumor primário, em 38 casos (34,5%) foram encontradas de 2 a 7 lesões e em 6 casos (5%) mais de 8 lesões. Relativamente ao tamanho, 48 (51,1%) tumores primários eram menores que 3 cm e 46 (48,9%) maiores que 3 cm.

As características do tumor primário estão sumarizadas na **tabela 7**.

<i>Variável</i>	<i>Nº de Doentes (%)</i>
<i>Classificação TMN</i>	
<i>Ta</i>	47 (40,5%)
<i>T1</i>	69 (59,5%)
<i>Total (n)</i>	n=116
<i>CIS</i>	
<i>Não</i>	101 (94,4%)
<i>Sim</i>	6 (5,6%)
<i>Total (n)</i>	n=107
<i>Grau (WHO 1973)</i>	
<i>Grau 1</i>	55 (46,6%)
<i>Grau 2</i>	47 (39,8%)
<i>Grau 3</i>	16 (13,6%)
<i>Total (n)</i>	n=118

<i>Grau (WHO 2004)</i>	
<i>Baixo</i>	61 (61,0%)
<i>Alto</i>	39 (39,0%)
<i>Total (n)</i>	n=100
<i>Tamanho da lesão</i>	
<i><3cm</i>	48 (51,1%)
<i>≥3cm</i>	46 (48,9%)
<i>Total (n)</i>	n=94
<i>Nº de lesões</i>	
<i>1</i>	66 (60,0%)
<i>2-7</i>	38 (34,5%)
<i>≥ 8</i>	6 (5%)
<i>Total (n)</i>	n=110

Tabela 7 - Distribuições dos doentes segundo características do tumor primário.

5. RTU-Vs anteriores

Analisando as RTU-Vs que cada doente realizou na totalidade, foi possível verificar que o seu número variou entre 1 e 12, com uma média de 1,74 RTU-Vs já realizadas, números que incluem também a RTU-V em estudo – **tabela 8**.

Verificou-se ainda que, dos doentes com recidiva, 39 doentes (26,2%) tiveram pelo menos uma RTU-V branca no passado, contra 110 (73,8%) aos quais tal não aconteceu (**tabela 9**). Dos doentes que já tinham tido uma RTU-V branca previamente, o número médio foi de 1,49 RTU-Vs brancas no passado, variando de 1 a 4 – **tabela 8**.

Quanto à estratificação de risco no qual cada doente estava inserido antes de ter a recidiva em estudo, totalizaram-se 7 doentes (5,6%) em baixo risco, 32 doentes (25,8%) em risco intermédio e uma maioria de 85 doentes (68,5%) na categoria de alto risco de recidiva (**tabela 9**).

<i>Nº de RTU-Vs</i>	<i>n</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>
<i>Total realizadas</i>	409	1	12	1,74	1,27
<i>Total de brancas no passado</i>	39	1	4	1,49	0,72

Tabela 8 - Nº de RTU-Vs realizadas pelos doentes, nº total e nº de RTU-V brancas no passado.

<i>Variável</i>	<i>Nº de Doentes (%)</i>
<i>Tamanho na última RTU</i>	
<i><3cm</i>	76 (66,1%)
<i>≥3cm</i>	39 (33,9%)
<i>Total (n)</i>	n=115
<i>Estratificação do risco do último tumor</i>	
<i>Baixo Risco</i>	7 (5,6%)
<i>Risco Intermédio</i>	32 (25,8%)
<i>Alto risco</i>	85 (68,5%)
<i>Total (n)</i>	n=124
<i>RTU-V branca no passado</i>	
<i>Não</i>	110 (73,8)
<i>Sim</i>	39 (26,2)
<i>Total (n)</i>	n=149

Tabela 9 - Características do tumor em RTU-Vs anteriores.

6. Exames complementares de diagnóstico

Relativamente ao resultado da citologia, foi possível verificar que o resultado foi normal em 47 doentes (16,0%), revelou atipia de células uroteliais em 111 doentes (37,8%), carcinoma urotelial de baixo grau em 84 doentes (28,6%), carcinoma urotelial de alto grau em 51 doentes (17,3%) e em 1 doente (0,3%) lesão papilar de significado incerto, tal como apresentado na **tabela 10**.

