

WAGNER EDUARDO MATHEUS

**CARCINOMA UROTELIAL INVASIVO DE BEXIGA
PRIMÁRIO *versus* PROGRESSIVO:
análise multicêntrica de sobrevida global**

CAMPINAS

2007

WAGNER EDUARDO MATHEUS

**CARCINOMA UROTELIAL INVASIVO DE BEXIGA
PRIMÁRIO *versus* PROGRESSIVO:
análise multicêntrica de sobrevida global**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Doutor em Cirurgia,
área de concentração Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Co-orientador: Prof. Dr. Fernandes Denardi

CAMPINAS

Unicamp

2007

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M421c Mathes, Wagner Eduardo
Carcinoma urotelial invasivo de bexiga primário versus
progressivo: análise multicêntrica de sobrevida global / Wagner
Eduardo Matheus. Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientadores: Ubirajara Ferreira, Fernandes Denardi
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Neoplasia de Bexiga. 2. Cistectomia. 3. Tumor. I. Ferreira,
Ubirajara. II. Denardi, Fernandes. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês: Primary invasive versus progressive invasive transitional cell
bladder câncer: Multicentric study of overall survival rate**

Keywords: • Bladder Neoplasms
• Cystectomy
• Tumour

Titulação: Doutor em Cirurgia

Área de concentração: Cirurgia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Prof. Dr. Álvaro Sadek Sarkis

Prof. Dr. Rodolfo Borges Reis

Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona

Prof. Dr. Marcelo Lopes de Lima

Data da defesa: 10 - 10 - 2007

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Ubirajara Ferreira

Membros:

1. Prof. Dr. Ubirajara Ferreira



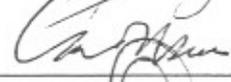
2. Prof. Dr. Álvaro Sadek Sarkis



3. Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis



4. Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona



5. Prof. Dr. Marcelo Lopes de Lima



Curso de pós-graduação em Cirurgia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/10/2007

200802298

*Dedico este trabalho ao
meu querido pai que,
dentre todos os seus inesquecíveis ensinamentos,
mostrou-me o verdadeiro significado das palavras:
trabalho,
honestidade e
perseverança.*

*Pai,
onde você estiver,
saiba que este trabalho é
mais um fruto de sua obra em vida,
o qual sem você
seria impossível de ser
concretizado!*

AGRADECIMENTOS

À minha querida esposa, Gabriela Bertolini Matheus, presente em todos os momentos de alegria e tristeza da minha vida, fonte de inspiração inesgotável e, com certeza, meu verdadeiro amor!

Aos meus queridos filhos, Eduardo Matheus e Marina Bertolini Matheus, que me inspiram diariamente, propiciam os melhores momentos da minha vida, e me tornam uma pessoa melhor, a cada dia de convivência!

Aos meus pais, Waldir José Matheus e Maria Cleusa de Souza Matheus, pelos ensinamentos, carinho e compreensão, durante toda a minha vida. Espero poder transmitir aos meus filhos todos os valores que vocês me ensinaram.

Ao meu grande amigo e orientador, Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, pela sua amizade, companheirismo e exemplo invejável de vida. Um verdadeiro irmão, a quem agradeço o incentivo, apoio e ajuda na conclusão desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona, chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp, pela grande e inesquecível ajuda, em momento decisivo da minha carreira.

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Júnior, pelo incentivo e confiança no meu trabalho, desde o início da minha carreira na Disciplina de Urologia da Unicamp.

Ao amigo, orientador da minha tese de mestrado e co-orientador da tese de doutorado, Prof. Dr. Fernandes Denardi, pela grande amizade e ensinamentos.

Aos meus irmãos, Waldir José Matheus Júnior, Marcos Roberto Matheus e Jéssica Matheus Leitão, que são maravilhosos e sempre estarão dentro do meu coração. Principalmente, a minha irmã Jéssica, que trabalhou ao meu lado, e foi de valor inquestionável na minha vida profissional.

Ao ex-residente de Urologia da Unicamp, Dr Victor Augusto Leitão, meu cunhado e irmão, pela sua amizade, carinho e ajuda na minha vida profissional.

Aos colegas do Hospital A. C. Camargo (Hospital do Câncer de São Paulo) e da Santa Casa de São Paulo, principalmente, o Dr Stênio de Cássio Zequi e Roni de Carvalho Fernandes por me ajudarem na revisão de prontuários e preenchimento de fichas, de seus respectivos hospitais.

Ao Prof. Dr. Marcelo Lopes de Lima, amigo desde o início do nosso curso de Medicina, em 1983, companheiro de residência em cirurgia geral na Unicamp e no estágio voluntário da Santa Casa de Valinhos, pelo qual tenho também muita admiração ao excelente profissional que tem se demonstrado.

Ao Prof. Dr. Ricardo Destro Saade, pela sua amizade e companheirismo, desde o início da minha pós-graduação na Disciplina de Urologia da Unicamp. Também colega de trabalho no Hospital Municipal Mário Gatti, de onde tenho lembranças inesquecíveis.

Ao Prof. Dr. Adriano Fregonesi, pela sua amizade e incentivo, desde minha contratação na Disciplina de Urologia da Unicamp. Amigo e companheiro de muitas atividades, cursos e reuniões dentro e fora da Unicamp.

Ao ex-residente da Disciplina de Urologia da Unicamp, Dr Renato Nardi Pedro, pela sua amizade, ajuda na confecção e publicação desse trabalho.

Ao Dr Leonardo Oliveira Reis, ex-residente da Disciplina de Urologia da Unicamp, atual membro do Grupo de Urologia Oncológica, pela sua amizade, ajuda na confecção, análise dos dados e publicação desse trabalho.

Ao Dr Daniel Carlos da Silva (R3), residente da Disciplina de Urologia da Unicamp, o qual muito me ajudou na confecção, análise dos dados e publicação desse trabalho.

A todo o Grupo de Urologia Oncológica, em especial ao Dr Rafael Mamprim Stopiglia e Ângela Nacarato, pela amizade e dedicação ao nosso grupo.

A todos os residentes da Urologia da Unicamp, pelo seu trabalho árduo e ajuda na execução do meu cargo de preceptor da Disciplina de Urologia, desde 2004.

Finalmente, agradeço a todos os colegas urologistas, cirurgiões, médicos, funcionários e pacientes do HC-Unicamp que, de alguma forma ajudaram-me na conclusão desse trabalho.

Uma noite eu tive um sonho...

Sonhei que estava andando na praia com o Senhor e, através do céu, passavam cenas da minha vida.

Para cada cena que passava, percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia: um era meu e o outro era do Senhor.

Quando a última cena passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia e notei que, muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia.

Notei também que isso aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver. Isso me aborreceu deveras e perguntei então ao Senhor:

- Senhor, Tu me dissestes que, uma vez que resolvi te seguir, Tu andarias sempre comigo, em todo o caminho. Contudo, notei que, durante as maiores atribulações do meu viver, havia apenas um par de pegadas na areia. Não compreendo porque nas horas em que eu mais necessitava de Ti, Tu me deixastes sozinho.

O Senhor me respondeu:

- Meu querido filho. Jamais eu te deixaria nas horas de provas e de sofrimento. Quando viste, na areia, apenas um par de pegadas, eram as minhas. Foi exatamente aí que eu te carreguei nos braços.

Do livro "Pegadas na areia" - Margareth Fishback Powers

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xvi</i>
ABSTRACT	<i>xviii</i>
1- INTRODUÇÃO	20
1.1- Aspectos epidemiológicos	21
1.2- Classificação histológica	21
1.2.1- Carcinoma urotelial.....	22
1.2.2- Carcinoma epidermóide.....	22
1.2.3- Adenocarcinomas.....	22
1.2.4- Outros tipos histológicos.....	23
1.3- Estadiamento	23
1.4- Graduação histológica	25
1.5- Fatores prognósticos	26
1.5.1- Estadiamento e grau histológico.....	27
1.5.2- Presença de Tis.....	27
1.5.3- Multifocalidade.....	27
1.5.4- Tamanho tumoral.....	28
1.5.5- Aspecto endoscópico.....	28
1.5.6- Tempo de recidiva.....	28
1.5.7- Invasão linfovascular.....	29
1.5.8- Idade e sexo.....	29

1.5.9- Ploidia tumoral.....	29
1.5.10- Marcadores tumorais	29
1.5.11- Perfuração vesical durante ressecção transuretral (RTU) do tumor de bexiga	30
1.5.12- Acometimento da uretra prostática	30
1.6- Evolução clínica	30
1.7- Tratamentos.....	31
1.7.1- RTU de bexiga.....	31
1.7.2- Tratamento complementar intravesical.....	32
1.7.2.1- Quimioterápicos intravesicais.....	33
1.7.2.2- BCG intravesical.....	34
1.7.3- Cistectomia radical.....	37
1.7.4- Quimioterapia sistêmica.....	38
1.7.5- Terapia paliativa.....	39
1.8- Prognóstico relacionado à apresentação inicial.....	39
2- OBJETIVOS.....	41
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	43
3.1- Pacientes e métodos.....	44
3.2- Metodologia estatística.....	46
4- RESULTADOS.....	48
4.1- Análises demográficas e descritivas.....	49
4.2- Análises de sobrevida global.....	51
4.3- Análise de fatores de riscos e comparação multicêntrica.....	55
4.4- Análise de tratamento complementar e comparação multicêntrica....	57

4.4.1- Quimioterapia.....	57
4.4.2- Radioterapia.....	58
4.5- Análise de sobrevida global e óbitos relacionados aos centros de origem.....	59
5- DISCUSSÃO.....	61
6- CONCLUSÕES.....	70
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
8- APÊNDICES E ANEXOS.....	89
8.1- Anexo 1.....	90
8.2- Apêndice 1.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society Sociedade
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Analise of variance
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CCT	Carcinoma de células transicionais
CISCA	Esquema de quimioterapia: cisplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina
CUB	Carcinoma urotelial bexiga
DNA	Desoxyribonucleic acid
EUA	Estados Unidos da América
FGFR3	Fibroblast Growth Factors Receptor 3
G	Gradação histológica (1, 2 e 3)
GC	Esquema de quimioterapia: gencitabina/cisplatina
HospCâncer	Hospital A. C. Camargo
I L-1beta	Interleucina beta
I L-2	Interleucina 2
I L-6	Interleucina 6
IFN	gama - Interferon gama
ISUP	International Society of Urological Pathology
M+	Metástase(s) presente(s)
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
mg	miligrama

ml	mililitro
M-VAC	Esquema de quimioterapia: metotrexato, cisplatina e vimblastina, com ou sem doxorubicina
N+	Linfonodos acometidos
p	Valor de teste estatístico
p53	proteína que tem função no ciclo celular, apoptose e utilizada como marcador tumoral
pT2	Estadiamento com acometimento de musculatura vesical
pT3/4	Estadiamento com acometimento de gordura perivesical e estruturas adjacentes, respectivamente
QT	Quimioterapia
re-RTU	Repetição da RTU
RT	Radioterapia
RTU	Ressecção transuretral
StaCasaSP	Santa Casa de São Paulo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
TNF-alfa	Tumour necrosis factor
TNM	Classificação histopatológica internacional que avalia profundidade tumoral, acometimento linfonodal e presença de metástases, respectivamente
TP53	Gene de supressão tumoral relacionado aos tumores invasivos de bexiga
UICC	Union International Contrele Câncer
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UC	Urothelial carcinoma
WHO	World Health Organization

	Pág.
Tabela 1 Complicações em 2.602 pacientes submetidos a tratamento, com cepas diferentes de BCG.....	37
Tabela 2 Dados demográficos.....	49
Tabela 3 Frequência de RTU no grupo II.....	50
Tabela 4 Frequência das técnicas de derivações.....	51
Tabela 5 Derivações urinárias e centros de origem.....	51
Tabela 6 Sobrevida global acumulada de 1, 3 e 5 anos.....	52
Tabela 7 Frequência de estadiamento.....	55
Tabela 8 Frequência de tumores pT3/4, relacionada aos centros de origem.....	56
Tabela 9 Frequência de acometimento linfonodal.....	56
Tabela 10 Frequência de acometimento linfonodal, relacionada aos centros de origem.....	56
Tabela 11 Frequência de metástases.....	57
Tabela 12 Frequência de metástases, relacionada aos centros de origem....	57
Tabela 13 Frequência de tratamento com quimioterapia.....	58
Tabela 14 Frequência de tratamento com QT, relacionada aos centros de origem.....	58
Tabela 15 Frequência de tratamento com radioterapia.....	59
Tabela 16 Frequência de tratamento com RT, relacionada aos centros de origem.....	59
Tabela 17 Frequência de óbitos relacionados e não relacionados ao tumor.....	60

	<i>Pág.</i>
Quadro 1 Número estimado de casos novos e mortes para os tumores do trato urinário mais freqüentes.....	21
Quadro 2 Classificação do câncer de bexiga (TNM 2002).....	24
Quadro 3 Comparação das principais alterações da classificação histológica de 1973 e 2004.....	25
Quadro 4 Classificação de risco dos tumores superficiais.....	33

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Nomograma para tumor vesical após cistectomia radical.....	26
Figura 2 Curva de sobrevida global estimada por Kaplan-Meier.....	52
Figura 3 Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier.....	53
Figura 4 Curvas de sobrevida global estimadas por Kaplan-Meier, comparando pT3/T4 em ambos os grupos.....	54
Figura 5 Curvas de sobrevida global estimadas por Kaplan-Meier, comparando presença de linfonodos positivos em ambos os grupos.....	54
Figura 6 Curvas de sobrevida global estimadas por Kaplan-Meier, comparando presença de metástases em ambos os grupos.....	55

RESUMO

O melhor tratamento para o carcinoma urotelial invasivo de bexiga é a cirurgia de cistectomia radical. O objetivo principal desse estudo foi de comparar a taxa de sobrevivência global dos tumores músculo invasivos primários dos tumores invasivos progressivos. O objetivo secundário foi comparar a taxa de sobrevivência global dos subgrupos pT3/4, acometimento linfonodal e presença de metástases, dos tumores primários e invasivos.

Nesse estudo multicêntrico retrospectivo, foram avaliados 242 pacientes submetidos à cistectomia radical, no período de 1992 a 2005, para tratamento de carcinoma urotelial invasivo de bexiga.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I – 185 pacientes com tumor invasivo primário e Grupo II - 57 pacientes com carcinoma urotelial invasivo progressivo. Além disso, conforme achados histopatológicos, ambos os grupos foram divididos em subgrupos: pT2 (invasão de musculatura vesical), pT3/4 (invasão de gordura perivesical e órgãos ou tecidos adjacentes), N+ (acometimento de linfonodos) e M+ (presença de metástases).

Para análise estatística foram aplicados os testes de qui-quadrado, Mann-Whitney, Kaplan-Meier e Wilcoxon (Breslow).

A média e mediana de seguimento foram de 98 e 90 meses para o Grupo I, e 96 e 88 meses para o Grupo II, respectivamente, e sem diferença estatística significativa ($p = 0.0734$).

No seguimento, foram observadas as seguintes taxas de sobrevivência global: no primeiro ano, 77% para o Grupo I e 84% para o Grupo II; no terceiro ano, 59% e 74% e, no quinto ano, 52% e 58% para os grupos I e II, respectivamente, sem diferença estatística significativa.

Quando analisados separadamente, os três subgrupos: tumores PT3/T4, acometimento linfonodal e presença de metástases, também não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos grupos I e II.

No presente estudo, não houve diferença significativa de sobrevivência global dos pacientes portadores de tumores vesicais invasivos primários e progressivos, no seguimento de cinco anos. Também não houve diferença significativa na sobrevivência global, quando analisados separadamente os subgrupos: PT3/4, com acometimento linfonodal e presença de metástases.

