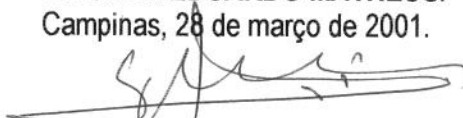


WAGNER EDUARDO MATHEUS

Este exemplar corresponde à versão final da
Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Cirurgia da FCM/UNICAMP, para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia do Médico,
WAGNER EDUARDO MATHEUS.

Campinas, 28 de março de 2001.



Prof. Dr. FERNANDES DENARDI

***AVALIAÇÃO DO USO DE BCG
INTRAVESICAL NA PREVENÇÃO DE RECIDIVA DO
CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA.***

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Campinas

2001

WAGNER EDUARDO MATHEUS

***AValiação DO USO DE BCG
INTRAVESICAL NA PREVENÇÃO DE RECIDIVA DO
CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA.***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Mestre em Cirurgia,
área de Cirurgia.*

Orientador: Prof. Dr. Fernandes Denardi

Campinas

2001

UNIDADE	CB
N.º CHAMADA:	T/UNICAMP
	M421a
V.	Ex.
TOMBO BC/	44987
PROC.	16.092101
C	☐
D	☒
PREC	R\$ 11,00
DATA	27/06/01
N.º CPD	

CM00157477-7

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

~~M424e~~

M421a

Matheus, Wagner Eduardo

Avaliação do uso de BCG intravesical na prevenção de recidiva do carcinoma urotelial de bexiga / Wagmer Eduardo Matheus. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Fernandes Denardi

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma in situ. 2. BCG. 3. Neoplasia de bexiga. I. Fernandes Denardi. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADOR: Prof. Dr. FERNANDES DENARDI

MEMBROS:

1. Fernando Denardi
2. Marcelo Lopes de Lima
3. Lísian N. Antunes
- 4.

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

DATA: 28/03/2001

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha querida esposa, Gabriela Bertolini Matheus, e aos meus queridos filhos, Eduardo Matheus e Marina Bertolini Matheus, pela dedicação, paciência e compreensão, em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Waldir José Matheus e Maria Cleusa de Souza Matheus, pelos ensinamentos, carinho e compreensão, durante toda a minha vida.

Agradeço ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Júnior, pelo incentivo e confiança no meu trabalho.

Agradeço ao meu amigo e orientador Prof. Dr. Fernandes Denardi, pela sua amizade e ensinamentos.

Agradeço ao meu amigo Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, pela sua amizade, companheirismo e ajuda na conclusão deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Adriano Fregonesi, pela amizade, companheirismo e confiança no meu trabalho.

Agradeço a enfermeira Luciana Bueno da Silveira Jaroslavsky, pela amizade e carinho com que desenvolve, diariamente, seu trabalho no ambulatório de Urologia, os quais foram muito importantes para a conclusão deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Edyr Borges, pós-graduado da USP em línguas neolatinas, pela revisão deste trabalho.

Agradeço ao Sr. José do Nascimento Oliveira, programador e estatístico do HC - UNICAMP, pela análise estatística realizada.

Agradeço ao Sr. Valdomiro de Almeida Valença Filho, pela revisão do "Summary".

Agradeço à todos os colegas urologistas, residentes e funcionários do HC – UNICAMP, que de alguma forma me ajudaram a completar este trabalho.

*"Pensamos demasiadamente e sentimos muito pouco...
Necessitamos mais de humildade que de máquinas. Mais de
bondade e ternura que de inteligência. Sem isso, a vida se tomará
violenta e tudo se perderá."*

Charles Chaplin

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxi</i>
1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. Aspectos epidemiológicos.....	27
1.2. Fatores de risco.....	27
1.3. Marcadores tumorais.....	29
1.4. Estadiamento e tipos histológicos.....	30
1.5. Evolução clínica.....	32
1.6. Tratamentos associados à ressecção do tumor.....	33
1.6.1. Quimioterápicos.....	33
1.6.2. BCG.....	34
1.7. Indicações do uso do BCG.....	35
2. OBJETIVOS.....	37
3. MATERAIS E MÉTODOS.....	41
3.1. Grupo de estudo.....	43
3.2. Diagnóstico e tratamento.....	44
3.3. Acompanhamento.....	47
3.4. Métodos de análise.....	48
4. RESULTADOS.....	49
4.1. Recidivas e progressões.....	51
4.2. Complicações.....	54
4.3. Outros tratamentos.....	54

4.4. Análise estatística.....	55
5. DISCUSSÃO.....	57
6. CONCLUSÕES.....	65
7. SUMMARY.....	69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CCT	Carcinoma de células transicionais
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
HAP	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
ml	mililitro
mg	miligrama
mm	milímetro
cm	centímetro
v.	versão
u.f.c.	unidades formadoras de colônias

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Classificação dos tumores vesicais – TNM.....	31
Tabela 2: Histologia inicial do tumor de bexiga.....	45
Tabela 3: Tamanho do tumor de bexiga.....	46
Tabela 4: Número de ciclos de BCG.....	51
Tabela 5: Recidiva após 1º ciclo de BCG.....	51
Tabela 6: Recidiva após 2º ciclo de BCG.....	52
Tabela 7: Progressão após 1º ciclo de BCG.....	52
Tabela 8: Progressão após 2º ciclo de BCG.....	53
Tabela 9: Evolução para cistectomia radical.....	53
Tabela 10: Complicações em 2602 pacientes submetidos a tratamento, com cepas diferentes de BCG (LAMM, 1992).....	62

LISTA DE GRÁFICOS

	PÁG.
Gráfico 1: Distribuição do Câncer de Bexiga por idade.....	43
Gráfico 2: Histologia inicial do tumor de bexiga.....	45

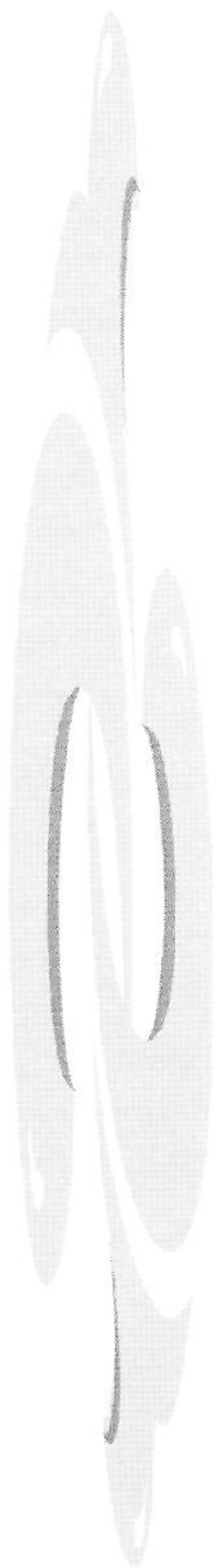
RESUMO

O carcinoma urotelial superficial de bexiga é uma neoplasia que apresenta altas taxas de recorrência, se um tratamento complementar não for associado à ressecção completa do tumor. Dentre as alternativas terapêuticas, o BCG intravesical tem sido o agente mais utilizado, com a finalidade de prevenir recidivas, progressão e aumentar a taxa de sobrevida dos pacientes com tumor de bexiga.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a eficácia, a longo prazo, da imunoterapia intravesical com BCG, descrever sua toxicidade, analisar fatores de risco do Carcinoma de Células Transicionais (CCT) superficial, tais como: tamanho tumoral, multifocalidade, estadiamento inicial e presença de carcinoma *in situ* (CIS), e também, correlacionar esses fatores de risco com recidiva tumoral, progressão histológica e realização de cistectomia radical.

Nesse estudo, foram analisados 46 pacientes com diagnóstico de CCT superficial de bexiga e que foram submetidos ao tratamento de imunoterapia intravesical com BCG, no período de junho de 1988 a janeiro de 2000. Vinte e dois pacientes (48%) estavam livres de tumor, após o primeiro ciclo de BCG, 37 pacientes (80%), após o segundo ciclo, 41 pacientes (89%), após o terceiro ciclo, e 42 pacientes (91%), após o quarto ciclo. A taxa total de progressão para doença invasiva foi de 9% (4 pacientes). Complicações severas foram observadas em 4 pacientes (9%): 2 casos de hematúria, 1 de orquitepididimite e 1 de febre por mais de 24 horas. A presença de múltiplas lesões tumorais e o tamanho do tumor não apresentaram correlação com o prognóstico desses pacientes. Os tumores que evoluíram para cistectomia radical apresentaram estadiamentos iniciais PT1G2 ou PT1G3. A presença de carcinoma *in situ* indicou maior chance de recidiva, progressão e evolução para cistectomia radical.

A análise dos resultados permitiu as seguintes conclusões: o BCG apresenta uma boa eficácia no tratamento complementar de CCT superficial; o uso do BCG está associado a um baixo índice de complicações severas; os fatores prognósticos mais importantes, na evolução clínica do tumor de bexiga, são estadiamento, grau histológico e carcinoma *in situ*.



1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A Neoplasia de bexiga é um assunto de grande interesse no meio urológico, devido à sua importância epidemiológica e variabilidade de apresentação clínica, tratamento e evolução.

Dentre as neoplasias, é a quarta mais freqüente em homens, precedida pelos tumores de próstata, pulmão e cólon, excetuando-se as cutâneas malignas. No sexo feminino representa o oitavo câncer maligno mais freqüente (LANDIS *et al.*, 1998). Com relação aos tumores do trato genito-urinário é o segundo mais importante em prevalência, apresentando uma incidência 3 vezes maior no sexo masculino e com predomínio na raça branca (CATALONA, 1992; ANTON-CULVER, LEE-FELDSTEIN, TAYLOR, 1993).

A incidência do tumor de bexiga aumenta anualmente, tendo apresentado 54.400 casos novos em 1998, nos EUA (LANDIS *et al.*, 1998). Vários fatores etiológicos estão associados a esta doença, porém os mais importantes são o cigarro e a exposição ocupacional, principalmente em cidades industrializadas (PIRASTU, IAVARONE, COMBA, 1996; JOHANSSON & COHEN, 1997).

