

Câncer de Bexiga - Parte I

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia
Sociedade Brasileira de Patologia*

Elaboração Final: 27 de junho de 2006

Participantes: Pompeo ACL, Carrerette FB, Glina S, Ortiz V,
Ferreira U, Fonseca CEC, Wroclawski ER,
Bretas FFH, Snitcovsky I, Coelho JMC, Fonseca Fº LL,
Berger M, Monti PR, Matheus WE, Clark O, Freitas LAR

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento do câncer de bexiga.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 10.

INTRODUÇÃO

Nos EUA, câncer de bexiga é o 4º tumor de maior incidência em homens e o 9º, em mulheres, além de ser a 9ª causa de mortalidade por câncer em homens¹(D). Embora as taxas de incidência tenham aumentado levemente desde os anos 80, as taxas de mortalidade têm diminuído¹(D). Diferentemente do câncer de próstata, câncer de bexiga é raramente um achado incidental em autópsias, o que sugere que virtualmente todos os casos, em algum momento de sua história natural, se manifestarão clinicamente e serão diagnosticados. Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a incidência de câncer de bexiga aumenta diretamente com a idade, sendo o diagnóstico mais freqüente na 6ª e 7ª décadas de vida.

Cerca de 70% dos casos de câncer de bexiga são diagnosticados inicialmente como doença superficial²(D). Eles apresentam alta probabilidade de recorrência, mas mais de 80% persistem confinados à mucosa ou à submucosa³(C). Entretanto, seguimento contínuo e prolongado é necessário para detectar recidiva e evitar progressão.

Mais de 90% dos casos de câncer de bexiga consistem de tumores derivados de células transitórias. Carcinoma de células escamosas, associado à irritação crônica por cálculo, cateter vesical permanente, infecção urinária ou a infecção crônica por *Schistosoma haematobium* (especialmente em países norte-africanos) compreendem cerca de 3% a 7% dos casos de câncer de bexiga. Adenocarcinoma é responsável por menos de 2% dos casos de câncer de bexiga e está associado à irritação crônica, como em extrofia vesical, podendo também se originar no úraco⁴(D).

Cerca de 20% dos casos de câncer de bexiga estão associados à exposição ocupacional a aminas aromáticas e a substâncias químicas orgânicas em uma série de atividades profissionais⁴(D). Aminas aromáticas também estão presentes na fumaça de cigarros e seus metabólitos excretados na urina de fumantes são responsáveis por cerca de 50% dos

casos de câncer de bexiga. De fato, indivíduos tabagistas apresentam incidência de câncer de bexiga até quatro vezes maior em comparação com não-fumantes, e a redução de risco leva até 20 anos para retornar aos níveis de um não-tabagista após a cessação do hábito⁴(D).

Consumo de grandes quantidades do analgésico fenacetina por longo tempo está associado a maior risco de desenvolvimento de câncer de bexiga⁵(C). Pacientes tratados com ciclofosfamida também apresentam maiores risco de câncer de bexiga, sendo os tumores geralmente agressivos⁶(C). A radioterapia pélvica pode estar associada ao desenvolvimento de câncer de bexiga⁷(C).

SINTOMATOLOGIA

Hematúria, microscópica ou macroscópica, indolor e intermitente, é o sintoma e o sinal mais comum em câncer de bexiga, ocorrendo na grande maioria dos pacientes⁸(D). Cerca de 10% dos indivíduos com hematúria microscópica e 25% daqueles com hematúria macroscópica apresentam neoplasia geniturinária, sendo câncer de bexiga a mais comum⁹(C). Sintomas irritativos do trato urinário inferior, como polaciúria, urgência e disúria, constituem a segunda apresentação mais freqüente de câncer de bexiga, estando especialmente associados a carcinoma *in situ* ou tumores invasivos.

