

# Neoplasia superficial de bexiga

BERNARDO MOREIRA\*  
FÁBIO VASCONCELLOS COMIM\*\*  
PAULO HENRIQUE MULAZZANI\*\*

## SINOPSE

Os autores revisam os principais aspectos sobre história natural, estadiamento e diagnóstico do câncer de bexiga, relacionando os meios terapêuticos, adjuvantes e profiláticos mais utilizados.

## ABSTRACT

The authors review the main topics concerning incidence, etiology, natural history, staging and diagnosis of superficial bladder cancer, including the most useful adjuvant, profilatic and therapeutic methods of treatment.

## INTRODUÇÃO

Os tumores de bexiga são a segunda neoplasia urogenital mais freqüente no homem, e a quinta causa de óbito por câncer em pacientes com mais de 70 anos (31). A incidência desta neoplasia está relacionada com fatores ambientais, idade e sexo (dois terços dos casos ocorrem entre pessoas com 65 anos ou mais, predominantemente em homens, com relação de 3:1). A manifestação clínica mais comum deste tumor é a hematúria. A abordagem convencional envolve a realização da cistoscopia, biópsia e urografia excretória para o estadiamento diagnóstico, ressecção transuretral e o uso da quimioterapia para o tratamento. Contudo, estabeleceram-se novos benefícios através do surgimento de outros recursos nessa área (p. ex., citologia de fluxo, imunoterapia). Nessa revisão, analisamos de forma global e atualizada os vários aspectos que cercam a neoplasia superficial de bexiga, dando discreto enfoque ao uso do BCG intravesical.

## ETIOLOGIA

Existem três tipos histológicos predominantes nas neoplasias vesicais: carcinoma de células transicionais (93%), carcinoma de células escamosas (2%) e adenocarcinoma (1%), além de outros tipos menos freqüentes. As lesões ocorrem mais freqüentemente

nas paredes laterais da bexiga (40%), também se apresentando na parede anterior (3%) e posterior (11%) (9).

Há inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia intravesical, entre os quais muitos ainda discutíveis. O tabagismo é aceito como importante causa e participa em 50% dos carcinomas vesicais diagnosticados em homens e 33% nas mulheres (3,10). A exposição ocupacional a certas substâncias, como tintas, borrachas, alumínio, couros, também é implicada. Não foi comprovada associação entre o desenvolvimento de neoplasia vesical e o consumo de adoçantes artificiais, álcool, café e alimentos gordurosos (8,24,31).

## ESTADIAMENTO

Há duas classificações para o estadiamento do câncer de bexiga: a de Jewet & Strong em 1946, modificada por Marshall, e a proposta pela União Internacional contra o Câncer, denominada TNM, mais precisa e mais uniforme (tabela 1) (11,16,21).

TABELA 1 — ESTADIAMENTO DOS TUMORES SUPERFICIAIS DE BEXIGA

Jewet-Marshall (1952)	TNM (1974)	Descrição do Tumor
O	To	Tumor ausente no espécime
O	Tis	Tumor <i>in situ</i>
O	Ta	Restrito à mucosa
A	T1	Invasão lâmina própria

O emprego prático destes sistemas é limitado pela dificuldade de classificar clinicamente, com exatidão, os diferentes estágios. Apesar das técnicas de estadiamento terem reduzido a margem de erro na classificação clínica pré-operatória, é certo que um número considerável de pacientes ainda é estadiado incorretamente.

## HISTÓRIA NATURAL

Felizmente, o comportamento da maior parte dos carcinomas superficiais de bexiga é permanecer sob a forma superficial. Apenas 10 a 15% dos pacientes com doença superficial progridem para neoplasia invasiva

ou metastática (29). A principal característica deste tipo de neoplasia é a tendência à recorrência, que pode ser vista em até 70% dos pacientes tratados com ressecção endoscópica somente. A diferenciação celular é o fator preditivo mais importante para a recorrência e progressão da doença (30).

## NEOPLASIA SUPERFICIAL DE BEXIGA

De acordo com a sua apresentação histológica, os tumores de bexiga são subdivididos em tumor papilar superficial, tumor *in situ* e tumor invasivo (30).

Os tumores papilares superficiais são caracteristicamente tumores vegetantes, de base estreita, em 70% das vezes únicos, que costumam apresentar células melhor diferenciadas, poliplóides, e de menor potencial invasivo. A maioria dos carcinomas em estágio Ta são de baixo grau (grau I). A história natural dos tumores papilares superficiais revela que em quase 60% dos casos são verificadas recorrências, observando-se progressão nos 30% restantes (4,29,30).