1.2. FATORES DE RISCO

O tabagismo, principal fator de risco, é responsável por 50% dos casos de câncer de bexiga, elevando em até quatro vezes o risco de aparecimento dessa neoplasia. O cigarro contém, entre outras substâncias químicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), aminas aromáticas e aldeídos insaturados. Dentro desses três grupos estão os principais agentes investigados com relação à carcinogênese do tumor de bexiga: o 2-naftilamina, o 4-aminobifenil, a benzidina, o benzeno e produtos exalantes da combustão de gases (ANTON-CULVER *et al.*, 1992,1993; HARTGE *et al.*, 1993; ENGELAND *et al.*, 1996; SALMINEN, PUKKALA, TEPPÖ, 1996; JOHANSSON & COHEN, 1997; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

Com relação à exposição ocupacional aos carcinógenos (na grande maioria aminas aromáticas e HAP), devem ser consideradas profissões de risco: trabalhos em fábricas de corantes, de borracha, na indústria têxtil, ocupações relacionadas a tintas, solventes, couro, alguns metais, como o alumínio, produtos de combustão e exaustão do diesel. Trabalhos em indústria química, aplicação de pesticidas, limpeza de chaminés, quando ocorre exposição ao alcatrão da hulha, e também o ofício de motoristas de caminhão, devido às partículas carcinogênicas decorrentes da combustão do diesel, presentes na fumaça eliminada (HOAR & HOOVER, 1985; SILVERMAN *et al.*, 1986; ANTON-CULVER *et al.*, 1992; PIRASTU *et al.*, 1996; JOHANSSON & COHEN, 1997; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

Alguns produtos farmacêuticos e modalidades terapêuticas também parecem estar relacionados à maior incidência do tumor de bexiga. Dentre estes, os analgésicos contendo fenacetina, como o acetaminofen, e os citostáticos, como a ciclofosfamida. A exposição à radiação também é um fator de risco, constatado desde a explosão da bomba atômica no Japão, sendo que a radioterapia, no câncer de colo de útero, pode atuar como um agente causal dessa neoplasia (HARTGE *et al.*, 1993; DERBY & JICK, 1996; JOHANSSON & COHEN, 1997; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

Investigações apontam fatores alimentares de risco, especialmente os relacionados à gordura, colesterol e água contaminada. O colesterol possui alguns lipídeos intermediários envolvidos na sua biossíntese que podem atuar também em fatores de crescimento tumoral, não só no tumor de bexiga, como em outros tipos de neoplasias. A contaminação da água ocorre devido a produtos de cloração, fertilizantes nitrogenados e pesticidas que infiltram o solo e contaminam os lençóis freáticos. Diferente dos anteriores, a ingestão de grande quantidade de líquidos, o uso de barbitúricos, a vitamina A e o alho parecem estar associados à proteção da mucosa vesical, no que diz respeito à ocorrência de tumores de bexiga (RIGGS, DEHAVEN, LAMM, 1987; SEBTI, TKALCEVIC, JANI, 1991; HARTGE *et al.*, 1993; MORALES *et al.*, 1993, 1994; PIRASTU *et al.*, 1996; JOHANSSON & COHEN, 1997; HABEL, BULL, FRIEDMAN, 1998; MICHAUD *et al.*, 1999)

Alguns aspectos regionais também são importantes, como a associação de infecção por *Schistosoma Haematobium* com o carcinoma epidermóide de bexiga, observada principalmente no Egito e em algumas outras áreas do continente africano. Outra área endêmica com alta incidência de carcinoma urotelial de bexiga foi observada em Taiwan, devido à contaminação da água por arsênico, que produz um estímulo de proliferação celular e efeito mutagênico em nível de DNA (SHIBATA *et al.*, 1994; GROENEVELD, MARSZALEK, HEYNS, 1996; JOHANSSON & COHEN, 1997; VEGA, 1999).

A incidência do tumor de bexiga aumenta com a idade, sendo particularmente maior após os 60 anos. Isto se deve ao longo período de latência (12 a 20 anos) necessário para a indução da carcinogênese urotelial, a partir da exposição a fatores de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

O tumor de bexiga apresenta um comportamento bastante variável, sendo que sua evolução dependerá de fatores como o grau histológico, estadiamento, multifocalidade, tamanho do tumor, seu aspecto endoscópico, presença de *carcinoma in situ* (CIS) e tempo de recidiva após tratamento (ALTHAUSEN, PROUT, DALY, 1976; HENEY *et al.*, 1983; FITZPATRICK *et al.*, 1986; PAGANO *et al.*, 1987; HENEY, 1992; SOLOWAY, 1993; MULDER *et al.*, 1994; HURLE *et al.*, 1996; YOUNG & SOLOWAY, 1998).

1.3. MARCADORES TUMORAIS

Atualmente, vários marcadores tumorais estão sendo estudados, na tentativa de se estabelecer uma possível correlação com diagnóstico precoce, comportamento biológico, seleção do tratamento mais adequado e monitorização da resposta terapêutica. São esses: antígenos dos grupos sanguíneos ABO, M344, 19A211, T138, BTA, BTA-STAT, NMP-22, CK-20, CD44, Ki-67, PCNA, Gene; C-H-ras, C-myc, mdm2, C-erb-B2, EGF, FGF, TGF, EGF-R, E-caderina, TSP-1, pRB, p53, p21, telomerase, ácido hialurônico, FDP e outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

Dos marcadores estudados, o mais promissor e mais investigado, até o momento, é o p53, entretanto seu uso ainda não é realizado de forma rotineira, devido ao seu alto custo e ao questionamento de seu valor prognóstico. O gene p53 localiza-se no braço curto do cromossomo 17 e é responsável pela supressão tumoral através da morte celular programada ou apoptose, desencadeada pela proteína 53KD. Na presença anômala deste gene, também chamado de p53 mutante, não ocorrerá apoptose e um acúmulo nuclear do mesmo poderá ser detectado por técnicas de imuno-histoquímica, indicando uma evolução desfavorável do tumor. Atualmente, técnicas não invasivas de detecção do p53 no lavado vesical vêm sendo empregadas (APRIKIAN *et al.*, 1993; SARKIS *et al.*, 1994; SHIINA *et al.*, 1996; INAGAKI *et al.*, 1997; OLIVEIRA & CAMARGO, 1997; POPOV *et al.*, 1997; RAITANEN *et al.*, 1997; TOKTAS *et al.*, 1999; OLUMI, 2000; PHILLIPS, HOWARD, MILLER, 2000; ZLOTTA & SCHULMAN, 2000).

1.4. ESTADIAMENTO E TIPOS HISTOLÓGICOS

Aproximadamente, 99% de todos os tumores de bexiga são de origem epitelial e 1% não epitelial. Dentre os epiteliais, o carcinoma de células transicionais (CCT) é o mais freqüente, representando aproximadamente 95% dos tumores deste grupo. O restante é constituído, na maioria das vezes, por carcinoma epidermóide (3-4%) e adenocarcinoma (1-2%) (YOUNG & SOLOWAY, 1998; CATALONA, 1992).

Didaticamente, a neoplasia de bexiga pode ser dividida em superficial, invasiva e metastática. A superficial é dividida em PTa, quando a neoplasia é restrita à mucosa, e PT1, quando o tumor é restrito à submucosa, conforme classificação do sistema AJC-UICC (American Joint Committee e International Union Against Cancer), (Tabela 1) (CATALONA, 1992).

Tabela 1: Classificação dos tumores vesicais - TNM

T (tumor primário)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma papilífero restrito à mucosa
T1	Invasão da lâmina própria
T2	Invasão da muscular superficial
T3a	Invasão da muscular profunda
T3b	Invasão da gordura perivesical
T4a	Invasão da próstata, vagina ou útero
T4b	Invasão da parede pélvica abdominal
T0	Ausência de tumor
Tx	Extensão tumoral não esclarecida
N (linfonodos)	
N0	Ausência de linfonodos comprometidos
N1	Linfonodo único unilateral menor ou igual a 2 cm
N2	Linfonodo único 2-5cm ou vários menores de 5 cm
N3	Linfonodos maiores de 5 cm
N4	Envolvimento de linfonodos periaórticos
Nx	Linfonodos não estudados
M (metástases)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
Mx	Presença de metástases não avaliadas

SMITS et al. (1998) propuseram a subdivisão do estágio PT1 em PT1a, PT1b e PT1c, todos com invasão da lâmina própria, porém diferentes, quanto à penetração na muscular da mucosa. O PT1a não invade a camada muscular da mucosa, o PT1b invade e o PT1c atravessa-a completamente ou acomete o plexo vascular submucoso. Essa subdivisão demonstrou diferença, principalmente na progressão tumoral destes subtipos. Em 3 anos de acompanhamento, foi observada uma taxa de progressão de 6%, 33% e 55%, nos subtipos PT1a, PT1b e PT1c, respectivamente (BIRD & SOLOWAY, 1999).

O CIS ou PTis pela classificação AJC-UICC, é definido como tumor plano, de alto grau, confinado ao epitélio e superficial. Apresenta um comportamento imprevisível, com altas taxas de recidiva, invasão e metástases. Pode ocorrer isoladamente, em associação a tumores superficiais ou invasivos, na forma localizada ou difusa. Pacientes com lesões focais têm probabilidade (em torno de 8%) de desenvolver doença invasiva, enquanto que na forma difusa esta evolução ocorre em 78% dos casos. O CIS apresenta taxa de recorrência de 63 a 92% e taxa de mortalidade relacionada ao tumor de 58% (HENEY, 1992).

Quanto à diferenciação celular são classificados em grau 1, tipo histológico bem diferenciado, grau 2, moderada diferenciação, e grau 3, indiferenciado, conforme classificação de Koss. O grau 3, mais indiferenciado, tem maior chance de progressão e maior índice de mortalidade (GILBERT *et al.*, 1978; HENEY, 1992; CATALONA, 1992).

1.5. EVOLUÇÃO CLÍNICA

Aproximadamente, 70% dos tumores de bexiga são superficiais no momento do diagnóstico. Destes pacientes, 42 a 90% apresentarão recorrência após a ressecção completa do tumor, se não for realizado tratamento complementar (ALTHAUSEN *et al.*, 1976; BROSMAN, 1982; ADOLPHS & BASTIAN, 1983; NETTO & LEMOS, 1983; DEKERNION *et al.*, 1985; SHINKA *et al.*, 1990; SAMODAI *et al.*, 1991; ROGERSON, 1994; MUNGAN & WITJES, 1998).

Normalmente, os tumores superficiais e bem diferenciados permanecem assim durante toda a vida. No entanto, quando houver recorrência, quase 25% apresentarão progressão para tumores de alto grau (GILBERT *et al.*, 1978).

Com relação à recorrência, PAGE, LEVISON, CURWEN (1978) relataram que a maioria dos tumores vesicais provém de outras áreas de urotélio displásico, mas uma proporção significativa pode ser devida ao tratamento inadequado ou implante de células tumorais durante a ressecção endoscópica.

Cerca de 10 a 20% dos pacientes com tumor superficial desenvolverão doença invasiva local ou à distância. Este não é o caso dos tumores com diagnóstico inicial invasivo que apresentarão expansão tumoral, também local ou à distância, em aproximadamente 90% dos pacientes. Quando ocorrer evolução metastática, a maioria apresentará evidência clínica dessas metástases dentro de 1 ano (BABAIAN *et al.*, 1980; KAYE & LANGE, 1982; LUTZEYER, RÜBBEN, DAHM, 1982; HOPKINS, FORD, SOLOWAY, 1983).