Quando utilizada a cistoscopia como meio diagnóstico, foi utilizado o cistoscópio flexível em 10 casos (6,8%) e o rígido em 136 casos (93,2%), sendo que os nos restantes casos não tivemos acesso à informação. A realização da cistoscopia por um interno de especialidade ou por um especialista foi avaliada, com 159 cistoscopias (52,3%) realizadas por médicos internos e 145 (47,7%) por especialistas. Nos casos em que foram internos a realizar a cistoscopia, estratificou-se o ano de formação dos internos, como mostra a **tabela 10**, obtendo-se 1 (0,6%) cistoscopia realizada por um interno do 1º ano, 66 (40,5%) por internos no 2º ano, 29 (17,8%) por internos do 3º ano, 27 (16,6%) por internos do 4º ano, 11 (6,7%) por internos do 5º ano e, por fim, 29 cistoscopias (17,8%) realizadas por internos do 6º ano.

Variável	Nº de Doentes (%)
Citologia	
<i>Normal</i>	47 (16,0%)
<i>Atipia</i>	111 (37,8%)
<i>Baixo Grau</i>	84 (28,6%)
<i>Alto Grau</i>	51 (17,3%)
<i>Significado incerto</i>	1 (0,3%)
<i>Total (n)</i>	n=294
Tipo de Cistoscopia	
<i>Flexível</i>	10 (6,8%)
<i>Rígida</i>	136 (93,2%)
<i>Total (n)</i>	n=146
Quem realizou a cistoscopia	
<i>Interno</i>	159 (52,3%)
<i>Especialista</i>	145 (47,7%)
<i>Total (n)</i>	n=304
Ano do Interno	
<i>1º ano</i>	1 (0,6%)
<i>2º ano</i>	66 (40,5%)
<i>3º ano</i>	29 (17,8%)
<i>4º ano</i>	27 (16,6%)
<i>5º ano</i>	11 (6,7%)
<i>6º ano</i>	29 (17,8)
<i>Total (n)</i>	n=163

Tabela 10 - Resultados e características dos exames complementares de diagnóstico.

7. Terapêuticas adjuvantes anteriores

O número de doentes que fizeram quimioterapia com mitomicina C como terapêutica adjuvante no tratamento do último tumor foi de 11 (9,0%), contrastando com 111 doentes que não fizeram esse tratamento (91,0%).

Quanto a terapêutica adjuvante com instilações intravesicais de BCG, 21 doentes (17,1%) fizeram-no para tratamento do último tumor e 102 doentes (82,9%) não. Dos doentes que fizeram BCG, 15 (75,0%) doentes fizeram apenas em regime de indução, 5 doentes (25,0%) fizeram manutenção durante 1 ano e nenhum doente cumpriu 3 anos.

Esta informação está patente na **tabela 11**.

<i>Variável</i>	<i>Nº de Doentes (%)</i>
<i>Mitomicina</i>	
<i>Não</i>	111 (91,0%)
<i>Sim</i>	11 (9,0%)
<i>Total (n)</i>	n=122
<i>BCG</i>	
<i>Não</i>	102 (82,9%)
<i>Sim</i>	21 (17,1%)
<i>Total (n)</i>	n=123
<i>Tempo de terapêutica com BCG</i>	
<i>Indução</i>	15 (75,0%)
<i>1 ano</i>	5 (25,0%)
<i>3 anos</i>	0 (0,0%)
<i>Total (n)</i>	n=20

Tabela 11 - Número de doentes que realizaram diferentes terapêuticas adjuvantes no último tumor.

Análise Inferencial

Foram analisados os casos em que a amostra histológica da RTU-V foi branca (RTU-V branca), por corresponderem aos falsos positivos do exame de diagnóstico, na grande maioria dos casos cistoscópico, correspondendo a um total de 105 casos.

Correlacionámos a presença de RTU-Vs brancas com outras variáveis, tais como características do tumor primário ou do último tumor, o facto de já ter tido RTU-Vs brancas no passado e tratamentos adjuvantes anteriores. Como se pode observar na **tabela 12**, o facto de o tumor não ser primário correlacionou-se com maior probabilidade de a amostra histológica ser branca, com $p < 0,001$.