O tumor *in situ* (Tis), ou neoplasia intra-epitelial de bexiga, pode ser definido como uma proliferação de células malignas ao nível do epitélio superficial, sob a camada superficial de células. Os achados citológicos mostram células aneuplóides (em 69% dos casos, a citometria de fluxo é positiva para Tis). Usualmente, o Tis é considerado altamente agressivo e de grande poder de progressão à invasão (54% dos casos). Considerando os seus aspectos clínico-patológicos, podem ser subdivididos em três tipos distintos: a) tipo 1 — mais comum, 20 a 40% das vezes se apresentam como lesão focal adjacente ao tumor papilar; b) tipo 2 — lesão focal distante do tumor papilar; c) tipo 3 — lesão difusa, que envolve quase todo o urotélio, com ou sem a presença de tumor papilar (1,4,15).

## INVESTIGAÇÃO

Classicamente, a hematúria microscópica tem sido citada como sinal precoce da doença, estando presente em 68-95% dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de bexiga (9). Todavia, foi provado que até oito hemácias por campo no exame qualitativo de urina podem ser fisiológicas no homem, e que, assim, não há relação entre qualquer característica tumoral e a intensidade de hematúria (9).

Em geral, a hematúria é silenciosa, indolor e intermitente, podendo haver polaciúria (20% dos casos) e urgência miccional, sintomas mais associados a tumores invasivos.

A urografia excretória deve ser realizada junto com a cistoscopia, a fim de observar-se o urotélio, do cálice renal à bexiga, pelo fato da neoplasia vesical em

algumas ocasiões ser multicêntrica. O estudo traz informações sobre a presença de defeitos de enchimento, alterações de distensibilidade vesical, bem como existência de tumor em outros sítios, hidronefrose e rim não-funcionante.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são passíveis de uso nos casos de tumores maiores de 5cm ou mais consistentes. O aumento de densidade da parede vesical pode sugerir invasão muscular, tendo melhor utilidade nos tumores invasivos.

A cistoscopia objetiva verificar a presença de lesão, bem como suas características: número, aspecto (papilar, séssil, plano), tamanho, anormalidades da mucosa adjacente; por intermédio dela são feitas as biópsias aleatórias ou dirigidas, retiradas do próprio tumor, sua base, adjacências, porção intravesical do ureter, uretra prostática, ou em qualquer área suspeita de Tis ou displasia. Apesar destes cuidados, um bom número de falsos negativos pode ocorrer, e lesões tão sérias quanto o Tis podem ser afastadas à inspeção, por se apresentarem como mucosa normal (2,30).

O estudo da citologia urinária (e citometria de fluxo) veio preencher a lacuna na investigação diagnóstica do câncer superficial de bexiga, na medida em que pode indicar a presença de lesões tumorais não detectadas à cistoscopia e biópsia (como lesões de próstata, trato urinário superior, mucosa supostamente "normal", etc.). No Tis, 2/3 dos pacientes são favorecidos por este método. A combinação das duas técnicas (citologia urinária + citometria de fluxo) chega a 95% de sensibilidade. Individualmente, a citometria de fluxo é mais sensível, e por isso pode ser indicada para a avaliação no seguimento da doença. A sensibilidade e especificidade do método caem significativamente em tumores mais diferenciados (5,9,17).

## FATORES PROGNÓSTICOS

São considerados como fatores prognósticos no câncer superficial de bexiga: o grau do tumor, o estágio, a presença de invasão vascular e linfática, presença de antígenos ABO na superfície da célula, tamanho e número de tumorações papilares, presença de displasias e atipias celulares, presença de oncogenes e/ou anormalidades cromossômicas.

a) **Grau do tumor** — o grau é estabelecido a partir dos índices de anaplasia celular em três níveis; quanto maior for o grau, maior o comportamento agressivo e chance de progressão e mortalidade (26).

b) **Estágio** — a invasão muscular, linfática ou vascular interfere negativamente na evolução de tumores vesicais, caracterizando risco maior de progressão e metástases.

c) **Tamanho e número de tumorações papilares** — há diferenças estatísticas que mostram que os tu-

mores papilares únicos têm menor taxa de recorrência (entre 18-67%) que os múltiplos (43-90%) (4).

d) **Antígenos ABO** — a ausência de antígenos ABO na superfície celular implica pior prognóstico (pode haver maior número de falsos-positivos com o grupo sanguíneo O (25).

e) **Análise do DNA** — a citometria de fluxo permite identificar os tumores de maior risco de progressão e recorrência. Em geral, as células tumorais diplóides são melhor diferenciadas, e menos agressivas, estando associadas a graus I e II (este último em 60% das vezes). Células tetraplóides são vistas também em grau II. Os tumores grau III usualmente provêm de células aneuplóides, e se caracterizam por um comportamento agressivo (5,9). É possível avaliar a atividade de crescimento tumoral através da marcação de antígenos nucleares de proliferação; quanto maior a elevação destes antígenos, maior a proliferação e pior o prognóstico (9,26,30).