1.6. TRATAMENTOS ASSOCIADOS À RESSECÇÃO DO TUMOR:

1.6.1. Quimioterápicos

Com o intuito de diminuir a recorrência e progressão, após a ressecção transuretral (RTU) do tumor superficial de bexiga, vários agentes tópicos de uso intravesical foram estudados e hoje fazem parte do arsenal terapêutico contra o CCT. Esses medicamentos utilizados são divididos em quimioterápicos e imunoterápicos. Dentro do grupo dos quimioterápicos estão a tiotepa, doxorubicina, etoglucide, epirrubicina e mitomicina. A tiotepa apresenta poucos efeitos colaterais, mielodepressão em 10% dos casos e tem preço acessível. Porém, sua eficácia é questionável. Quanto a doxorubicina (adriamicina), ela é relativamente segura, com ocorrência de cistite química reversível em 25% dos casos, porém apresenta custo elevado e taxa de sucesso inferior a 40%. O etoglucide (epodil), embora produza raros efeitos colaterais, é de uso ainda limitado. A epirrubicina ocasiona cistite em aproximadamente 15% dos pacientes e sua toxicidade é menor do que as outras drogas, mas seus resultados ainda são preliminares. Por último a

mitomicina C, que apresenta os melhores resultados terapêuticos, taxa de sucesso em torno de 50%, baixa incidência de efeitos colaterais, mas é uma droga extremamente cara (LAMM, 1991; WITJES, 1997).

1.6.2. BCG

Dentro do grupo de imunoterápicos, o BCG é o agente de maior eficácia, porém pode apresentar efeitos colaterais, levando em alguns casos mais graves, à septicemia e óbito. Com relação ao custo, o BCG possui um preço bem acessível, quando comparado às outras medicações. Outras drogas como o interferon alfa, beta e gama, a interleucina-2, o imunoestimulante KLH, o fator de necrose tumoral (TNF) e a bopirimina estão ainda em fase de estudo, com pequenas casuísticas relatadas (LAMM, 1991; WITJES, 1997; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

O BCG foi utilizado pela primeira vez na forma intravesical por Morales e colaboradores. Desde então, vários autores vêm demonstrando bons resultados com esse agente terapêutico e via de administração. Atualmente é o mais utilizado, sendo considerado, na maioria das vezes, a droga de primeira escolha no tratamento complementar do CCT superficial de bexiga (MORALES, EIDINGER, BRUCE, 1976; NETTO & LEMOS, 1983; MARTINEZ-PIÑEIRO, 1984; CATALONA & RATLIFF, 1990; D'ANCONA *et al.*, 1991b; SAMODAI *et al.*, 1991; ROGERSON, 1994; WITJES, 1997; MUNGAN & WITJES, 1998).

O BCG é uma vacina preparada a partir do *Micobacterium Bovis* atenuado. Sua forma de ação ainda é incerta, todavia dois possíveis mecanismos foram estabelecidos: o inflamatório e o imunológico. O inflamatório ocorreria por ação direta da bactéria (ou subprodutos) sobre o tumor e todo o epitélio vesical; a indireta na indução de resposta inflamatória inespecífica da parede vesical, resultando num processo de descamação intenso e eliminação das células neoplásicas. O imunológico, mais aceito atualmente, seria decorrente da resposta imune-específica às células tumorais. Ou ainda inespecífica, na produção de linfocinas solúveis que exercerão atividade anti-tumoral direta ou mediada por linfócitos Killer ativados ou macrófagos. RATLIFF (1991) relatou a importância tanto do

BCG ligado à matriz de fibronectina do tecido conjuntivo, como da descontinuidade da parede vesical, para início da resposta imunológica anti-tumoral (ROGERSON, 1994; TANIGUCHI *et al.*, 1999).

TANIGUCHI *et al.* (1999) descreveu a resposta imunológica observada em amostras de urina e sangue, obtidas antes e depois de instilações intravesicais com BCG. Nesse estudo foi observado um aumento das concentrações urinárias de interleucinas (IL-1beta, IL-2 e IL-6), fator alfa de necrose tumoral (TNF-alfa), interferon gama (IFN-gama) e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). Essas alterações de concentrações também foram observadas em nível sérico, demonstrando aumento de IL-2 e IFN-gama. Esses resultados sugerem que a resposta imunológica depende não só de um efeito local, mas também sistêmico. D'ANCONA *et al.* (1991a), em estudo experimental com hamsters, também demonstrou uma resposta sistêmica ao uso de BCG, independente de sua via de administração.

1.7. INDICAÇÕES DO USO DO BCG

O uso do BCG é descrito na profilaxia após ressecção completa do tumor, no tratamento de tumores residuais, em pacientes com CIS e em algumas situações especiais de CCT superficiais: nos tumores do trato urinário alto, na ocorrência de citologia urinária positiva e quando houver invasão superficial da próstata (CATALONA & RATLIFF, 1990; BROSMAN, 1991; LAMM, 1991; SCHELLHAMMER, 1991; MUNGAN & WITJES, 1998). O objetivo principal do tratamento com BCG é a cura completa do CCT, porém, em algumas situações, o resultado máximo obtido é um aumento do intervalo livre de doença, diminuição da progressão tumoral e aumento da sobrevida desses pacientes.

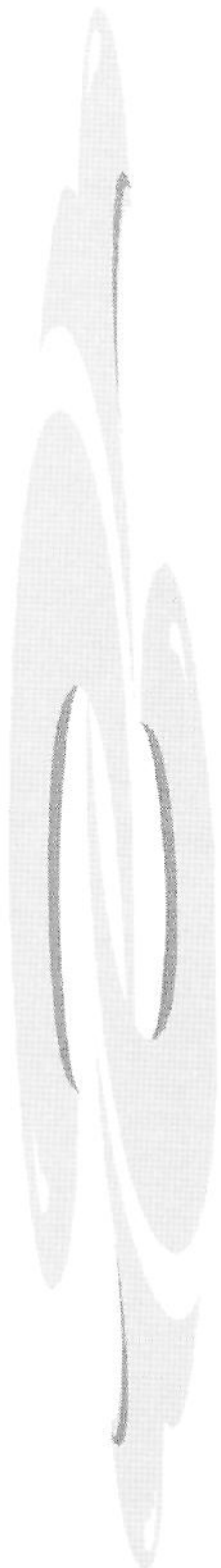
A comparação de vários estudos de profilaxia com BCG, após RTU completa do tumor, tem demonstrado taxas de recorrência variando de 0 a 42%, a maioria em torno de 20%, no seguimento de 1 ano (BROSMAN, 1982; ; NETTO & LEMOS, 1983; DEKERNION *et al.*, 1985; CATALONA & RATLIFF, 1990; SHINKA *et al.*, 1990; WITJES, 1997; MUNGAN & WITJES, 1998).

A utilização do BCG também é descrita no tratamento de tumores residuais, não ressecados completamente após a RTU, embora não possa ser considerada como um substituto da cirurgia. Estes autores relatam taxas de resposta completa de 36 a 71% (DEKERNION *et al.*, 1985; CATALONA & RATLIFF, 1990; SCHELLHAMMER, 1991; MUNGAN & WITJES, 1998).

A efetividade da terapia intravesical com BCG, em pacientes com CIS, tem sido amplamente relatada, sendo atualmente o agente mais eficaz para este tipo de tumor. Alguns autores têm demonstrado resposta completa variando de 42 a 83%, com intervalo de seguimento de 1 a 2 anos. O tratamento do CIS também é mais efetivo quando sua apresentação for primária, ou seja sem outras lesões associadas, demonstrando taxas de respostas em torno de 80%, versus 65% quando for secundária, esta forma assim denominada devido à ocorrência simultânea a uma lesão principal (DEKERNION *et al.*, 1985; CATALONA & RATLIFF, 1990; BROSMAN, 1991; OVESEN, POULSEN, STEVEN, 1993; TALIC *et al.*, 1994; WITJES, 1997; MUNGAN & WITJES, 1998).

Muito cuidado deve ser tomado com o CIS, pois a taxa de recidiva e progressão pode aumentar a longo prazo. TALIC *et al.* (1994), apesar da taxa de sucesso de 72% em 12 meses de tratamento com BCG, demonstrou taxa de recorrência ou progressão para doença invasiva maior de 50%, no seguimento de 2 anos, e 100% de recidiva ou progressão tumoral, em 5 anos.

Apesar do mecanismo incerto de ação e a sua variação de resposta satisfatória obtida, o BCG intravesical ainda é uma droga amplamente utilizada no tratamento complementar do CCT superficial de bexiga.



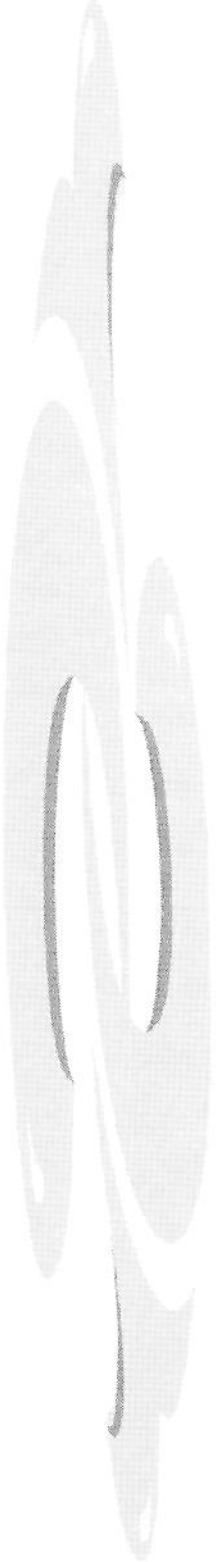
2. OBJETIVOS

Avaliar a eficácia, a longo prazo, da imunoterapia intravesical com BCG, cepa Moreau, após ressecção completa do CCT superficial de bexiga.

Descrever a toxicidade observada do BCG intravesical e o tratamento desses efeitos colaterais.

Analisar os seguintes fatores de risco do CCT superficial: tamanho tumoral, multifocalidade, estadiamento inicial e presença de CIS.

Correlacionar os fatores de risco com a evolução clínica do CCT, através da recidiva tumoral, progressão histológica e realização de cistectomia radical.



3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. GRUPO DE ESTUDO

Foram analisados 46 pacientes acompanhados no ambulatório de uro-oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, com diagnóstico de CCT superficial de bexiga. Todos foram submetidos ao tratamento de imunoterapia intravesical com BCG, após RTU, no período de junho de 1988 a janeiro de 2000.

Neste grupo de pacientes (39 do sexo masculino e 7 do sexo feminino) com média de idade de 64 anos, variando de 35 a 88 anos (gráfico 1), houve um predomínio da neoplasia de bexiga em caucasóides (80,5%) quando comparados aos negros (19,5%), 37 e 9 pacientes, respectivamente.

