

Artigos Originais

Análise Retrospectiva do Tratamento do Carcinoma Urotelial Superficial de Alto Risco da Bexiga com Terapêutica Intravesical

Retrospective Analysis of High Risk Superficial Bladder Carcinoma Treatment with intravesical therapy

Correia T*, Cardoso A*, Soares R*, Reis F**, Cerqueira M**, Almeida M***, Prisco R****

Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM)
Hospital Pedro Hispano, EPE – Serviço de Urologia – Director: Dr. Rui Prisco

* Interno do Internato Complementar de Urologia

** Assistente Hospitalar de Urologia

*** Chefe de Serviço de Urologia

**** Director do Serviço de Urologia

Correspondência: Tiago Pinto Correia – Hospital Pedro Hispano – Rua Dr. Eduardo Torres
– 4464-513 MATOSINHOS – E-mail: tpintocorreia@gmail.com

Resumo

Introdução – A história natural do carcinoma urotelial da bexiga caracteriza-se por uma alta taxa de recidiva e possibilidade de progressão para invasão muscular e disseminação. Se uma ressecção endoscópica da neoplasia pode ser suficiente para tratar tumores de baixo risco, em tumores de risco intermédio e alto ela é claramente insuficiente. Este estudo analisa retrospectivamente os resultados da terapêutica intravesical adjuvante em doentes com neoplasia urotelial da bexiga de alto risco seguidos na nossa instituição.

Material e métodos – Foram analisados retrospectivamente os processos dos doentes com carcinoma urotelial superficial da bexiga submetidos a ressecção transuretral (RTU) e a tratamentos intravesicais adjuvantes entre Janeiro de 2001 e Outubro de 2008. Avaliaram-se as taxas de recidiva, progressão, toxicidade e mortalidade.

Resultados – Identificaram-se 81 doentes submetidos a tratamentos intravesicais. A idade média dos doentes foi de 65,4 (\pm 8,8) anos. Sessenta e oito doentes eram do sexo masculino (84%) e 13 do sexo feminino (16%). Setenta doentes foram submetidos a tratamento inicial com imunoterapia intravesical com bacillus de Calmette-Guérin (BCG) e 11 a tratamento com quimioterapia (QT) intravesical (mitomicina C [MMC] ou epirrubicina [EPI]). No total foram analisados 77 tratamentos com BCG e 14 tratamentos com QT intravesical. A média do tempo de seguimento foi de 32,4 (\pm 21,5) meses. Nos doentes tratados com BCG determinou-se uma taxa de recidiva de 15,5% e de progressão de 7,1%. Na QT intravesical a taxa de recidiva e progressão foi de 30,8% e 9,1%,

respectivamente. Catorze tratamentos com BCG foram suspensos por toxicidade (18,2%) e apenas 1 no caso dos tratamentos com QT (7%). A taxa de mortalidade global foi de 4,9% com uma mortalidade específica por neoplasia da bexiga de 2,5%.

Conclusão – O tratamento dos carcinomas uroteliais superficiais de alto risco da bexiga com preservação de órgão implica terapêutica adjuvante intravesical. A nossa série, embora de pequena dimensão e de carácter retrospectivo, parece corroborar os achados de outras séries internacionais no que respeita às taxas de recidiva, progressão e toxicidade do tratamento intravesical destes tumores. Contudo, não conseguimos demonstrar melhores resultados em termos de recidiva e progressão com a maior duração dos tratamentos com BCG. Concomitantemente, não conseguimos provar diferença estatisticamente significativa entre as duas modalidades de tratamento (BCG e QT).

Palavras-chave: neoplasias da bexiga; administração; intravesical; BCG; mitomicina C

Abstract

Introduction – The natural history of bladder urothelial carcinoma is characterized by a high rate of recurrence and possible progression to muscle invasion and dissemination. An endoscopic resection of the tumor may be sufficient to treat low-risk tumors, but for tumors of intermediate and high-risk it is clearly insufficient. This study examines retrospectively the results of adjuvant intravesical therapy in patients with high-risk urothelial bladder cancer followed in our institution.

Material and methods – We reviewed retrospectively the records of patients with non muscle-invasive bladder carcinoma who underwent transurethral resection (TUR) and adjuvant intravesical treatments between January 2001 and October 2008. We evaluated the recurrence, progression, toxicity and mortality.

