



Tumores Primários Superficiais de Alto Grau da Bexiga: Risco, Recorrência e Progressão

Primary Superficial High-Grade Bladder Cancer: Risk, Recurrence and Progression

Diogo Pereira¹, Francisco Botelho^{2,3}, Carlos Silva^{1,4}, João Silva^{1,4}

Resumo

Objetivo: Caracterizar a população com tumores superficiais primários da bexiga de alto grau seguidos num Hospital Central Português e simultaneamente identificar as taxas de recorrência e progressão e respetivos fatores de risco.

Material e Métodos: O estudo incluiu 79 doentes diagnosticados com tumores superficiais primários da bexiga de alto grau na primeira resseção transuretral entre 2006 e 2010. Diversas variáveis foram analisadas para avaliar a sua importância prognóstica.

Resultados: Com um *follow-up* médio de 54 meses, 19 doentes (24,1%) recorreram, quatro (5,1%) progrediram para doença músculo-invasiva e dois (2,5%) foram submetidos a cistectomia radical. A duração do tratamento intravesical com *bacillus Calmette-Guérin* (BCG) foi o fator de prognóstico mais importante para a recorrência enquanto a presença de carcinoma *in situ* foi o fator de prognóstico mais importante para a progressão. A presença de doença residual na resseção transuretral-*second-look* mostrou reduzir a sobrevida livre de recorrência.

Conclusão: Na população estudada, as taxas de recorrência e progressão foram muito mais baixas do que as descritas na literatura. A presença de doença residual na resseção transuretral-*second-look* está associada com diminuição da sobrevida livre de recorrência enquanto a presença de carcinoma *in situ* está relacionado com maior risco de progressão para doença músculo-invasiva. A duração do tratamento com BCG parece diminuir o risco de recorrência.

Palavras-chave: Carcinoma *in situ*; Factores de Risco; Neoplasias da Bexiga Urinária; Prognóstico; Progressão da Doença; Recidiva Local de Neoplasia; Vacina BCG.

Abstract

Purpose: We aimed to characterize the population with primary high-grade non muscle invasive bladder cancer followed in a Portuguese Central Hospital and simultaneously identify recurrence and progression rates and associated risk factors.

Material and Methods: The analysis included 79 patients who were diagnosed with primary high-grade non muscle invasive bladder cancer on first transurethral resection between 2006 and 2010. Several variables were statistically analyzed to evaluate their prognostic importance.

Results: With a median follow-up of 54 months, 19 patients (24.1%) recurred, four (5.1%) progressed to muscle-invasive disease and two (2.5%) underwent radical cystectomy. The most important prognostic factor of recurrence was the duration of intravesical *bacillus Calmette-Guérin* (BCG) treatment while the presence of carcinoma *in situ* was the most important prognostic factor of progression. Residual disease on *second-look* transurethral resection showed to reduce the recurrence-free-survival.

Conclusion: In our population, recurrence and progression rates were much lower than those described in other studies. Residual disease on *second-look* transurethral resection is associated with decreased recurrence-free-survival while the presence of carcinoma *in situ* is related with higher risk of progression. The duration of treatment with BCG seems to reduce the risk of recurrence.

Keywords: BCG Vaccine; Carcinoma *in situ*; Disease Progression; Neoplasm Recurrence, Local; Prognosis; Risk Factors; Urinary Bladder Neoplasms.