Neste grupo de estudo, todos os pacientes tinham tempo de seguimento superior a 24 meses, já que se pretendia avaliar o resultado do BCG a longo prazo. O tempo médio de acompanhamento foi de 63 meses, variando de 25 a 139 meses.

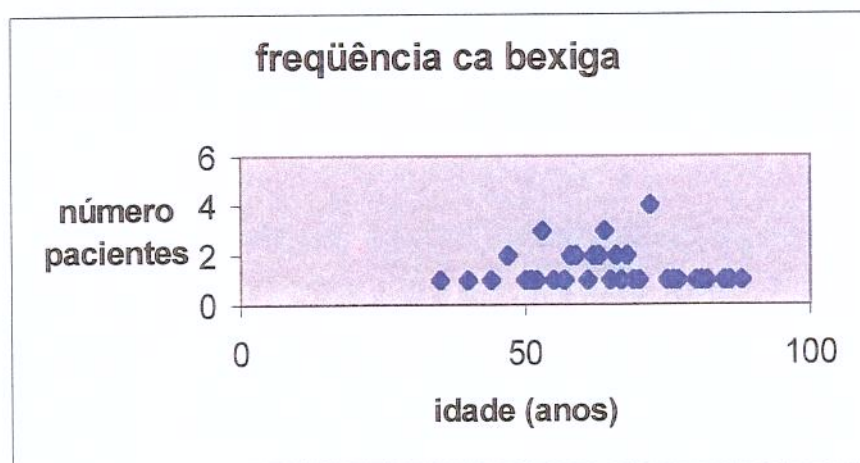


Gráfico 1: Distribuição do Câncer de Bexiga por idade

3.2. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os pacientes foram submetidos ao protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de tumor de bexiga (CCT) da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (FERREIRA, DENARDI, NETTO, 1999).

Conforme protocolo, para diagnóstico e estadiamento são realizados:

1. Toque bi-manual sob anestesia, retal em homens e vaginal em mulheres.
2. Uretrocistoscopia com coleta de citologia urinária e lavado vesical.
3. Ressecção transuretral (RTU) da porção superficial e profunda das lesões tumorais, catalogadas separadamente. No passado, eram realizadas biópsias randomizadas de fundo vesical, parede lateral direita e esquerda, trígono e uretra prostática nos homens. Atualmente, essas biópsias não são realizadas devido à sua baixa positividade e pequeno valor no acompanhamento clínico pós-operatório (KIEMENEY *et al.*, 1994).
4. Urografia excretora, pelo risco de acometimento sincrônico ou metacrônico do trato urinário superior.

A apresentação histológica inicial do tumor demonstrou uma maior incidência do grupo PTaG1, em 20 pacientes (43%), o segundo mais freqüente foi o PT1G2, em 13 casos (28%), e em seguida, por ordem decrescente de freqüência: PT1G1 - 6 (13%), PTaG2 - 5 (11%) e PT1G3 - 2 pacientes (4%). Não foram observados casos de PTaG3 (tabela 2 e gráfico 2).

Tabela 2: Histologia inicial do tumor de bexiga

Histologia	Frequência	%
PTaG1	20	43,5
PTaG2	5	10,9
PTaG3	0	0
PT1G1	6	13
PT1G2	13	28,3
PT1G3	2	4,3
Total	46	100

Na avaliação endoscópica inicial, foi observado que o tamanho médio da única ou maior lesão vesical foi de 38,5 mm, variando de 10 a 90 mm (tabela 3). Também foi constatado tumor multifocal em 19 pacientes (41%) e presença de CIS em 4 pacientes (9%).

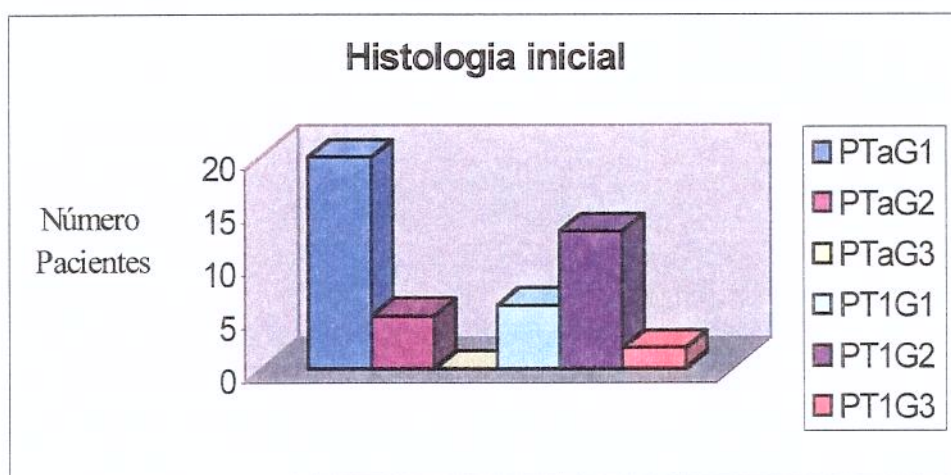


Gráfico 2: Histologia inicial do tumor de bexiga

Tabela 3: Tamanho do tumor de bexiga

Tamanho tumor (mm)	Frequência	%
10	3	6,5
15	2	4,3
20	4	8,7
25	1	2,2
30	11	23,9
35	1	2,2
40	9	19,6
50	9	19,6
60	2	4,3
70	2	4,3
80	1	2,2
90	1	2,2
Total	46	100

Para a realização de imunoterapia intravesical com BCG, os pacientes deveriam apresentar resultado anatomo-patológico de CCT superficiais: PTaG1 maior de 3 cm ou multifocal, PTaG2, PTaG3, presença de CIS associada ou não a outras lesões, e PT1 independente do tipo histológico. Os pacientes com tumor de estágio PTaG1, sem fatores de risco associados, foram excluídos, pois atualmente são submetidos somente à RTU, sem tratamento complementar.

O esquema de tratamento com BCG, aplicado após a ressecção completa do tumor, consiste em instilações intravesicais da seguinte forma (FERREIRA *et al.*, 1999):

- a- Indução: aplicação de 40 mg de BCG (cepa Moreau), diluídas em 100ml de soro fisiológico, 1 vez por semana, por 6 semanas.
- b- Manutenção: aplicação de 40 mg de BCG (cepa Moreau), diluídas em 100ml de soro fisiológico, 1 vez por mês, por 12 meses. No segundo ano, 1 aplicação trimestral.

As aplicações de BCG foram iniciadas 30 dias após a RTU do tumor de bexiga, todas realizadas em nível ambulatorial por enfermeira treinada pela disciplina de Urologia. Inicialmente, foi solicitado aos pacientes que realizassem micção espontânea e esvaziamento vesical completo no sanitário. Em seguida, em posição de decúbito dorsal horizontal, as mulheres com abdução e flexão de membros inferiores, foi realizada anti-sepsia perineal, colocação de campos estéreis, lubrificação uretral com xylocaina geléia a 2% e, posteriormente, a cateterismo vesical com cateter uretral número 8. Após esvaziamento vesical completo pelo cateter, foram submetidos às aplicações de BCG com diluição em soro fisiológico à temperatura ambiente, conforme descrição anterior. Os pacientes foram orientados a manter a medicação no interior da bexiga por 2 horas.

3.3. ACOMPANHAMENTO

Durante os retornos, os pacientes foram questionados com relação a efeitos gerais adversos e específicos do trato genito-urinário. Nos casos de irritabilidade vesical severa ou que não regrediram espontaneamente, os pacientes foram submetidos a exames de urocultura para pesquisa de infecção urinária e tratados conforme resultados clínico-laboratoriais. Na suspeita de tuberculose ou febre persistente, o tratamento com BCG foi suspenso e um acompanhamento clínico rigoroso realizado, para avaliar a necessidade de tratamento com drogas antituberculose.

Para acompanhamento do tumor de bexiga foram realizadas cistoscopias com anestesia local, citologia urinária, lavado vesical e biópsia de lesões ou áreas suspeitas. O seguimento é preconizado de forma trimestral no 1º e 2º ano, semestral no 3º e 4º e anual nos anos seguintes.

Foi considerado como recidiva neoplásica, o aparecimento de lesões tumorais ou de áreas suspeitas no exame endoscópico, com confirmação anatomo-patológica de CCT de biópsias obtidas durante o seguimento.

Considerou-se como progressão tumoral a ocorrência de recidiva com padrão histológico mais indiferenciado ou mais invasivo que o inicial.

O tempo de recidiva foi estabelecido no momento de diagnóstico da recorrência, após a RTU.

Na ocorrência de recidiva, procedeu-se a uma nova ressecção do tumor e novo ciclo de BCG (indução e manutenção), desde que o paciente não tivesse apresentado complicações severas, nos ciclos anteriores, e não tivesse ocorrido progressão para tumor invasivo ou metastático.

Na progressão para tumor invasivo foi realizada cistectomia radical, conforme estado clínico e aceitação do paciente.

No caso de complicações e impossibilidade do uso de BCG, os pacientes foram submetidos à imunoterapia intravesical com interferon ou quimioterapia intravesical com mitomicina C, tratamentos disponíveis no Hospital de Clínicas da UNICAMP, na ocasião.

3.4. MÉTODOS DE ANÁLISE

A análise estatística foi realizada pelo programa *SAS for Windows* v.6.12. e o banco de dados pelo *Epi Info* v.6.04.

Foram avaliados os fatores de risco: estadiamento, grau histológico, tamanho da lesão, multifocalidade e presença de CIS. Foram consideradas como falha do tratamento: recidiva após 1º ciclo de BCG, recidiva após 2º ciclo, progressão após 1º ciclo, progressão após 2º ciclo e evolução para cirurgia radical.

Para a análise estatística foi utilizado o teste t de student ($p < 0,05$) para as variáveis numéricas e o teste exato de Fischer para variáveis classificatórias.

Os tipos histológicos foram classificados de 1 a 6, conforme apresentação do estadiamento e grau histológico inicial. O PTaG1 = 1, o PTaG2 = 2, o PTaG3 = 3, o PT1G1 = 4, o PT1G2 = 5 e o PT1G6 = 6.



4. RESULTADOS

4.1. RECIDIVAS E PROGRESSÕES

No tratamento com BCG intravesical, a maioria dos pacientes foram submetidos a 1 ciclo de indução: 23 pacientes (50%), em 17 casos (37%) foram necessários 2 ciclos, em 4 pacientes (9%), 3 ciclos e em 2 pacientes (4%), 4 ciclos (tabela 4).

Tabela 4: Número de ciclos de BCG

Número ciclos	Frequência	%
1	23	50
2	17	37
3	4	8,7
4	2	4,3
Total	46	100

Com relação ao esquema de profilaxia, planejado em 2 anos, treze pacientes não completaram o 1º ciclo, devido à recorrência tumoral precoce, e 5 pacientes não completaram o 2º ciclo pelo mesmo motivo.