Results – We identified 81 patients submitted to intravesical treatments. The average age of patients was 65,4 (\pm 8,8) years. Sixty-eight patients were male (84%) and 13 females (16%). Seventy patients underwent initial intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) and 11 with intravesical chemotherapy (mitomycin C [MMC] or epirubicin [EPI]). A total of 77 BCG treatments and 14 intravesical chemotherapy treatments were analyzed. The average follow-up was 32,4 (\pm 21,5) months. In patients treated with BCG a recurrence rate of 15.5% and a progression of 7.1% were determined. In intravesical chemotherapy the rate of recurrence and progression was 30.8% and 9.1%, respectively. Fourteen treatments with BCG were suspended due to toxicity (18.2%) and only 1 in the case of treatment with chemotherapy (7%). The overall mortality rate was 4.9% with a specific mortality for bladder cancer of 2.5%.

Conclusion – The treatment of high-risk non muscle-invasive bladder carcinomas with organ preservation should imply adjuvant intravesical therapy. Our series, although small and of retrospective nature, seem to corroborate the findings of other international series in respect to recurrence, progression and toxicity rates in the intravesical treatment of these tumors. However, we were not able to demonstrate better outcomes with the duration of treatment with BCG. Concomitantly, we did not prove statistical difference between both therapeutic modalities (BCG and chemotherapy).

Key words: bladder neoplasms; administration; intravesical; BCG; mitomycin C

Introdução

O carcinoma urotelial superficial da bexiga é uma doença heterogénea no que diz respeito à sua história natural e prognóstico, caracterizando-se por uma alta taxa de recidiva e pela possibilidade de progressão para invasão muscular e posterior disseminação local e à distância.

O risco de recidiva e de progressão está associado a diversos factores clínicos e anátomo-patológicos (número e tamanho dos tumores, número de recidivas prévias, estadiamento local [T], presença de carcinoma *in situ* [CIS] e grau de diferenciação). A análise destes factores permite dividir os doentes em baixo, intermédio ou alto risco de recidiva ou progressão.^{1,2}

A abordagem inicial consiste na ressecção transuretral (RTU) do(s) tumor(es) com propósito diagnóstico e terapêutico. Uma RTU de toda a neoplasia visível pode ser suficiente para tratar tumores de baixo risco, principalmente se complementada por uma instilação intravesical única pós-operatória imediata de um agente quimioterápico.³⁻⁵ Já em tumores de risco intermédio e alto, ela é claramente insuficiente. Os tumores de risco intermédio têm uma possibilidade de recidiva e progressão aos 5 anos de 62% e 6%, respectivamente, enquanto os de alto risco têm uma probabilidade de recidiva e progressão aos 5 anos de 78% e 45%, respectivamente.²

O recurso à cistectomia radical precoce nos tumores superficiais de alto risco tem resultados excelentes, com sobrevida a longo prazo que se aproxima dos 95%. Contudo, é excessiva na maioria dos doentes, além de ter uma mortalidade peri-operatória de cerca de 2% e morbidade de aproximadamente 20%.⁶⁻⁸ Consequentemente, e de acordo com as mais recentes *guidelines* da Associação Europeia de Urologia (EAU) e Associação Americana de Urologia (AUA), a maioria dos urologistas opta inicialmente por realizar uma RTU da totalidade do tumor visível complementada por terapia intravesical (imunoterapia com Bacillus de Calmette-Guérin [BCG] ou quimioterapia [QT] com Mitomicina C [MMC] ou Epirubicina [EPI]).

Este estudo analisa retrospectivamente os resultados da terapêutica intravesical em doentes com neoplasia urotelial da bexiga de risco intermédio ou alto, num período de 8 anos. O objectivo principal deste estudo foi determinar a taxa de recidiva e de progressão dos carcinomas uroteliais da bexiga submetidos a tratamentos intravesicais na nossa instituição.

Material e Métodos

Foram analisados retrospectivamente os processos dos doentes com o diagnóstico de carcinoma urotelial da bexiga que foram submetidos a RTU e tratamentos intravesicais adjuvantes entre Janeiro de 2001 e Outubro de 2008, no Serviço de Urologia do Hospital Pedro Hispano. A amostra foi identificada com recurso aos registos da Codificação intra-hospitalar de tratamentos intravesicais no período em questão.