Sendo assim, podemos caracterizar o paciente com maior risco de apresentar câncer de bexiga como aquele com idade > 40 anos, tabagista, com hematúria, especialmente macroscópica e/ou sintomas miccionais

irritativos. Os outros fatores de risco citados são igualmente importantes, mas menos comuns na prática diária.

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE BEXIGA

CISTOSCOPIA

Cistoscopia é a conduta padrão no diagnóstico e acompanhamento do câncer de bexiga. A presença de lesão compatível com câncer de bexiga à cistoscopia se correlaciona com câncer ao exame anatomopatológico, em mais de 90% dos casos¹⁰(C). No entanto, a cistoscopia convencional não detecta cerca de 25% de tumores pequenos, inclusive Cis, o que demonstra que quando o exame é negativo, ainda assim, pode haver neoplasia em percentual significativo de casos¹¹(C).

A cistoscopia pode ser otimizada com o uso de luz especial e agentes fotossensibilizadores¹¹(C), porém o método ainda não é difundido em nosso meio, por seu alto custo e falta de disponibilidade.

CITOLOGIA

Citologia urinária é usualmente empregada no diagnóstico de pacientes com suspeita de câncer de bexiga e no seguimento destes após terapêutica. Suas vantagens compreendem a facilidade de coleta e de não ser invasiva. Desvantagens residem na subjetividade de critérios e experiência do citopatologista e também na baixa sensibilidade do método, ao redor de 35%, especialmente para tumores de baixo grau^{12,13}(C). Por outro lado, a especificidade do método é extremamente elevada, estando em torno de

94%^{3,13}(C), o que significa que, na presença de citologia positiva, é muito alta a existência de câncer urotelial, mesmo com exame cistoscópico normal¹⁴(D).

MARCADORES TUMORAIS

Com o propósito de diminuir a necessidade de exames invasivos (cistoscopia) no acompanhamento de pacientes tratados, diversos marcadores moleculares detectáveis na urina têm sido investigados. Uma extensão de sua utilização seria no rastreamento de populações de alto risco para câncer de bexiga. Tais testes detectam a presença de antígenos e outras proteínas associadas a neoplasias uroteliais, ou alterações genéticas associadas à proliferação tumoral. Uma revisão sistemática recente dos marcadores urinários disponíveis para câncer de bexiga revelou que, apesar de promissores, sua acurácia ainda não é suficiente para que substituam a cistoscopia ou a citologia³(C).

EXAMES DE IMAGEM

A ultra-sonografia abdominal apresenta alta sensibilidade na detecção de tumores vesicais com mais de 0,5 cm, sendo de utilidade por seu baixo custo e por não ser invasiva¹⁵(B).

A possibilidade de se encontrar tumor transicional no trato urinário superior em casos de câncer de bexiga situa-se em torno de 1% a 4%^{16,17}(C). Nos casos de câncer de bexiga de alto grau, a ocorrência de tumor no trato urinário superior pode se elevar a cerca de 10%¹⁸(D). Portanto, investigação do aparelho urinário superior deve ser reservada a

pacientes de alto risco, com o emprego da urografia excretora, ou preferencialmente, pela tomografia computadorizada¹⁹(C). A ressonância magnética fica reservada para casos especiais, como alergia ao contraste e insuficiência renal.

RESSECÇÃO TRANSURETRAL

O diagnóstico definitivo destas neoplasias é realizado por meio de ressecção transuretral sob anestesia. O componente superficial do tumor deve ser ressecado separadamente de seu componente profundo (base da lesão). A fim de evitar artefatos térmicos, a base da lesão deve ser biopsiada com pinça de biópsia. Palpação bimanual deve ser realizada antes e após a ressecção da lesão, com o propósito de fornecer informações sobre a mobilidade vesical. Biópsias de mucosa vesical normal só estão indicadas na presença de citologia positiva, a fim de detectar Cis plano e na presença de tumores sésses²⁰(C). Na suspeita de Cis plano vesical, biópsias de uretra prostática também devem ser realizadas²¹(C).