ABSTRACT

The best treatment for all-invasive bladder cancer is radical cystectomy. The main purpose of this study was to compare the overall survival rate of primary muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (UC) to the progressive muscle-invasive bladder carcinoma. A secondary aim was to compare the survival rate of the subgroups pT3/4, lymph nodes involvement and the presence of metastasis in primary and invasive bladder carcinomas.

A retrospective multicentric analysis was performed studying a total of 242 patients who underwent radical cystectomy for invasive TCCB from 1992 to 2005. The patients were divided into two groups. There were 185 patients in Group I with progressive invasive TCCB, while Group II had 57 patients with primary invasive TCCB. Both groups were further divided according to the pathological findings in pT2 (muscle invasion), pT3/4 (perivesical fat and/or adjacent organs/structure invasion), N+ (positive lymphatic nodes) and M+ (distant organ metastasis). Several tests were employed for the statistical analysis: qui-square, Mann-Whitney, Kaplan-Meier method and Wilcoxon (Breslow).

The average and median follow-ups were, respectively, 98 and 90 months in Group I and 96 and 88 months in Group II, without a significant statistical difference ($p = 0.0734$).

The 1-year survival rate was 77% in Group I and 84% in Group II. After 3 years of follow-up the survival rate fell to 59% in Group I and 74% in Group II. Finally, the 5-year survival rate was 52% in Group I and 58% in Group II, without a significant statistical difference.

When the three subgroups were analyzed separately for tumors pT3/T4, invasive lymphatic nodes and the presence of metastasis, no significant statistical differences were found in either Group I or Group II.

In the present study, patients with primary invasive and progressive invasive TCCB showed a similar 5-year global survival rate. Pathological stage (PT, N and M) and patient demography did not interfere with the results.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aspectos epidemiológicos

A neoplasia de bexiga é o segundo tumor mais freqüente do trato urinário, sendo precedido somente pelo de próstata. Com relação à sua epidemiologia, o tumor de bexiga apresenta maior ocorrência na faixa etária entre 60-70 anos de idade, incidência maior no sexo masculino (3:1) e predomínio na raça branca (Catalona, 1992; Anton-Culver et al., 1993). É a quarta neoplasia mais freqüente nos homens, precedida pelos tumores de próstata, pulmão e cólon, excetuando-se os de pele. No sexo feminino representa o oitavo câncer maligno mais freqüente, também excetuando-se os de pele (Landis et al., 1998; American Cancer Society - ACS - Atlanta, 2007).

No ano de 2006, foram estimados mais de 60.000 novos casos de câncer de bexiga e mais 13.000 óbitos relacionados, nos EUA (ACS, 2007) (Quadro 1).

Quadro 1 - Número estimado de casos novos e mortes para os tumores do trato urinários mais freqüentes

Tipo de câncer	Casos novos	Mortes
Próstata	234.460	27.350
Bexiga	61.420	13.060
Rim	33.057	10.914

1.2- Classificação histológica

Aproximadamente, 99% de todos os tumores de bexiga são de origem epitelial e 1%, não epitelial. Dentre os epiteliais, mais de 90% dos tumores de bexiga são carcinomas de células transicionais (CCT), aproximadamente 6-8% são carcinomas epidermóides e 2%, adenocarcinomas (Catalona, 1992; Young e Soloway, 1998).

1.2.1- Carcinoma urotelial

O carcinoma de células transicionais (CCT) é melhor denominado de carcinoma urotelial de bexiga (CUB), de acordo com o consenso da World Health Organization (WHO) e International Society of Urological Pathology (ISUP) (Epstein et al., 1998). Esse tumor pode se manifestar de várias formas de crescimento: papilífero, sésil, infiltrativo, nodular, misto e carcinoma *in situ*.

Com relação aos achados histopatológicos, freqüentemente, a invasão da *muscularis* mucosa pode ser confundida com a invasão do músculo detrusor da bexiga (Younes et al., 1990; Engel et al., 1992). Além disso, o carcinoma urotelial pode apresentar algumas formas de diferenciação que estão presentes em quase um terço dos tumores músculo invasivos: sarcomatóide, epidermóide (escamosa) e adenocarcinomatosa.

1.2.2- Carcinoma epidermóide

Os tumores epidermóides são pouco freqüentes, mas apresentam grande variação de incidência nas diferentes partes do mundo. Na Inglaterra, representam 1% dos tumores vesicais (Costello et al., 1984), nos Estados Unidos de 3% a 7% (Lynch e Cohen, 1995), mas no Egito é onde apresenta a sua maior taxa de incidência (75%) (El-Bolkainy et al., 1981) e quase 80% das vezes está associado ao *Schistosoma haematobium*.

Outros fatores que podem causar esse tipo histológico de neoplasia são processos inflamatórios crônicos decorrentes de cálculo urinário, cateterismo vesical prolongado, infecção urinária crônica, obstrução infravesical ou divertículo vesical (Bejany et al., 1987). Além do que, esse tipo de tumor apresenta-se, na maioria das vezes, já como doença invasiva, com 86% das lesões diagnosticadas em estágio pT3/4 (Swanson et al., 1990; Serretta et al., 2000; El-Sebaie et al., 2005).

1.2.3- Adenocarcinomas

Dos tumores primários epiteliais de bexiga, os adenocarcinomas são os menos freqüentes e correspondem a menos de 2% dos tumores vesicais (Kantor et al., 1988; Lynch e Cohen, 1995). Podem ser de origem do uraco ou não, sendo esse último devido a fatores crônicos irritativos que levam à metaplasia inicial (Wilson et al., 1991).

O adenocarcinoma do uraco representa cerca de um terço dos adenocarcinomas de bexiga e apresenta prognóstico desfavorável, com sobrevida de 11-55%, em cinco anos (Dahm e Gschwend, 2003). Enquanto que os de não uraco, na maioria das vezes, trata-se de tumor indiferenciado e invasivo, e também apresenta prognóstico desfavorável, com sobrevida, em cinco anos, de 27-61% (Dahm e Gschwend, 2003). Entretanto, quando o adenocarcinoma de bexiga apresenta estágio igual ao carcinoma urotelial, não existem evidências que comprovem seu pior prognóstico.

Além disso, os adenocarcinomas também podem ser metastáticos com sítios iniciais em reto, estômago, endométrio, mama, próstata e ovário (Klinger, 1951), sendo também o tipo histológico mais comum em casos de extrofia vesical.

1.2.4- Outros tipos histológicos

Existem outros tipos histológicos menos freqüente de tumores vesicais, como o carcinoma de pequenas células, carcinosarcoma, tumores sarcomatóides, e melanomas que são de prognóstico ruins. Outros tipos, também raros, mas de melhor prognóstico, são os sarcomas (leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma e angiomiossarcoma), paragangliomas e linfomas (Russo et al., 1992; Lopez-Beltran et al., 1998; Trias et al., 2001; Dahm e Gschwend, 2003).

1.3- Estadiamento

O estadiamento histopatológico do tumor de bexiga é determinado pela profundidade de invasão da parede vesical. Para isso, faz-se necessária a realização de cistoscopia que inclua biópsia da lesão tumoral, ou mais comumente, ressecção transuretral (RTU) completa do tumor por via endoscópica (Skinner, 1977).

Atualmente, o sistema de classificação utilizado é o TNM - 2002 (Quadro 2), o qual foi proposto, pela primeira vez, em 1987, e vem sendo atualizado periodicamente. Trata-se de um método mais detalhado e que apresenta melhor correlação estadiamento-prognóstico (Wittekind et al., 2002; American Joint Committee on Cancer. Urinary bladder - AJCC- New York, 2002).

Quadro 2- Classificação do câncer de bexiga (TNM 2002)

Tumor primário (T)	
• TX	Tumor primário não pode ser avaliado
• T0	Nenhuma evidência de tumor primário
• Ta	Carcinoma papilar não invasivo (restrito à mucosa)
• Tis	Carcinoma in situ
• T1	Tumor com invasão subepitelial (invasão da lâmina própria)
• T2	Tumor com invasão da muscular
	• T2a Tumor invade muscular superficial (metade interna)
	• T2b Tumor invade muscular profunda (metade externa)
• T3	Tumor invade tecido perivesical
	• T3a Microscopicamente
	• T3b Macroscopicamente (massa extravesical)
• T4	Tumor invade qualquer dos órgãos seguintes: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou abdominal
	• T4a Tumor invade a próstata, útero ou vagina
	• T4b Tumor invade a parede pélvica ou abdominal
Linfonodos regionais (N)	
• NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
• N0	Nenhuma metástase para linfonodo regional
• N1	Metástase em um único linfonodo, ≤ 2 cm no maior diâmetro
• N2	Metástase em um único linfonodo, >2 cm e ≤ 5 cm no maior diâmetro; ou vários linfonodos ≤ 5 cm no maior diâmetro
• N3	Metástase em um único linfonodo ou vários >5 cm no maior diâmetro
Metástases a distância (M)	
• MX	Metástase a distância não pode ser avaliada
• M0	Ausência de metástase a distância
• M1	Presença de metástase a distância

O TNM de 2002, aprovado pela Union International Contre le Cancer (UICC), difere do TNM de 1997 e 1992 na classificação do T2, que agora inclui infiltração profunda da parede vesical: T2a - metade interna e T2b - metade externa (Wittekind et al., 2002; AJCC, 2002).

1.4- Graduação histológica

Em 1998, uma nova classificação de tumores uroteliais foi proposta pela World Health Organization (WHO) e International Society of Urological Pathology (ISUP) (Epstein et al., 1998). Esta nova classificação apresenta importantes modificações na forma de se referir aos graus histológicos dos tumores vesicais. No entanto, ainda hoje, muitos trabalhos recentes utilizam a classificação antiga de 1973, dependendo da época de coleta dos dados (Quadro 3).

Quadro 3- Comparação das principais alterações da classificação histológica de 1973 e 2004 (Epstein et al., 1998; Mostofi et al., 1999)

Classificação WHO 1973	Classificação WHO 2004
Grau 1 - bem diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau
Grau 2 - moderadamente diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau
Grau 3 - pouco diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau

Entre outras mudanças, a principal diferença da classificação WHO 2004 é o agrupamento dos tumores histológicos: grau 1 em carcinoma urotelial papilífero de baixo grau, e grau 2 e 3 em carcinoma urotelial papilífero de alto grau e o. Essa classificação estratifica melhor o risco de cada tipo histológico (Lopez-Beltran e Montironi, 2004).

1.5- Fatores prognósticos

Os principais fatores relacionados com o prognóstico do tumor de bexiga são: grau histológico, estadiamento, presença de carcinoma *in situ* (Tis), multifocalidade, tamanho e aspecto endoscópico da lesão tumoral, e o tempo de recidiva após tratamento. Outros fatores menos importantes, ou menos freqüentes de avaliação diária na prática clínica, são: invasão linfocascular, idade, sexo, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante ressecção transuretral (RTU) do tumor de bexiga e invasão prostática (Heney, 1992; Bird e Soloway, 1999; Donat, 2003; Metwalli e Kamat, 2006).

Atualmente, muitos desses fatores são utilizados para confecção de tabelas de riscos, que são transformadas em gráficos através de cálculos estatísticos e, por último, criado os nomogramas (Figura 2). Portanto, o nomograma é uma ferramenta objetiva de avaliação de risco, baseada em variáveis disponíveis (Bochner et al., 2006; Karakiewicz et al., 2006; Shariat et al., 2006).

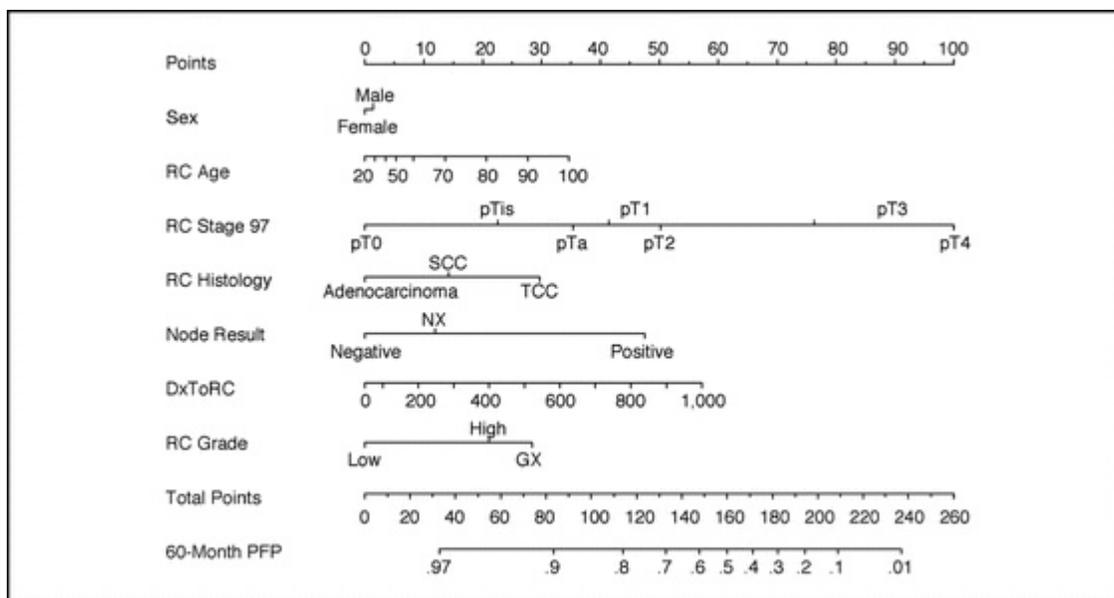


Figura 1- Nomograma para tumor vesical após cistectomia radical (Bochner et al., 2006)

1.5.1- Estadiamento e grau histológico

Como regra geral, quanto mais profunda a invasão tumoral da parede vesical e mais indiferenciado o tumor, pior o prognóstico (Heney, 1992; Bird e Soloway 1999; Donat, 2003; Herr, 2005). Os tumores de alto grau, que são os mais indiferenciados, têm maior chance de recorrência, progressão e maior índice de mortalidade (Catalona, 1992; Heney, 1992; Bird e Soloway 1999; Herr, 2005). Os pacientes com tumores de baixo grau raramente apresentam progressão (Heney, 1992).

Esses dois fatores são os mais importantes e sempre deverão ser levados em conta na análise de prognóstico (Angulo et al., 1993; Busto Catanon et al., 2001; Bochner et al., 2006; Karakiewicz et al., 2006; Shariat et al., 2006).

1.5.2- Presença de Tis

O Tis costuma evoluir com altas taxas de recidiva, progressão e metástases (Nixon et al., 2002; Malavaud, 2004; Shariat et al., 2006). Pode ocorrer na forma focal ou difusa, associado ou não a lesões papilíferas. Os Tis estão associados em 50% dos casos aos tumores pT1G3 e raramente aos pTa. Pacientes com Tis focal têm cerca de 8% de probabilidade de desenvolver doença invasiva, enquanto na forma difusa esta evolução ocorre em 78% dos casos. O Tis apresenta taxa de recidiva de 63 a 92% (Heney, 1992; Herr et al., 1992; Holmang et al., 1997; Masood et al., 2004).

Nos casos de tumores superficiais de alto risco e Tis associado, que recebem tratamento adjuvante, a resposta ao tratamento com BCG e a presença de tumor na primeira cistoscopia de controle no terceiro mês são fatores prognósticos importantes. Cerca de 80% destes pacientes progridem e, muitas vezes, cirurgia radical precoce é necessária antes que ocorra progressão (Van Gils-Gielen et al., 1995; Cookson et al., 1997; Solsona et al., 2000).

1.5.3- Multifocalidade

A presença de várias lesões intravesicais representa maior taxa de recidiva e progressão tumoral. Considera-se multifocalidade de risco a presença de mais de três lesões intravesicais (Young e Soloway, 1998; Nixon et al., 2002; Malavaud, 2004).