<i>Variável</i>	<i>RTU-V Branca</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Tumor Primário</i>		
<i>Não</i>	14,6%	$p < 0,001^*$
<i>Sim</i>	10,6%	
<i>TNM do tumor primário</i>		
<i>Ta</i>	19,1%	$p = 0,361^*$
<i>T1</i>	22,6%	
<i>Cis no tumor primário</i>		
<i>Não</i>	39,6%	$p = 0,677^*$
<i>Sim</i>	1,9%	
<i>Nº de lesões do tumor primário</i>		
<i>1</i>	23,9%	$p = 0,694^{**}$
<i>2 a 7</i>	16,5%	
≥ 8	1,8%	
<i>Tamanho das lesões na última RTU-V</i>		
<i><3cm</i>	35,5%	$p = 0,144^*$
$\geq 3cm$	11,4%	
<i>RTU-V branca no passado</i>		
<i>Não</i>	28,4%	$p = 0,269^*$
<i>Sim</i>	12,8%	

<i>Estratificação de Risco (último tumor)</i>		
<i>Baixo Risco</i>	4,1%	$p=0,189^{**}$
<i>Risco Intermédio</i>	11,4%	
<i>Alto Risco</i>	25,2%	
<i>Mitomicina C no último tumor</i>		
<i>Não</i>	36,9%	$p=0,753^*$
<i>Sim</i>	4,1%	
<i>BCG no último tumor</i>		
<i>Não</i>	33,3%	$p=0,822^*$
<i>Sim</i>	7,3%	

Tabela 12-Percentagens de RTU-Vs brancas para cada uma das variáveis apresentadas, com respetivos valores de p para os testes U de Mann Whitney e Kruskal-Wallis.

*valor de p para o teste U de Mann Whitney

**valor de p para o teste de Kruskal-Wallis

Foram também analisados os resultados da citologia, como se pode ver na **tabela 13**. Foi possível verificar que a citologia sem carcinoma de alto grau (carcinoma de baixo grau, atipia ou normal) está associada a maior percentagem de RTU-Vs brancas, com $p=0,004$. As restantes distribuições do resultado da citologia não foram estatisticamente significativas, como se pode verificar pelos *valores p* apresentados na **tabela 13**.

<i>Citologia</i>	<i>RTU-V Branca</i>	<i>Valor p (Teste U de Mann Whitney)</i>
Negativa	16,8%	$p=0,641$
Baixo Grau	6,6%	
Alto Grau	1,3%	
Negativa	18,6%	$p=0,256$
Positiva	7,9%	
Não alto grau	25,2%	$p=0,004$
Alto Grau	1,3%	

Tabela 13- Percentagens de RTU-Vs brancas para cada variável relativa à citologia, com respetivos valores de p para o teste U de Mann Whitney.

Comparando os doentes que fizeram cistoscopia com os que não fizeram, foi visível que a percentagem de RTU-Vs brancas foi inferior nos doentes que não foram submetidos a cistoscopia. De facto, esta relação foi estatisticamente significativa com $p < 0,001$ para o *Teste U de Mann Whitney* - **tabela 14**.

Atentando aos doentes que realizaram cistoscopia, foram comparados os tipos de cistoscopia (rígida ou flexível), tendo-se verificado que não existe relação estatística entre estes e o facto da RTU-V ser branca ($p = 0,516$) - **tabela 14**.

Foi ainda analisado se o facto de a cistoscopia ter sido realizada por um interno ou por um especialista contribuiu para um maior número de RTU-Vs brancas, sendo que tal não verificou, com um valor de $p = 0,077$ para o *Teste U de Mann Whitney*. Utilizou-se também um modelo de regressão ordinal, no sentido de perceber se o ano do internato de especialidade do médico interno que realizou a cistoscopia teve influência no facto da RTU-V ser branca, mas tal não se revelou estatisticamente significativo.

<i>Cistoscopia</i>	<i>RTU-V Branca</i>	<i>Valor p (Teste U de Mann Whitney)</i>
<i>Fez cistoscopia</i>	24,0%	$p < 0,001$
<i>Não fez cistoscopia</i>	4,8%	
<i>Cistoscopia Flexível</i>	2,7%	$p = 0,516$
<i>Cistoscopia Rígida</i>	28,1%	
<i>Realizada por interno</i>	16,1%	$p = 0,077$
<i>Realizada por especialista</i>	15,5%	

Tabela 14 – Percentagens de RTU-Vs brancas para cada variável relativa à cistoscopia, com respetivos valores de p para o teste U de Mann Whitney.