Uma segunda ressecção transuretral deve ser realizada se o material retirado na primeira ressecção for insuficiente para avaliar apropriadamente a lesão, especialmente profundidade, também como estratégia terapêutica quando a ressecção for incompleta ou, ainda, nos casos de estadiamento T1 de alto grau, já que 27% a 62% dos pacientes apresentam tumor residual. Nestes casos, a detecção de invasão muscular aumenta em até 10% na segunda ressecção transuretral²²(D). O tratamento e o prognóstico podem ser alterados pela presença ou ausência de tumor residual.

Recomendações

1. Cistoscopia é a conduta padrão no diagnóstico e acompanhamento do câncer de bexiga¹⁰(C).
2. Investigação do aparelho urinário superior em CAB deve ser reservada a pacientes de alto risco¹⁸(D).
3. Urografia excretora e a tomografia computadorizada devem ser utilizadas na investigação do trato urinário superior em pacientes de alto risco¹⁹(C).
4. O diagnóstico definitivo de câncer de bexiga é realizado por meio de ressecção transuretral sob anestesia. Neste procedimento, deve-se:
 - a) realizar palpação bimanual, antes e após a ressecção da lesão, com o propósito de se obter informações sobre mobilidade vesical;
 - b) biopsiar a base da lesão com pinça de biópsia;
 - c) biópsias de mucosa vesical normal só estão indicadas na presença de citologia positiva, a fim de detectar Cis plano e na presença de tumores sésseis²⁰(C); na suspeita de Cis plano vesical, biópsias de uretra prostática devem ser realizadas²³(C).
5. Uma segunda ressecção transuretral deve ser realizada se o material retirado na primeira ressecção for insuficiente para avaliação histopatológica, se a ressecção for incompleta e nos casos de estadiamento T1 de alto grau²²(D).

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE BEXIGA

O objetivo do estadiamento é determinar se a doença é superficial ou invasiva (comprometimento da camada muscular), sua extensão locoregional ou metastática.

EXAMES CLÍNICOS

A ultra-sonografia de abdome total não detecta tumores vesicais menores que 0,5 cm¹⁹(C), assim como a extensão tumoral na parede vesical ou adenomegalias, não devendo, por estas razões, ser utilizada de rotina para o estadiamento.

A tomografia computadorizada abdominal e pélvica ou a ressonância magnética são utilizadas rotineiramente nos tumores invasivos para avaliar a extensão local do tumor e na pesquisa de metástases intra-abdominais. Entretanto, a acurácia no estadiamento do tumor vesical da tomografia

computadorizada é de cerca de 55%²⁴(C), e a ressonância magnética falha em detectar metástases linfonodais em 15% dos pacientes²⁵(D).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) parece ser promissora, com uma possível melhor acurácia do que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, no estadiamento do tumor de bexiga²⁶(D), porém as informações ainda são inconsistentes.

A radiografia de tórax deve ser realizada rotineiramente na pesquisa de metástases pulmonares, podendo ser, eventualmente, complementada com tomografia computadorizada.

A probabilidade de se encontrar lesões ósseas em pacientes com câncer de bexiga invasivo está ao redor de 5%²⁷(C), portanto, a cintilografia óssea não é empregada de rotina no estadiamento, sendo reservada a pacientes

com sintomas sugestivos de comprometimento ósseo ou fosfatase alcalina elevada²⁸(C).

ESTADIAMENTO

O sistema TNM, da União Internacional Contra o Câncer 2002 (tabela 1) deve ser empregado, já que é aceito universalmente²⁹(D).

Com finalidade prática na elaboração da estratégia terapêutica, dividem-se os tumores localizados em: superficiais e invasivos (figura 1).

Os tumores superficiais incluem o Tis, Ta e T1. A penetração da camada muscular identifica os tumores invasivos da bexiga.