Em estudo recente, Nixon et al descreveram que a presença de tumor multifocal associado à carcinoma *in situ* representam um maior risco de invasão de uretra prostática e mudança de conduta no momento da decisão cirúrgica, com relação ao tipo de derivação urinária (Nixon et al., 2002).

1.5.4- Tamanho tumoral

Vários estudos têm demonstrado que tumores maiores que 3 cm apresentam pior prognóstico e estão associados à maior taxa de recidiva e progressão tumoral (Catalona, 1992; Heney, 1992; Young e Soloway, 1998; Bird e Soloway, 1999; Nixon et al., 2002; Lopez-Beltran et al., 2004; Malavaud, 2004; Cheng et al., 2005; Herr, 2005).

1.5.5- Aspecto endoscópico

Embora o aspecto endoscópico seja um dado subjetivo, dados mais antigos relatam que os tumores de aspecto séssil ou sólido apresentam comportamento mais agressivo do que os tumores papilíferos (Heney et al., 1983; Portillo Martin et al., 1991).

1.5.6- Tempo de recidiva

A recorrência precoce do tumor vesical, no primeiro trimestre após a RTU, ou nas fases iniciais de tratamento complementar com BCG ou quimioterapia intravesical, representa mal prognóstico (Huguet et al., 2005; Metwalli e Kamat, 2006).

Em estudo recente, Lerner et al. demonstraram que pacientes com recidiva precoce são submetidos à cistectomia mais precoce, do que pacientes com recidivas tardias. No entanto, a taxa de sobrevida foi semelhante nesses dois tipos de recidivas. Nesse trabalho, foi considerada recidiva precoce a recorrência do tumor num período menor de 12 meses (Lerner et al., 2007).

1.5.7- Invasão linfovascular

A invasão vascular e/ou linfática ocorre em 7-20% dos pacientes com tumores pT1. A presença desse tipo de invasão associa-se ao maior acometimento de linfonodos e é fator prognóstico independente para recidiva tumoral e menor sobrevida global (Leissner et al., 2003; Lotan et al., 2005; Quek et al., 2005).

Em virtude da importância histológica e prognóstica, a invasão linfovascular também tem sido utilizada em nomogramas pós-cistectomias radicais (Shariat et al., 2006).

1.5.8- Idade e sexo

Atualmente, os dados demográficos idade e sexo têm sido utilizados em alguns nomogramas como fator prognóstico (Bochner et al., 2006; Karakiewicz et al., 2006). Com relação à idade, existem relatos de que pacientes jovens (menores de 45 anos) apresentam tumores menos agressivos e baixas taxas de recorrência e progressão (Zlotta e Schulman, 2000; Migaldi et al., 2004).

Já no fator prognóstico sexo, as mulheres apresentam maior taxa de mortalidade do que os homens. Uma das explicações para esse pior prognóstico, talvez esteja relacionado ao fato das mulheres procurarem atendimento quando o tumor está em fase mais avançada (Madeb e Messing, 2004).

1.5.9- Ploidia tumoral

Embora alguns estudos sugiram que a ploidia de DNA tumoral guarde relação com o grau histológico do tumor, não há consenso quanto ao seu uso clínico como fator prognóstico. Na sua utilização, a presença de aneuploidia tem valor preditivo para recorrência e progressão tumoral (Falkman et al., 2004; Deliveliotis et al., 2005).

1.5.10- Marcadores tumorais

Dos vários marcadores tumorais estudados, o mais promissor e mais investigado até o momento é o p53. Em vários estudos publicados, a expressão do p53 (mutado) foi associada à maior progressão tumoral. Entretanto, seu uso ainda não é

realizado de forma rotineira, devido ao alto custo e ao questionamento de valor como fator prognóstico independente (Sarkis et al., 1994; Zlotta e Schulman, 2000; Dalbagni et al., 2007; Karam et al., 2007; Moonen et al., 2007).

Em estudo retrospectivo de 243 pacientes tratados por cistectomia radical, Esrig et al. demonstraram que a presença do p53 foi fator preditivo de recorrência, independente do estadiamento T1, T2 ou T3 (Esrig et al., 1994).

1.5.11- Perfuração vesical durante ressecção transuretral (RTU) do tumor de bexiga

A perfuração vesical durante RTU apresenta mau prognóstico, principalmente se houver lesão intraperitoneal que necessite de reparo cirúrgico por cirurgia aberta (Skolarikos et al., 2005).

1.5.12- Acometimento da uretra prostática

O acometimento prostático do tumor de bexiga também representa um fator de pior prognóstico. Na sua ocorrência, deverão ser tomadas medidas específicas como RTU de próstata, se for paciente de intermediário e alto risco, e avaliação de tipo de derivação urinária, no caso de cistectomia radical (Canda et al., 2004; Huguet et al., 2005; Shen et al., 2006).

A associação de tumores indiferenciados e carcinoma *in situ* apresentou maior ocorrência de acometimento prostático (Romero et al., 2004).

1.6- Evolução clínica

Aproximadamente, 70% a 80% dos tumores de bexiga são superficiais no momento do diagnóstico (Ta, Tis e T1). 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 e Bastian, 1983; Rodrigues Netto Junior e Lemos, 1983; Dekernion et al., 1985; Shinka et al., 1990; Samodai et al., 1991; Rogerson, 1994; Mungan e 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 et al. 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 (Page et al., 1978).

Cerca de 10 a 20% dos pacientes com tumor superficial desenvolverão doença invasiva local ou a distância. Este não é o caso dos tumores com diagnóstico inicial invasivo que apresentarão expansão tumoral, também local ou a distância, em aproximadamente 90% dos pacientes (Babaian et al., 1980; Kaye e Lange, 1982; Lutzeyer et al., 1982; Hopkins et al., 1983).

Pacientes com Tis que apresentam uma resposta completa ao BCG tem 20% de risco de progressão, em cinco anos; e pacientes com resposta incompleta tem 95% de risco de progressão (Hudson e Herr, 1995).

Pacientes com tumor confinado à musculatura vesical (T2) que são submetidos à cistectomia apresentam 75% de chance livre de recorrência do tumor em cinco anos. Pacientes com tumores invasivos, indiferenciados e com invasão vascular apresentam taxa de sobrevivência de cinco anos entre 30-50%, após cistectomia radical (Quek et al., 2005).

Quando o paciente apresenta lesão extensa que invade vísceras pélvicas ou acometimento linfonodal ou metástases a distância, a taxa de sobrevivência de cinco anos é muito pequena e o tratamento paliativo dos sintomas deverá ser considerado (Thrasher e Crawford, 1993).

1.7- Tratamentos

1.7.1- RTU de bexiga

A ressecção transuretral (RTU) do tumor de bexiga é um procedimento tanto diagnóstico quanto terapêutico, pois permite a caracterização do tipo e extensão tumoral, e na grande maioria das vezes, a erradicação completa da lesão tumoral (Herr, 1999; Ozen et al., 2001).

Atualmente, um assunto bastante discutido é a repetição de rotina da RTU do tumor vesical (re-RTU), que a maior parte dos investigadores preconizam de 4 a 6 semanas após a primeira ressecção. Vogeli et al., em estudo com 83 pacientes submetidos a re-RTU, propõem esse procedimento para todos os tumores superficiais, com exceção do pTaG1 unifocal (Vogeli et al., 2002) . Porém, muitos autores preferem a realização da re-RTU somente nos casos de alto risco (pTIG3) (Oosterlinck, 2001; Schips et al., 2002; Chang e Cookson, 2005). No entanto, outros autores indicam a re-RTU para os tumores de estágio pT1 independente do grau histológico (Miladi et al., 2003).

Além dos pacientes que apresentam alto risco de recidiva, outras indicações de re-RTU são: inexistência de músculo liso no espécime histológico (Klan et al., 1991; Schips et al., 2002) e pacientes que serão submetidos a tratamento conservador da bexiga, ao invés da cistectomia radical (Oosterlinck, 2001; Grimm et al., 2003; Miladi et al., 2003). A porcentagem de achados histológicos positivos na segunda ressecção varia de 15 a 75% (Kurth et al., 1989; Herr, 1999; Schips et al., 2002).

1.7.2- Tratamento complementar intravesical

Antes de iniciar o tratamento complementar pós-RTU, os tumores superficiais de bexiga devem ser classificados quanto ao risco (Quadro 4). Com exceção dos pacientes portadores de tumores de baixo risco, os demais casos têm entre 60 a 80% de chance de apresentar recidivas, em cinco anos, e devem receber tratamento adjuvante (Kurth et al., 1995; Allard et al., 1998; Shelley et al., 2004; O'Donnell et al., 2005; Sylvester et al., 2005).

Quadro 4- Classificação de risco dos tumores superficiais

Risco	Definição
Baixo	pTa baixo grau, único, < 3cm
Intermediário	pTa alto grau pT1 baixo grau ou > 3cm ou tumores de baixo risco multifocais ou recidivados
Alto	pT1 alto grau Presença de Tis Tumores de risco intermediário multifocais ou recidivados

1.7.2.1- Quimioterápicos intravesicais

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 carcinoma urotelial. Esses medicamentos utilizados são divididos em quimioterápicos e imunoterápicos. Dentro do grupo dos quimioterápicos, os principais são a mitomicina C e as antraciclina (doxorrubicina e epirrubicina) (Lamm, 1991; Witjes, 1997; Koya et al., 2006; Gardmark et al., 2007).

Dos quimioterápicos, a mitomicina C é a que apresenta os melhores resultados terapêuticos, taxa de sucesso em torno de 50%, baixa incidência de efeitos colaterais, mas é uma droga extremamente cara, quando comparada ao BCG. A doxorrubicina (adriamicina) é relativamente segura, com ocorrência de cistite química reversível em 25% dos casos, porém apresenta custo elevado e taxa de sucesso inferior a 40%. A epirrubicina ocasiona cistite em aproximadamente 15% dos pacientes, tem sido largamente utilizada na Europa e apresenta melhor eficácia e menor toxicidade que a doxorrubicina (Lamm, 1991; Witjes, 1997; Koya et al., 2006; Gardmark et al., 2007).

1.7.2.2- BCG intravesical

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 estão ainda em fase de estudo, com pequenas casuísticas relatadas na literatura (Lamm, 1991; Witjes, 1997; Sociedade Brasileira de Urologia - SBU, 1999; Koya et al., 2006).

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 essa via de administração. Atualmente é o mais utilizado, sendo considerado, na maioria das vezes, a droga de primeira escolha no tratamento complementar do CUB superficial (Morales et al., 1976; Rodrigues Netto Junior e Lemos, 1983; Martinez-Pineiro, 1984; Catalona e Ratliff, 1990; D'ancona et al., 1991; Samodai et al., 1991; Rogerson, 1994; Witjes, 1997; Mungan e Witjes, 1998).

O BCG é uma vacina preparada a partir do *Micobacterium Bovis* atenuado. Sua forma de ação ainda é incerta, todavia o possível mecanismo é imunológico, decorrente da resposta imune-específica às células tumorais. Ou ainda inespecífica, na produção de linfocinas solúveis que exercerão atividade antitumoral direta ou mediada por linfócitos Killer ativados ou macrófagos. Ratliff¹ (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 antitumoral (Rogerson, 1994; Taniguchi et al., 1999).

Taniguchi *et al.* (1999) descreveram 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),

¹Ratliff, 1991 apud Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, Yamashita S, Sakuragi T, Kanetake H, et al. Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. Clin Exp Immunol. 1999;115(1):131-5.

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 (Taniguchi et al., 1999). D'Ancona *et al.*, em estudo experimental com hamsters, também demonstraram uma resposta sistêmica ao uso de BCG, independente de sua via de administração (D'ancona et al., 1991).

O uso do BCG é descrito na profilaxia, após ressecção completa do tumor, no tratamento de tumores residuais, em pacientes com Tis e em algumas situações especiais de carcinoma urotelial superficiais: nos tumores do trato urinário alto, na ocorrência de citologia urinária positiva e quando houver invasão superficial da próstata (Catalona e Ratliff, 1990; Brosman, 1991; Lamm, 1991; Schellhammer, 1991; Mungan e Witjes, 1998). O objetivo principal do tratamento com BCG é a cura completa do CUB, porém, em algumas situações, o resultado máximo obtido é um aumento do intervalo livre de doença, sem diminuição de progressão tumoral e aumento de sobrevida.

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 um ano (Brosman, 1982; Rodrigues Netto Junior e Lemos, 1983; Dekernion et al., 1985; Catalona e Ratliff, 1990; Shinka et al., 1990; Witjes, 1997; Mungan e Witjes, 1998).

No passado, a utilização do BCG também foi descrita no tratamento de tumores residuais, não ressecados completamente após a RTU, embora não pudesse ser considerada como um substituto da cirurgia. Estes autores relataram taxas de resposta completa de 36 a 71% (Dekernion et al., 1985; Catalona e Ratliff, 1990; Schellhammer, 1991; Mungan e Witjes, 1998).

A efetividade da terapia intravesical com BCG, em pacientes com Tis, 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 Tis 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 e Ratliff, 1990; Brosman, 1991; Ovesen et al., 1993; Talic et al., 1994; Witjes, 1997; Mungan e Witjes, 1998; Gardmark et al., 2007).

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

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 2.602 pacientes, tratados com BCG, demonstraram que 95% dos pacientes não apresentaram efeitos colaterais significativos (Tabela 1). 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 (Lamm et al., 1992).

Tabela 1- Complicações em 2.602 pacientes submetidos a tratamento, com cepas diferentes de BCG

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
Hematúria	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
Septicemia	10(0,4)	0,1	0,4	0,9	0,2	0
Citopenia	2 (0,1)	0	0,3	0	0	0

Apesar da baixa incidência de efeitos colaterais e de se tratar de complicações menores, é importante que o urologista tenha habilidade de reconhecer e tratar as principais reações adversas do BCG (Matheus et al., 2002; Koya et al., 2006).

1.7.3- Cistectomia radical

A cistectomia radical é o tratamento mais eficiente para tumor invasivo de bexiga, superior tanto à radioterapia isolada quanto à radioquimioterapia. Ainda hoje, os melhores resultados em sobrevida e os menores índices de recorrência são obtidos com o tratamento cirúrgico radical (Ghoneim et al., 1997; Stein et al., 2001).

O uso da derivação continente e especialmente das técnicas de neobexiga ortotópica melhorou, de modo dramático, a qualidade de vida destes pacientes antes submetidos aos problemas e complicações dos estomas e uso de dispositivos de urostomias.

As complicações perioperatórias e a mortalidade da cistectomia radical, tanto em homens como em mulheres, antes em torno de 35 e 20%, respectivamente, têm diminuído nas séries mais recentes para menos que 10% de complicações e 2% de mortalidade (Ghoneim et al., 1997; Stein et al., 2001).

As últimas grandes séries publicadas demonstram uma recorrência local em torno de 10%, quando os linfonodos regionais não estão comprometidos e cerca de 20%, quando existe comprometimento linfático regional (Skinner et al., 1998; Bassi et al., 1999).

1.7.4- Quimioterapia sistêmica

Na década de 80, esquemas de QT que incluíam metotrexato, cisplatina e vimblastina, com ou sem doxorrubicina (M-VAC) foram testados com resposta completa que chegava a 35%, mas não havia conclusões sobre ganhos de sobrevida (Harker et al., 1985; Sternberg et al., 1989).

Em estudo prospectivo e randomizado, utilizando o M-VAC, em comparação com a cisplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina (CISCA) demonstrou melhor índice de resposta parcial e completa no grupo submetido a M-VAC (65 vs 46%) (Logothetis et al., 1990).