Todos os pacientes foram submetidos a RTU completa do tumor vesical macroscopicamente visível antes de iniciar a terapêutica intravesical

adjuvante. O protocolo de seguimento incluiu vigilância com recurso a cistoscopia e citologia urinária de 3 em 3 meses durante os primeiros 2 anos, semestralmente dos 2 aos 5 anos, e anualmente após este período. Realizaram-se cistoscopias, biópsias e RTUs sempre que necessário.

Definiu-se como objecto de análise cada tratamento, desde a data da RTU até ao último contacto com o doente ou ao início de novo tratamento intravesical.

Analisaram-se as características histológicas do tumor no que diz respeito ao estágio local (T), grau de diferenciação (G), multiplicidade, tamanho (menor ou maior que 3 cm) e presença de carcinoma *in situ* (CIS). Reviram-se o número de recidivas prévias, a realização de re-ressecção do leito tumoral, e o tempo que mediou a RTU e o início do tratamento intravesical.

Em relação a cada tratamento, determinou-se a sua duração, a ocorrência de efeitos adversos (designados como toxicidade) e o motivo da suspensão. A duração do tratamento foi definida como o tempo em meses entre o início das instilações e a decisão de suspender os tratamentos. Nos casos em que se verificou recidiva ou progressão, o tempo foi contado em meses desde a data da RTU.

A caracterização dos efeitos adversos dos fármacos quimioterápicos refere-se ao número e percentagem de casos em que ocorreu determinado efeito adverso. Em relação à toxicidade das instilações de BCG utilizou-se a classificação da Cleveland Clinic (**Grau 1**: sintomas irritativos moderados, hematúria ligeira, febre <38,5°, duração das queixas inferior a 48h. **Grau 2**: sintomas irritativos severos, hematúria significativa, duração superior a 48h. **Grau 3**: alterações hemodinâmicas, febre persistente, reacções alérgicas, envolvimento de órgãos parenquimatosos), descrita na 9ª ed. do Campbell-Walsh Urology.⁹

Determinou-se recidiva como o reaparecimento de tumor superficial (Ta, T1 ou CIS) e a progressão como o aparecimento de tumor músculo-invasivo (≥T2). Apresentámos as taxas de recidiva e progressão separadamente para os tratamentos com quimioterapia ou BCG, e neste também o tempo decorrido até à sua ocorrência e a sua relação com a duração dos tratamentos. Procurou-se fazer um estudo comparativo da eficácia das duas modalidades de tratamento intravesical.

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o programa informático *Statistical Package for the Social Sciences – SPSS® for Windows*, versão 13.0 (SPSS, 2003).

A descrição e a caracterização da amostra fizeram-se em função da natureza das variáveis. Calcularam-se as frequências absolutas, frequências relativas, estatísticas descritivas de tendência central (média, mediana e moda), de dispersão (desvio padrão), e ainda os valores extremos (mínimo e máximo).

De forma a verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis em estudo, procedeu-se à aplicação de testes não paramétricos, nomeadamente, o teste do Qui-quadrado, o teste de *Fisher* e o teste de *Mann-Whitney*. Todos os testes foram aplicados com um grau de confiança de 95 % ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Identificaram-se 81 doentes submetidos a tratamentos intravesicais no período em análise. A idade média dos doentes foi de 65,4 anos ($\pm 8,8$) (mínimo 44 anos e máximo 84 anos). Sessenta e oito doentes são do sexo masculino (84%) e 13 do sexo feminino (16%).

Sessenta e três por cento dos doentes apresentavam antecedentes tabágicos. Nenhum tinha exposição profissional conhecida a produtos químicos.

Ao avaliar as características histológicas das neoplasias ressecadas (**Quadro 1**), verificou-se que a maioria dos tumores invade a submucosa, são G2 ou G3 e são múltiplos. Identificaram-se quatro casos de tumores músculo-invasivos submetidos a tratamento intravesical com BCG. Os tumores TaG1 identificados foram submetidos a tratamentos intravesicais por serem multi-recidivantes. Vinte e três casos (25,6%) apresentavam CIS, sendo este um achado isolado em 5 casos (5,6%) e concomitante em 18 casos (20%).

Após caracterização histológica inicial, 14 de 91 casos (15,4%) foram submetidos a re-ressecção. Destes, 7 (50%) apresentavam persistência tumoral.