## TRATAMENTO

Presentemente, o tratamento *standard* para os tumores de bexiga é a ressecção transuretral (RTU), porque, além de permitir o tratamento da doença, fornece dados adicionais em relação ao diagnóstico histológico (grau do tumor) e estadiamento (tumor superficial ou invasivo). Permite ser repetido inúmeras vezes, fato importante, tendo em vista o risco de recorrência da doença. Os demais métodos (quimioterapia e imunoterapia intravesical, radioterapia, fototerapia, etc.) são métodos opcionais ou complementares (30).

## TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

A quimioterapia intravesical na neoplasia superficial de bexiga pode ser realizada de três maneiras: **profilática** (visa a prevenir novas recorrências); **adjuvante** (objetiva prevenir a implantação de células malignas pós-RTU); e **terapêutica** (visa a extinguir a neoplasia não tratada cirurgicamente).

Antes de iniciar o tratamento, deve-se investigar, além do estadiamento, o comportamento tumoral. A escolha do agente quimioterápico deve ser feita considerando a eficácia e a efetividade das drogas. Nenhuma droga química ou imunoterápica pode ser considerada ideal. Apesar da imunoterapia com BCG oferecer melhores resultados e ter um custo menor que as drogas mais utilizadas em nosso meio, o acesso a cepas de BCG com antigenicidade confiável é escasso, e limita o uso mais amplo deste agente (28). Um pré-requisito fundamental na terapia intravesical é o contato da droga com o urotélio vesical. A absor-

ção do agente instilado vai ser diretamente proporcional à concentração do fármaco, tempo de exposição do urotélio, pH da solução e inversamente proporcional ao peso molecular do agente (28). Por fim, deve-se considerar a idade, a capacidade de aderência ao tratamento pelo paciente e o custo dos medicamentos.

As indicações mais comuns para a terapia intravesical adjuvante são o envolvimento prostático, presença de marcadores tumorais positivados (ACE, fosfofrutoquinase, etc.), falha na terapia intravesical (deve-se excluir antes ocorrência de invasão muscular), citologia urinária positiva após tratamento cirúrgico, multifocalidade, tumores de grande tamanho, de graus mais altos, Tis, com validade maior para aqueles de alto grau, recorrentes, ou com lavados vesicais aneuplóides (a simples presença de Tis não configura indicação absoluta para terapia intravesical) (28,32).

## QUIMIOTERÁPICOS

### Tiotepa

É um agente alquilante de baixo peso molecular (PM=159), que age ao nível intracelular, formando ligações covalentes com os ácidos nucléicos, interferindo na síntese protéica e divisão celular, principalmente nas células com maior poder de proliferação (14).

A administração desta droga pode ter caráter terapêutico ou profilático. A nível de terapia, tem-se observado uma variação na taxa de respostas, **completa** entre 23-47% (média 35,4%), **parcial** entre 24-85% (média 41%) e **insatisfatória** entre 15-53% dos casos (média 32,3%) (32). O uso profilático de tiotepa mostrou poder reduzir o número de recorrências em relação aos controles. Nos dois maiores estudos realizados, foram verificados 40-47% de recorrência de neoplasia superficial de bexiga em uso deste quimioterápico, contra 60% do grupo-controle (18,32).

As instilações vesicais usualmente são realizadas com 30-60mg de tiotepa diluídos em mesma quantidade de água destilada, em aplicações com duração de uma a duas horas, uma vez a cada sete dias, por seis semanas, seguidas de instilações mensais por até aproximadamente um ano se necessário. São verificados em quase um terço dos pacientes efeitos adversos facilitados pelo baixo peso molecular do tiotepa, que facilita a sua absorção pelo urotélio. Observa-se maior absorção nos tumores papilares múltiplos (por aumento de área), nas mucosas danificadas por cauterização e ressecção, e nas inflamações vesicais. Ao nível local, tem-se sintomas irritativos, como a cistite química e contraturas vesicais em 12-69% dos casos. O principal efeito sistêmico observado é a mielossupressão (14,18,30).