Em estudo multicêntrico randomizado fase III, comparando a combinação de gencitabina/cisplatina (GC) com o esquema M-VAC, em 405 pacientes com câncer avançado ou metastático de bexiga, mostrou sobrevida global semelhante, mas GC apresentou menor toxicidade e melhor tolerabilidade que o esquema M-VAC (Von Der Maase et al., 2000).

Com relação ao uso de quimioterapia neoadjuvante, estudo de metanálise demonstrou ganho de sobrevida global de 5% e sobrevida livre de doença de 9%, com esquemas de quimioterapia que continham cisplatina. No entanto, tais resultados foram observados em pacientes com idade menor de 70 anos e boa função renal (Neoadjuvant..., 2005).

Em estudo também de metanálise foi avaliada a resposta da adjuvância de QT pós cistectomia com esquemas baseado na cisplatina e foi observado um ganho na sobrevida global de 9%, após três anos de seguimento. No entanto, os resultados foram heterogêneos e os estudo incluídos apresentavam erros metodológicos. Até o momento, não existem dados conclusivos para indicação de QT adjuvante a cirurgia (Adjuvant..., 2005).

1.7.5- Terapia paliativa

No passado, a preservação vesical era realizada apenas como terapia paliativa. Recentemente, tem sido oferecida a pacientes com doença músculo-invasiva, candidatos à cistectomia, com a intenção de maximizar as taxas de cura e qualidade de vida (Sumiyoshi, 2004).

Os resultados de protocolos prospectivos com grande número de pacientes e estudos populacionais sugerem que um esquema trimodal, incluindo ressecção transuretral (RTU), radiação e quimioterapia, é possível e sem prejuízo da sobrevida. Esquema trimodal é superior ao uso individual, que alcança taxa de controle insatisfatória de apenas 20 a 40%. Os argumentos para combinar a quimioterapia sistêmica com a radioterapia são devidos à sensibilização do tecido tumoral à radioterapia e erradicação das metástases ocultas, presentes em 50% dos pacientes à época do diagnóstico primário (Rodel et al., 2002; Sumiyoshi, 2004).

Com relação à radioterapia adjuvante e neoadjuvante, não existem evidências que suportem essas modalidades de tratamento, no momento.

1.8- Prognóstico relacionado à apresentação inicial

Existe controvérsia na literatura quanto ao melhor ou pior prognóstico dos tumores progressivamente invasivos quando comparados aos inicialmente invasivos (Hornak e Bardos, 2004; May et al., 2004; Schrier et al., 2004; Soloway, 2005).

Embora muitos avanços tenham sido constatados, tanto do ponto de vista de melhora de estadiamento, graduação histopatológica e fatores de risco, quanto genéticos, que tentam explicar as diferentes evoluções do tumor de bexiga, ainda não se sabe com certeza definir quais serão os pacientes que evoluirão para tumores avançados, metastáticos e com mau prognóstico.

2- OBJETIVOS

- Comparar a sobrevida global dos pacientes submetidos à cistectomia radical por tumores vesicais que se apresentaram inicialmente como invasivos (grupo invasivo primário) daqueles que se tornaram invasivos durante a evolução (grupo invasivo progressivo).
- Avaliar a sobrevida global dos diferentes subgrupos de pacientes portadores de estágio pT3/4, N+ e M+, pertencentes ao grupo invasivo primário e grupo invasivo secundário.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Pacientes e métodos

No período de 1992 a 2005 foram avaliados, retrospectivamente, 242 pacientes pertencentes ao Hospital de Clínicas da Unicamp, Hospital A. C. Camargo (São Paulo) e Santa Casa de São Paulo, submetidos à cistectomia radical, por apresentarem carcinoma urotelial invasivo de bexiga.

Inicialmente, após detecção das lesões vesicais, todos os pacientes foram submetidos à ressecção endoscópica dos tumores vesicais e avaliação histológica subsequente. Os tumores foram classificados, histologicamente, usando a classificação da World Health Organization (WHO) de 1973: grau 1, 2 e 3, e para estadiamento foi utilizado o sistema TNM de 1992 (UICC). Essas classificações antigas foram utilizadas, devido ao fato de se tratar das formas vigentes na época de coleta dos dados. O diagnóstico de tumor invasivo somente foi considerado, quando quantidade satisfatória de tecido muscular foi obtida após ressecção profunda.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I (grupo invasivo primário) - 185 pacientes com diagnóstico inicial de tumor de bexiga invasivo e Grupo II (grupo invasivo progressivo) - 57 pacientes com história de carcinoma urotelial Ta ou T1, prévio ao diagnóstico de tumor invasivo.

Os dois grupos foram classificados quanto aos quatro subgrupos abaixo, de acordo com o estágio anatomopatológico, pós-cistectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral:

- a- subgrupo pT2; invasão muscular;
- b- subgrupo pT3/4; invasão de gordura perivesical e/ou estruturas adjacentes como próstata, vagina, útero, parede pélvica ou abdominal;
- c- subgrupo N+; acometimento dos linfonodos retirados na linfadenectomia;
- d- subgrupo M+; com presença de metástases.

Os pacientes com diagnóstico de carcinoma urotelial Ta e T1 de bexiga, diagnosticado pela Ressecção Transuretral (RTU) do tumor vesical, foram submetidos a controles cistoscópicos e citologia urinária, de forma trimestral no primeiro e segundo anos, semestral no terceiro e quarto, e anual nos anos seguintes.

A terapia intravesical com BCG foi realizada nos pacientes que apresentavam tumores pTa grau 1 maior de 3cm ou multifocais, todos pTa grau 2 e 3, pT1 de qualquer grau, e carcinoma *in situ*. Na Unicamp, a imunoterapia com BCG foi administrada (40mg cepa Moreau diluídos em 100 ml soro fisiológico), em esquema de indução semanal, por 6 semanas, e esquema de manutenção mensal, durante 12 meses. No segundo ano, o esquema de manutenção foi realizado com intervalo trimestral e o controle cistoscópico foi o mesmo citado anteriormente.

No Hospital A. C. Camargo a cepa, diluição e o esquema de indução foram semelhantes a da UNICAMP, e na Santa Casa de São Paulo, embora a cepa tenha sido a mesma, a diluição foi de 80mg por dose e o tempo de indução de 10 semanas. O esquema de manutenção também foi diferente nos 2 centros: na Santa Casa foi utilizado o esquema do SWOG (semanal, por 3 semanas, após 3 meses do término da indução, e depois semestral, até completar 3 anos) e no A. C. Camargo 6 aplicações quinzenais e, depois, mais 6 mensais, se as cistoscopias fossem normais. Outros tipos de tratamentos complementares pós-RTU (quimioterapia intravesical) foram utilizadas de acordo com análise individual de cada caso, geralmente por motivos de toxicidade do BCG e/ou recidiva tumoral não responsiva ao BCG.

Os pacientes com tumores Ta e T1 foram avaliados quanto ao tempo de evolução para tumor invasivo e número de ressecções (RTU) realizadas durante seguimento.

Após a confirmação do diagnóstico de tumor invasivo, tanto para o grupo I quanto para o grupo II, a indicação de cistectomia radical foi estabelecida, sendo que em homens foi preconizada a cistoprostatectomia e nas mulheres a exenteração pélvica anterior.

Com relação ao tipo de reconstrução urinária, foi realizada, preferencialmente, a técnica de neobexiga ileal ortotópica, pela técnica de Studer, para pacientes que desejavam retornar as suas atividades habituais. Para isso, era necessário que os pacientes apresentassem: condições clínico-cirúrgicas adequadas para confecção do reservatório ileal, boa função renal (creatinina sérica menor de 2mg/dl) e capacidade físico-mental, para realização de auto-cateterismo limpo intermitente quando necessário. Na impossibilidade de realização da neobexiga, foi realizada derivação urinária externa incontinente com íleo, mais freqüentemente pela técnica de Bricker. Outras derivações, com o uso de cólon transversal e ureter, foram pouco freqüentes, e somente empregadas na impossibilidade de utilização dos métodos anteriores.

Ainda com a relação à técnica cirúrgica, todos os pacientes foram submetidos à linfadenectomia pélvica clássica. Os limites dessa técnica correspondem: lateralmente, ao nervo genitofemoral; medialmente, à bexiga; cranialmente, à bifurcação da artéria ilíaca comum; e caudalmente, a fáscia endopélvica. Na ocasião, os pacientes não foram submetidos à linfadenectomia ampliada, devido ao não conhecimento das vantagens desse tipo de procedimento.

Todos os pacientes submetidos à cistectomia foram avaliados quanto ao: tipo de derivação urinária utilizada, inclusive com análise específica dos diferentes centros de origem; tempo de seguimento; e tempo de sobrevida global de todos os pacientes, comparando os dois grupos e seus respectivos subgrupos.

Para comparação das diferentes condutas, no que se referem ao tratamento complementar pós-cistectomia, também foram avaliadas a utilização de quimioterapia e radioterapia, total e específica, de cada centro de origem dos pacientes.

Os dados foram colhidos através de ficha de pesquisa, elaborada exclusivamente para esse estudo (Apêndice1).

3.2- Metodologia estatística

Foi utilizada análise descritiva através de medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de freqüências para variáveis categóricas.

Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de medidas contínuas ou ordenáveis, entre os dois grupos, foi aplicado o teste de Mann-Whitney.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Wilcoxon (Breslow).

Para identificar fatores associados à distribuição do tempo de sobrevida foi utilizada a análise de regressão de Cox.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p = 0,05$).

Inicialmente, para o artigo de publicação, o programa de banco de dados utilizado foi o “SPSS program (Version 10.0, Chicago, IL)” que forneceu parte das análises estatísticas mencionadas.

Posteriormente, para análises descritivas e complementares, o programa de banco de dados utilizados foi o “Epiinfo program (Version 3,4)” que também forneceu a outra parte das análises estatísticas mencionadas.

4- RESULTADOS

4.1- Análises demográficas e descritivas

Dos 242 pacientes, 185 (76%) pertenciam ao grupo I (grupo invasivo primário) e 57 (24%) ao grupo II (grupo invasivo progressivo)

Com relação ao estadiamento, após cistectomia radical, 134 pacientes apresentaram tumores pT2, 108 tumores pT3/T4, 73 com acometimento linfonodal e 49 metástases a distância.

Quando comparados os dados demográficos dos dois grupos, não foi observada diferença estatística significativa com relação à idade, tabagismo, sexo, grau histológico, e diferentes estádios: pT2 ($p = 0.4349$), pT3/T4 ($p = 0.4349$), N+ ($p = 0.6925$) e M+ ($p = 0.3540$) (Tabela 2).

Tabela 2- Dados demográficos

	Grupo I	Grupo II		Teste
	Músculo invasivo primário	Músculo invasivo progressivo	p	estatístico utilizado
N	185	57		
Idade (média e desvio-padrão)	63,7 ± 9,7	65,3 ± 8,5	0,3687	Mann-Whitney
Tabagistas (n e %)	139 (76)	42 (74)	0,7279	Qui-quadrado
Sexo (n e%)				
Homens	145 (78)	47 (82)	0,5062	Qui-quadrado
Mulheres	40 (22)	10 (18)	0,5062	Qui-quadrado
TNM (n e%)				
pT2	105 (57)	29 (51)	0,4349	Qui-quadrado
pT3/4	80 (43)	28 (49)	0,4349	Qui-quadrado
N+	57 (21)	16 (28)	0,6925	Qui-quadrado
M+	35 (19)	14 (25)	0,3540	Qui-quadrado
G2/3	172 (96)	56 (98)	0,6910	Fisher

A média de tempo para que os pacientes do grupo II, com carcinoma urotelial Ta e T1, desenvolvessem tumores invasivos foi de $37,9 \pm 47,4$ (variando de 2 a 243) meses e o número mediano de RTU nesse grupo foi de 4 (variando de 2 a 10) para cada paciente (Tabela 3).

Tabela 3- Frequência de RTU no grupo II

RTU	Frequência	%
2	9	16
3	18	31
4	11	19
5	12	21
6	2	3
7	2	3
8	2	3
9	1	2
10	1	2
TOTAL	58	100

O intervalo entre a confirmação do diagnóstico de tumor invasivo e a realização da cirurgia foi menor de 12 semanas, em todos os pacientes, nos dois grupos.

Após a cistectomia, a reconstrução mais utilizada foi derivação externa incontinente pela técnica de Bricker, em 136 pacientes, seguida da neobexiga ileal ortotópica pela técnica de Studer, em 96 pacientes, e outras técnicas no restante dos pacientes (ureterostomia e derivação com colon) (Tabela 4). Em estratificação, por centros de origem, foi observada diferença estatística na utilização de técnicas cirúrgicas, com $p = 0,0003$ (Tabela 5).

Tabela 4- Frequência das técnicas de derivações urinárias

Tipos de derivações	Frequência	%
Bricker	136	56
Studer	96	40
Outras	10	4
TOTAL	242	100

Tabela 5- Derivações urinárias e centros de origem

Tipos de derivações	ORIGEM				Teste qui-
	HospCâncer	Unicamp	StaCasaSP	TOTAL	
Bricker (%)	69 (51)	52 (63)	15 (60)	136 (56)	
Studer (%)	64 (48)	22 (26)	10 (40)	96 (40)	
Outras (%)	1 (1)	9 (11)	0	10 (4)	
TOTAL (%)	134 (100)	83 (100)	25 (100)	242 (100)	

quadrado $p = 0,0003$

A média e mediana de seguimento foram de 98 e 90 meses para o Grupo I, e 96 e 88 meses para o Grupo II, respectivamente, e sem diferença estatística significativa ($p = 0.0734$).

4.2- Análises de sobrevida global

Com relação à sobrevida global, a média foi de $39,6 \pm 41,4$ meses (variando de 1 a 156) para o Grupo I e $35,3 \pm 34,5$ meses (variação de 2 a 152 meses) para o Grupo II. No seguimento, foram observadas as seguintes taxas de sobrevida global: no primeiro ano,

77% para o Grupo I e 84% para o Grupo II; no terceiro ano, 59% e 74% e; no quinto ano, 52% e 58%, para os grupos I e II, respectivamente, sem diferença estatística significativa (Tabela 6).

Tabela 6- Sobrevida global acumulada de 1, 3 e 5 anos

	Grupo I	Grupo II	
	Músculo invasivo primário	Músculo invasivo progressivo	Sobrevida Global
1 ano	77%	84%	78 %
3 anos	59%	74%	62%
5 anos	52%	58%	55%

Num seguimento mais longo e total (dos 2 grupos), a taxa de sobrevida global, em 60 meses, foi de 55% e em 120 meses de 45%, aproximadamente (Figura 2).

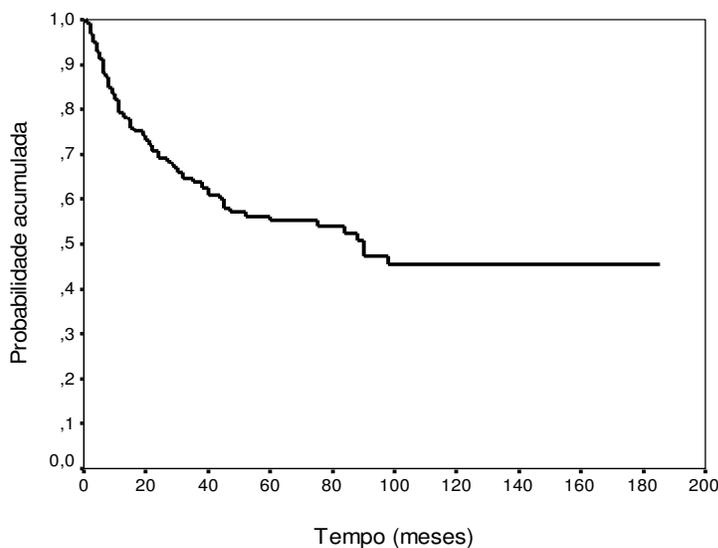


Figura 2- Curva de sobrevida total estimada por Kaplan-Meier

Ainda com relação à sobrevida global, não foi observada diferença estatística significativa nas curvas comparativas de sobrevida entre os grupos I e II, conforme Curva de Kaplan-Meier e teste de Wilcoxon (Breslow) ($p = 0.0734$) (Figura 3).