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA

A classificação mais utilizada ainda tem sido a da Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁰(D) (figura 2). Em 1998, o consenso OMS/ISUP (*International Society of Urological Pathology*) propôs nova classificação de grau histológico que tem melhor correlação clínico-histológica³¹(D).

Tabela 1

Classificação TNM da UICC, 2002

BEXIGA

TX - O tumor primário não pode ser avaliado

T0 - Não há evidência de tumor primário

Ta - Carcinoma papilífero não invasivo

Tis - Carcinoma *in situ*: "tumor plano"

T1 - Tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial

T2 - Tumor que invade músculo

T2a - Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)

T2b - Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)

T3 - Tumor que invade tecido perivesical

T3a - microscopicamente

T3b - macroscopicamente (massa extravesical)

T4 - Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal

T4a - Tumor que invade próstata, útero ou vagina

T4b - Tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal

N - Linfonodos Regionais

NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 - Ausência de metástase em linfonodo regional

N1 - Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

N2 - Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão

N3 - Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão

M - Metástase à distância

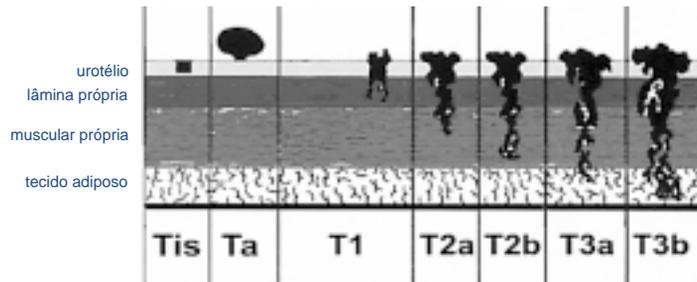
MX - A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 - Ausência de metástase à distância

M1 - Metástase à distância

Figura 1

Representação Gráfica dos Tumores Superficiais e Invasivos de Bexiga



TRATAMENTO

TUMOR SUPERFICIAL

Aproximadamente 70% a 80% dos tumores de bexiga são superficiais, sendo a maioria estadio Ta (70%) e o restante, T1 ou Tis. Em geral, os tumores Ta são de baixo grau e a maioria dos T1 são de alto grau. O carcinoma *in situ* (Tis), por definição, é um tumor de alto

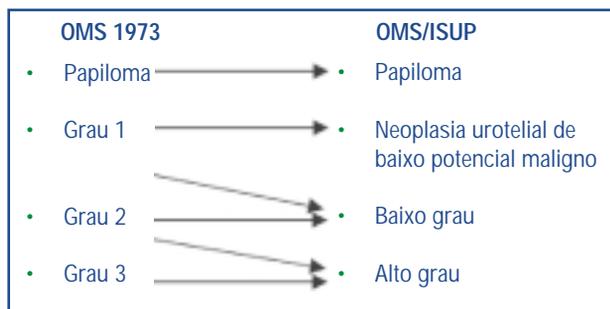
grau, representando 10% dos tumores de bexiga. Em 50% das vezes, o Tis se associa ao tumor papilar ou invasivo (Tis secundário), enquanto metade deles ocorre isoladamente (Tis primário)⁴(D).

RESSECÇÃO TRANSURETRAL

A ressecção transuretral é o procedimento padrão para diagnóstico, estadiamento e trata-

Figura 2

Correlação entre a Classificação da OMS 1973 e OMS/ISUP 1998



mento do tumor superficial de bexiga. Ao iniciar o procedimento, deve-se realizar uma inspeção detalhada da uretra e de toda a bexiga.

A ressecção transuretral deve ser, se possível, completa, e o material ressecado deve incluir tecido muscular. Biópsias ao acaso não são recomendadas, devendo-se realizá-las apenas em áreas suspeitas³²(C).

A ressecção transuretral inicial pode subtadiar o tumor de bexiga entre 20% e 40% dos casos ou ser incompleta em um terço deles^{33,34}(C). Por essa razão, uma nova ressecção transuretral (Re-ressecção transuretral), realizada 3 a 6 semanas após, poderá ser indicada em ressecções incompletas e todos os T1 de alto grau^{33,34}(C).