### Mitomicina C

É uma substância alquilante, de alto peso molecular (PM=334), o que reduz a sua absorção urotelial. Pouco se sabe sobre o seu mecanismo de ação, acreditando-se que a droga iniba a síntese de proteínas por clivagem de cadeia via produção de radicais livres, ou pela ligação ao DNA (28,32). O uso de mitomicina C tem sido aconselhado no tratamento dos tumores vesicais, havendo, na maior parte dos estudos conduzidos até o momento, uma resposta **completa** entre 40-60% (média 50%); **parcial** entre 7-37% (média 25%) e **insatisfatória** em 12-43% (média 22,6%) (28,32).

A mitomicina pode ser efetiva na terapia dos tumores superficiais de bexiga caso haja falha com uso de tiotepa. É usualmente administrada em 40mg (uma a duas horas por semana, por oito semanas) (12).

O efeito adverso mais comum, gerado pela mitomicina C, é a cistite química (6-41% dos casos), que se manifesta por disúria, aumento da frequência miccional, dor pélvica e piúria ocasional; nos tratamentos longos, podem ser observados redução na capacidade vesical (3-23%), dermatite de contato (5-12%), reações alérgicas (3-19%) e, raramente, mielossupressão ou calcificação da bexiga (28,32,33).

### Doxorrubicina (Adriamicina)

É um antibiótico antraciclino, que possui alto peso molecular (PM=580). Age interrompendo a replicação e transcrição do DNA, levando à inibição da síntese protéica. Pode ser utilizado na terapia e profilaxia dos tumores superficiais de bexiga. O uso adjuvante obtém uma resposta **completa** entre 20-70% (média 45,3%), **parcial** entre 9-60% (média 32,1%), havendo resultados **insatisfatórios** em 21-40% (média 33,4%) dos pacientes tratados (28,30).

O protocolo usual para profilaxia consta de 30-90mg, instilados por uma a duas horas a intervalos semanais ou trissemanais. Dado o seu alto peso molecular, efeitos sistêmicos são raros; verificam-se sinais irritativos vesicais (cistite química) em 4-56% dos casos, com desenvolvimento de hematúria e redução da capacidade vesical em médio prazo (32,33).

## TRATAMENTO IMUNOTERÁPICO

O BCG é uma vacina contendo bacilos tuberculínicos vivos atenuados. O uso do BCG intravesical, como opção de terapia profilática em neoplasia superficial de bexiga, foi inicialmente apresentado em 1976, por Morales e colaboradores (22).

Uma variedade de respostas imunológicas inespecíficas pode ser atribuída ao uso do BCG; dentre

elas, ressaltam-se o aumento da atividade das células natural killer, linfócitos B, macrófagos e células T, esta última de significativa importância. A quantidade de células T presentes no infiltrado suburotelial de células vesicais em pacientes com alto risco de recorrência ou progressão (Tis) ou neoplasia superficial graus II ou III e estágios Ta, T1, mostrou-se associada à resposta terapêutica observada (27,29).

O sucesso ou falha no tratamento com BCG depende da competência imune do paciente, da via de administração, do número de organismos viáveis injetados, do tamanho do tumor e do acesso da vacina até as células tumorais (28). Não podem receber o BCG os pacientes com tumor invadindo o músculo detrusor da bexiga; com áreas tumorais onde não é possível o contato com o BCG (ex. ureteres); pacientes imunoincompetentes, ou fazendo uso de anticoagulantes orais (warfarin) ou alguns antibióticos (cotrimoxazol, norfloxacilina) (26,27,28,32).

O BCG é comercializado sob forma liofilizada, reconstituível em soro fisiológico, devendo ser preparado sob técnica estéril 2 a 4 horas antes do uso. Existem múltiplas preparações de BCG, cada qual com suas características individuais, entre as quais o número de bacilos vivos e a antigenicidade.

Na terapia intravesical, a cateterização deve ser o menos traumática possível, uma vez que quadros sépticos têm sido associados a traumatismos durante a instilação vesical. A introdução do BCG na bexiga deve-se valer da drenagem gravitacional, preferencialmente à instilação vesical mais agressiva, pois a última gera piores reações no paciente (26,32). O paciente deve ser orientado a reter a solução por aproximadamente 2 horas; a partir de então, por um período de 24 horas, ter cuidados com o contato com a urina, durante a micção; pois, apesar de incomum, o risco de inoculação do BCG entre outras pessoas existe. As relações sexuais são postergadas até 48 horas após a administração (6,7,32).