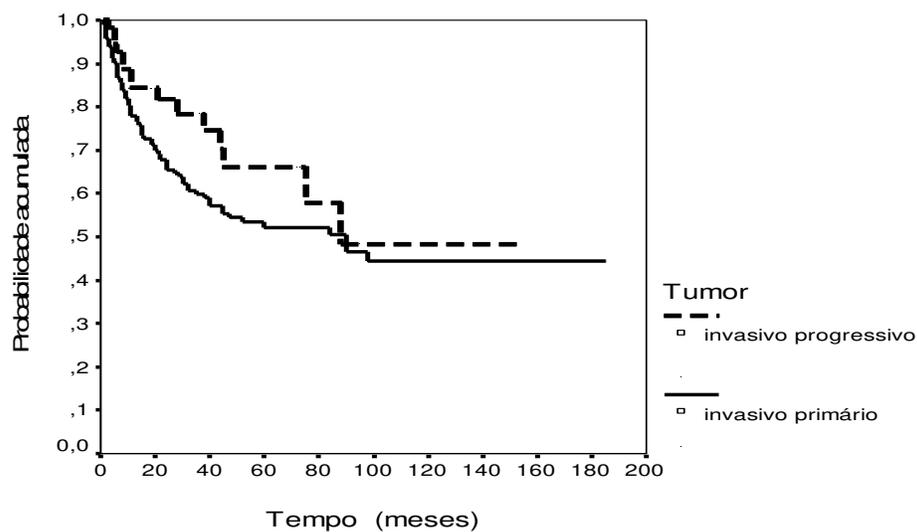


Figura 3- Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier

Quando analisados separadamente, os três subgrupos: tumores pT3/T4, acometimento linfonodal e presença de metástases, também não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos grupos I e II (Figuras 4, 5 e 6).

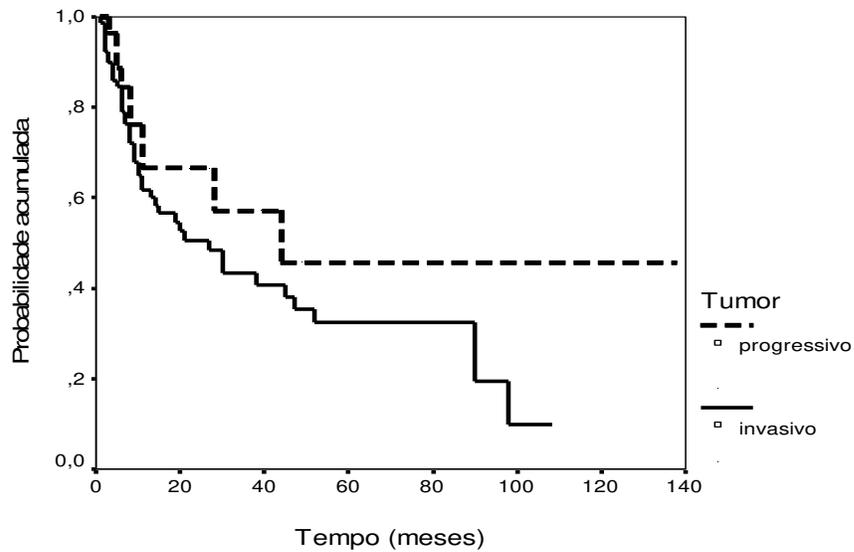


Figura 4- Curvas de sobrevida global estimadas por Kaplan-Meier, comparando pT3/T4 em ambos os grupos. Teste de Wilcoxon (Breslow) não significativo, com $p = 0,2665$

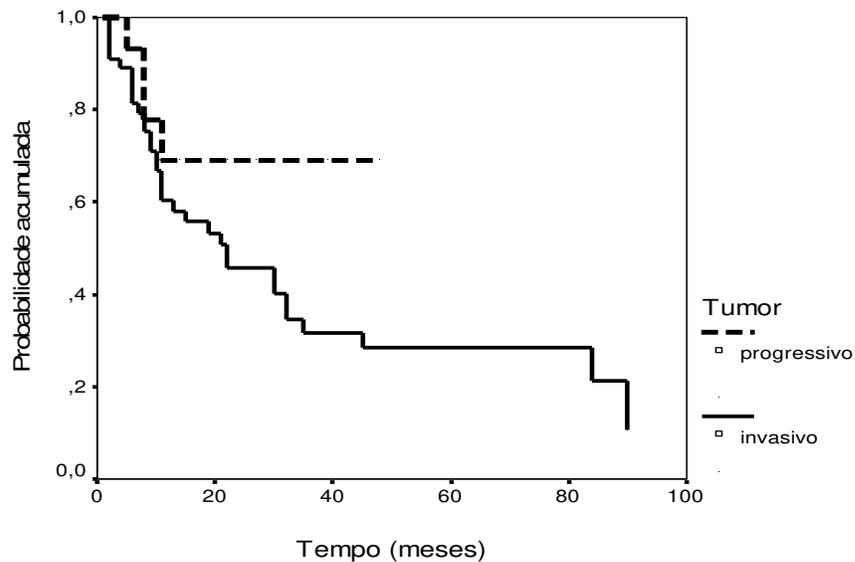


Figura 5- Curvas de sobrevida global estimadas por Kaplan-Meier, comparando presença de linfonodos positivos em ambos os grupos. Teste de Wilcoxon (Breslow) não significativo, com $p = 0,2004$

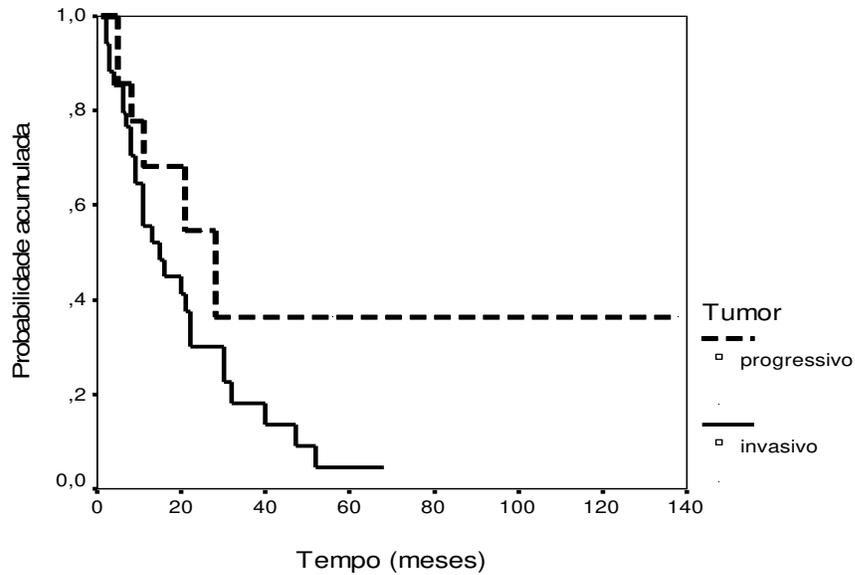


Figura 6- Curvas de sobrevida global estimadas por Kaplan-Meier, comparando presença de metástases em ambos os grupos. Teste de Wilcoxon (Breslow) não significativo, com $p=0,2576$

4.3- Análise de fatores de riscos e comparação multicêntrica

A presença de tumores pT3/4 foi 45% (108 pacientes), no total avaliado (Tabela 7). Quando avaliados separadamente, conforme centro de origem, foi observada diferença estatística, com $p = 0,0015$ (Tabela 8).

Tabela 7- Frequência de estadiamento

	Frequência	%
pT2	134	55
pT3/4	108	45
TOTAL	242	100

Tabela 8- Frequência de tumores pT3/4, relacionada aos centros de origem

	ORIGEM			
	HospCâncer	Unicamp	StaCasaSP	TOTAL
pT2 (%)	88 (66)	36 (43)	10 (40)	134 (55)
pT3/4 (%)	46 (34)	47 (57)	15 (60)	108 (45)
TOTAL (%)	134 (100)	83 (100)	25 (100)	242 (100)

Teste qui-quadrado $p = 0,0015$

O acometimento linfonodal observado nas peças cirúrgicas de linfadenectomia ocorreu em 73 pacientes (30%) (Tabela 9). Quando avaliados separadamente, conforme centro de origem, não foram observadas diferenças na incidência de acometimento linfonodal, $p = 0,7172$ (Tabela 10).

Tabela 9- Frequência de acometimento linfonodal

Linfonodos +	Frequência	%
Sim	73	30
Não	169	70
TOTAL	242	100

Tabela 10- Frequência de acometimento linfonodal, relacionada aos centros de origem

Linfonodos +	ORIGEM			
	HospCâncer	Unicamp	StaCasaSP	TOTAL
Sim (%)	38 (28)	26 (31)	9 (36)	73 (30)
Não (%)	96 (72)	57 (69)	16 (64)	169 (70)
TOTAL (%)	134 (100)	83 (100)	25 (100)	242 (100)

Teste qui-quadrado $p = 0,7172$

A presença de metástases observadas foi de 20% (48 pacientes), no total avaliado (Tabela 11). Quando avaliados separadamente, conforme centro de origem, foi observada diferença estatística, com $p = 0,0372$ (Tabela 12).

Tabela 11- Frequência de metástases

Metástases	Frequência	%
Sim	48	20
Não	194	80
TOTAL	242	100

Tabela 12- Frequência de metástases, relacionada aos centros de origem

ORIGEM				
Metástases	HospCâncer	Unicamp	StaCasaSP	TOTAL
Sim (%)	19 (14)	21 (25)	8 (32)	48 (20)
Não (%)	115 (86)	62 (75)	17 (68)	194 (80)
TOTAL (%)	134 (100)	83 (100)	25 (100)	242 (100)

Teste qui-quadrado $p = 0,0372$

4.4- Análise de tratamento complementar e comparação multicêntrica

4.4.1- Quimioterapia

Cento e oitenta pacientes (74%) não foram submetidos à quimioterapia. Sessenta e dois pacientes foram tratados por essa modalidade terapêutica, sendo 52 na forma adjuvante e 10 neoadjuvante (Tabela 13). Quando avaliados separadamente, conforme conduta dos centros de origem, não houve diferença estatística significativa com relação ao tratamento de quimioterapia, com $p = 0,4544$ (Tabela 14).

Tabela 13- Frequência de tratamento com quimioterapia

Quimioterapia	Frequência	%
Não	180	74
Adjuvante	52	22
Neoadjuvante	10	4
TOTAL	242	100

Tabela 14- Frequência de tratamento com quimioterapia, relacionada aos centros de origem

ORIGEM				
Quimioterapia	HospCâncer	Unicamp	StaCasaSP	TOTAL
Não (%)	100 (75)	60 (72)	20 (80)	180 (74)
Adjuvante (%)	30 (22)	17 (21)	5 (20)	52 (22)
Neoadjuvante (%)	4 (3)	6 (7)	0	10 (4)
TOTAL (%)	134 (100)	83 (100)	25 (100)	242 (100)

Teste qui-quadrado $p = 0,4544$

4.4.2- Radioterapia

Duzentos e doze pacientes (88%) não foram submetidos à radioterapia. Trinta pacientes foram tratados por essa modalidade terapêutica, sendo 12 na forma adjuvante e 18 neoadjuvante (Tabela 15). Quando avaliados separadamente, conforme conduta dos centros de origem, houve diferença estatística significativa com relação ao tratamento com radioterapia, com $p = 0,0036$ (Tabela 16).

Tabela 15- Frequência de tratamento com radioterapia

Radioterapia	Frequência	%
Não	212	88
Adjuvante	12	5
Neoadjuvante	18	7
TOTAL	242	100

Tabela 16- Frequência de tratamento com radioterapia, relacionada aos centros de origem

ORIGEM				
Radioterapia	HospCâncer	Unicamp	StaCasaSP	TOTAL
Não (%)	112 (83)	75 (90)	25 (100)	212 (88)
Adjuvante (%)	5 (4)	7 (9)	0	12 (5)
Neoadjuvante (%)	17 (13)	1 (1)	0	18 (7)
TOTAL (%)	134 (100)	83 (100)	25 (100)	242 (100)

Teste qui-quadrado $p = 0,0036$

4.5- Análise de sobrevida global e óbitos relacionados aos centros de origem

Na análise de sobrevida, não foi observada diferença estatística significativa, entre os diferentes centros de origem, utilizando dois testes estatísticos: ANOVA ($p = 0,2912$) e Mann-Whitney/Wilcoxon ($p = 0,4436$).

Com relação aos óbitos, a frequência total de óbitos relacionados ao câncer e não relacionados ao tumor vesical estão demonstrados na tabela 17.

Tabela 17- Frequência de óbitos relacionados e não relacionados ao tumor

	Frequência	%
Óbitos relacionados	91	37
Óbitos não relacionados	16	6
Vivos	135	57
TOTAL	242	100

Por último, ainda com relação à sobrevida, foram comparadas as taxas de sobrevida global dos grupos progressivo e invasivo, nos diferentes centros de origem. No grupo I (invasivo primário) não foram encontradas diferenças estatísticas significativas, nos diferentes centros de origem, com $p = 0,4291$. No grupo II (invasivo progressivo), também não foram encontradas diferenças estatísticas significativas, nos diferentes centros de origem, com $p = 0,6017$.

5- DISCUSSÃO

A cistectomia radical ainda é considerada a melhor forma de tratamento para tumores invasivos de bexiga (Ghoneim et al., 1997; Stein et al., 2001; Cookson, 2005; Clark, 2007), sendo que as taxas de sobrevida variam de 40–64%, em cinco anos de seguimento, dependendo do estadiamento (T2-T4) (Montie et al., 1984; Brendler et al., 1990; Pagano et al., 1991; Waehre et al., 1993). Recentemente, alguns estudos têm demonstrado melhora da sobrevida relacionada à doença para pacientes de alto risco (pT1, alto grau, carcinoma *in situ*) submetidos à cistectomia precoce (Huguet et al., 2005; O'donnell, 2007; Raj et al., 2007).

No entanto, as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à cistectomia radical não são desprezíveis, sendo que a mortalidade pode variar de 1,8 a 4,1%, complicações de 29,1 a 39,1%, reoperações de 12 a 20%, tempo de cirurgia de $6,5 \pm 2,1$ horas e internação de $14 \pm 10,2$ dias (Stein et al., 2001; Konety et al., 2005). Esses resultados poderão ser melhores em hospitais de referência, onde existe um grande volume de cirurgias de cistectomia e cirurgiões habituados com esse tipo de cirurgia (Konety et al., 2005).

Nos dias atuais, existe outra linha de tratamento para pacientes com tumores de bexiga músculo-invasivos que não a cistectomia. Nessa modalidade terapêutica, seus adeptos preconizam a “preservação vesical”, em função da melhor qualidade de vida, menor índice de morbidade e mortalidade, relacionadas ao tratamento cirúrgico. Esse tipo de tratamento deve ser realizado, associando RTU completa do tumor vesical, radioterapia e quimioterapia. O acompanhamento deverá ser rigoroso, por causa da possibilidade de recorrência tumoral e necessidade de outros tratamentos de resgate, como cistectomia radical (Kuczyk et al., 2003; Sherwood et al., 2005; Rodel et al., 2006).