Introdução

O carcinoma da bexiga é uma das neoplasias mais comuns a nível mundial.¹ Entre os principais fatores de risco encontram-se o tabaco, exposição ocupacional, radiação ionizante e predisposição genética.²

Aproximadamente 75% dos tumores da bexiga são superficiais na altura da apresentação,³ sendo que 70% destes se encontram limitados à mucosa (estadio Ta), 20% invadem a lâmina própria (T1) e 10% são carcinomas isolados *in situ* (Tis).⁴

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Departamento de Urologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

³Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁴Departamento de Urologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

**Tabela 1:** Caracterização dos doentes

Variável	N (%)
Sexo	
Masculino	63 (79,7)
Feminino	16 (20,3)
Idade	
67	Mediana
<70	46 (58,2)
≥70	33 (41,8)
Histologia	
Ta AG	6 (7,6)
T1 AG	73 (92,4)
CIS Concomitante	
Sim	7 (8,9)
Não	72 (91,1)
Tamanho, cm	
<3	35 (44,3)
≥3	27 (34,2)
Missing	17 (21,5)
Nº Tumores	
Solitário	36 (45,6)
Multifocal	35 (44,3)
Missing	8 (10,1)
Localização	
Trigono	16 (20,2)
Outra	54 (68,4)
Missing	9 (11,4)
Invasão linfovascular	
Sim	9 (11,4)
Não	44 (55,7)
Missing	26 (32,9)
RTU 2 nd Look	
Sim	53 (67,1)
Não	26 (32,9)
Doença residual na RTU 2 nd Look	
Sim	10 (18,5)
Não	44 (81,5)

AG= alto grau; RTU= ressecção transuretral; CIS= carcinoma *in situ*; BCG= *bacillus* Calmette-Guérin

Até 2004, estes tumores eram classificados, segundo o seu grau de diferenciação em três grupos: G1, G2 e G3. Ainda hoje essa classificação é muito utilizada por patologistas. Em 2004, a Organização Mundial de Saúde e a International Society of Urological Pathology propuseram uma nova classificação, agrupando-os em apenas duas categorias: baixo grau (BG) e alto grau (AG).

A classificação em diferentes estadios e graus é de extrema importância a nível de prognóstico e tratamento, embora possa haver grande inter-variabilidade entre patologistas.⁵ Herr⁶ e Dutta *et al*⁶ concluíram que a probabilidade de classificar o tumor num estadio acima aumenta 50 a 60% na ausência de

músculo na amostra da primeira ressecção transuretral (RTU). Daí a importância da realização de uma segunda RTU - RTU-*second-look* (RTU-SL) - especialmente nos T1AG. Esta é também fundamental na erradicação de uma eventual doença residual.⁶

Os tumores T1AG representam um grupo heterogéneo com um curso clínico variável, podendo ser um subgrupo potencialmente fatal. Estes tumores têm uma probabilidade considerável de recorrer e progredir para tumores músculo-invasivos. A sua história natural demonstra uma taxa de progressão de 27-65% num *follow-up* entre 36 e 84 meses⁷ e taxa de mortalidade específica da doença de 34% em 15 anos.⁸

Diversos estudos foram efetuados na tentativa de identificar fatores de risco de recorrência e progressão da doença. Foram desenvolvidos scores de risco que foram incluídos nas *guidelines* europeias e que determinam um risco baixo, intermédio ou alto de recorrência da doença.^{9,10} Num estudo retrospectivo multicêntrico recente, a presença simultânea de: idade ≥ 70 anos, tamanho ≥ 3 cm e presença concomitante de carcinoma *in situ* (CIS) conferem um prognóstico sombrio aos doentes com tumores T1AG.¹¹

O tratamento dos tumores superficiais da bexiga de alto grau permanece controverso. Um terço dos doentes com tumores T1AG irá progredir mesmo sob tratamento com *bacillus* Calmette-Guérin (BCG)¹² e por isso alguns autores advogam a realização de cistectomia radical numa fase mais precoce. No entanto, esta atitude não confere a possibilidade de cura a todos os doentes¹³ e por outro lado, está associada a um risco de morbidade e mortalidade significativos. Segundo as *guidelines* europeias, a cistectomia radical pode ser considerada como tratamento de primeira linha em casos de elevado risco de progressão.³ Cabe ao médico optar por este tipo de tratamento inicialmente ou por uma terapia adjuvante de BCG, recorrendo à cistectomia apenas se houver recorrência ou progressão. Portanto, é muito importante a definição de grupos de risco com comportamento mais desfavorável, nos quais a indicação de cistectomia radical como primeira escolha possa ser a melhor alternativa.