Para avaliar se o tempo decorrido desde o último tumor ou desde o tumor primário teve influência na variável RTU-V branca, utilizaram-se regressões logísticas que em ambos os casos não foram significativas. Procedemos da mesma forma para verificar se o número de RTU-Vs brancas no passado teve influência no resultado histológico sem lesão da nova RTU-V e a regressão logística revelou-se mais uma vez estatisticamente não significativa.

Discussão

A amostra de doentes estudada neste trabalho tem características epidemiológicas que correspondem às documentadas para esta neoplasia. Neste estudo houve, como era esperado, uma incidência mais marcada em homens (74,6%), equiparável com o que é descrito na literatura (cerca de 75%). Quanto à idade, obtivemos uma média de idades de 71,58 anos, que também se enquadra no pico de idades anteriormente referido [2].

Uma elevada percentagem de recidivas também era esperada na amostra, tendo em conta a elevada taxa de recidiva que caracteriza o CBNMI (cerca de 50%) [10]. Assim, na nossa amostra, 36,4% dos doentes foram diagnosticados com recidiva e 63,6% com tumor primário. Dentro dos casos de tumores primários foi também possível aferir que 257 doentes foram diagnosticados com CBNMI (Ta, T1 e Tis) e 54 doentes com CBMI (T2), o que em percentagem corresponde a 79% de CBNMI e 21% de CBMI, ajustando-se à tendência atual relatada de 75% de CBNMI e 25% de CBMI [4].

A cistoscopia de luz branca (CLB) tem sido considerada por vários autores o *gold standard* do diagnóstico de patologia vesical, nomeadamente de CB. Apesar disso, de entre as suas limitações estão o facto de ser um método invasivo e difícil para o doente, moroso e caro e cuja sensibilidade e especificidade estão longe de ser as desejáveis [15].

A quantidade de falsos positivos da cistoscopia neste trabalho foi de 31,6%. Esta percentagem é notavelmente elevada e representa um grande inconveniente da CLB. Na verdade, todos estes doentes foram submetidos desnecessariamente ao procedimento cirúrgico de RTU-V, do qual podem advir complicações tais como hemorragia, perfuração, fenómenos trombóticos ou arritmias [16].

Em vários trabalhos a taxa de falsos-positivos da cistoscopia rondaram percentagens semelhantes. *Madelon et al*, num trabalho que contemplava o *follow-up* cistoscópico como controlo, aferiu uma percentagem de falsos positivos da CLB de 20%. Já num trabalho de *Herr*

et al, a taxa de falsos positivos da CLB foi de 33% [17]. De entre as razões para estas elevadas taxas encontram-se inflamação da mucosa vesical, instilação de BCG recente e RTU-V recente [13].

Perante tantas limitações do principal método de diagnóstico de CB, a necessidade de estudar outros meios de diagnóstico tornou-se imperativa. Outras técnicas cistoscópicas têm emergido, das quais se destacam a cistoscopia com imagem de banda estreita (CIBE) e a cistoscopia fluorescente (CF).

A CIBE filtra a luz branca em duas bandas do espectro de luz visível (415nm e 540nm) absorvidas pela hemoglobina e que por isso aumentam a visibilidade dos vasos sanguíneos no tecido vesical. Sendo os CUBs vasculares, esta técnica aumenta o contraste entre tumores superficiais e mucosa normal [17,18]. Numa metanálise realizada por *Zheng et al* foi concluída maior precisão diagnóstica da CIBE relativamente à CLB [19].

Quanto à cistoscopia fluorescente, esta utiliza luz azul para detetar lesões neoplásicas após instilação intravesical de ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou ácido hexaminolevulínico (HAL) que se convertem em porfirinas, que por sua vez se acumulam nas células neoplásicas [20]. *Kausch et al* conclui que a CF é melhor do que a CLB na deteção de lesões de CB, particularmente CIS [21].

No entanto, a superioridade destas técnicas em relação à CLB ocorre principalmente à custa de melhores sensibilidades, com taxas de falsos positivos que se revelaram na maior parte dos estudos superiores aos da CLB [17,20–22].