Porém, ainda não existem estudos comparativos, comprovando vantagens da “preservação vesical”, que envolva essa modalidade “tríplice” de tratamento, com a cistectomia radical (Sternberg et al., 2007). Além disso, ainda existe a possibilidade de se retardar demasiadamente a cirurgia neste grupo de pacientes. Alguns autores relataram que o tratamento cirúrgico tardio pode apresentar pior prognóstico para tumores invasivos de bexiga. Hautmann demonstrou taxa de sobrevida livre de doença, pior no grupo de cistectomia tardia (56%), quando comparada à taxa de sobrevida de cistectomia imediata (80%), no seguimento de cinco anos (Hautmann, 1998).

Numa análise mais detalhada, Fahmy et al. realizaram revisão sistemática da literatura para avaliar se o atraso da cistectomia pode levar a maior incidência de recorrência e progressão tumoral. Baseados em 13 estudos, com bom nível de evidência, seus resultados demonstraram que 8 (62%) desses estudos comprovaram pior prognóstico no atraso da cistectomia. Inclusive, sugerindo uma “janela de oportunidade” menor de 12 semanas, como tempo ideal para realização da cistectomia (Fahmy et al., 2006).

No que se refere a apresentação inicial, com base em vários trabalhos de estadiamento tumoral e fatores prognósticos do carcinoma urotelial, acredita-se que, quanto mais avançado o estadiamento inicial do tumor de bexiga, pior seu prognóstico (Pagano et al., 1991; Greven et al., 1992; Heney, 1992; Hara et al., 2001; Herr, 2005).

Pode se supor que, no caso de tumores superficiais com progressão para neoplasia invasiva, a cistectomia radical imediata poderia ser mais efetiva. Pois, esses pacientes seriam tratados numa fase inicial de transição do superficial para invasivo, diferente dos invasivos primários que já estariam numa fase mais adiantada.

No entanto, relatos recentes compararam os tumores invasivos progressivos e invasivos primários, demonstrando resultados controversos e, até mesmo, inesperados.

O primeiro estudo foi publicado por Schrier et al., em 2004, no qual os autores compararam, retrospectivamente, pacientes submetidos à cistectomia radical, em dois centros urológicos de referência, na Europa. Nesse trabalho, foram avaliados 163 pacientes com tumor de bexiga submetidos à cistectomia radical, sendo 74 progressivos e 89 primários, e comparados quanto às suas taxas de sobrevida. O resultado foi favorável ao grupo invasivo primário que apresentou 67% de taxa de sobrevida, comparada a 37% do grupo progressivo, no seguimento de três anos (Schrier et al., 2004).

Os autores afirmaram que esse foi o primeiro trabalho que demonstrou desvantagem de sobrevida do grupo invasivo progressivo, com relação ao primário. Inclusive, atribuíram o pior prognóstico do tumor progressivo, à possibilidade de tumores de alto risco apresentarem diferentes clones de células tumorais, coexistentes,

alguns sensíveis e outros resistentes à terapia intravesical. Assim, na recidiva tumoral, clones de células resistentes ao tratamento intravesical podem se proliferar e apresentar um padrão mais agressivo de recorrência e progressão tumoral (Schrier et al., 2004).

Outra suposição poderia estar relacionada ao estudo de El-Abbady et al., de 2002. Nesse estudo, o autor comparou exames histológicos, pós-cistectomia, de pacientes com tumores invasivos progressivos e primários, com áreas de implante de células tumorais dentro da musculatura vesical, no primeiro grupo de tumores. Os implantes se localizavam em áreas de ressecção prévia e poderiam ter sido implantadas em virtude da alta pressão intravesical, decorrente do sistema de irrigação, durante o procedimento de RTU (El-Abbady et al., 2002).

Da mesma forma, biópsias vesicais, também durante procedimento de RTU, poderiam causar implante tumoral pelos mesmos motivos: lesão da mucosa, disseminação e implante de células tumorais. No entanto, dois estudos com grande casuística demonstraram que não existe maior risco de recorrência e progressão tumoral em pacientes submetidos à biópsia vesical (Kiemeney et al., 1994; Van Der Meijden et al., 1999).

Contudo, contrariando os achados de Schrier et al. (2004), Soloway (2005) comparou seus resultados publicados, onde demonstrou taxa de sobrevida de 49% nos tumores invasivos primários e 79% nos que tinham tumores iniciais menores de T2, no seguimento de dois anos (Vaidya et al., 2001; Soloway, 2005). Tais resultados são contraditórios e diferem, principalmente, devido ao fato de comparar populações diferentes. Inclusive, reforçando essa hipótese, Soloway, nesse mesmo artigo, afirmou que, muitas vezes, foi realizada cistectomia precoce em tumores Ta e T1, antes da progressão para tumores músculo invasivos (Soloway, 2005).

Schrier contestou os comentários de Soloway e afirmou existir diferença de resultados no tratamento de tumores invasivos e progressivos, entre os dois autores. No entanto, justificou que seus dados foram estratificados por estadiamento, grau histológico, acometimento linfonodal e metástases, sendo que tais dados não foram descritos na casuística de Soloway. Além disso, comparou os resultados dos dois serviços (Nijmegen and Rotterdam); de onde foram revisados os pacientes submetidos à cistectomia

radical, do *Netherlands Cancer Registry* e de estudo de metanálise de Sylvester et al. (2005). Todas essas comparações mostraram resultados semelhantes aos seus e com prognóstico favorável aos tumores músculo invasivos (Soloway, 2005).

Ainda em 2004, Hornak e Bardos descreveram estudo retrospectivo de 111 pacientes, sendo 90 invasivos primários e 21 progressivos, submetidos à cistectomia radical. Na análise dos resultados, os autores também demonstraram melhor taxa de sobrevida no grupo invasivo primário de 23%, contra 15,4% do grupo progressivo, no seguimento de três anos (Hornak e Bardos, 2004). Entretanto, uma observação é importante de ressaltar, e se refere às piores taxas de sobrevida, quando comparadas ao primeiro estudo de Schrier et al. (2004). Pois, o grupo invasivo primário de Schrier et al. apresentou 67% de taxa de sobrevida e, nesse estudo de Hornak e Bardos, foi de 23%, e com relação ao grupo progressivo, a taxa foi de 37% e, nesse estudo, 15%, no seguimento de três anos (Hornak e Bardos, 2004; Schrier et al., 2004). Tais resultados, talvez possam estar relacionados às diferentes condições clínicas pré-operatórias das populações avaliadas.

Tornando o tema mais controverso, May et al. realizaram estudo comparativo de 230 pacientes submetidos à cistectomia radical, divididos em três grupos: superficial de alto risco (41 pacientes), progressivo (57 pacientes) e invasivo primário (132 pacientes). Nesse trabalho, os autores demonstraram taxas de sobrevidas semelhantes dos grupos invasivos progressivo e primário, de 50% e 46%, respectivamente, no seguimento de cinco anos. Além disso, acrescentaram um terceiro grupo de pacientes com tumores superficiais de alto risco, que foram operados precocemente, e apresentaram a melhor taxa de sobrevida dos três grupos, de 63%, também no seguimento de cinco anos (May et al., 2004).

Os resultados demonstrados no presente estudo foram semelhantes aos encontrados por May et al. No seguimento de cinco anos, foram observadas taxas de sobrevida total de 52% para o grupo I (invasivo) e 58% para os grupo II (progressivo), sem diferença estatística significativa entre os grupos. Além do que, também foi demonstrada semelhança de prognóstico, no seguimento do primeiro ano, 77% para o Grupo I e 84% para o Grupo II e, no terceiro ano, 59% e 74% para o Grupo I e II, respectivamente, ambos sem diferença estatística significativa.

Na análise dos subgrupos desse estudo, pacientes com pT3/4, acometimento linfonodal e presença de metástases também não demonstraram diferença significativa de sobrevida, quando comparados aos grupos progressivos e primários. Tais resultados, estratificados por subgrupos de riscos, também contrariam, parcialmente, os resultados da estratificação do estudo de Schrier et al. Pois, na análise de sobrevida daquele estudo, os tumores progressivos pT2 e com acometimento linfonodal demonstraram diferença estatística significativa, com vantagem de sobrevida para os tumores invasivos primários. Enquanto que, na análise do subgrupo pT4 e com metástases, não houve diferença estatística significativa, justificados pelos autores em razão da pequena amostra desses subgrupos (Schrier et al., 2004).

Apesar das controvérsias e independente de qual seja o real grupo de pior prognóstico, os autores concordam que pacientes com diagnóstico confirmado de tumores invasivos devem ser tratados precocemente, devido ao grande risco de progressão, evolução para doença metastática e piora de seu prognóstico (Hornak e Bardos, 2004; May et al., 2004; Schrier et al., 2004; Chang e Cookson, 2005; Soloway, 2005).

Outro aspecto importante que deve ser enfatizado nesse trabalho foi à associação de três serviços de referência em urologia do estado de São Paulo. Como resultado, pudemos observar aumento significativo do número de pacientes analisados.

Apesar da vantagem do aumento de casuística, os investigadores de estudos multicêntricos sempre devem estar atentos à ocorrência de possíveis “bias”, durante o estudo. Por isso, a importância da análise detalhada das populações estudadas; com testes comparativos das mesmas, cuidados na coleta dos dados; em razão do grande número de pessoas envolvidas no preenchimento de fichas e manipulação desses dados, e por último, devido às diferentes condutas realizadas, nos diferentes serviços, as quais muitas vezes podem ser incompatíveis numa análise final.

Nesse estudo, apesar dos grupos de tumores invasivos progressivos e primários apresentarem características demográficas semelhantes, com relação à idade, sexo, antecedente de tabagismo, estadiamento (pT2, pT3/4) acometimento linfonodal, presença de metástases e grau histológico, a análise comparativa das três diferentes populações de origem demonstraram algumas diferenças.

As principais diferenças foram relacionadas à ocorrência de tumores pT3/4 e presença de metástases. Na Unicamp e Santa Casa de São Paulo foram maiores a incidência de tumores pT3/4 e metástases do que no Hospital do Câncer, com diferença estatística significativa. Com relação aos outros dados: idade, sexo, antecedente de tabagismo, acometimento linfonodal e grau histológico, não houve diferença nas populações dos três serviços.

No que se refere às condutas de cada serviço, também foi possível observar-se diferenças, principalmente, no uso de radioterapia. No Hospital do Câncer e Unicamp foram utilizadas radioterapia adjuvante e neoadjuvante e, na Santa Casa de São Paulo, não foi utilizada em nenhuma das formas acima. Já, quanto ao uso de quimioterapia, não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos três serviços, sendo utilizada na forma adjuvante na maioria das vezes.

As diferenças de populações e condutas adotadas podem levar a resultados diferentes. No entanto, nesse estudo, apesar de algumas diferenças de populações e condutas, não foi observada diferença significativa quanto à sobrevida desses pacientes, nos três diferentes serviços.

Estudos multicêntricos devem ser estimulados, principalmente ao se lidar com casos pouco frequentes ou na avaliação de doenças e condições clínicas, quando grandes casuísticas são necessárias. Atualmente, a Sociedade Brasileira de Urologia, secção São Paulo, tem investido nesse tipo de estudo e organizado alguns projetos de estudos multicêntricos.

Com esse mesmo espírito, muitos autores e pesquisadores têm realizado estudos multicêntricos prospectivos e retrospectivos, às vezes envolvendo serviços de diferentes cidades, estados, países e até mesmo, continentes (Kuczyk et al., 2003; Schrier et al., 2004; Shariat et al., 2006).

Um último aspecto importante a ser analisado é quanto ao exato prognóstico dos pacientes com tumor de bexiga, pois ainda é incerto e difícil prever-se quais pacientes evoluirão para doença invasiva, pior prognóstico e óbito. Vários trabalhos na literatura já tentaram estabelecer fatores de risco, mudanças nas formas de estadiamento e classificação

histológica. De fato, nos últimos anos, houve grande avanço, no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e seguimento desses pacientes, porém, ainda existem muitas perguntas sem resposta.

Está bem estabelecido que tumores de bexiga apresentam comportamentos distintos e que estão associados aos seus dois tipos de padrão histopatológico iniciais. O primeiro, os tumores Ta, de comportamento mais benigno, responsável por tumores de baixo grau, não invasivos, freqüentemente recorrentes e sem progressão para tumores músculo invasivo. O segundo tipo corresponde a tumores mais agressivos e de pior prognóstico, diagnosticados como músculo-invasivos, que apresentam maiores taxas de mortalidade associadas (Knowles, 2006).

Possíveis anomalias genéticas têm sido propostas, associadas a alterações clínicas dos padrões de tumores vesicais. Estudos moleculares têm identificado mudanças genéticas, epigenéticas e de expressão distintas nesses grupos (Knowles, 2006).

As principais mutações que definirão a via de padrão histopatológico parecem estar relacionadas, principalmente, ao “Fibroblast Growth Factor Receptor 3” (FGFR3) e mutação do TP53. O primeiro, associado aos tumores superficiais e o segundo, ao grupo de tumores invasivos (Lee e Droller, 2000; Bakkar et al., 2003; Van Rhijn et al., 2004).

Em artigo de revisão recente, Knowles (2006) propõe a existência de três potenciais caminhos da carcinogênese urotelial. A primeira estaria relacionada ao tumor papilífero de baixo grau, que surge de uma simples hiperplasia e displasia mínima, caracterizada no nível molecular pela deleção do cromossomo 9 e ativação do FGFR3. Esse tumor superficial apresenta recorrência, mas são geneticamente estáveis (Knowles, 2006).

Uma segunda via estaria relacionada com tumores invasivos que se desenvolvem a partir de lesões de alto grau (carcinoma *in situ*), nesse caso a mutação do TP53 ocorre precocemente, deleção do cromossomo 9 e mutação do FGFR3 são menos comuns. Esses tumores são geneticamente instáveis e acumulam alterações genômicas, incluindo inativação RB1, deleção do 8p e outros eventos genéticos (Knowles, 2006).

Por último, os achados de displasia, associados a tumores papilíferos de alto grau, que têm mutação do TP53 e, freqüentemente, perda do cromossomo 9, sugerem uma via independente dos tumores papilíferos de alto grau (Knowles, 2006).

No entanto, o que ainda não está claro é se tumores de baixo grau progridem e se tornam músculo-invasivo, ou se clones tumorais estão envolvidos e os dois grupos são na verdade grupos de clones exclusivos. Além disso, uma outra dúvida é o significado do tumor pT1: se são tumores músculo-invasivos, caminhando para pT2/3 ou se representam uma terceira categoria distinta de tumores (Knowles, 2006).

Apesar dos avanços tecnológicos, relacionados às técnicas cirúrgicas, métodos diagnósticos e estudo prognóstico dos tumores de bexiga, ainda são muitas as dúvidas relacionadas ao desfecho clínico desses pacientes.

Muito já se fez no passado. No presente, conseguimos definir um padrão de tratamento e acompanhamento. Talvez com a realização de estudos clínicos multicêntricos, de grandes casuísticas, com avaliação genética adequada e, principalmente, utilizando a experiência acumulada, encontraremos respostas para tantas dúvidas ainda existentes.

6- CONCLUSÃO

- Após a cistectomia radical, não houve diferença significativa entre a sobrevida global dos pacientes portadores de tumores vesicais invasivos primários em comparação com aqueles que desenvolveram tumor invasivo de maneira progressiva.
- Não houve diferença significativa também na sobrevida global dos tumores vesicais invasivos primários e progressivos, quando foram analisados os subgrupos de pacientes com pT3/4, com acometimento linfonodal e com presença de metástases.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol.* 2005;48(2):189-99; discussion 99-201.

Adolphs HD, Bastian HP. Chemoimmune prophylaxis of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1983;129(1):29-32.

Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol.* 1998;81(5):692-8.

Althausen AF, Prout GR, Jr., Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol.* 1976;116(5):575-80.