Na população estudada, 70 foram submetidos a tratamento inicial com BCG e 11 a tratamentos de QT intravesical (MMC ou EPI). Quatro dos 70 doentes que fizeram inicialmente BCG repetiram BCG por recidiva, 2 alteraram o tratamento para MMC e 1 doente foi submetido a um 3º tratamento de BCG por recidiva. Dos 11 doentes inicialmente tratados com MMC, 2 fizeram 2º tratamento com BCG por recidiva. Um dos doentes que fez tratamento com MMC após BCG foi submetido a 3º tratamento com EPI por recidiva. Tomando em

QUADRO 1

<i>Características Histológicas</i>	Frequências	
	N.º	%
Estádio T (n=86)		
Ta	8	9,3
T1	74	86,0
T2	4	4,7
Grau de diferenciação (n=86)		
G1	5	5,8
G2	38	44,2
G3	43	50,0
N.º de tumores (n=88)		
Único	29	33,0
Múltiplo	59	67,0
Dimensão (n=88)		
<3 cm	54	61,4
>3 cm	34	38,6
Carcinoma in situ (n=90)		
Sim	23	25,6
Não	67	74,4
Recidivas prévias (n=90)		
Nenhuma	47	52,2
Uma	23	25,6
Duas	11	12,2
Três ou mais	9	10,0
Mínimo e máximo de recidivas:	0 a 9 recidivas	

linha de conta estes dados, obtivemos para análise uma amostra de 77 tratamentos de BCG e 14 tratamentos com QT intravesical (13 com MMC e 1 com EPI).

O tempo de seguimento (*follow-up*) foi calculado para cada tratamento. A média do tempo de seguimento foi de 32,4 ($\pm 21,5$) meses. Para o estado dos doentes no final do estudo, o tempo de seguimento foi calculado por doente determinando-se uma média de 35,6 ($\pm 23,4$) meses.

A terapêutica intravesical foi iniciada, em média, 9,2 ($\pm 6,2$) semanas após a RTU.

Os tratamentos com BCG consistiram em instilações intravesicais de 81 mg da estirpe Connaugh (Immucyst®), aplicados como um ciclo de indução (6 instilações) em 3 doentes, dois ciclos de indução em 3 doentes e como um ou dois ciclos de indução seguidos de ciclos de manutenção em 71 doentes (92,2%). O esquema de manutenção mais frequentemente prescrito foi o da Southwest Oncology Group (SWOG) (3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses), em 62 doentes (87%). Os restantes 9 tratamentos de manutenção consistiram de instilações quinzenais, mensais ou trimestrais. A duração média dos tratamentos de BCG que incluíam es-

quemadas de manutenção foi de 15,7 (\pm 11,5) meses. Na análise da toxicidade das instilações intravesciais com BCG (**Quadro 2**) constatou-se que a maioria (88,3%) foi ligeira e de curta duração (Grau 1). Em 3 doentes (3,9%) a toxicidade foi severa, tendo sido necessário num dos doentes recorrer a cistectomia por sépsis grave e disfunção multiorgânica.

Dos 77 tratamentos com BCG da amostra em análise, 13 ainda decorriam no momento da revisão. Dos restantes tratamentos, apenas em 31,3% dos casos foi possível completar a totalidade do esquema prescrito. Quando se avaliou o motivo para suspensão do tratamento com BCG (**Gráfico 1**) verificou-se que 14 doentes suspenderam o tratamento por toxicidade, correspondendo a 18,2% da amostra. Considerando apenas o conjunto dos tratamentos suspensos antes do tempo previsto, a toxicidade aparece como a causa mais frequente de suspensão (31,8%). Em 13 casos (29,5%) o motivo da suspensão não era explícito no processo clínico.

Identificaram-se 14 doentes submetidos a tratamentos de QT, que consistiram na instilação de 40 mg de MMC ou 50 mg de EPI aplicados como instilações quinzenais ou mensais durante 3 meses (11 doentes), 6 meses (1 doente) e 12 meses (2 doentes). A duração média dos tratamentos foi de 4,5 (\pm 3,3) meses. Dos doentes avaliados, 8 (57%) referiram eventos adversos (**Quadro 3**), nomeadamente cistite (6), cistite e rash cutâneo (1), e cistite e febre (1). Apenas 1 doente suspendeu o tratamento por toxicidade (cistite e rash cutâneo), ini-

QUADRO 2

Toxicidade BCG	Frequências	
	N.º	%
Grau 1 (n=77)	49	63,6
Grau 2 (n=77)	16	20,8
Grau 3 (n=77)	3	3,9
Total	68	88,3