O presente estudo tem como objetivo caracterizar a população de doentes com tumores superficiais primários da bexiga de alto grau diagnosticados e seguidos na nossa instituição, identificando as taxas de recorrência e progressão e seus determinantes.

Material e Métodos

Os registos clínicos de 79 doentes diagnosticados com tumores superficiais primários de alto grau no Centro Hospitalar São João, no período entre 01-01-2006 e 31-12-2010, foram analisados retrospectivamente em Outubro de 2014.

Destes doentes, foram recolhidas diversas variáveis, entre as quais: sexo, idade aquando do diagnóstico, realização de

**Tabela 2:** Análise de variáveis contínuas

Variável	Recorrência			Progressão		
	Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>
Tamanho médio*	27,6	23,7	0,35	25,0	24,5	0,33
Duração média BCG [†]	6,6	15,0	< 0,001	7,5	13,2	0,11
Idade mediana [†]	65	69	0,81	74	67	0,29
Nº tumores mediano [†]	2	1	0,83	2	1	0,61

*teste t-student; [†]teste de Mann-Whitney U
BCG = *bacillus* Calmette-Guérin

RTU-SL e presença de doença residual, estadió (T) do tumor, presença concomitante de CIS, tamanho do maior tumor, localização e número de tumores, invasão linfovascular, e duração do tratamento intravesical com BCG. Foi criada uma base de dados para análise estatística.

O estadió patológico e o grau foram avaliados por anato-mopatologistas, classificando as amostras de acordo com a classificação da UICC-TNM e World Health Organization - WHO 1973 ou 2004, respetivamente. Os tumores G3 foram considerados de alto grau.

O *follow-up* foi feito de acordo com as *guidelines* europeias. Foram consideradas recorrências os tumores Ta ou T1 que surgiram de novo após a RTU-SL (ou após a primeira RTU nos casos que não fizeram RTU-SL). A progressão foi definida como evolução para doença músculo-invasiva.

A associação entre recidiva e potenciais variáveis preditoras foi avaliada pelo teste qui-quadrado (χ^2) nas variáveis categóricas, teste t-student para as variáveis contínuas com distribuição normal avaliada por histograma e teste Mann-Whitney para as restantes variáveis contínuas sem distribuição normal (idade e número de tumores). Foi realizada uma análise multivariada por regressão logística binária integrando os fatores de risco tradicionais de desenvolver recorrência superficial: idade dos doentes, presença de CIS, tamanho e número de lesões, invasão linfovascular, realização de RTU-SL e duração do tratamento com BCG.

Através do método Kaplan-Meier, foram obtidas curvas de sobrevivência para estimar a probabilidade de sobrevivência livre de recorrência superficial, aplicando-se o teste de *log-rank* para comparação entre os grupos em estudo. A base de dados e a análise estatística foram realizadas com recurso ao IBM *Statistical Package for Social Science*[®] (IBM SPSS versão 22.0). Foi considerado como nível de significância estatística $p < 0,05$ e um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro

Hospitalar São João após apreciação do Protocolo de **Investigação apresentado.**

Resultados

Dos 79 doentes incluídos, 63 (79,7%) eram do sexo masculino e a mediana da idade foi 67 anos (Tabela 1). Cinquenta e três doentes (67,1%) fizeram RTU-SL, dos quais 10 (18,5%) continuam doença residual.

No que diz respeito à classificação dos tumores, 73 (92,4%) foram classificados como T1AG e 6 (7,6%) como TaAG, verificando-se a presença de CIS concomitante em sete casos (8,9%), todos acompanhando T1AG. A doença foi multifocal em 35 casos (44,3%) e o diâmetro do maior tumor foi ≥ 3 cm em 27 casos (34,2%), sendo que a mediana da maior lesão foi 2 cm. O tumor atingiu o trigono vesical e apresentava invasão linfovascular em 20,3% e 11,4% dos casos, respetivamente.