Há estudos que comprovam que a técnica cirúrgica da RTU-V é determinante nas taxas de recorrência de CBNMI, visto que algumas recorrências são na verdade tumores residuais [13,23,24]. De facto, *Jancke et al* provou haverem diferenças na recorrência e progressão em doentes com CBNMI intervencionados por médicos especialistas ou internos, sendo que as taxas de recorrência foram mais baixas em médicos especialistas, como era esperado [25].

Na mesma linha de pensamento, pusemos a hipótese de o mesmo se verificar no diagnóstico cistoscópico, o qual depende largamente do operador e, por isso, esperaríamos ser menos efetivo quando conduzido por médicos internos. Na nossa amostra, a percentagem de RTU-Vs brancas não foi significativamente superior quando realizada por internos, relativamente a especialistas ($p=0,0765$) (**tabela 15**). Tal pode ser em parte explicado pelo facto de os internos de especialidade do CHUC estarem sempre acompanhados de médicos mais experientes quando encontram lesões suscetíveis de dúvida, aquando da realização das cistoscopias.

Quanto a outras hipóteses colocadas, é de ressaltar que tem sido descrito que instalações intravesicais de BCG podem ser uma das razões das elevadas taxas de falsos positivos da cistoscopia [13]. No entanto, a associação entre tratamento anterior com BCG e RTU-Vs brancas não foi estatisticamente significativa, com $p=0,822$ (**tabela 14**). Na verdade, tal pode dever-se ao facto de o número de doentes que fez tratamento com BCG ser pouco significativo. As *guidelines* da EAU preveem a realização de BCG intravesical em doentes com alto risco de recorrência e em alguns casos de doentes em risco intermédio de recorrência (estratificação de risco – **anexo 3**), num regime de manutenção com período de 1 a 3 anos [5]. Neste trabalho, verificámos que 21,6% dos doentes em alto risco e 6,9% dos doentes em risco intermédio fizeram tratamento com BCG intravesical, na grande maioria dos casos num regime de indução.

Fatores preditores de recorrência de CBNMI poderiam estar associados a menos RTU-Vs brancas, pela maior probabilidade de recorrência relativamente aos outros doentes sem esses fatores e, portanto, de presença de tumor. Esses fatores incluem características dos tumores anteriores como número e tamanho das lesões, taxa de recorrência, classificação TNM, grau e presença de CIS [26]. Porém, não se verificou associação estatística entre a maior parte destes fatores e o facto da RTU-V ser branca, como se pode verificar pela **tabela 14**. A exceção foi a taxa de recidiva (primário, $\leq 1/\text{ano}$, $> 1/\text{ano}$), na qual houve menos RTU-Vs brancas para

tumores primários que para as recidivas ($p < 0,001$), o que é expectável visto que na maior parte dos tumores primários a lesão é mais evidente. No caso das recidivas, as lesões serão à partida mais discretas, devido aos *follow-ups* regulares aos quais os doentes são submetidos, não dando tempo para as lesões crescerem muito e serem exuberantes.

Também o tempo passado desde o tumor anterior ou desde o tumor primário não se revelou significativo, bem como o número de RTU-Vs brancas no passado.

A citologia é amplamente utilizada, em simultâneo com a cistoscopia, pois estes meios de diagnóstico em conjunto são superiores à cistoscopia isoladamente para detetar carcinoma urotelial da bexiga de alto grau e carcinoma urotelial do trato urinário alto [27]. No entanto, a sua sensibilidade para detetar tumores de baixo grau não ultrapassa os 17% em alguns estudos [9]. Deste modo, as *guidelines* da EAU preconizam realização de citologia urinária para o diagnóstico de tumores primários e para *follow-up* de CBNMI de risco intermédio e alto, sempre em conjunto com a cistoscopia, de modo a aumentar a sensibilidade deste último para a deteção de tumores de alto grau [5]. No CHUC, em todos os doentes, de um modo geral, é colhida urina para citologia aquando da cistoscopia, independentemente do grupo de risco.