QUADRO 3

Toxicidade QT	Frequências	
	N.º	%
CISTITE (n=14)	8	57,1
RASH (n=14)	1	7,1
FEBRE (n=14)	1	7,1

GRÁFICO 1 – Motivo da suspensão de BCG

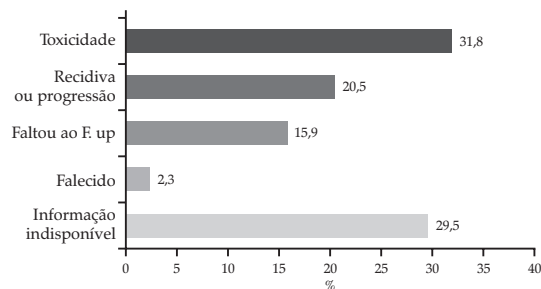
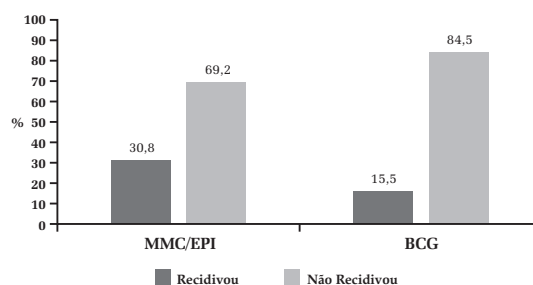


GRÁFICO 2 – Taxas de Recidiva



ciando instilações de BCG sem efeitos adversos.

Verificou-se recidiva tumoral em 11 doentes submetidos a tratamento com BCG, determinando-se uma taxa de recidiva de 15,5% ao fim de um tempo médio de 14,7 (\pm 13,5) meses. Cinco de 71 casos tiveram progressão da doença, determinando-se uma taxa de progressão de 7,1% ao fim de um tempo médio de 25,4 (\pm 31,8) meses.

Ao comparar a ocorrência de recidiva ou progressão com a duração dos tratamentos com BCG (**Quadro 4**), não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$).

Dos 14 tratamentos de QT intravesical, em 4 verificou-se recidiva e em 1 progressão, determinando-se uma taxa de recidiva de 30,8% e uma taxa de progressão de 9,1%.

O **Quadro 5** ilustra os dados relativos à recidiva tumoral para cada um dos fármacos.

Em relação ao tratamento após recidiva, foi feita reindução com BCG em 5 casos, tratamento com MMC em 2 casos (falência de BCG e recidiva após BCG suspenso por toxicidade), indução com BCG em 2 casos de recidiva após MMC, tratamento com EPI num caso de recidiva após MMC, e em 5 doentes apenas RTU. De todos estes casos apenas 2, que tinham reiniciado BCG, progrediram.

Dos 6 doentes que tiveram progressão (todos do sexo masculino), 3 foram submetidos a cistectomia radical, 1 a cistectomia parcial com nefroureterectomia (tumor síncrono do urotélio alto), e 1 a quimioterapia sistémica. Um dos doentes faleceu antes de qualquer tratamento.

QUADRO 4

	Duração do Tratamento (BCG) (meses)					Mann-Whitney (p_value)*
	Média (± Dp)	Mediana	Moda	Min.	Max.	
<i>Recidiva</i>						0,150
Sim (n=11)	4,4 (±4,2)	1,5	1,5	1,0	12,0	
Não (n=60)	10,7 (±12,1)	5,0	1,5	1,0	36,0	
<i>Progressão</i>						0,320
Sim (n=5)	4,9 (±6,8)	1,5	1,5	1,5	17,0	
Não (n=65)	10,2 (±11,7)	5,0	1,5	1,0	36,0	

*Resultados com o teste de Mann-Whitney, a 95% de confiança

QUADRO 5

	Recidiva				Total n.º (%)	Teste de Fisher (p_value)*
	Sim		Não			
	n.º	%	n.º	%		
Quimioterapia	4	30,8	9	69,2	13 (100%)	0,219
BCG	11	15,5	60	84,5	71 (100%)	

* Resultados de acordo com o teste do Qui-quadrado (± 2), a 95% de confiança.