TERAPIA INTRAVESICAL

Pacientes portadores de tumor superficial de bexiga apresentam risco de recorrência e progressão se tratados apenas pela ressecção transuretral. Alguns parâmetros aumentam o risco de recorrência (60% a 90%) e progressão (30% a 50%): multiplicidade, tamanho > 3 cm, alto grau, T1, Tis e recorrência prévia³⁵(C). Em qualquer dessas condições, a terapia intravesical deverá ser empregada utilizando-se quimioterápicos (tiotepa, mitomicina C e adriamicina) ou BCG.

Estudo com metanálise mostrou queda na taxa de recorrência com o uso de quimioterapia intravesical utilizada até 24h após a ressecção transuretral, sobretudo para tumor papilar único e de baixo grau³⁶(A). A quimioterapia intravesical, nesses casos, com exceção da thiotepa, em dose única, pode ser empregada imediatamente após a ressecção transuretral³⁶(A).

Outra revisão comparativa mostrou que o BCG apresentou menor taxa de recorrência que a mitomicina C, sendo o agente mais recomendado para a terapia intravesical no regime seqüencial³⁷(A), principalmente nos casos de carcinoma *in situ*.

O momento do início do tratamento, dose, número de aplicações, intervalo entre as aplicações e tempo de permanência da droga na bexiga foram estabelecidos empiricamente.

O esquema mais empregado de indução começa três a quatro semanas após a ressecção transuretral, com uma aplicação semanal durante seis semanas, duas horas de permanência na bexiga, na dose de 40 mg a 120 mg por aplicação.

Após a fase de indução, terapia de manutenção é recomendada em estudo controlado, sendo utilizados ciclos de três semanas após 3 e 6 meses, seguidos de 6 em 6 meses por 3 anos³⁸(A). Destaque-se que não existe consenso sobre os esquemas de manutenção, havendo defensores de outros, tais como a aplicação mensal por período de um ano.

Em dois estudos de metanálise, observou-se maior toxicidade do BCG quando comparado à mitomicina C³⁷(A)³⁹(B). Os efeitos colaterais mais freqüentes foram: disúria, cistite, polaciúria e hematúria. As complicações sistêmicas são: febre, calafrios, indisposição e *rash* cutâneo³⁷(A)³⁹(B).

Em casos de recorrência tumoral, um segundo ciclo de seis semanas poderá ser empregado.

Estudos recentes de fase 2 avaliaram os resultados da combinação do BCG com

Esquemas de Terapia Intravesical para Tumores Vesicais Superficiais

Agente	Dose	Início	Permanência intravesical	Regime
Mitomomicina C	30 mg	até 24h pós-ressecção transuretral	2h	dose única
BCG	40 - 120 mg	3 a 4 semanas pós-ressecção transuretral	2h	6 semanas (indução) e 3 semanas após 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 meses ou mensal

o interferon α -2b e da gencitabina intravesical^{40,41}(B). Embora os resultados preliminares demonstrem alguma eficácia desses regimes, não há evidência atual para a recomendação dos mesmos em casos de insucesso do BCG.

CISTECTOMIA RADICAL

Em algumas situações específicas, devido ao maior risco de progressão, a cistectomia radical poderá ser indicada para tumores superficiais refratários à terapia intravesical. T1 de alto grau recorrente e, principalmente, associado ao Tis constitui a indicação mais freqüente deste procedimento⁴²(C).

A taxa de sobrevida livre de doença em 10 anos para pacientes com tumor T1 de alto grau submetidos à cistectomia radical pode chegar a 92%⁴²(C).

MEDIDAS PREVENTIVAS

Medidas preventivas relacionadas com mudança do hábito de vida e o emprego de quimio prevenção não foram estudadas em profun-

didade até o momento. Aumento da ingestão de água e abandono do fumo são medidas recomendadas por estudos controlados⁴³(C).