Neste trabalho, verificámos que o número de falsos positivos da CLB ocorreram com menos frequência quando o resultado da citologia urinária revela carcinoma de alto grau ($p = 0,004$), o que está intimamente relacionado com alta especificidade deste método de diagnóstico. De facto, a especificidade da citologia para lesões de alto grau varia de 98% a 100% [28] e, portanto, a decisão do urologista na presença de uma lesão cistoscópica duvidosa, quando a citologia urinária indica carcinoma urotelial de alto grau, deve ser no sentido de realização de RTU-V. Pelo contrário, o mesmo raciocínio não se verifica quando o resultado da citologia revela carcinoma de baixo grau, visto que a relação estatística entre citologia positiva (que inclui carcinoma urotelial de alto grau e de baixo grau) ou negativa (que inclui resultado normal ou atipia) com RTU-V ser branca não foi estatisticamente significativa

($p=0,256$). Assim, perante uma lesão que levante dúvidas na cistoscopia, o facto de o resultado da citologia ser negativa ou carcinoma urotelial de baixo grau, pode levar o urologista a ponderar a decisão de continuar *follow-up* mais apertado, no sentido de protelar a RTU-V, visto que estes resultados estão associados a maior percentagem de RTU-Vs brancas.

Relativamente a outros meios de diagnóstico, o número de RTU-Vs brancas associadas a diagnóstico cistoscópico foi significativamente mais elevado quando comparado com utilização de apenas meios de diagnóstico imagiológicos ($p<0,001$), mas tal não revela a superioridade do último. Na verdade, quando a lesão é ecograficamente muito suspeita (pelas suas grandes dimensões) num contexto de hematúria, é legítimo omitir a cistoscopia e avançar para a RTU-V, pois se a cistoscopia fosse realizada a lesão seria muito suspeita. Assim, esta inferência estatística apenas nos indica que as lesões diagnosticadas ecograficamente são muito evidentes.

Apesar dos resultados obtidos ao longo deste estudo, é necessário ter em atenção as suas limitações. A maior limitação é o facto de ser um estudo retrospectivo, não tendo sido possível atestar toda a informação necessária em alguns doentes, o que se repercute em elevado número de *missings* e menor poder estatístico da amostra. Ainda neste espectro, algumas variáveis inicialmente pensadas tiveram de ser excluídas, tais como fatores de risco tabágicos e ocupacionais e estudo ou não de urotélio alto, pela falta de informação nos registos clínicos. De realçar ainda que, sendo a cistoscopia dependente do operador, este trabalho não avaliou a variabilidade interindividual entre os vários urologistas.

Conclusão

Apesar do seu papel essencial no diagnóstico de cancro da bexiga, a cistoscopia apresenta uma elevada percentagem de falsos positivos, o que acarreta prejuízos inestimáveis para o doente, que é desnecessariamente submetido ao procedimento cirúrgico de RTU-V, envolvendo estes riscos não negligenciáveis, para além de custos elevados.

O resultado da citologia com carcinoma urotelial de alto grau é preditor de presença de neoplasia e, por isso, deve levar o urologista a propor o doente para RTU-V. Já a deteção de células de carcinoma de baixo grau não teve o mesmo resultado, sendo que junto com as citologias negativas, serão os doentes em que se pode ponderar protelar a RTU-V com *follow-up* apertado em lesões duvidosas, evitando RTU-Vs brancas.

Fatores de recorrência de CBNMI não mostraram, de um modo geral, afetar a percentagem de RTU-Vs brancas.

Concluiu-se, ainda, que o facto de a cistoscopia ter sido realizada por um médico interno ou especialista não influenciou o número de RTU-Vs brancas.

Novas técnicas cistoscópicas têm emergido, tendo alguma aplicabilidade na prática clínica, mas nenhuma se mostrou superior à cistoscopia clássica de luz branca no que diz respeito à percentagem de falsos positivos.

Outros estudos devem ser levados a cabo no sentido de compreender melhor os fatores envolvidos na elevada percentagem de falsos positivos da cistoscopia, tendo em conta a sua ampla utilização no diagnóstico de cancro da bexiga.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Arnaldo Figueiredo pela sugestão deste projeto e pelo apoio e incentivo no desenvolvimento do mesmo.

Ao Dr. Miguel Eliseu pelas sugestões, conhecimento partilhado, auxílio no tratamento dos dados e análise estatística e ajuda em todos os passos da realização deste trabalho.