O resultado do teste do χ^2 não é fidedigno porque existem mais de 20% de células com frequência esperada inferior a 5, nomeadamente (25,0%). Uma vez que o cruzamento é 2x2, aplicou-se o teste de Fisher

No final do estudo, 62 doentes estavam vivos, 2 tinham falecido por neoplasia da bexiga, 4 tinham falecido de outras causas (3 de causa cardíaca e 1 de causa respiratória), e 13 faltaram às consultas de seguimento, desconhecendo-se o seu estado actual (**Quadro 6**).

Discussão

A recidiva e progressão das neoplasias uroteliais da bexiga após RTU, constituem um problema significativo no seguimento destes doentes. Se tratados unicamente por RTU, os tumores superficiais de alto risco apresentam taxas de recidiva que se aproximam dos 80% e taxas de progressão acima dos 50%.^{8,10} É hoje em dia claro que a terapia intravesical adjuvante é eficaz na profilaxia das recorrências das neoplasias superficiais e superior à RTU isolada.^{10,11} A terapêutica intravesical com BCG foi inicialmente descrita por Morales em 1976¹² e impôs-se como uma alternativa eficaz à cistectomia radical nas neoplasias de alto risco, prevenindo a recidiva e evitando, ou pelo menos adiando, a progressão para doença invasiva.¹³⁻¹⁵

Apesar de motivo de controvérsia, o efeito preventivo na recidiva com a imunoterapia intravesical com BCG parece ser superior ao da quimioterapia intravesical com MMC, sobretudo quando são usados esquemas de manutenção.¹⁶⁻¹⁹ Nenhum estudo sobre QT intravesical conseguiu provar redução na progressão da doença, ao contrário do verificado com o BCG.²⁰

Uma das etapas cruciais no tratamento das neoplasias vesicais é o seu correcto estadiamento, dado que o sub-estadiamento pode afectar negativamente a sobrevida do doente. Neste contexto, é importante o papel da re-ressecção para aumentar a acuidade diagnóstica nos tumores de alto grau. O risco de elevação do estágio local numa segunda RTU pode alcançar os 30% e o risco de tumor residual pode chegar aos 27%, especialmente se na primeira ressecção não se tiver obtido uma amostra representativa da camada muscular própria da bexiga.⁸ Na nossa série, observa-se uma baixa taxa de re-ressecções (15,4%) e uma alta taxa de detecção de tumor residual (50%). Estes achados podem ser justificados pelo facto da re-ressecção apenas ter sido realizada por rotina nos casos dos tumores de

alto grau sem representação de camada muscular, ou nos doentes em que já haveria um alto grau de suspeita de existência de tumor residual (por grande volume tumoral ou multiplicidade), como defendido por Manoharan *et al.*⁸ Desde 2008 que no nosso Serviço todos os doentes com o diagnóstico de neoplasia vesical superficial de alto risco passaram a ser submetidos por rotina a re-ressecção.

É importante ressaltar que os quatro casos de tumores músculo-invasivos (T2) incluídos nesta série são uma exceção, pois os doentes apresentavam tumores de pequeno volume, a RTU pareceu ser completa em profundidade (confirmada numa segunda ressecção do leito tumoral) e todos eles apresentavam co-morbilidades significativas, contra-indicando terapia mais agressiva (cistectomia radical). Não se verificou recidiva ou progressão da doença em nenhum destes casos durante o período de seguimento.

As taxas de recidiva e progressão encontradas nesta revisão (BCG 15,5% e 7,1%, respectivamente; MMC 30,8% e 9,1%, respectivamente) são comparáveis às taxas de recidiva e progressão descritas em várias meta-análises, e que variam para o BCG entre 11% a 38,6% na recidiva; 3% a 16% na progressão; e no caso da MMC, entre 27% a 46,4% para a recidiva, e entre 6% a 22% para a progressão.^{13, 14, 16, 17, 19, 21}

Não foi possível provar diferença estatisticamente significativa, em termos de recidiva e progressão, para os doentes submetidos a tratamentos de maior duração com BCG. No entanto, verificou-se que, para os doentes da amostra, em média, a duração dos tratamentos foi superior nos doentes que não tiveram recidiva nem progressão.

Da mesma forma, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as duas modalidades de tratamento na nossa série, provavelmente devido ao pequeno número de doentes submetidos a tratamentos de quimioterapia intravesical.