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2007.* Atlanta, GA. [acesso em 5 de maio de 2007]. Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp

American Joint Committee on Cancer. Urinary bladder. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed, New York, NY: Ed. Springer; 2002.p.335-340.

Angulo JC, Lopez JJ, Flores N, Toledo JD. The value of tumour spread, grading and growth pattern as morphological predictive parameters in bladder carcinoma. A critical revision of the 1987 TNM classification. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119(10):578-93.

Anton-Culver H, Lee-Feldstein A, Taylor TH. The association of bladder cancer risk with ethnicity, gender, and smoking. *Ann Epidemiol.* 1993;3(4):429-33.

Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology.* 1980;16(2):142-4.

Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye JB, Pissard S, Lecerf L, et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 2003;63(23):8108-12.

Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol.* 1999;161(5):1494-7.

Bejany DE, Lockhart JL, Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. *J Urol*. 1987;138(6):1390-2.

Bird VG, Soloway MS. Management and follow-up of superficial bladder cancer. *J Bras Urol*. 1999;25:309-319.

Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3967-72.

Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, Mostwin JL, Walsh PC. Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol*. 1990;144(5):1137-40; discussion 40-1.

Brosman SA. Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol*. 1982;128(1):27-30.

Brosman SA. Indications for BCG use in carcinoma in situ. *Urology*. 1991;37(5 Suppl):12-3.

Busto Catanon L, Sanchez Merino JM, Picallo Sanchez JA, Gelabert Mas A. [Clinical prognostic factors in superficial cancer of the urinary bladder]. *Arch Esp Urol*. 2001;54(2):131-8.

Canda AE, Tuzel E, Mungan MU, Yorukoglu K, Kirkali Z. Conservative management of mucosal prostatic urethral involvement in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2004;45(4):465-9; discussion 9-70.

Catalona WJ. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. *Campell's urology*. 6 ed. Philadelphia: Saunders 1992:1094-158.

Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus Calmette-Guerin and superficial bladder cancer. Clinical experience and mechanism of action. *Surg Annu*. 1990;22:363-78.

Chang SS, Cookson MS. Radical cystectomy for bladder cancer: the case for early intervention. *Urol Clin North Am*. 2005;32(2):147-55.

Cheng CW, Chan PS, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Lai MM. 17-year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Int Braz J Urol.* 2005;31(3):204-11.

Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(3):241-7.

Consensus conference. Magnetic resonance imaging. *Jama.* 1988;259(14):2132-8.

Cookson MS. The surgical management of muscle invasive bladder cancer: a contemporary review. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(1):10-8.

Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997;158(1):62-7.

Costello AJ, Tiptaft RC, England HR, Blandy JP. Squamous cell carcinoma of bladder. *Urology.* 1984;23(3):234-6.

Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol.* 2003;44(6):672-81.

Dalbagni G, Parekh DJ, Ben-Porat L, Potenzoni M, Herr HW, Reuter VE. Prospective evaluation of p53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2007;99(2):281-5.

D'Ancona CA, Netto Junior NR, Claro JA, Ikari O. Oral or intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. *J Urol.* 1991;145(3):498-501.

deKernion JB, Huang MY, Lindner A, Smith RB, Kaufman JJ. The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 1985 Apr;133(4):598-601.

Deliveliotis C, Georgoulakis J, Skolarikos A, Trakas N, Varkarakis J, Albanis S, et al. DNA ploidy as a prognostic factor in muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Res.* 2005;33(1):39-43.

Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):765-76.

El-Abbady AA, Shoukry MS, Hanno AG, Younis LK, Abdel-Rahman M. Repeated transurethral resection of recurrent superficial bladder tumors--does it affect the spread and stage of the tumor? *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(1):60-4.

El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*. 1981;48(12):2643-8.

El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(1):20-5.

Engel P, Anagnostaki L, Braendstrup O. The muscularis mucosae of the human urinary bladder. Implications for tumor staging on biopsies. *Scand J Urol Nephrol*. 1992;26(3):249-52.

Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(12):1435-48.

Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1259-64.

Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2006;50(6):1176-82.

Falkman K, Tribukait B, Nyman CR, Larsson P, Norming U. S-phase fraction in superficial urothelial carcinoma of the bladder--a prospective, long-term, follow-up study. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(4):278-84.

Gardmark T, Jahnsen S, Wahlquist R, Wijkstrom H, Malmstrom PU. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int*. 2007;99(4):817-20.

Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol.* 1997;158(2):393-9.

Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Friedman HA, Cove JK, Fox M, et al. 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.* 1978;119(4):488-92.

Greven KM, Spera JA, Solin LJ, Morgan T, Hanks GE. Local recurrence after cystectomy alone for bladder carcinoma. *Cancer.* 1992;69(11):2767-70.

Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):433-7.

Hara S, Miyake H, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S, et al. Prognostic variables in patients who have undergone radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(8):399-402.

Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1985;3(11):1463-70.

Hautmann RE. Complications and results after cystectomy in male and female patients with locally invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 1998;33 Suppl 4:23-4.

Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):429-33.

Heney NM, Proppe K, Prout GR, Jr., Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol.* 1983;130(5):895-7.

Herr HW. Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2005;32(2):157-64.

Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999 Jul;162(1):74-6.

Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol.* 1992;147(4):1020-3.

Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):800-3; discussion 4.

Hopkins SC, Ford KS, Soloway MS. Invasive bladder cancer: support for screening. *J Urol.* 1983 Jul;130(1):61-4.

Hornak M, Bardos A. [Biologic characteristics of invasive bladder cancer: is there a difference between primary and progressive tumours?]. *Rozhl Chir.* 2004;83(12):648-50.

Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 1995 Mar;153 (3 Pt 1):564-72.

Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 2005;48(1):53-9; discussion 9.

Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1988;48(13):3853-5.

Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1354-61; discussion 61-2.

Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):128-36.

Kaye KW, Lange PH. Mode of presentation of invasive bladder cancer: reassessment of the problem. *J Urol*. 1982 Jul;128(1):31-3.

Kiemeney LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. *Br J Urol*. 1994 Feb;73(2):164-71.

Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1991 Aug;146(2):316-8.

Klinger ME. Secondary tumors of the genito-urinary tract. *J Urol*. 1951;65(1):144-53.

Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis*. 2006 Mar;27(3):361-73.

Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, Joslyn SA. Impact of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality from radical cystectomy: data from the health care utilization project. *J Urol*. 2005 May;173(5):1695-700.

Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2004-10.

Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P, Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):57-64.

Kurth K, Schroeder FH, Debruyne F, Senge T, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, et al. Long-term follow-up in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: prognostic factors for time to first recurrence, recurrence rate, and survival. Final results of a randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid, and transurethral resection alone. EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res*. 1989;303:481-90.

Kurth KH, Denis L, Bouffioux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31A(11):1840-6.

Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992;147(3):596-600.

Lamm DL. Prophylaxis for recurrent transitional cell carcinoma. *Urology*. 1991; 37(5 Suppl):21-3.

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998;48(1):6-29.

Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am*. 2000 Feb;27(1):1-13, vii.

Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2003;169(3):955-60.

Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Patterns of recurrence and outcomes following induction bacillus Calmette-Guerin for high risk Ta, T1 bladder cancer. *J Urol*. 2007;177(5):1727-31.

Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*. 1990 Jun;8(6):1050-5.

Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Requena MJ, et al. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Am J Clin Pathol*. 2004; 122(3):444-52.

Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol.* 2004;46(2):170-6.

Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol.* 1998;159(5):1497-503.

Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6533-9.

Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol.* 1982;127(2):250-2.

Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):316-29.

Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol.* 2004;22(2):86-92.

Malavaud B. T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol.* 2004;45(4):406-10.

Martinez-Pineiro JA. BCG vaccine in superficial bladder tumors: eight years later. *Eur Urol.* 1984;10(2):93-100.

Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(1):41-4.

Matheus WE, Denardi F, Ferreira U, Palma PCR, Netto NR. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urologia Panamericana.* 2002;14(4):26-8.

May M, Helke C, Nitzke T, Vogler H, Hoschke B. Survival rates after radical cystectomy according to tumor stage of bladder carcinoma at first presentation. *Urol Int.* 2004;72(2):103-11.

Metwalli AR, Kamat AM. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(8):1283-94.

Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, Sartori G, Ferrari P, De Gaetani C, et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int.* 2004;94(3):311-6.

Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003;43(3):241-5.

Montie JE, Straffon RA, Stewart BH. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1984;131(3):477-82.

Moonen PM, van Balken-Ory B, Kiemeney LA, Schalken JA, Witjes JA. Prognostic value of p53 for high risk superficial bladder cancer with long-term followup. *J Urol.* 2007;177(1):80-3.

Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116: 180-3.

Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. In: World Health Organization international histologic classification of tumours. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.

Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol.* 1998;82(2):213-23.

Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005;48(2):202-5; discussion 5-6.

Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JJ, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1):502-5.

O'Donnell MA. Advances in the management of superficial bladder cancer. *Semin Oncol.* 2007;34(2):85-97.

O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2005;32(2):121-31.

Oosterlinck W. Recent clinical trials in superficial bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2001;11(5):511-5.

Ovesen H, Poulsen AL, Steven K. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with the Danish strain for treatment of carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol.* 1993;72(5 Pt 2):744-8.

Ozen H, Ekici S, Uygur MC, Akbal C, Sahin A. Repeated transurethral resection and intravesical BCG for extensive superficial bladder tumors. *J Endourol.* 2001;15(8):863-7.

Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol.* 1991;145(1):45-50.

Page BH, Levison VB, Curwen MP. The site of recurrence of non-infiltrating bladder tumours. *Br J Urol.* 1978;50(4):237-42.

Portillo Martin JA, Val Bernal F, Garijo Ayenza F, Buelta Carrillo L, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, et al. [Prognostic factors in 243 transitional carcinomas of the bladder (II): microscopic parameters of the tumor and staging]. *Arch Esp Urol.* 1991;44(2):161-8.

Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2005;174(1):103-6.

Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007;177(4):1283-6; discussion 6.

Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3061-71.

Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5536-44.

Rodrigues Netto Junior N, Lemos GC. A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol.* 1983;129(1):33-4.

Rogerson JW. Intravesical bacille Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1994;73(6):655-8.

Romero FR, de Castro MG, Andriolo Junior A, de Meneses AH, Fernandes RC, Perez MD. Coexistence of prostate neoplasia in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to vesical neoplasia. *Int Braz J Urol.* 2004;30(4):296-301.

Russo P, Brady MS, Conlon K, Hajdu SI, Fair WR, Herr HW, et al. Adult urological sarcoma. *J Urol.* 1992;147(4):1032-6; discussion 6-7.

Samodai L, Kiss L, Kolozsy Z, Mohacsi L. The efficacy of intravesical BCG in the treatment of patients with high risk superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 1991;23(6):559-67.

Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Melamed J, Zhang ZF, Sheinfeld J, et al. Association of P53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 1):388-92.

Schellhammer PF. BCG treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Urology.* 1991;37(5 Suppl):16-8.

Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology.* 2002;59(2):220-3.

Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004;45(3):292-6.

Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. *Eur Urol.* 2000;37(1):85-9.

Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(22):6663-76.

Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-90.

Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol.* 2006;37(6):726-34.

Sherwood BT, Jones GD, Mellon JK, Kockelbergh RC, Steward WP, Symonds RP. Concomitant chemoradiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: the way forward for bladder preservation? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(3):160-6.

Shinka T, Hirano A, Uekado Y, Ohkawa T. Clinical study of prognostic factors of superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *Br J Urol.* 1990;66(1):35-9.

Skinner DG. Current state of classification and staging of bladder cancer. *Cancer Res.* 1977;37(8 Pt 2):2838-42.

Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, et al. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol.* 1998;33 Suppl 4:25-6.

Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N, Papatsoris A, Dellis A, Deliveliotis C. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? *J Urol*. 2005;173(6):1908-11.

Sociedade Brasileira de Urologia. I Consenso brasileiro de tumores de bexiga, 1999.

Soloway MS. Re: Schrier BPh, Hollander MP, van Rhijn BWG, Kiemeney LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy [letter]. *Eur Urol* 2004;45:292-6. *Eur Urol*. 2005;47(2):264; author reply.

Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):685-9.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.

Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, Millikan RE, Stadler W, De Mulder P, et al. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology*. 2007; 69(1 Suppl):62-79.

Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*. 1989;64(12):2448-58.

Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(6):484-90.

Swanson DA, Liles A, Zagars GK. Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1990;143(1):37-40.

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174(1):86-91; discussion -2.

Talic RF, Hargreave TB, Bishop MC, Kirk D, Prescott S. Intravesical Evans bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urinary bladder. Scottish Urological Oncology Group. *Br J Urol*. 1994;73(6):645-8.

Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, Yamashita S, Sakuragi T, Kanetake H, et al. Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(1):131-5.

Thrasher JB, Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1993;149(5):957-72.

Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol*. 2001;39(1):85-90.

Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol*. 2001;165(1):47-50; discussion

van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*. 1999;35(4):267-71.

van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, Debruyne FM, Witjes JA, Oosterhof GO. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology*. 1995;45(4):581-6.

van Rhijn BW, van der Kwast TH, Vis AN, Kirkels WJ, Boeve ER, Jobsis AC, et al. FGFR3 and P53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer Res*. 2004;64(6):1911-4.

Vogeli TA, Grimm MO, Simon X, Ackermann R. [Prospective study of effectiveness. Reoperation (re-TUR) in superficial bladder carcinoma]. *Urologe A*. 2002;41(5):470-4.

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068-77.

Waehre H, Ous S, Klevmark B, Kvarstein B, Urnes T, Ogreid P, et al. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 1993;72(10):3044-51.

Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Warner NE, Skinner DG. Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology*. 1991;38(3):223-6.

Witjes JA. Current recommendations for the management of bladder cancer. *Drug therapy. Drugs*. 1997;53(3):404-14.

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94(9):2511-6.

Young MJ, Soloway MS. Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin North Am*. 1998;25(4):603-11.

Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66(3):543-8.

Zlotta AR, Schulman CC. Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol Clin North Am*. 2000;27(1):179-89, xi-xii.2000.

8- ANEXO E APÊNDICE

Primary Invasive versus Progressive Invasive Transitional Cell Bladder Cancer: Multicentric Study of Overall Survival Rate

Ubirajara Ferreira^a · Wagner Eduardo Matheus^a · Renato Nardi Pedro^a · Leonardo Oliveira Reis^a · Rafael Mamprin Stopiglia^a · Fernandes Denardi^a · Nelson Rodrigues Netto, Jr.^a · Stênio de Cássio Zequi^b · Francisco Paulo da Fonseca^a · Ademair Lopes^b · Gustavo Cardoso Guimarães^b · Roni de Carvalho Fernandes^c · Marjô Deninson Cardenuto Perez^c

^aDivision of Urology UNICAMP, ^bHospital A.C. Camargo, and ^cSanta Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil

© S. Karger AG, Basel
PROOF Copy
for personal
use only
ANY REPRODUCTION OF THIS
ARTICLE WITHOUT WRITTEN
CONSENT FROM S. KARGER
AG, BASEL IS A VIOLATION
OF THE COPYRIGHT.