O uso intravesical de BCG pode ser realizado em três categorias de uso:

a) **profilático** — administrado aos pacientes cujo carcinoma foi ressecado por RTU, e cuja probabilidade de recorrência é muito alta (estágio T1 ou Ta graus II ou III, ou história de recorrências tumorais). É contido num protocolo questionável, onde a ponderação entre vantagens e desvantagens do tratamento é fundamental. Para recorrências de tumores T1 grau III, recomenda-se uma nova RTU, monitoramento citológico e histológico antes da terapia com BCG, dado o risco de progressão da doença (6). Pacientes com primeiro episódio de tumor Ta grau I (ou qualquer outro de pequena agressividade) não devem receber BCG intravesical profilático. O tratamento profilático inicia 1 a 4 semanas após a RTU. São requisitos indispensáveis à terapia: a) urocultura negativa; b) citologia uri-

nária negativa; c) ausência de hematuria macroscópica ou sintomas de irritabilidade vesical. A medida do volume residual urinário é útil para evitar excessos de permanência do BCG, quando o volume residual for maior que 100ml. A palpação da próstata antes do início da terapia está indicada, uma vez que o endurecimento prostático (indistinguível de neoplasia) ocorre com o uso do BCG. Em geral, se utilizam de 6 instilações semanais com BCG para tratamento profilático, havendo contudo certa flexibilidade no que se refere ao número de doses, e ao intervalo de aplicação (6,30,32). Vários protocolos para profilaxia existem por este motivo; em todos preconiza-se o acompanhamento por cistoscopia e citologia urinária. O BCG tem-se mostrado superior à maioria dos agentes quimioterápicos utilizados (tiotepa, mitomicina C, doxorubicina) na profilaxia tumoral (13,28,30).

b) **Terapêutico** — o BCG é empregado terapêuticamente naqueles casos onde a erradicação tumoral é o objetivo, e o acesso cirúrgico impraticável. Neste grupo os resultados com BCG mostram-se mais satisfatórios. A administração é semelhante. A erradicação de tumores papilares existentes é alcançada com o BCG em 60-70% dos casos, com a mitomicina C em 50%, nos que recebem tiotepa em 35%, e com doxorubicina em 30% (6,13).

c) **Tis** — o BCG está indicado como agente complementar pós-RTU no tratamento do Tis primário ou associado ao carcinoma séssil ou papilar. Sugere-se administrar BCG em 12 instilações, com intervalo de 7-21 dias entre elas, de acordo com os efeitos adversos apresentados pelo paciente. A resposta inicia, em geral, a partir da terceira ou quarta instilação, quando a avaliação por citologia e biópsia se faz necessária. Quase 30% dos Tis não respondem à terapia com BCG. As taxas de erradicação com quimioterápicos são inferiores, oscilando entre 40% para a mitocina C, 25% para a doxorubicina e 15% para o tiotepa (7,18,30). Toda a terapia seguida de biópsia positiva é considerada falha. Nestes casos é recomendável substituir BCG por um segundo agente quimioterápico (mitomicina C) ou imunoterápico (interferon), ou ainda planejar, de acordo com o caso, cistectomia.

## COMPLICAÇÕES

O BCG é bem tolerado por 95% dos pacientes; comumente ocorrem cistite e hematuria. A cistite é o efeito colateral mais frequentemente observado com o uso do BCG, e inicia depois da terceira instilação. Sua incidência na literatura, contudo, é variável (5-90%), pois depende do critério adotado em cada estudo. A hematuria pode ocorrer junto com a cistite, e é vista em aproximadamente 33% dos pacientes tratados. Pode-se tornar complicada, caso se intensifique e pro-

move aumento de absorção do BCG, com conseqüente risco de toxicidade sistêmica. Nos casos de agravamento dos sintomas, o uso de isoniazida profilática (300mg/dia) é aconselhado, com restrições, dada a sua hepatotoxicidade (32).

Complicações mais severas são menos comuns (5%), e incluem febre, prostatite, pneumonite e hepatite granulomatosa, sepse, reações alérgicas, abscessos, contração vesical e obstrução ureteral (13,19,20).

## CONCLUSÕES

O método *standard* para tratamento do câncer superficial de bexiga, presentemente, é a ressecção transuretral (RTU). É necessário classificar os tumores superficiais que apresentam maior risco de progressão e diagnosticar os tumores intra-epiteliais (Tis) para tratamento complementar (terapia intravesical), tendo em vista que a RTU não controla de forma segura estes tumores.