Foram observadas recidivas após o 1º ciclo em 24 pacientes (52%) e em 8 pacientes (35%), após o 2º ciclo (tabela 5 e 6). O número total de pacientes livres de tumor de bexiga, após o 2º ciclo completo, foi de 37 (80%).

Tabela 5: Recidiva após 1º ciclo de BCG

Histologia	Recidiva	Não recidiva	Total
PTaG1	8	12	20
PTaG2	3	2	5
PTaG3	0	0	0
PT1G1	5	1	6
PT1G2	7	6	13
PT1G3	1	1	2
Total	24	22	46

Tabela 6: Recidiva após 2º ciclo de BCG

Histologia	Recidiva	Não recidiva	Total
PTaG1	2	7	9
PTaG2	0	3	3
PTaG3	0	0	0
PT1G1	2	2	4
PT1G2	4	3	7
PT1G3	0	0	0
Total	8	15	23

O tempo médio de recidiva após o 1º ciclo foi de 17 meses, variando de 3 a 96 meses, e após o 2º ciclo a média foi de 14 meses, variando de 2 a 33 meses.

A progressão foi observada em 5 pacientes (11%), após o 1º ciclo e 2 pacientes (9%), após o 2º ciclo. Um caso após a 1ª recidiva e 2 casos após a 2ª recidiva evoluíram para tumor invasivo (tabela 7 e 8).

Tabela 7: Progressão após 1º ciclo de BCG

Histologia	Progressão	Não progressão	Total
PTaG1	2	18	20
PTaG2	1	4	5
PTaG3	0	0	0
PT1G1	1	5	6
PT1G2	0	13	13
PT1G3	1	1	2
Total	5	41	46

Tabela 8: Progressão após 2º ciclo de BCG

Histologia	Progressão	Não progressão	Total
PTaG1	1	8	9
PTaG2	0	3	3
PTaG3	0	0	0
PT1G1	0	4	4
PT1G2	1	6	7
PT1G3	0	0	0
Total	2	21	23

Desse grupo, 4 pacientes (9%) evoluíram para cistectomia radical. Três, devido à progressão para tumor invasivo (2 PT2 e 1 PT3) e 1 devido a tumor PT1G3 com vários episódios de recidiva tumoral, falha de tratamento com BCG, interferon e mitomicina C intravesical. Desses pacientes, três apresentavam histologia inicial PT1G2 e 1 PT1G3 (tabela 9).

Tabela 9: Evolução para cistectomia radical

Histologia	Cirurgia	Tratamento clínico	Total
PTaG1	0	20	20
PTaG2	0	5	5
PTaG3	0	0	0
PT1G1	0	6	6
PT1G2	3	10	13
PT1G3	1	1	2
Total	4	42	46

4.2. COMPLICAÇÕES

As complicações relacionadas ao uso do BCG foram observadas em 4 pacientes (9%): 2 casos de hematúria, 1 de orquiepididimite e 1 de febre por período maior de 48 horas, sem remissão com antitérmicos convencionais. Foi necessária a interrupção temporária do tratamento com BCG nas 3 primeiras complicações e suspensão definitiva no quarto paciente, que foi tratado com isoniazida por 6 meses. O paciente que apresentou orquiepididimite foi submetido à cirurgia de epididimectomia bilateral e posteriormente, reiniciou o tratamento com BCG, tratamento este que também foi reiniciado nos 2 pacientes que apresentaram hematúria.

4.3. OUTROS TRATAMENTOS

Seis pacientes foram submetidos a tratamento com outros agentes intravesicais: cinco, devido à recidiva tumoral e um, à tuberculose ocasionada pelo BCG. Dos seis pacientes tratados com outras terapias intravesicais, quatro foram submetidos à imunoterapia com interferon, um, à quimioterapia com mitomicina C e o outro com esses 2 agentes associados. De todos os pacientes do grupo, somente 1 paciente foi tratado com quimioterapia sistêmica, devido à doença metastática.

Dos pacientes tratados somente com interferon, 2 não apresentaram recidivas e 2 evoluíram para tumor invasivo e, posteriormente, para cistectomia radical. O paciente que foi tratado exclusivamente com mitomicina C não apresentou recidiva tumoral, enquanto que o paciente que foi submetido à terapia com mitomicina C e interferon apresentou progressão para tumor invasivo e foi, posteriormente, submetido à cistectomia radical.

Três pacientes foram a óbito, dois devido a causas não relacionadas ao tumor de bexiga e um, de metástase pulmonar, após 2 ciclos de BCG e cistectomia radical.

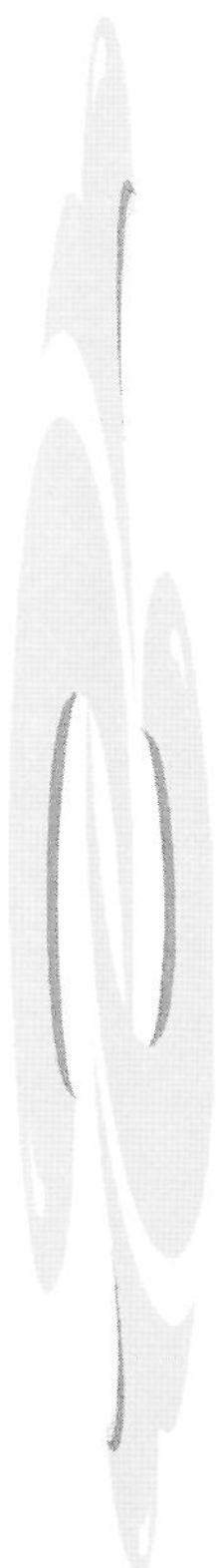
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística, quando avaliadas pelo teste t de student, não houve diferença das médias dos tipos histológicos iniciais com relação à recidiva após 1º e 2º ciclos, e também com relação à progressão após 1º e 2º ciclos. Porém, com referência à cirurgia radical, foi observada uma diferença significativa, pelo mesmo teste com $p < 0,05$, o que demonstrou uma maior evolução para cirurgia de cistectomia nos tumores de estágio e grau histológico mais avançados.

Com relação ao tamanho tumoral, da maior lesão vesical, não foi observada diferença significativa das médias de tamanho com recidiva após 1º e 2º ciclos, progressão após 1º e 2º ciclos, e evolução para cistectomia radical.

O fator multifocalidade, avaliado pelo teste exato de Fischer, também não demonstrou correlação com recidiva, progressão e cistectomia radical.

No entanto, o último fator também avaliado pelo teste exato de Fischer, a presença de CIS, demonstrou correlação com recidiva, após o 2º ciclo, progressão, após o 2º ciclo e evolução para cirurgia radical. Contudo, não foi verificada diferença significativa na recidiva e progressão, após o 1º ciclo.



5. DISCUSSÃO

Os diferentes tipos histológicos de câncer de bexiga, agrupados como tumores superficiais, apresentam evolução muito variável.

Tumores superficiais e bem diferenciados (PTaG1), menores de 3cm, unifocais e sem CIS associado, podem ser acompanhados somente com cistoscopia, citologia urinária e lavado vesical, sem tratamento intravesical complementar. Alguns autores preconizam aplicação única de mitomicina C (20-60mg), no pós-operatório imediato, para evitar implante de células neoplásicas após RTU (WITJES, 1997; YOUNG & SOLOWAY, 1998).

Em contrapartida, pacientes com tumor superficial PT1G3, associado ou não a fatores de risco, têm grande chance de recorrência e progressão tumoral. Por isso, deverão ser submetidos obrigatoriamente ao tratamento de BCG intravesical, esquema de indução e manutenção, com acompanhamento rigoroso, principalmente nos primeiros 5 anos. Isto porque a taxa de progressão em 5 anos é de aproximadamente 35%, de 5 a 10 anos, de 16% e de 10 a 15anos, de 12%. A recidiva nos primeiros 12 meses, após tratamento, é um forte indício de que estes pacientes seriam melhor tratados com cistectomia radical (HERR, 1997; WITJES, 1997; YOUNG & SOLOWAY, 1998).

No entanto, a grande maioria dos pacientes apresentam tumores de risco baixo e intermediário, para recorrências e progressões. Noventa e cinco por cento da casuística apresentada neste trabalho é composta por esse tipo de tumor. Todos os pacientes deste grupo foram submetidos a tratamento com BCG, devido a sua boa eficácia, baixo custo e tolerabilidade aceitável.

A aplicação do BCG deve ser realizada 30 dias após a ressecção completa do tumor, pois a instilação precoce pode levar a uma incidência maior de efeitos colaterais. O uso do BCG é contra-indicado em pacientes com tuberculose ativa, AIDS, leucemias, linfomas Hodgkin, transplantados, na vigência de infecção urinária, durante gravidez e lactação (LAMM *et al.*, 1992; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1999).

Até hoje, 12 cepas de BCG têm sido utilizadas no tratamento do câncer superficial de bexiga: Pasteur (Quebec, Canadá), Tice (Chicago, USA), Connaught (Toronto, Canada), Pasteur (Paris, France), Glaxo (Greenford, England), Moreau (São Paulo, Brazil), RIVM (Bilthoven, The Netherlands), Tokyo 172 (Tokyo, Japan), Evans (Glaxo, Danish strain), Berna (Italy), Taipei-NIMP (Taiwan, China) e a cepa Russa. Vários

estudos têm sido realizados para compará-las, quanto à eficácia e efeitos colaterais, porém nenhuma diferença significativa foi demonstrada até o momento (MUNGAN & WITJES, 1998).

No passado, várias formas de aplicação do BCG foram descritas: a percutânea, intralesional, oral e intravesical. Morales e colaboradores foram os primeiros a utilizar a instilação intravesical, associada à percutânea, semanalmente, por 6 semanas. Atualmente, a via intravesical é a que tem demonstrado melhores resultados terapêuticos (MORALES *et al.*, 1976; LAMM *et al.*, 1992; WITJES, 1997; MUNGAN & WITJES, 1998).

Com relação à dose ideal, o número de unidades formadoras de colônias (u.f.c.) é mais importante do que a massa do BCG utilizado. O número ideal de ufc é de 5×10^8 a 5×10^9 , por dose de aplicação (WITJES, 1997; MUNGAN & WITJES, 1998). O BCG disponível no Brasil é da cepa Moreau, ele é produzido no Instituto Butantã (SP) e Instituto Atila Paiva (RJ), a quantidade de ufc é de aproximadamente 2×10^6 em cada 1mg de vacina, ou seja, 1 flaconete possui 40mg ou 8×10^7 ufc. Portanto, a dose empregada com o uso de 40mg (1 flaconete) da cepa Moreau está um pouco abaixo da preconizada internacionalmente, no entanto, é a que temos disponível no Brasil e também não parece ser conveniente o uso de 80mg (2 flaconetes), visto o excesso de ufc nesta dosagem.