O tempo mediano de seguimento foi 54 meses. Dezanove doentes (24,1%) tiveram recorrência da doença e quatro (5,1%) progrediram para doença músculo-invasiva. Nos doentes com recorrência ou progressão, o tempo mediano de seguimento até à recorrência/progressão foi de 48 e 52 meses, respetivamente. Aos três anos, a sobrevida livre de recorrência foi 78,5% e a sobrevida livre de progressão 93,5%. Durante o *follow-up*, verificaram-se 16 mortes (22,3%) de causa indeterminada e 10 perdas de seguimento (12,7%).

A cistectomia radical foi realizada em quatro doentes (5,1%), dois por recorrência e dois por progressão para doença músculo-invasiva. Dois dos doentes com doença progressiva recusaram a cistectomia radical. A ocorrência de metástases verificou-se em dois doentes (2,5%): um após recorrência e outro após progressão músculo-invasiva.

A duração média do tratamento intravesical com BCG foi de 6,6 meses nos doentes que recidivaram e 15,0 meses nos que não recidivaram ($p < 0,001$, Tabelas 2 e 3).

No que diz respeito à progressão para doença músculo-in-

**Tabela 3:** Recorrência e progressão: análise univariada

Variável	Recorrência					Progressão			
	Nº Total	Nº Recorrências (%)	RR	IC 95%	<i>p</i>	Nº Progressões (%)	RR	IC 95%	<i>p</i>
Sexo									
Feminino	16	4 (25,0)	1,05	0,40 - 2,73	1,00	2 (12,5)	3,94	0,60 - 25,84	0,18
Masculino	63	15 (23,8)							
RTU 2 nd Look									
Sim	53	11 (20,8)	0,67	0,31 - 1,47	0,49	3 (5,7)	1,47	0,16 - 13,51	1,00
Não	26	8 (30,8)							
Doença residual na RTU 2 nd Look									
Sim	10	4 (40,0)	2,46	0,89 - 6,80	0,19	2 (20,0)	8,77	0,88 - 90,91	0,09
Não	43	7 (16,3)							
Estadio									
Ta	6	2 (33,3)	1,43	0,43 - 4,78	0,63	0 (0,0)			1,00
T1	73	17 (23,3)							
CIS concomitante									
Sim	7	2 (28,6)	1,21	0,35 - 4,20	0,67	2 (28,6)	10,31	1,70 - 62,50	0,04
Não	72	17 (23,6)							
Atingimento do trígono									
Sim	16	5 (31,3)	1,40	0,58 - 3,40	0,51	1 (6,3)	1,69	0,16 - 17,54	0,55
Não	54	12 (22,2)							
Invasão linfovascular									
Sim	9	3 (33,3)	1,47	0,50 - 4,29	0,67	1 (11,1)	2,44	0,25 - 24,39	0,44
Não	44	10 (22,7)							

RTU= resseção transuretral; CIS= carcinoma *in situ*; BCG= *bacillus Calmette-Guérin*; RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança.

vasiva (Tabela 3), a presença de CIS concomitante foi a única variável estatisticamente significativa (risco relativo RR: 10,31, $p = 0,04$). A existência de doença residual na RTU-SL (RR: 8,77, $p = 0,09$) e sexo feminino (RR: 3,93, $p = 0,18$) parecem aumentar o risco de progressão, embora não tenham atingido valores estatisticamente significativos. A duração média do tratamento com BCG nos casos que progrediram foi 7,5 meses enquanto nos que não progrediram foi 13,2 meses ($p = 0,11$).

Relativamente à sobrevida livre de recorrência (Fig. 1), apenas encontramos diferenças estatisticamente significativas nos casos em que foi encontrada doença residual na RTU-SL (sobrevida livre de recorrência ao três anos de 66,7% vs 87,1%; IC 95% *hazard ratio* = 1,07-12,63; $p = 0,03$). A variável "realização de RTU-SL" (sobrevida livre de recidiva ao três anos de 69,2% vs 83,3%; $p = 0,22$) parece ter implicações no tempo de seguimento livre de recorrência, mas o nosso estudo não foi capaz de demonstrar significância estatística.

Não foi possível demonstrar qualquer associação entre a

idade ou o número de tumores e o maior risco de recorrência ou progressão (Tabela 2). Os doentes que recidivaram apresentavam tumores maiores (média 27,6 mm vs 23,7 mm) mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,35$).

Na análise multivariada efetuada (Tabela 4) apenas a duração do tratamento com BCG foi um preditor independente estatisticamente significativo para a recorrência (*odds ratio* OR: 0,75, $p = 0,04$). A idade e a invasão linfovascular aparentam ter um papel preditor no risco de recorrência na nossa amostra, mas não atingiram o nível de significância predefinido.

Discussão

Os achados mais relevantes deste estudo foram as baixas taxas de recorrência (24,1%) e de progressão (5,1%) verificadas durante o *follow-up* comparativamente ao que está descrito na literatura. Gontero *et al*,¹¹ num estudo retrospectivo multicêntrico envolvendo 2451 doentes com um *follow-up* mediano de 5,2 anos, verificaram taxas de recorrência e progressão de 50,8% e 19%, respetivamente. Uma justificação para tal



Tabela 4: Análise multivariada do risco de recorrência

Variável	OR	IC 95%	p
Idade	0,94	0,87 - 1,01	0,09
Realização RTU 2 nd Look	0,87	0,10 - 7,17	0,89
Tamanho	1,06	0,97 - 1,15	0,20
Nº tumores	1,13	0,55 - 2,32	0,74
CIS concomitante	0,65	0,03 - 12,64	0,78
Invasão infovascular	9,30	0,82 - 105,38	0,07
Duração BCG	0,75	0,57 - 0,99	0,04

RTU= ressecção transuretral; CIS= carcinoma *in situ*; BCG= *bacillus Calmette-Guérin*; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança.

disparidade de resultados pode ser o facto de apenas 38% dos doentes terem sido submetidos a RTU-SL nesse estudo, comparativamente aos 67,1% no nosso. Por outro lado, poderemos especular que as RTUs efetuadas no nosso serviço são de forma geral bastante alargadas. Verificou-se, aliás, que a persistência de tumor na RTU-SL foi de apenas 18,5%, ao contrário do verificado por Schulze *et al* em que a taxa de persistência tumoral foi de 25%, incluindo tumores BG e AG.¹⁴ Numa revisão realizada por Babjuk *et al*, a taxa de doença residual detetada na RTU-SL variou entre 33% e 76%.¹⁵ A qualidade da RTU parece ser de extrema importância para a redução da recorrência e progressão dos tumores vesicais.¹⁶

A RTU-SL melhora a resposta inicial ao tratamento com BCG e diminui a taxa de recorrência.¹⁷ Herr *et al*¹⁸ demonstraram que a presença de doença residual T1 na RTU-SL está associada a um maior risco de progressão, justificando cistectomia imediata. No nosso estudo, verificou-se que a presença de doença residual diminui de forma estatisticamente significativa a sobrevida livre de recorrência. Apesar de parecer haver uma tendência para a recorrência e progressão nos casos com doença residual na RTU-SL, esta não foi estatisticamente significativa.

A presença de CIS concomitante mostrou ser um forte fator de risco de progressão na nossa população (RR: 10,31; IC 95%: 1,70-62,50). Ao longo dos anos, a deteção de CIS mostrou uma grande variabilidade nos diferentes estudos, variando entre 4,4%⁹ e 65,1%.¹⁹ A realização de múltiplas biópsias aleatórias em alguns estudos e da RTU-SL poderão explicar esta variabilidade. Há, inclusive, quem defenda a realização rotineira de múltiplas biópsias vesicais na RTU.²⁰ No nosso estudo, apenas 8,9% dos doentes apresentaram CIS con-

comitante, o que pode ser explicado pela realização de biópsias apenas nas áreas peri-tumorais ou suspeitas.

No estudo de Gontero *et al*,¹¹ a terapia de manutenção com BCG mostrou ter um impacto positivo significativo na doença, contrariando um estudo recente em que o curso de indução por si só obteve melhores taxas de sucesso em doentes com tumores superficiais AG submetidos a RTU-SL.²¹ Na análise multivariada, verificámos que por cada mês adicional de instilação de BCG, o risco de progressão diminuiu cerca de 25%. Apesar de ser notória a importância da duração do tratamento com BCG, não acreditamos que este seja o valor real. Poderemos estar perante um erro de causalidade inversa, já que os doentes que recidivaram/progrediram pararam o tratamento, implicando que os doentes com tumores não recidivantes tenham feito BCG durante mais tempo.

Segal *et al* identificaram um pior prognóstico em T1AG localizados no trígono vesical.²² Na nossa população, apesar de parecer haver uma maior tendência para recorrência e progressão dos tumores localizados no trígono, não conseguimos demonstrar diferenças estatisticamente significativas.

Apesar de não ser estatisticamente significativo, no nosso estudo encontramos um pior *outcome* dos tumores Ta em relação aos T1, contrariando a literatura sobre o assunto.²³ Este resultado pode dever-se ao reduzido número de casos de tumores Ta e ao facto de apenas metade destes ter sido submetido a RTU-SL. Analisando os dois casos de Ta recidivantes, verificámos que ambos não conseguiram completar o tratamento com BCG por intolerância marcada, tendo ambos recidivado como T1AG. Questionamo-nos se o estadió foi corretamente classificado ou se de facto progrediram de Ta para T1.

Palou *et al*¹⁹ demonstraram que o sexo feminino está asso-

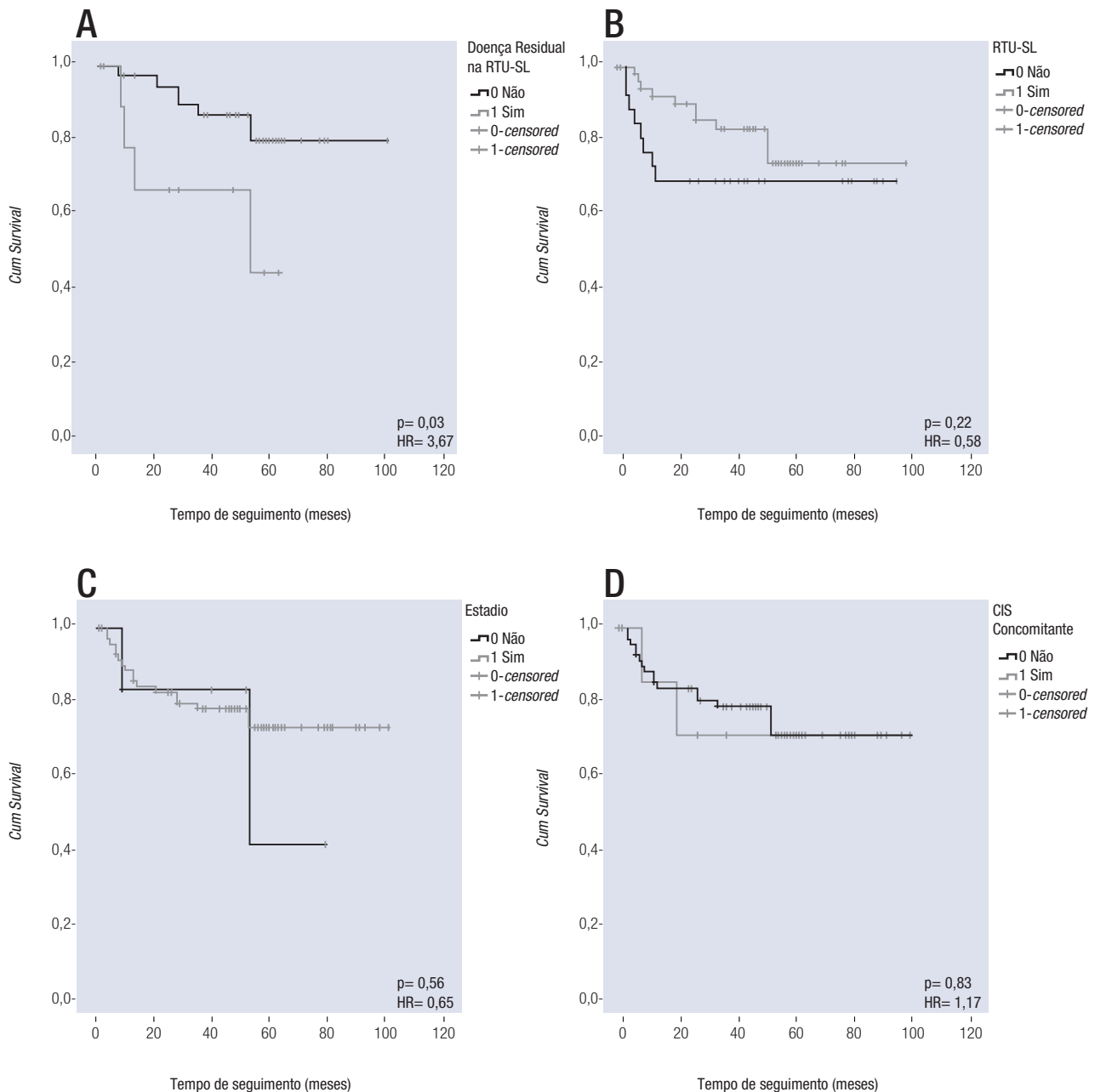


Figura 1: Sobrevida livre de recorrência.

A – presença de doença residual na 2ª RTU – *second look* B – realização de 2ª RTU – *second-look* C – estadio do tumor D – presença de CIS concomitante.

RTU= resseção transuretral; RTU-SL= resseção transuretral-*second Look*; CIS= carcinoma *in situ*; HR= *hazard ratio*

ciado a maior risco de recorrência, progressão e mortalidade. Já outros estudos apontam apenas para o maior risco de recorrência.²⁴ No nosso estudo, apesar de limitados pelo número reduzido de tumores que progrediram, parece haver uma maior tendência de progressão no sexo feminino (RR: 3,94; IC 95%: 0,60-25,84), estando de acordo com uma meta-análise recente em que se concluiu que o sexo feminino está associado a um maior risco de progressão mas não de recorrência.²⁵

Orsola *et al*²⁶ concluíram que a profundidade da invasão da lâmina própria (pT1a, pT1b e pT1c) em doentes tratados com BCG é um importante fator de prognóstico de progressão. Numa meta-análise recente,²⁶ os investigadores consideraram ser este o fator de risco de progressão mais forte, sugerindo a inclusão da profundidade da lâmina própria no sistema de classificação TNM. No caso do nosso estudo, os relatórios anatomo-patológicos não incluíam este parâmetro. A invasão



linfocascular parece estar relacionada com a invasão profunda da lâmina própria. No nosso estudo, esta foi detetada em apenas 11,4% dos casos, o que está de acordo com o relato na meta-análise. Adicionalmente, parece haver uma maior tendência para a recorrência e progressão nestes casos, apesar de não ser estatisticamente significativa, o que pode ser explicado pelo reduzido tamanho amostral.

Contrariamente a outros estudos,²⁶ não conseguimos demonstrar uma associação entre o tamanho, número de tumores e idade e o risco de recorrência e progressão. Provavelmente isto deveu-se ao tamanho reduzido da amostra. Além disso, o tamanho nem sempre é descrito no relato cirúrgico de forma rigorosa.

Este estudo apresenta várias limitações. Uma delas é intrínseca aos estudos retrospectivos realizados através da revisão dos registos clínicos hospitalares dos doentes. Este estudo incluiu um número relativamente pequeno de doentes o que levanta problemas em termos de poder amostral. Além disso, houve perdas de seguimento. Não foi possível calcular a mortalidade específica da doença por escassez de dados relativamente às causas de óbito. Adicionalmente, a classificação anatomopatológica foi realizada por diversos patologistas, não tendo havido uma revisão central das peças histológicas.

Conclusão

Na nossa população verificou-se que os tumores superficiais primários da bexiga de alto grau podem não estar associados a um prognóstico tão sombrio como o que vem relatado na literatura, apresentando taxas de recorrência e progressão de 24,1% e 5,1% respetivamente. A existência de doença residual na RTU-SL está associada a uma redução da sobrevida livre de recorrência, e a duração do tratamento com BCG mostrou estar relacionada com a diminuição do risco de recorrência. A presença de CIS concomitante confere um maior risco de progressão. A idade e o número de tumores não conferiram um maior risco de recorrência ou progressão. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar São João. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: This study was approved by the Ethics Committee of the São João Hospital Center. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Autor Correspondente/Corresponding Author

Diogo Miguel Rodrigues Pereira - mimed09045@med.up.pt
Rua Teotónio de Almeida, nº176. 3720-561 Travanca. Portugal

Recebido/Received: 2016-12-10

Aceite/Accepted: 2017-05-17

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63:234-41.
3. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013;64:639-53.
4. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
5. Dutta SC, Smith JA, Jr., Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2001;166:490-3.
6. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-6.
7. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology.* 2005;66:108-25.
8. Cookson MS, Herr HW, Zhang Z-F, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The Treated Natural History of High Risk Superficial Bladder Cancer: 15-year Outcome. *J Urol.* 1997;158:62-7.
9. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, 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;49:466-5; discussion 475-7.
10. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195-203.
11. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeck K, Serretta V, et al. Prognostic Factors and Risk Groups in T1G3 Non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol.* 2015;6:74-82.
12. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57:60-70.
13. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol.* 2009;27:347-51.
14. Schulze M, Stotz N, Rassweiler J. Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term chemo-metaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach. *J Endourol.* 2007;21:1533-41.
15. Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;8:542-548.
16. Richards KA, Smith ND, Steinberg GD. The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review of novel technologies. *J Urol.* 2014;191:1655-64.
17. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy.



- J Urol. 2005;174:2134-7.
18. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? J Urol. 2007;177:75-9; discussion 79.
 19. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 Bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol. 2012;62:118-25.
 20. Orsola A, Cecchini L, Raventos CX, Trilla E, Planas J, Landolfi S, et al. Risk factors for positive findings in patients with high-grade T1 bladder cancer treated with transurethral resection of bladder tumour (TUR) and bacille Calmette-Guerin therapy and the decision for a repeat TUR. BJU Int. 2010;105:202-7.
 21. Herr HW, Dalbagni G, Donat SM. Bacillus Calmette-Guérin without maintenance therapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2011;60:32-36.
 22. Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? BJU Int. 2012;109:1026-30.
 23. Sylvester RJ. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. SciWorldJ. 2006;6:2617-25.
 24. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO Trials. Eur Urol. 2008;53:992-1002.
 25. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 Bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol. 2015;33:643-50.
 26. Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. Eur Urol. 2005;48:231-8; discussion 238.