Key Words

Transitional cell bladder cancer · Progressive invasive tumors · Primary invasive tumors · All-invasive bladder cancer · Radical cystectomy

Abstract

Introduction and Objective: When feasible, the treatment for all-invasive bladder cancer is radical cystectomy. The aim of the present study was to analyze the prognostic difference, disease-specific survival rate, of muscle-invasive transitional cell cancer of the bladder (TCCB) for progressive invasive TCCB. **Patients and Methods:** A retrospective multicentric analysis was performed studying a total of 242 patients who underwent radical cystectomy for invasive TCCB from 1993 to 2005. The patients were divided into two groups: group 1 included 57 patients with progressive invasive TCCB, and group 2 included 185 patients with primary invasive TCCB. Both groups were further divided according to the pathological findings in pT2/3 (muscle and/or perivesical fat invasion), pT4 (adjacent organs/structure invasion), N+ (positive lymphatic nodes) and M+ (distant organ

metastasis). Several tests were employed for statistical analysis: χ^2 , Mann-Whitney, Kaplan-Meier method and Wilcoxon (Breslow) method were used to compare the possible survival curve differences of groups 1 and 2. Multivariate analysis determined by proportional risk regression excluded sex, age and disease stage interferences in the final results. **Results:** The average time for a superficial TCCB to become muscle-invasive was 37.4 months, and the average number of transurethral resections performed in each patient was 3. The average and median global survival rates were, respectively 95 and 88 months in group 1 and 98 and 90 months in group 2, without a statistically significant difference ($p = 0.0734$). The 1-year survival rate was 84.32% in group 1 and 76.54% in group 2. After 3 years of follow-up the survival rate fell to 74.50% in group 1 and to 59.05% in group 2. Finally, the 5-year survival rate was 53.64% in group 1 and 52.24% in group 2. **Conclusion:** In the present study, patients with primary invasive and progressive invasive TCCB showed a similar 5-year disease-specific survival rate. Pathological stage (pT4, N and M) and patient demography did not interfere with the results.

Copyright © 2019, S. Karger AG, Basel

KARGER

The Karger Group
P.O. Box 55, CH-4002 Basel, Switzerland
E-Mail: karger@karger.com
www.karger.com

© 2019, S. Karger AG, Basel
0042-1125/19/0000-0000\$20.00/0

All rights reserved
www.karger.com

Printed in the USA
This journal is indexed/abstracted in: Current Contents, EMBASE, Excerpta Medica, MEDLINE, PubMed, Scopus, Taylor & Francis, Wiley-Blackwell, etc.
E-Mail: karger@karger.com
www.karger.com

Introduction

Among all genitourinary tract tumors, transitional cell cancer of the bladder (TCCB) is one of the most frequently diagnosed. TCCB is usually divided according to the length of the bladder wall invasion, in superficial and muscle-invasive cancer. The great majority is superficial at diagnosis tending to recur at a rate of 50–70%, despite proper treatment [1, 2]. In addition, these superficial tumors will evolve to muscle-invasive and more histologically aggressive cancer in 10 and 30%, respectively [3, 4]. For the muscle-invasive TCCB, 15% is the result of the progression of a superficial tumor and the remainder presents muscular invasion at the first diagnostic procedure [5–7]. The treatment indicated for invasive TCCB is radical cystectomy, providing a 5-year disease-free survival of 50–70% [8]. Although the treatment for all-invasive cancer is, when feasible, radical cystectomy, the results are worse in those that presented themselves as superficial TCCB (progressive invasive TCCB) than those muscle-invasive from the beginning (primary invasive) [5–7].

The aim of the present study was to analyze the prognostic difference, disease-specific survival rate, of muscle-invasive TCCB for progressive invasive TCCB. The definition of disease-specific survival is the time interval between radical surgery and TCCB-related death.

Patients and Methods

A retrospective multicentric analysis was performed studying a total of 342 patients who underwent radical cystectomy for invasive TCCB from 1993 to 2005. The collaborative centers were Hospital de Clínicas UNICAMP, Hospital A.C. Camargo and Santa Casa. The patients were divided into two groups: group 1 had 57 patients with progressive invasive TCCB, and group 2 had 185 patients with primary invasive TCCB. Both groups were further divided according to the pathological findings in pT4/5 (muscle and/or perivesical fat invasion), pT4 (adjacent organ/structure invasion), N+ (p positive lymphatic nodes) and M+ (distant organ metastasis).

All patients underwent transurethral resection of the all visible bladder lesions (TURB) and the confirmation of TCCB was made. The diagnosis of muscle invasion was considered only when a satisfactory muscular tissue sample was acquired by TURB. Tumors were classified according to OMS histological grade in G1, G2 and G3; in addition, pathological findings followed the TNM 2002 system analysis.

Superficial TCCB patients received intravesical therapy with bacille Calmette-Guérin (BCG) and were closely followed with periodic cystoscopies. The dosage deployed in each patient was 40 mg of BCG diluted in 100 ml of saline solution once a week for the first 6 weeks, then the same therapy became monthly un-

til completion of the first postoperative (TURB) year. Finally, BCG therapy was employed every 3 months in patients who did not present tumor recurrence during the second year of follow-up.

Re-TURB was indicated whenever it was needed. As muscle invasion was noticed, radical cystectomy was employed. The time between the muscle-invasive TCCB diagnosis and radical surgery was no longer than 12 weeks. Exclusion criteria were based on patients who were still alive and others without available follow-up data.

χ^2 and Mann-Whitney tests were employed for statistical analysis. The Kaplan-Meier method and Wilcoxon (Breslow) method were used to compare possible survival curve differences in groups 1 and 2. In addition, the same methods analyzed the specific survival curve for each of the pathological findings within both groups. Multivariate analysis determined by proportional risk regression included sex, age and disease stage interference in the final results.

SPSS Version 16.0 software (SPSS, Chicago, Ill, USA) provided all the above-mentioned statistical procedures. The significance level adopted was 5%.

Results

Eighty percent of the patients were male and 75% presented a smoking habit. There was no statistical difference between both groups regarding the following aspects: sex, age, smoking habit, pT4 ($p = 0.2665$), N+ ($p = 0.2004$) and M+ ($p = 0.2576$) (table 1).

Of the total, 108 patients presented pT4 (adjacent organ/structure invasion), 73 lymph nodal invasion, and 49 distant metastasis. 164 patients had OMS histological grade 3 tumor, 64 grade 2, and 9 grade 1. For urinary tract reconstruction the Bricker technique was employed in 136 patients, Studer's neobladder in 96 patients and other techniques in the remainder.

Group 1 and group 2 median ages were 65.3 ± 9.7 and 63.7 ± 8.5 years, respectively ($p = 0.3687$). Pathological staging also did not significantly differ between the groups ($p = 0.6935$). The average time taken for a superficial TCCB to become muscle-invasive was 37.4 months, and the average number of TURBs performed in each patient was 3. The average and median global survival rates were, respectively, 96 and 88 months in group 1 and 98 and 90 months in group 2, without a statistically significant difference ($p = 0.0734$).

The 1-year survival rate was 84.32% in group 1 and 76.54% in group 2. After 3 years of follow-up, the survival rate fell to 74.50% in group 1 and to 59.05% in group 2. Finally, the 5-year survival rate was 57.94% in group 1 and 52.24% in group 2 (table 2).

Table 1. Group demography

	Progressive invasive group 1	Primary invasive group 2	p
Patients	57	185	
Median age, years	65.3 ± 8.5	63.7 ± 9.7	0.3687
Smoking habit	42 (73.68%)	139 (75.08%)	0.7179
Sex			
Men	47 (82.46%)	145 (78.38%)	0.5062
Women	10 (17.54%)	40 (21.62%)	0.5062
TNM			
PT2	29 (50.88%)	105 (56.76%)	0.4349
PT3/4	28 (49.12%)	80 (43.24%)	0.4349
N+	16 (28.07%)	57 (30.81%)	0.6925
M+	14 (24.56%)	35 (18.92%)	0.3540

Table 2. Cumulative 1-, 3- and 5-year survival (%) values

	Progressive invasive tumor	Primary invasive tumor	Global survival
1 year	84.32	76.54	78.29
3 years	74.50	59.05	62.44
5 years	57.94	52.24	55.24

As seen in figure 1, there was no significant difference in survival curves according to the Kaplan-Meier and Wilcoxon (Breslow) methods between groups 1 and 2 ($p = 0.0734$).

Discussion

Several factors might be involved in tumor progression: high histological grade, pT1 TNM stage, presence of *in situ* carcinoma, tumor recurrence, post-BCG therapy, incomplete remission, and gene P53 expression [1, 10, 11]. There are only a few studies that compare the prognosis of the two types of TCCB – primary invasive and progressive invasive. Schirler et al. [5] presented a retrospective multicentric study with 163 cystectomized patients in which a better prognosis was related to primary invasive tumors compared to progressive invasive tumors.

In two retrospective papers by Hornak et al. [6] and May et al. [7] with respectively 278 and 230 patients, the same results as presented by Schirler et al. [5] were found. On the contrary, Soloway's group [12, 13] demonstrated

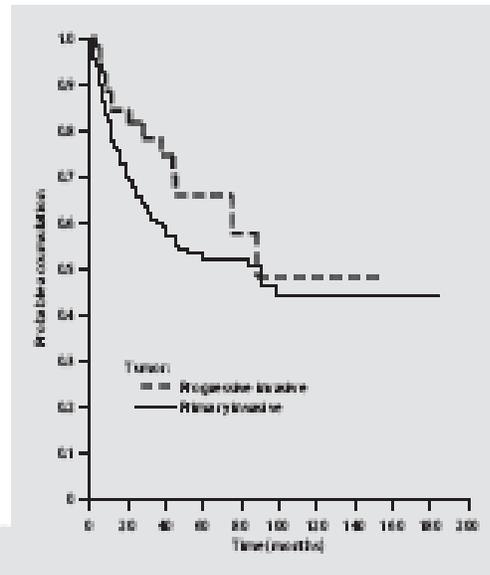


Fig. 1. Kaplan-Meier's global disease-specific survival curves comparison. Wilcoxon (Breslow) test was not significant ($p = 0.0734$).

a 2-year survival rate of 49 and 79% in progressive invasive and primary invasive TCCB, respectively. However, neither of the studies showed a significant 5-year survival rate difference.

In the present study, in spite of being a retrospective non-randomized analysis, the demographic features of both groups were similar, therefore they were statistically comparable. The results of the present study did not reveal a significant difference in disease-specific survival between progressive invasive and primary invasive TCCB. In addition, this pattern remained the same when the analysis was directed to each of the pathological findings (TNM stage pT2/pT3, N+ and M+). Schirler et al. [5] explained the fact that progressive invasive TCCB presented worse survival due to the possibility of more aggressive and resistant tumor cell clone selection. This selection might result from localized BCG/chemotherapy treatment.

Several authors have suggested the presence of tumor cell implantation during TURB. The evidence to support this theory is based on the histological findings of multifocal malignant cell clusters in the bladder of multi-TURB

patients [9]. These theoretical hypotheses are difficult to prove. During TURB, complete resection of the tumor load is always addressed, and to date there is no study that has demonstrated the insertion of malignant cells along the bladder wall after TURB. Regarding the more aggressive and resistant clone selection due to intravesical therapy, again, there are no publications to justify whether the TCCB is or is not more resistant to BCG/chemotherapy treatment after having been previously exposed to them.

A possible explanation for the different findings in the literature as opposed to the present paper may be due to the fact that the great majority of invasive TCCB is primary invasive (80–90%), making an optimal statistical analysis impossible. Another possible bias is the moment when cystectomies were performed: in the progressive invasive group the surgeries might have been indicated earlier, diminishing the chances of advanced TCCB (pT3/4, N+). [14].

Finally, it has to be taken into account that this is a multicentric study, therefore differences in surgical techniques might be a factor influencing the final survival results. It is necessary to continue work in a well-designed prospective study to provide a final statement regarding whether there is or is not a significant difference in survival between progressive invasive and primary invasive TCCB.

Conclusion

In the present study, patients with primary invasive and progressive invasive TCCB showed a similar 5-year disease-specific survival rate. Pathological stage (pTN, N and M) and patient demography did not have an influence on the results.

References

1. Hailey NM, Ahmed J, Haggren M, Frable W, Cordeiro MB, Hultcrantz MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1993;150:1083–1086.
2. Kleinman LALM, Wijzen JA, Heijboek RR, Verhoek AL, Debruyne FMI. Predictability of recurrent and progressive disease in transitional patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 1995;153:40–44.
3. Skinner DG, Liskovsky G. Management of invasive and high-grade bladder cancer; in Skinner DG, Liskovsky G (eds). *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*. Philadelphia, Saunders, 1998, chap 16, pp 395–412.
4. Kurib KH, Davis L, Bouillon C, Sylvester R, Debruyne FMI, Percec-Murcia M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1987;21A:1840–1846.
5. Schrier RP, Hollander MR, van Rhijn BWC, Kleinman LALM, Wijzen JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004; 45:282–286.
6. Horaki M, Sardan A. Biologic characteristics of invasive bladder cancer: is there a difference between primary and progressive tumours? *Kochi Chir* 2004;45:498–501.
7. May M, Halke C, Strube T, Vogler R, Hentschel B. Recurrence rates after radical cystectomy according to tumor stage of bladder carcinoma at first presentation. *Urol Int* 2004;71:103–111.
8. Lerner SR, Skinner E, Skinner DG. Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1982;16:713–715.
9. El-Abedy AA, Shewry MJ, Hassan AG, Younis LK, Abdel-Rahman M. Repeated transurethral resection of recurrent superficial bladder tumours: does it affect the spread and stage of the tumor? *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:60–64.
10. Stein JI, Crossfield GD, Ginsberg DA, Draig D, Freeman JA, Figueroa AJ, et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998;160:447–459.
11. Sesto C, Schanstra E, Kleinman LALM, Garcia C, Debruyne FMI, Wijzen JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology* 1999; 52:1039–1042.
12. Witjes A, Soloway MS, Havela C, Figueroa J, Oosterlinck R. Does the muscle invasive bladder cancer, in fact, change its head? *J Urol* 2001;165:47–51.
13. Soloway MS. Letter to the Editor. Re: Schrier RP, Hollander MR, van Rhijn BWC, Kleinman LALM, Wijzen JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004;45:282–286. *Eur Urol* 2005;47:264, such as reply 268.
14. Hart HW, Sogut PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high-risk superficial bladder tumours? *J Urol* 2001;166:1284–1289.

FICHAS DE LEVANTAMENTO DAS CISTECTOMIAS RADICAIS

Nome: _____

HC ou Registro: _____ Idade: _____ Sexo: _____

1- Tabagismo () Sim () Não

2- Achados da cistoscopia

1ª Cistoscopia:

Achado de cistoscopia: _____

Lesão única: () Sim () Não Quantas: _____

Tamanho da maior: _____

Presença de Tis: () Sim () Não

Última cistoscopia pré-cistectomia:

Achado de cistoscopia: _____

Lesão única: () Sim () Não Quantas: _____

Tamanho da maior: _____

Presença de Tis: () Sim () Não

3- Tipos e graus histológicos prévios à cistectomia com datas (número de RTUs prévias):

Data RTU: (_ / _ / _) (_ / _ / _) (_ / _ / _) (_ / _ / _) (_ / _ / _)

Histologia: _____

Tempo de doença superficial: _____ meses

Tratamento complementar realizado: _____

Última RTU antes da cistectomia: (__/__/__)

Histologia: _____

4- Tipo de derivação (Bricker, Studer, outras):

- Bricker com íleo derivação externa incontinente cólon
- Neobexiga ileal ortotópica
- Reservatório ileal continente Reservatório cólon
- Studer

5- Anatomopatológico da peça cirúrgica e data da cirurgia:

Histológico:

PT __ Grau __

Linfonodos: Sim Não Quais: _____

Invasão local: Sim Não Qual: _____

6- Metástases: Sim Não Qual: _____

7- Seguimento:

a) Tempo total de seguimento: _____ meses

(1ª consulta até última consulta ou óbito)

b) Sobrevida pós-cistectomia: _____ meses

(Cistectomia até última consulta ou óbito)

c) Complicações (datas)

d) Radioterapia: () Sim () Não

Qual: _____

Dose total: _____

e) Quimioterapia sistêmica: () Sim () Não

Qual: _____

Duração: _____

Número de ciclos: _____

f) Óbito: causa _____

data: (__/__/__)