Existe muita controvérsia, com relação ao melhor esquema de tratamento com BCG. A maioria dos urologistas utilizam no mínimo um ciclo de indução com instilações semanais, por 6 semanas, como proposto inicialmente por Morales. No entanto, somente um ciclo de indução pode não ser suficiente, podendo então ser utilizado um segundo ciclo, com boas chances de controle do tumor (MORALES *et al.*, 1976; MUKAMEL & DEKERNION, 1989; LAMM *et al.*, 1992; MUNGAN & WITJES, 1998; YOUNG & SOLOWAY, 1998).

MUNGAN & WITJES (1998) descreveram, em estudo de revisão, que a taxa de sucesso após 6 aplicações semanais de BCG é de 63-100%, após 1 ano e 55-75%, após 2 anos, com tempo médio de recorrência de 10-22,5 meses.

A profilaxia com BCG também pode ser realizada com vários esquemas terapêuticos. BROSMAN (1982) foi um dos primeiros a propor a terapia de manutenção, com um ciclo de indução semanal, por 6 semanas, em seguida, quinzenal por 3 meses e finalmente, mensal, até a recorrência ou no período máximo de 2 anos. Posteriormente, foi

descrito um outro esquema de manutenção bastante utilizado, que consiste em 1 aplicação semanal, por 3 semanas, 3 e 6 meses após 6 semanas do término da indução, e em seguida, semestral, também por 3 semanas, até completar 3 anos de tratamento. O esquema de manutenção demonstrou melhora não só no controle das recidivas, como na sobrevida desses pacientes.

Nesse grupo de 46 pacientes com CCT superficiais, o número de pacientes sem tumor, após o primeiro ciclo de BCG, foi de 22 pacientes (48%), após o segundo ciclo, 37 pacientes (80%), após o terceiro ciclo, 41 pacientes (89%) e após o quarto ciclo, 42 pacientes (91%), taxa compatível com resultados de outros serviços. A taxa total de progressão para doença invasiva, após 2 ciclos de BCG, foi de 9% (4 pacientes), o que também é compatível com dados da literatura, independente do tratamento associado. Portanto, neste estudo, foi observada uma diminuição na taxa de recidiva tumoral com 2 ciclos de BCG, porém sem alteração significativa na evolução natural para CCT invasivo que conforme outros autores varia de 10 a 20% (KAYE & LANGE, 1982; LUTZEYER *et al.*, 1982).

É interessante notar que esses resultados foram obtidos, após um longo período de acompanhamento, com média de 63 meses e variação de 25 a 139 meses. São poucos os relatos na literatura que demonstram os resultados com BCG intravesical, a longo prazo, sendo, inclusive, de difícil análise, já que são realizados com tipos específicos de CCT superficiais, diferentes esquemas de tratamento e cepas de BCG. Esses trabalhos demonstram taxas muito variáveis: 28 a 86% de pacientes que não apresentaram recorrência tumoral, 7 a 25% de progressão para tumor invasivo e tempo médio de acompanhamento variando de 39 a 180 meses (LUNDHOLM *et al.*, 1996; ZHANG *et al.*, 1996; BANIEL *et al.*, 1998; MALMSTRÖM *et al.*, 1999; BRAKE *et al.*, 2000; LAMM, 2000; LEBRET *et al.*, 2000; LOSA, HURLE, LEMBO, 2000).

A principal preocupação da utilização do BCG está relacionada a maior incidência de efeitos colaterais locais e sistêmicos, quando comparado a quimioterápicos de uso intravesical. Porém, LAMM *et al.* (1992), em estudo multicêntrico de 2602 pacientes, tratados com BCG, demonstrou que 95% dos pacientes não apresentaram efeitos colaterais significativos (tabela 10). Na maioria das vezes, a toxicidade severa está relacionada a

cateterismo uretral traumático, instilação precoce após a RTU (ou biópsias) e ocorrência de cistite, o que resultará em maior absorção sistêmica do BCG.

Tabela 10: Complicações em 2602 pacientes submetidos a tratamento, com cepas diferentes de BCG (LAMM, 1992)

Complicações	Total (%)	% Armand Frappier	% Tice	% Connaught	% Pasteur	% RIVM
Número pacientes	2.602	718	726	353	325	129
Febre	75(2,9)	3,8	4,7	4,7	0,6	2,1
Prost.Granulomatosa	23(0,9)	1,8	1,0	0,2	0,6	0
Pneumonite/hepatite	18(0,7)	0,4	0,8	0,6	1,2	0,8
Artralgia	12(0,5)	0,7	0,1	0,6	1,8	0
Hematuria	24(1,0)	0,3	0,6	2,4	1,0	0,4
Rush	8(0,3)	0,4	0	0,9	0	0
Obstrução ureteral	8(0,3)	0,6	0,4	0,2	0	0
Epididimite	10(0,4)	0,4	0	0,2	1,2	0,8
Bexiga contraída	6(0,2)	0	0,3	0,2	0,6	0
Abcesso renal	2(0,1)	0	0	0,4	0	0
Sepsis	10(0,4)	0,1	0,4	0,9	0,2	0
Citopenia	2 (0,1)	0	0,3	0	0	0

A irritabilidade vesical é o principal efeito colateral da terapia com BCG e pode ser diminuída com o uso de anticolinérgicos. Sintomas severos necessitando de tratamento para tuberculose ocorrem em aproximadamente 6% dos pacientes, sendo que a ocorrência de infecção sistêmica pode levar até ao óbito, em casos mais graves (BROSMAN, 1982; LAMM *et al.*, 1986, 1992; CATALONA, 1992).

No tratamento desses efeitos colaterais mais importantes, os pacientes com febre por mais de 48 horas, que não melhoram com antipiréticos deverão ser tratados com isoniazida, na dose de 300 mg por dia. Pacientes com sintomas mais prolongados ou sistêmicos severos deverão ser tratados com esquema tríplice: isoniazida, rifampicina e ethambutol. Nestes casos, é preciso lembrar que a pirazinamida não tem ação efetiva contra o *Mycobacterium bovis*. Corticosteróides poderão ser indicados em casos de septicemia grave, utilizando-se prednisona, na dose de 40 mg por dia. O tempo de utilização destas medicações pode variar de 3 a 6 meses, dependendo da gravidade do caso (CATALONA, 1992; LAMM *et al.*, 1992).

Nesta casuística, foram observadas complicações maiores em 4 pacientes (9%), compatível com resultados de outros serviços: 2 casos de hematúria, 1 de orquitepididimite e 1 de febre por mais de 24 horas, sendo que, neste caso, foi necessário o uso de agentes para tratamento de tuberculose (2% do total de pacientes).

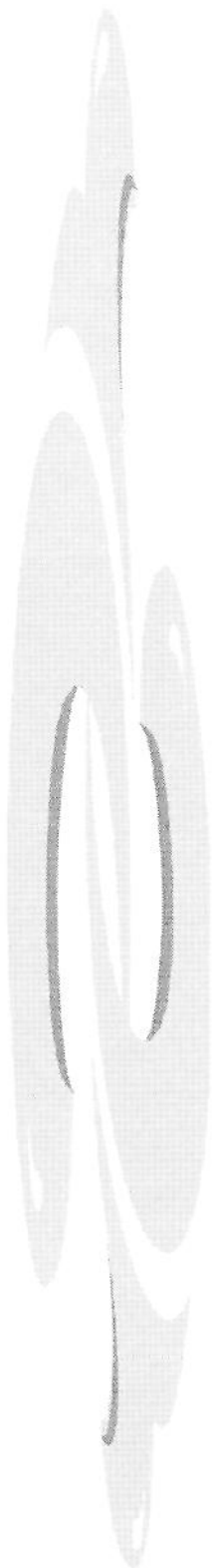
Os fatores de prognóstico avaliados nesta pequena série foram: estadiamento histológico, tamanho do tumor principal, multifocalidade e associação de CIS. Não foi observada correlação do prognóstico com tamanho tumoral e aspecto multifocal. No entanto, foi observada correlação de estadiamentos iniciais mais invasivos, PT1G2 e PT1G3, com evolução para cirurgia de cistectomia radical.

Outra observação importante, ainda com relação aos fatores de risco, foi a associação de CIS em pacientes que evoluíram para cistectomia radical e que tiveram recidiva e progressão, após o 2º ciclo. Isso confirma dados da literatura, com relação à importância da presença de CIS, como fator de risco e merecedor de atenção especial, durante tratamento e acompanhamento dos pacientes com tumor de bexiga.

A análise da associação dos fatores de prognóstico foi insatisfatória ao predizer a evolução clínica dos pacientes com neoplasia de bexiga. Porém, algumas observações devem ser relatadas. No grupo havia somente 2 pacientes com histologia PT1G3 e nenhum com PTaG3, os quais apresentam pior prognóstico, devido à presença do tipo histológico, grau 3. Talvez esses pacientes não tenham resistido ao acompanhamento de 2 anos, tendo evoluído precocemente para tumor invasivo e cistectomia radical. Esses casos não foram computados na análise final, devido ao critério de inclusão no estudo de 2 anos, no mínimo, de acompanhamento.

A maioria dos pacientes acompanhados nesse estudo apresentavam tumores de risco intermediário, nos quais a evolução natural é muito melhor do que nos de alto risco. Em alguns serviços, nesses casos é preconizado o uso de quimioterápicos e não o de BCG, devido ao seu risco maior de toxicidade e efeitos colaterais (LAMM, 1991; YOUNG & SOLOWAY, 1998).

O BCG, apesar de ser o agente de maior toxicidade relacionada, ainda é o mais utilizado no tratamento e prevenção de CCT superficiais, nos dias atuais. Tal fato ocorre devido à sua eficácia comprovada e ao seu baixo custo, o que o torna facilmente acessível para repetidas aplicações.



6. CONCLUSÕES

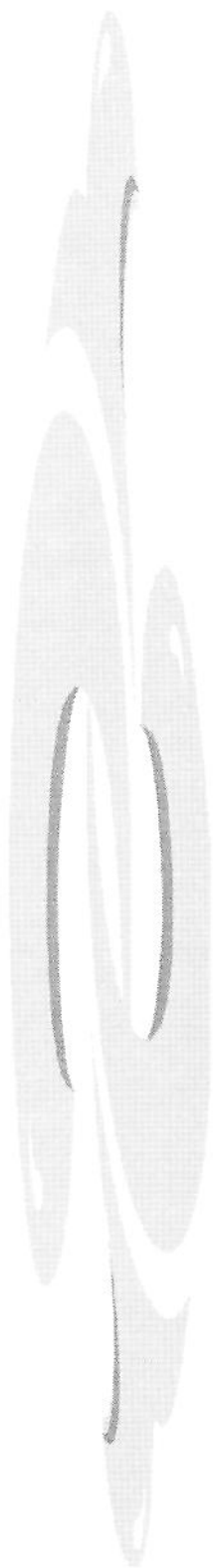
Os pacientes tratados com BCG apresentaram taxa de cura de 80%, quando analisados os pacientes submetidos a 2 ciclos de BCG, com tempo médio de seguimento de 63 meses.