A droga quimioterápica mais eficaz para terapia intravesical, conforme a literatura, é a mitomicina C; a terapia imunológica com o BCG é a mais eficiente de todas, porém se associa a um maior índice de complicações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSTON et al. The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patient with bladder tumors. *J Urol*, 124:23, 1980.
- ALTHAUSEN AF, PROUT GR, DALY JJ. Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol*, 116:575-9, 1976.
- AUGUSTINE A, HEBERT JR, KABET GC et al. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res*, 48:4405-8, 1988.
- BADALAMENT RA, ORTOLANO V, BURGERS JK. Recurrent or aggressive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 19:485-98, 1992.
- BLOMJOUS CE, SCHIPER NW, BAAK JP et al. Retrospective study of prognostic importance of DNA flow cytometry of urinary bladder carcinoma. *J Clin Patol*, 41:21-5, 1988.
- BROSMAN SA. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am*, 19:557-64, 1992.
- BROSMAN SA, LAMM DL. The preparations, handling and use of intravesical bacillus Calmette-Guérin for the management of stage Ta, T1 — carcinoma in situ transitional cell cancer. *J Urol*, 144:313, 1990.
- BOURS subcommittee on industrial bladder cancer: occupational bladder cancer — a guide to clinicians. *Br J Urol*, 61:183-91, 1988.
- CUMMINGS KB, BARONE JG, WARD WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 19:455-65, 1992.
- D'ARANZO B, NEGRI E, LA VECCHIA C et al. Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur Cancer*, 26:714-18, 1990.
- FRIEDEL GH, BELL JR, BURNEY SW et al. Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma. *Urol Clin North Am*, 3:53, 1976.
- HENEY NM, KOONTZ WW, BARTON B et al. Intravesical thiotepa vs mitomycin C in patients with Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a phase II prospective study. *J Urol*, 140:1390, 1988.

- HERR HW, WARTINGER DD, FAIR WR et al. Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow-up. *J Urol*, 147:1020-23, 1992.
- HOLLISTER C et al. Hematologic effects of intravesical thiotepa therapy for bladder carcinoma. *JAMA*, 1980, 244-65.
- ITOKU KA, STEIN BS. Superficial bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 6:99-116, 1992.
- JEWET HJ, STRONG GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastase. *J Urol*, 55:336, 1946.
- KLEIN FA, HERR HW, SOGANI PC et al. Detection and follow-up of carcinoma of the urinary bladder by flow cytometry. *Cancer*, 50:389-95, 1982.
- KOONTZ WW et al. The use of intravesical thiotepa in the management of noninvasive cancer of the bladder. *J Urol*, 125:307, 1981.
- LAAM DL. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am*, 19:565-72, 1992.
- LAAM DL, MEIJDEN PM, MORALES A, BROSMAN SA et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 147:596-600, 1992.
- MARSHALL VF. The relation of preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extend of vesical neoplasm. *J Urol*, 68:714, 1952.
- MORALES A, EIDINGER D, BRUCCE AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer tumours. *J Urol*, 116:1180, 1976.

- MORALES A, NICKEL JC, WILSON JW. Dose response of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*, 147:1256-58, 1992.
- MORRISON AS. Epidemiology and environmental factors in urologic cancer. *Cancer*, 60:632, 1987.
- NEWMANN AJ et al. Cell surface A, B or O (H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage a bladder carcinoma. *J Urol*, 124:27-9, 1980.
- PAGANO C et al. Prognosis of bladder cancer I: risk factors in superficial transitional cell carcinoma. *Eur Urol*, 13:145, 1987.
- PRESCOTT S, JAMES K, HARGREAVE TB et al. Intravesical evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol*, 147:1636-42, 1992.
- RICHIE JP. Intravesical chemotherapy: treatment selection, techniques, and results. *Urol Clin North Am*, 19:521-27, 1992.
- RUBBEN H, LUTZEYER W, FICHER N et al. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol*, 139:283-85, 1988.
- SCHWARTZMANN G. *Oncologia Clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1990.
- SILVERBERG E, BORING CC, SQUIRE TS. *Cancer statistics*. *Cancer*, 40:9-26, 1990.
- SAROSDY MF. Principles of intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Urol Clin North Am*, 19:509-19, 1992.
- THRASHER JB, CRAWFORD ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am*, 19:52-39, 1992.