A todas as pessoas do Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos CHUC com quem me cruzei, que sempre demonstraram a sua simpatia e amabilidade durante as horas que aí passei a trabalhar neste projeto.

Bibliografia

1. Malats N, Real FX. Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(2):177–89.
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017;71(1):96–108.
3. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-386.
4. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234–41.
5. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer. 2016;1–45.
6. Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Heal.* 2012;11(Suppl 1):S11.
7. V. S, M. B, J. B, G. D, G. G, O.W. H, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012;62(2):290–302.
8. Sun M, Trinh Q-D. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(2):205–18.
9. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009;22(October 2008):S53–9.
10. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux 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. *Eur Urol.* 2006;49(3):466–75.
11. Ravvaz K, Walz ME, Weissert JA, Downs TM, Org KR, Org MW, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in a US population Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in a US population Comparing EORTC, CUETO models with NCCN guidelines. *J Urol.* 2017;
 12. Mossanen M, Gore JL. The burden of bladder cancer care: Direct and indirect costs. *Curr Opin Urol.* 2014;24(5):487–91.
 13. Oude Elferink P, Witjes JA. Blue-light cystoscopy in the evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol.* 2014;6(1):25–33.
 14. IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk NIC.
 15. van der Aa MNM, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BWG, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy Revisited as the Gold Standard for Detecting Bladder Cancer Recurrence: Diagnostic Review Bias in the Randomized, Prospective CEFUB Trial. *J Urol.* 2010;183(1):76–80.
 16. Hurle R, Pasini L, Lazzeri M, Colombo P, Buffi N, Lughezzani G, et al. Active surveillance for low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: mid-term results from the Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. *BJU Int.* 2016;118(6):935–9.
 17. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU Int.* 2008;102(9):1111–4.
 18. Ye Z, Hu J, Song X, Li F, Zhao X, Chen S, et al. A comparison of NBI and WLI

- cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep.* 2015;5(June):1–6.
19. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012;110(11 B).
 20. Karaoglu I, van der Heijden AG, Witjes JA. The role of urine markers, white light cystoscopy and fluorescence cystoscopy in recurrence, progression and follow-up of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2014;32(3):651–9.
 21. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic Diagnosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Prospective Studies. *Eur Urol.* 2010;57(4):595–606.
 22. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):3–10.
 23. Rolevich A, Minich A, Nabebina T, Polyakov S, Krasny S, Sukonko O. Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Cent Eur J Urol.* 2016;69(2):170–7.
 24. Brausi M, Collette L, Kurth K, Meijden AP Van Der, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. European Urology Variability in the Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy after TUR in Stage Ta T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder : A Combined Analysis of Seven EORTC Studies. *Eur Urol.* 2002;41:523–31.
 25. Jancke G, Rosell J, Jahnson S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2014; 48 276–283. 2014;(October 2013):276–83.
 26. Đug H, Jagodić S, Ahmetović-đug J, Selimović Z, Sulejmanović A. Predicting

recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer after transurethral resection.

2016;13(August 2015):56–61.

27. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol.* 2013;63(1):4–15.
28. Lodde M, Mian C, Wiener H, Haitel A, Pycha A, Marberger M, et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol Clin North Am.* 2000;27:25–37.

Anexos

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue
T3a	Microscopically
T3b	Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N – Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in common iliac lymph node(s)
M - Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastases

Anexo 1 - Classificação TNM para cancro da bexiga [5].

1973 WHO grading

Grade 1: well differentiated

Grade 2: moderately differentiated

Grade 3: poorly differentiated

2004 WHO grading system (papillary lesions)

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)

Low-grade (LG) papillary urothelial carcinoma

High-grade (HG) papillary urothelial carcinoma

Anexo 2 - Classificação WHO de 1973 e 2004 [5].

Risk group stratification	Characteristics
Low-risk tumours	Primary, solitary, Ta, LG/G1, < 3 cm, no CIS
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low and high risk)
High-risk tumours	Any of the following: <ul style="list-style-type: none">• T1 tumour• HG/G3 tumour• CIS• Multiple and recurrent and large (>3 cm) Ta G1G2 tumours (all conditions must be present in this point)

Anexo 3 - Estratificação de Risco segundo as Guidelines da EAU para CBNMI [5].