A taxa de efeitos colaterais severos do BCG foi de 9%, sendo que somente 2% dos pacientes necessitaram de medicação específica.

Lesões múltiplas e tamanho tumoral não tiveram correlação com o prognóstico.

Os tumores que evoluíram para cistectomia radical apresentavam estadiamentos iniciais PT1G2 ou PT1G3.

A presença de carcinoma *in situ* indica maior chance de recidiva, progressão e evolução para cistectomia radical.



7. SUMMARY

Introduction:

The bladder superficial urotelial carcinoma is a neoplasia that has shown high recurrence rates if a complementary treatment is not associated to the thorough resection of such tumor.

BCG intravesical has been the most applied agent for the prevention either of the recurrences or progression and also for prolonging life of patients suffering from bladder cancer.

Goal:

Analysing effectiveness of the intravesical immunotherapy with BCG and describing its toxicity in the long term. Also analysing the risk factor of superficial CCT, such as: tumor size, multiplicity, initial staging and presence of cis, establishing a relationship among tumoral recurrences, histological progression and radical cistectomy.

Methods and Material:

46 patients with bladder superficial CCT diagnosis have been analysed prospectively and submitted to intravesical immunotherapy treatment with BCG, from june 1988 to january 2000.

Results:

The number of patients without a tumor, after the first cycle of BCG was 22 (48%), after second was 37 (80%), after third was 41 (89%), after the forth was 42 (91%) and the total rate of advancing for invasive diasease was 4 (9%). Serious complications have been observed in 4 patients (9%). Two cases of hematuria, 1 case of orchiepididymitis and 1 case of fever for over 24 hours. The presence of multiple tumoral lesions and size of tumors had no correlation with the prognosis. Tumors which advanced to radical cistectomy showed initial staging pT1G2 or pT1G3. The presence of carcinoma *in situ* has indicated a greater chance of recurrences, progression and development to radical cistectomy.

Conclusion:

BCG has showed a good effectiveness as a complementary treatment for superficial CCT and also a low toxicity. The most significant prognostic factors on the clinical development of bladder tumor are staging, histological grade and carcinoma *in situ*.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADOLPHS, H.D. & BASTIAN, H.P. - Chemoimmune prophylaxis of superficial bladder cancer. **J. Urol.**, **129**:29-32, 1983.
- ALTHAUSEN, A.F.; PROUT, G.R.; DALY J.J. - Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma *in situ*. **J. Urol.**, **116**: 575-80, 1976.
- ANTON-CULVER, H.; LEE-FELDSTEIN, A.; TAYLOR, T.H. - The association of bladder cancer risk with ethnicity, gender, and smoking. **Ann. Epidemiol.**, **3**:429-33, 1993.
- ANTON-CULVER, H.; LEE-FELDSTEIN, A.; TAYLOR, T.H. - Occupation and bladder cancer risk. **Am. J. Epidemiol.**, **136**:89-94, 1992.
- APRIKIAN, A.G.; SARKIS, A.S.; REUTER, V.E.; CORDON-CARDO, C.; SHEINFELD, J. - Biological markers of prognosis in transitional cell carcinoma of the bladder: current concepts. **Semin. Urol.**, **11**:137-44, 1993.
- BABAIAN, R.J.; JOHNSON, D.E.; LLAMAS, L.; AYALA, A.G. - Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. **Urology**, **16**:142-4, 1980.
- BANIEL, J.; GRAUSS, D.; ENGELSTEIN, D.; SELLA, A. - Intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. **Urology**, **52**:785-9, 1998.
- BIRD, V.G. & SOLOWAY, M.S. - Management and follow-up of superficial bladder cancer. **J. Bras. Urol.**, **25**:309-319, 1999.
- BRAKE, M.; LOERTZER, H.; HORSCH, R.; KELLER, H. - Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. **Urology**, **55**:673-8, 2000.
- BROSMAN, S.A. - Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. **J. Urol.**, **128**:27-30, 1982.

- BROSMAN, S.A. - Indications for BCG use in carcinoma *in situ*. **Urology**, **37**(suppl.):12-5, 1991.
- CATALONA, W.J. - Urothelial tumors of the urinary tract. In: WALSH, P.C.; RETIK, A.B.; STAMEY, T.A.; VAUGHAN, E.D., ed. - **Campell's urology**. 6.ed. Philadelphia, Saunders, 1992. p.1094-158.
- CATALONA, W.J. & RATLIFF, T.L. - Bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer: clinical experience and mechanism of action. **Surg Ann**, **22**:363-78, 1990.
- D'ANCONA, C.A.; NETTO, N.R.,JR.; BILLIS, A.; LIMA, M.L. - Experimental studies on BCG in hamsters. **Arch. Esp. Urol.**, **44**:463-5, 1991a.
- D'ANCONA, C.A.L.; NETTO, N.R.,JR.; CLARO, J.A.; IKARI, O. - Oral or intravesical bacillus Calmette-Guérin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. **J. Urol.**, **145**:498-501, 1991b.
- DEKERNION, J.B.; HUANG, M.; LINDNER, A.; SMITH, R.B.; KAUFMAN, J.J. - The management of superficial bladder tumors and carcinoma *in situ* with intravesical bacillus Calmette-Guérin. **J. Urol.**, **133**:598-601, 1985.
- DERBY, L.E. & JICK, H. - Acetaminophen and renal and bladder cancer. **Epidemiology**, **7**:358-62, 1996.
- ENGELAND, A. - Trends in the incidence of smoking-associated cancers in Norway, 1954-93. **Int. J. Cancer**, **68**:39-46, 1996.
- ENGELAND, A.; ANDERSEN, A.; HALDORSEN, T.; TRETLI, S. - Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. **Cancer Caus. Control**, **7**:497-506, 1996.
- FERREIRA, U.; DENARDI, F.; NETTO, N.R.,JR. - Protocolos de uro-oncologia disciplina de urologia FCM/UNICAMP, 1999. p.4-5.

- FITZPATRICK, J.M.; WEST, A.B.; BUTLER, M.R.; LANE, V.; O'FLYNN, J.D. - Superficial bladder tumors (stage PTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. **J. Urol.**, **135**:920-2, 1986.
- GILBERT, H.A.; LOGAN, J.L.; KAGAN, A.R.; FRIEDMAN, H.A.; COVE, J.K.; FOX, M.; MULDOON, T.M.; LONNI, Y.W.; ROWE, J.H.; COOPER, J.F.; NUSSBAUM, H.; CHAN, P.; RAO, A.; STARR, A. - The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. **J.Urol.**, **119**:488-92, 1978.
- GROENEVELD, A.E.; MARSZALEK, W.W.; HEYNS, C.F. - Bladder cancer in various population groups in the greater Durban area of KwaZulu-Natal, South Africa. **Br. J. Urol.**, **78**:205-208, 1996.
- HABEL, L.A.; BULL, S.A.; FRIEDMAN, G.D. - Barbiturates, smoking, and bladder cancer risk. **Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.**, **7**:1049-50, 1998.
- HARTGE, P.; SILVERMAN, D.T.; SCHAIRER, C.; HOOVER, R.N. - Smoking and bladder cancer risk in blacks and whites in the United States. **Cancer Caus. Control**, **4**:391-4, 1993.
- HENEY, N.M. - Natural history of superficial bladder cancer. **Urol. Clin. North Am.**, **19**:429-33, 1992.
- HENEY, N.M.; AHMED, S.; FLANAGAN, M.J.; FRABLE, W.; CORDER, M.P.; HAUFERMANN, M.D.; HAWKINS, I.R. - Superficial bladder cancer: progression and recurrence. **J. Urol.**, **130**:1083-6, 1983.
- HERR, H.W. - Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. **Br. J. Urol.**, **80**:762-5, 1997.
- HOAR, S.K. & HOOVER, R. - Truck driving and bladder cancer mortality in rural New England. **J. Natl. Cancer Inst.**, **74**:771-4, 1985.

- HOPKINS, S.C.; FORD, K.S.; SOLOWAY, M.S. - Invasive bladder cancer: support for screening. **J. Urol.**, **130**:61-4, 1983.
- HURLE, R.; LOSA, A.; RANIERI, A.; GRAZIOTTI, P.; LEMBO, A. - Low dose Pasteur bacillus Calmette-Guerin regimen in stage T1, grade 3 bladder cancer therapy. **J. Urol.**, **156**:1602-5, 1996.
- INAGAKI, T.; EBISUNO, S.; UEKADO, Y.; HIRANO, A.; HIROI, A.; SHINKA, T.; OHKAWA, T. - PCNA and p53 in urinary bladder cancer: correlation with histological findings and prognosis. **Int. J. Urol.**, **4**:172-7, 1997.
- JOHANSSON, S.L. & COHEN, S.M. - Epidemiology and etiology of bladder cancer. **Semin. Surg. Oncol.**, **13**:291-8, 1997.
- KAYE, K.W. & LANGE, P.H. - Mode of presentation of invasive bladder cancer: reassessment of the problem. **J. Urol.**, **128**:31-3, 1982.
- KIEMENEY, L.A.L.M.; WITJES, J.A.; HEIJBOEK, R.P.; KOPER, N.P.; VERBEEK, A.L.M.; DEBRUYNE, F.M.J.; THE MEMBERS OF THE DUTCH SOUTH-EAST CO-OPERATIVE UROLOGICAL GROUP. - Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. **Br. J. Urol.**, **73**:164-71, 1994.
- LAMM, D.L. - Comparison of BCG with other intravesical agents. **Urology**, **37**(suppl.):30-2, 1991.
- LAMM, D.L. - Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. **Eur. Urol.**, **37**(Suppl.1):9-15, 2000.
- LAMM, D.L. - Prophylaxis for recurrent transitional cell carcinoma. **Urology**, **37**(suppl.):21-5, 1991.
- LAMM, D.L.; STOGDILL, V.D.; STOGDILL, B.J.; CRISPEN, R.G. - Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. **J. Urol.**, **135**:272-4, 1986.