Em termos de toxicidade, um grande número de doentes submetidos a tratamento com BCG desenvolveu algum tipo de efeito adverso (88,3%), ainda que na maioria dos casos os sintomas tenham sido ligeiros. Contudo, a toxicidade grave não é desprezável, como pode ser deduzido pela necessidade de cistectomia num doente com sépsis grave por BCG. A taxa de interrupção dos tratamentos por efeitos adversos ao BCG é semelhante ao encontrado em outras séries.²⁰ Apenas 16,3% dos doentes, aos quais foi prescrito o esquema SWOG, completou o tratamento, curiosamente a mesma percentagem que é referida por Lamm no seu estudo de 2000.¹¹

Outro aspecto particularmente controverso é o do tratamento das recidivas após ou durante o tratamento adjuvante. A eficácia de um segundo ciclo de indução com BCG está bem documentada, habitualmente com taxas de resposta entre os 30 e os 50%. Não se recomenda um terceiro ciclo de indução pela má resposta (inferior a 20%) e risco excessivo de progressão.^{8, 20} Na nossa série, alguns doentes cruzaram entre os vários tratamentos intravesicais com bons resultados. Apenas dois doentes com falência ao BCG e submetidos a reindução progrediram. Alguns autores defendem a possibilidade de alternar os diferentes agentes de instilação de forma sequencial em protocolos agressivos de preservação da bexiga, enquanto outros apoiam, neste contexto, a cistectomia radical precoce.^{8, 10}

Conclusão

Este trabalho pretendeu avaliar a eficácia do tratamento adjuvante do carcinoma urotelial superficial da bexiga, no nosso Serviço.

Tratando-se de um estudo retrospectivo de pequena dimensão, os resultados encontrados são comparáveis aos descritos na literatura actual no que respeita às taxas de recidiva, progressão e toxicidade dos tratamentos intravesicais.

Não se conseguiram demonstrar melhores resultados em termos de recidiva e progressão com a maior duração dos tratamentos com BCG. Concomitantemente, não se provou diferença estatisticamente significativa entre as duas modalidades de tratamento (BCG e QT).

No entanto, concluímos que os tratamentos intravesicais são uma arma terapêutica válida como abordagem inicial nos carcinomas uroteliais de alto risco, em doentes candidatos a programas de preservação vesical.

Follow-up	Frequências	
	N.º	%
<i>Estado do doente (n=81)</i>		
Vivo	62	76,5
Falecido (neoplasia)	2	2,5
Falecido (outras causas)	4	4,9
Perda (desconhece-se o estado actual)	13	16,1

Referências Bibliográficas

1. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayani J, Palou J, Algala T, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; 164:680-684.
2. Sylvester R, Van Der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes J, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with Stage Ta – T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC Trials. *Eur Urol* 2006; 49(3):466-477.
3. Guido Dalbagni. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 4(5):254-260.
4. Nieder A, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al. Management of Stage T1 tumors of the bladder: International consensus panel. *Urol* 2005; 66(Suppl 6A):108-125.
5. Sylvester R, Oosterlinck W, Van Der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186-2190.
6. Johannes A. Witjes. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: A review. *Eur Urol* 2006; 49:796-797.
7. Chang S, Cookson M. Radical Cystectomy for bladder cancer: The case for early intervention. *Urol Clin N Am* 2005; 32:147-145.
8. Manoharan M, Soloway M. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin N Am* 2005; 32:133-145.
9. Jones JS, Campbell SC. Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and CIS). In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2007:2458.
10. Cheng C, Chan S, Chan L, Chan C, Ng C, Cheung H, et al. 15-year experience on intravesical therapy of T1G3 urinary bladder cancer: A conservative approach. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(4):202-205.
11. Lamm D, Blumenstein B, Crissman J, Montie J, Gottesman J, Lowe B, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrence Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; 163:1124-1129.
12. Herr H, Morales A. history of Bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: An immunotherapy success story. *J Urol* 2008; 179:53-56.
13. Han R, Pan J. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67:1216-1223.
14. Sylvester R, Van Der Meijden A, Lamm D. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964-1970.
15. Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Urology* 2007; 69:78-82.
16. Wilt S, Court J, Coles B, Kynaston H and Mason. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumor recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93:485-490.
17. Böhle A, Jocham D and Bock P. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90-95.
18. Friedrich M, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S and Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52:1123-1130.
19. Sylvester R, Van Der Meijden A, Witjes J and Kurth K. Bacillus Calmette-Guérin 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; 174:86-92.
20. O'Donnell M. Practical applications of intravesical chemotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin N Am* 2005; 32:121-131.
21. Böhle A, Bock P. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63:682-687.