Megadose de vitaminas, isoflavona e inibidores da ciclooxigenases 1 e 2 foram avaliados em estudos isolados e pouco consistentes e, por estas razões, as recomendações ainda não têm bom respaldo científico.

CONFLITO DE INTERESSE

Glina S: é palestrante de eventos patrocinados pelos laboratórios Lilly, Bayer, Gsk, Pfizer, Baldacci, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Novartis, Serono, Schering-Plough, MAS e Medley; participa de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pelos laboratórios Lilly, Bayer, Gsk, Pfizer, Baldacci, Amgen, Handle-Cook, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Novartis, Serono, Schering-Plough; é membro de conselho consultivo ou diretivo dos laboratórios Lilly, Bayer, Pfizer, Janssen-Cilag, Schering, Medley; participa de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pelos laboratórios Cristalia e Baldacci; prepara textos científicos ou periódicos patrocinados

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

pelos laboratórios Lilly, Pfizer e Schering. Clark O: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio; honorários por apresentação, conferência, palestras, organização de atividade de ensino, consultoria e também recebeu financi-

amento para realização de pesquisas das empresas Schering-Plough, Astra-Zeneca, Novartis, Bayer, Bristol-Mayer, Eurofarma, Janssen-Cilag, Unimed e Sociedade Brasileira de Urologia nos últimos 5 anos.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
2. Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:275-80.
3. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47: 736-48.
4. Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., eds. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia:Saunders; 2002. p.2732-84.
5. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985;313:292-5.
6. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ. Cyclophosphamide associated bladder cancer - a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol* 1996;156: 1931-3.
7. Sella A, Dexeus FH, Chong C, Ro JY, Logothetis CJ. Radiation therapy-associated invasive bladder tumors. *Urology* 1989;33:185-8.
8. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med* 1990;32:838-45.
9. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-7.
10. Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Schoenberg MP. Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. *Hum Pathol* 2001;32:630-7.
11. Kriegmair M, Zaak D, Knuechel R, Baumgartner R, Hofstetter A. Photodynamic cystoscopy for detection of bladder tumors. *Semin Laparosc Surg* 1999; 6:100-3.
12. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27:25-37.
13. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000;164:1768-75.
14. Grossman HB. New methods for detection of bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1998;16:17-22.
15. Rafique M, Javed AA. Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma. *Int Braz J Urol* 2004;30:185-91.
16. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157:480-1.

17. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, Bueno-Chomon G, Leal-Hernandez F, Bielsa-Carrillo A. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol* 1999;36:221-4.
18. Oosterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56:65-72.
19. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231:725-31.
20. 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 EORtomografia computadorizada Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORtomografia computadorizada-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35:267-71.
21. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004;94:1258-62.
22. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539-46.
23. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova JL, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 1995;154:1710-3.
24. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693-6.
25. Sanderson KM, Stein JP, Skinner DG. The evolving role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of bladder cancer. *Urol Oncol* 2004;22:205-13.
26. Hain SF, Maisey MN. Positron emission tomography for urological tumours. *BJU Int* 2003;92:159-64.
27. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988;29:251-2.
28. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000;88(12 Suppl): 2919-26.
29. Brasil Ministério da Saúde. TNM: classificação de tumores malignos. 6ª ed. Rio de Janeiro:INCA;2004.
30. Mostoffi FK, Sobin LH, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. International Classification of Tumours 19. Geneva:WHO;1973.
31. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:83-9.

32. 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;73:164-71.
33. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74-6.
34. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalter 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.
35. Herr HW, Waringer DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 1992;147:1020-3.
36. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. 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(6 Pt 1):2186-90.
37. 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;93:485-90.
38. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
39. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90-5.
40. Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004;46:339-43.
41. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004;172:888-93.
42. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995;76:833-9.
43. Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1999;86:2337-45.