- LAMM, D.L.; VAN DER MEIJDEN, AD.P.M.; MORALES, A.; BROSMAN, S.A.; CATALONA, W.J.; HERR, H.W.; SOLOWAY, M.S.; STEG, A.; DEBRUYNE, F.M.J. - Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. **J. Urol.**, **147**:596-600, 1992.
- LANDIS, S.H.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P.A. - Cancer statistics, 1998. **C. A. Cancer J. Clin.**, **48**:6-9, 1998.
- LEBRET, T.; BOHIN, D.; KASSARDJIAN, Z.; HERVE, J.M.; MOLINIE, V.; BARRE, P.; LUGAGNE, P.M.; BOTTO, H. - Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guérin instillations. **J. Urol.**, **163**:63-67, 2000.
- LOSA, A.; HURLE, R.; LEMBO, A. - Low dose bacillus Calmette-Guérin for carcinoma *in situ* of the bladder: long-term results. **J. Urol.**, **163**:68-72, 2000.
- LUNDHOLM, C.; NORLÉN, B.J.; EKMAN, P.; JAHNSON, S.; LAGERKVIST, M.; LINDEBORG, T.; OLSSON, J.O.; TVETER, K.; WIJKSTRÖM, H.; WESTBERG, R.; MALMSTRÖM P. - A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. **J. Urol.**, **156**:372-6, 1996.
- LUTZEYER, W.; RÜBBEN, H.; DAHM, H. - Prognostic parameters in superficial bladder cancer : an analysis of 315 cases. **J. Urol.**, **127**:250-2, 1982.
- MALMSTRÖM, P.; WIJKSTRÖM, H.; LUNDHOLM, C.; WESTER, K.; BUSCH, C.; NORLÉN, B.J.; MEMBERS OF THE SWEDISH-NORWEGIAN BLADDER CANCER STUDY GROUP. - 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. **J. Urol.**, **161**:1124-7, 1999.
- MARTINEZ-PIÑEIRO, J.A. - BCG vaccine in superficial bladder tumours: eight years later. **Eur. Urol.**, **10**:93-100, 1984.

- MICHAUD, D.S.; SPIEGELMAN, D.; CLINTON, S.K.; RIMM, E.B.; CURHAN, G.C.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. - Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. **N. Engl. J. Med.**, **340**:1390-7, 1999.
- MORALES, A.; EIDINGER, D.; BRUCE, A.W. - Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumours. **J. Urol.**, **116**:180-3, 1976.
- MORALES SUAREZ-VARELA, M.; LLOPIS GONZALEZ, A.; TEJERIZO PEREZ, M.L.; FERRANDIZ FERRAGUD, J. - Concentration of nitrates in drinking water and its relationship with bladder cancer. **J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.**, **12**:229-36, 1993.
- MORALES SUAREZ-VARELA, M.; LLOPIS GONZALEZ, A.; TEJERIZO PEREZ, M.L.; FERRER CARACO, E. - Chlorination of drinking water and cancer incidence. **J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.**, **13**:39-41, 1994.
- MUKAMEL, E. & DEKERNION, J.B. - Conservative treatment of diffuse carcinoma *in situ* of the bladder with repeated courses of intravesical therapy. **Br. J. Urol.**, **64**:143-6, 1989.
- MULDERS, P.F.A.; HOEKSTRA, W.J.; HEYBROEK, R.P.; SCHAPERS, E.R.; VERBEEK, A.L.; OOSTERHOF, G.O.; DEBRUYNE, F.M. - Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumours. A prognostic factor analysis of 121 patients. **Eur. J. Cancer**, **30**:914-7, 1994.
- MUNGAN, N.A. & WITJES, J.A. - Bacille Calmette-Guérin in superficial transitional cell carcinoma. **Br. J. Urol.**, **82**:213-23, 1998.
- NETTO, N.R.,JR.; LEMOS, G.C. - A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. **J. Urol.**, **129**:33-4, 1983.
- OLIVEIRA, S.V. & CAMARGO, J.L.V. - Gene p53, apoptose e carcinoma de bexiga. **J. Bras. Urol.**, **23**:205-210, 1997.

- OLUMI, A.F. - A critical analysis of the use of P53 as a marker for management of bladder cancer. **Urol Clin North Am**, 27:75-82, 2000.
- OVESEN, H.; POULSEN, A.L.; STEVEN, K. - Intravesical bacillus Calmette-Guérin with the Danish strain for treatment of carcinoma in situ of the bladder. **Br. J. Urol.**, 72:744-8, 1993.
- PAGANO, F.; GARBEGLIO, A.; MILANI, C.; BASSI, P.; PEGORARO, V. - Prognosis of bladder cancer. Risk factors in superficial transitional cell carcinoma. **Eur. Urol.**, 13:145-9, 1987.
- PAGE, B.H.; LEVISON, V.B.; CURWEN, M.P. - The site of recurrence of noninfiltrating bladder tumors. **Br. J. Urol.**, 50:237-42, 1978.
- PHILLIPS, H.A.; HOWARD, G.C.W.; MILLER, W.R. - P53 mutations as a marker of malignancy in bladder washing samples from patients with bladder cancer. **Br. J. Cancer**, 82:136-41, 2000.
- PIRASTU, R.; IAVARONE, I.; COMBA, P. - Bladder cancer: a selected review of the epidemiological literature. **Ann. Ist. Super. Sanità**, 32:3-20, 1996.
- POPOV, Z.; HOZNEK, A.; COLOMBEL, M.; BASTUJI GARIN, S.; LEFRERE BELDA, M.A.; BELLOT, J.; ABBOH, C.C.; MAZEROLLES, C.; CHOPIN, D.K. - The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. **Cancer**, 80:1472-81, 1997.
- RAITANEN, M.; TAMMELA, T.L.J.; KALLIOINEN, M.; ISOLA, J. - P53 accumulation, deoxyribonucleic acid ploidy and progression of bladder cancer. **J. Urol.**, 157:1250-3, 1997.
- RATLLIF, T.L. - Bacillus Calmette-Guérin (BCG): mechanism of action in superficial bladder cancer. **Urology**, 37(suppl.):8-11, 1991.
- RIGGS, D.R.; DEHAVEN, J.I.; LAMM, D.L. - Allium sativum (garlic) treatment for murine transitional cell carcinoma. **Cancer**, 79:1987-94, 1987.

- ROGERSON, J.W. - Intravesical bacille Calmette-Guérin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder **Br. J. Urol.**, **73**:655-8, 1994.
- SALMINEN, E.; PUKKALA, E.; TEPPONEN, L. - Bladder cancer and the risk of smoking-related cancers during followup. **J. Urol.**, **152**:1420-3, 1994.
- SAMODAI, L.; KISS, L.; KOLOZSY, Z.; MOHÁCSI, L. - The efficacy of intravesical BCG in the treatment of patients with high risk superficial bladder cancer. **Int. Urol. Nep.**, **23**:559-67, 1991.
- SARKIS, A.S.; DALBAGNI, G.; CORDON-CARDO, C.; MELAMED, J.; ZHANG, Z.; SHEINFELD, J.; FAIR, W.R.; HERR, H.W.; REUTER, V.E. - Association of P53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma *in situ* of the bladder. **J. Urol.**, **152**:388-92, 1994.
- SCHELLHAMMER, P.F. - BCG treatment of superficial transitional-cell carcinoma. **Urology**, **37**(suppl.):16-20, 1991.
- SEBTI, S.M.; TKALCEVIC, G.T.; JANI, J.P. - Lovastatin, a cholesterol biosynthesis inhibitor, inhibits the growth of human H-ras oncogene transformed cells in nude mice. **Cancer Commun.**, **3**:141-7, 1991.
- SHIBATA, A.; OHNESEIT, P.F.; TSAI, Y.C.; SPRUCK, C.H.; NICHOLS, P.W.; CHIANG, H.S.; LAI, M.K.; JONES, P.A. - Mutational spectrum in the p53 gene in bladder tumors from the endemic area of black foot disease in Taiwan. **Carcinogenesis**, **15**:1085-7, 1994.
- SHIINA, H.; IGAWA, M.; NAGAMI, H.; YAGI, H.; URAKAMI, S.; YONEDA, T.; SHIRAKAWA, H.; ISHIBE, T.; KAWANISHI, M. - Immunohistochemical analysis of proliferating cell nuclear antigen, p53 protein and nm23 protein, and nuclear DNA content in transitional cell carcinoma of the bladder. **Cancer**, **78**:1762-74, 1996.
- SHINKA, T.; HIRANO, A.; UEKADO, Y.; OHKAWA, T. - Clinical study of prognostic factors of superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. **Br. J. Urol.**, **66**:35-9, 1990.

- SILVERMAN, D.T.; HOOVER, R.N.; MASON, T.J.; SWANSON, G.M. - Motor exhaust-related occupations and bladder cancer. **Cancer Res.**, **46**:2113-6, 1986.
- SMITS, G.; SCHAAFSMA, E.; KIEMENEY, L.; CARIS, C.; DEBRUYNE, F.; WITJES, J.A. - Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. **Urology**, **52**:1009-14, 1998.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. - I Consenso Brasileiro de tumores da bexiga, 1999.
- SOLOWAY, M.S. - The evaluation and follow-up of patients with Ta, Tcis, and T1 bladder cancer. **World. J. Urol.**, **11**:153-5, 1993.
- TALIC, R.F.; HARGREAVE, T.B.; BISHOP, M.C.; KIRK, D.; PRESCOTT, S.; MEMBERS OF THE SCOTTISH UROLOGICAL ONCOLOGY GROUP. - Intravesical Evans bacille Calmette-Guérin for carcinoma *in situ* of the urinary bladder. **Br. J. Urol.**, **73**:645-8, 1994.
- TANIGUCHI, K.; KOGA, S.; NISHIKIDO, M.; YAMASHITA, S.; SAKURAGI, T.; KANETAKE, H.; SAITO, Y. - Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin (BCG) for superficial bladder cancer. **Clin. Exp. Immunol.**, **115**:131-5, 1999.
- TOKTAS, G.; TÜRKERİ, L.N.; ÜNLÜER, E.; ATUG, F.; MURAT, C.; ÖZVEREN, B.; ÇALISKAN, M.; AKDAS, A. - Prognostic significance of p53 protein accumulation in stage pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. **Int. Urol. Nep.**, **31**:437-41, 1999.
- VEGA, L.; OSTROSKY WEGMAN, P.; FORTOUL, TI; DÍAZ, C.; MADRID, V.; SAAVEDRA, R. - Sodium arsenite reduces proliferation of human activated T-cells by inhibition of the secretion of interleukin-2. **Immunopharmacol. Immunotoxicol.**, **21**:203-20, 1999.
- WITJES, J.A. - Current recommendations for the management of bladder cancer: drug therapy. **Drugs**, **53**:404-14, 1997.

- YOUNG, M.J. & SOLOWAY, M.S. - Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol. Clin. North Am.*, **25**:603-11, 1998.
- ZHANG, G.K.; UKE, E.T.; SHARER, W.C.; BORKON, W.D.; BERNSTEIN, S.M. - Reassessment of conservative management for stage T1N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, **155**:1907-9, 1996.
- ZLOTTA, A.R. & SCHULMAN, C.C. - Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol. Clin. North Am.*, **27**:179-89, 2000.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE