



**INSTITUTO
DE SAÚDE**

Imunoterapia com onco BCG para tratamento adjuvante de câncer superficial de bexiga



**GOVERNO DO ESTADO
SÃO PAULO**

Secretaria da Saúde

INSTITUTO DE SAÚDE
CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE PARA O SUS-SP
NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Imunoterapia com onco BCG para tratamento adjuvante de câncer superficial de bexiga.

Lugar e data: São Paulo, outubro de 2013.

Órgão demandante: Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP).

Autores: Marília Cristina do Prado Louvison, Ana Aparecida Sanches Bersusa, José Ruben de Alcântara Bonfim, Patricia Nieri Martins, Tereza Setsuko Toma

Declaração de conflitos de interesse: Todos os autores são pesquisadores do Instituto de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e declaram não ter conflitos de interesse que possam interferir nas recomendações.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Imuno BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) intravesical como terapia adjuvante no tratamento de tumores superficiais de bexiga.

Caracterização da tecnologia: A imunoterapia intravesical tem sido indicada como adjuvante no tratamento de câncer de bexiga, realizada com a administração de BCG, uma cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* utilizada na terapia antituberculosa.

Pergunta: A imunoterapia com BCG como adjuvante de aplicação intravesical é eficaz no tratamento de câncer superficial de bexiga em estágio inicial depois de ressecção cirúrgica?

Busca e análise de provas científicas: A busca foi realizada em junho de 2013 nas seguintes bases de dados de literatura científica: Center for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library via BVS, PUBMED, EMBASE, LILACS, SCIELO Regional. Seis revisões sistemáticas foram selecionadas para análise.

Principais resultados: A imunoterapia com BCG intravesical é opção terapêutica eficaz para reduzir o risco de recidiva e recorrência em pacientes com câncer de bexiga com tumores não-músculo invasivo após ressecção transuretral (RTU), sendo indicado tratamento de indução em casos de baixo risco (que podem ser substituídos com vantagens por mitomicina) e tratamento de indução e manutenção em casos moderados e graves. Nos casos T1G3 deve ser considerada a opção de cistectomia. Deve-se estar atento à toxicidade do imuno BCG, tanto para o paciente como para a equipe que realizará o procedimento. Para pacientes com diagnóstico de tuberculose está contraindicado o uso da imunoterapia de imuno BCG.

Recomendações: Utilizar imunoterapia com BCG intravesical apenas em pacientes com câncer de bexiga com tumores não-músculo invasivo após RTU, mediante protocolos específicos.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Imunoterapia com onco BCG para tratamento adjuvante de câncer superficial de bexiga: parecer técnico-científico/ Marília Cristina do Prado Louvison, Ana Aparecida Sanches Bersusa, José Ruben de Alcântara Bonfim, et al. São Paulo: Instituto de Saúde; 2013. 31p.

1. Neoplasias da Bexiga Urinária/quimioter 2. Imunoterapia Ativa/util 3. Vacina BCG/uso terap 4. Administração Intravesical
I..Louvison, Marília Cristina do Prado II. Bersusa, Ana Aparecida Sanches III. Bonfim, José Ruben de Alcântara

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Introdução

Nos Estados Unidos o câncer de bexiga é a quarta neoplasia que mais acomete os homens e a nona entre as mulheres. É um câncer que causa sintomas mais comumente entre a 6ª e a 7ª décadas de vida¹. Na Inglaterra e no País de Gales, cerca de 8.500 homens e 3.000 mulheres desenvolvem câncer de bexiga a cada ano². Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA)³ estimam que no país houve 8.900 casos de câncer de bexiga no último ano, sendo 6.210 em homens e 2.690 em mulheres, com 3.167 óbitos.

São três os tipos de câncer que se iniciam nas células que revestem a bexiga, em função do tipo de células que sofrem a alteração: carcinoma de células de transição, carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, que se inicia nas células glandulares. O câncer de bexiga pode se limitar somente ao tecido de revestimento e ser chamado de superficial. O câncer que começa nas células de transição pode se disseminar através do revestimento da bexiga, invadir a parede muscular e outros órgãos, transformando-se em invasivo³. O INCA estima no Brasil 8940 casos novos para 2014 sendo 6750 em homens e 2190 em mulheres.

O diagnóstico definitivo deste câncer é realizado por meio de ressecção transuretral (RTU), procedimento em que se retira o componente superficial do tumor separando-o do componente profundo (base da lesão). Se o material retirado for insuficiente para avaliar a lesão, ou nos casos de estadiamento de alto grau, realiza-se uma segunda ressecção^{4,5}.

O tratamento depende do grau de lesão diagnosticada. Para os tumores superficiais, que são os mais comuns, realiza-se uma RTU, e quando necessário, utilizam-se outras abordagens até a completa ressecção do tumor. Esses tumores apresentam risco de recorrência (60% a 90%) e progressão (30%), sendo indicada a terapia intravesical com quimioterápicos e a imunoterapia com BCG. Em algumas condições específicas pode ser necessária a cistectomia radical, principalmente para tumores refratários ao tratamento intravesical⁵.

A imunoterapia intravesical para o câncer de bexiga é realizada com a administração de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), uma cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* utilizada na profilaxia de tuberculose. O mecanismo de ação na imunoterapia do câncer não é completamente conhecido, mas alguns estudos sugerem que ela atua como ajudante de células T em especial a citocinas das células conhecida como resposta Th1^{6,7}.

Edmond Nocard, veterinário e microbiologista francês, isolou em 1902 a primeira cepa do *Mycobacterium bovis*. O material, fornecido para o pesquisador Albert Calmette, teve uma mutação acidental. Camille Guérin, assistente de Calmette, observou diminuição progressiva da virulência e manutenção da imunogenicidade da cepa durante seu cultivo. Esta cepa, denominada BCG – Bacilo Calmette-Guérin, foi utilizada com sucesso na prevenção de tuberculose em vacas e, posteriormente, em seres humanos. Em 1924, o Instituto Pasteur de Lille, na França, começou a produção em massa da vacina BCG oral. A distribuição desta cepa para outros países gerou várias subcepas com diferenças bioquímicas, morfológicas e imunológicas. Uma dessas amostras chegou ao Brasil em 1925, por meio do médico uruguaio Julio E. Moreau, que a entregou ao médico brasileiro Arlindo de Assis, no Rio de Janeiro, sendo denominada BCG Moreau Rio de Janeiro⁸.

O efeito antitumoral da vacina BCG é discutido desde 1929, quando o pesquisador Pearl observou menor frequência de câncer em análise de série de necropsias de pacientes com tuberculose, no John Hopkins Hospital. Em 1930, o uso do BCG como terapia de câncer foi aventado pela primeira vez, mas apenas em 1976 Morales e colaboradores realizaram o primeiro ensaio clínico com BCG intravesical, observando-se diminuição notável nos índices de recorrência de câncer superficial da bexiga em nove pacientes^{2,8}.

No Brasil, a fundação Atauilpho de Paiva produz desde 1973 o BCG liofilizado (BCG intradérmico como vacina contra tuberculose), sendo detentora do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2006 do Imuno BCG 40mg liofilizado a partir da estirpe da cepa Moreau Rio de Janeiro, o que corresponde a um número de bacilos vivos superior a 2×10^6 unidades formadoras de colônias. Na bula, seu uso é indicado para o tratamento de carcinoma urotelial plano primário/recorrente *in situ* da bexiga, como adjuvante de tratamento subsequente a ressecção de carcinoma urotelial superficial da bexiga primário ou recorrente no estágio Ta T1 grau 1, 2 ou 3^{8,9}.

Segundo Meyer, Persad e Gillatt² a eficácia do tratamento com Imuno BCG depende de seu uso adequado, com possível benefício nas seguintes indicações: (1) tratar câncer superficial de bexiga (2) reduzir número e frequência de tumores recorrentes, e (3) impedir a progressão da doença.

Um dos principais eventos adversos do tratamento com Imuno BCG está relacionado ao procedimento de sua aplicação como ocorrências de traumas, por vezes repetidos, durante o cateterismo vesical^{2,4,8}. Segundo o produtor⁹, o tratamento com Imuno BCG deve ser interrompido no mínimo por 7-14 dias depois de trauma do urotélio, pois pode resultar em infecção sistêmica pelos bacilos.

O imunoterápico BCG tem uma lista de contraindicações de uso descritas pelo produtor, tais como em pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, com

tratamento atual com fármacos imunossupressores, com infecção no trato urinário, febre inexplicada, ou em uso de antibioticoterapia e ou antissépticos, além de gravidez e lactação. A tuberculose, ativa ou suspeita, é contraindicação absoluta^{9,10}.

Segundo informações da Área de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, o Imuno BCG é adquirido pela SES-SP e distribuído no Hospital Brigadeiro, depois de um período em que era produzida e distribuída pelo Instituto Butantã. Em 2012, foram distribuídos 23.639 frascos, considerando-se cerca de 4 frascos por paciente/mês e média de 501 pacientes atendidos por mês. A dispensa do produto é feita mediante receita médica, não existindo nenhum protocolo clínico e diretriz terapêutica da SES-SP.

No documento de ata de registro de preços disponível no Diário Oficial do Estado de São Paulo¹¹, verifica-se que em 2012 a Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde do Estado gastou R\$ 2.475.476,08 para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga, ao preço de R\$ 104,72 por frasco. O produto *Mycobacterium bovis* 40 mg, liofilizado, está acondicionado em frasco, contendo no mínimo 40 mg e no máximo 81 mg de BCG, acompanhado de 1 frasco de diluente de 3 ml a 10 ml sem conservante, com nome comercial Imuno BCG 40 mg, produzido pela Fundação Atauilho de Paiva e distribuída pela Oncoprod Distribuidora de Produtos Hospitalares e Oncológicos Ltda.

Considerando que o imunoterápico não está incorporado à lista de fármaco do SUS e a necessidade de protocolo clínico com base em provas científicas, justifica-se um estudo para identificar benefícios, segurança e possíveis indicações de uso.

Objeto

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado para responder à seguinte pergunta: A imunoterapia com BCG como adjuvante de aplicação intravesical é eficaz no tratamento de câncer superficial de bexiga em estágio inicial depois de ressecção cirúrgica?

Método

Para a realização deste PTC utilizaram-se como referência as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde¹².

A pergunta de investigação foi elaborada com base no método PICO: População (P), Intervenção (I), Comparador (C), *Outcome* ou resultado (O).

P = pacientes com câncer de bexiga superficial, não músculo invasivo (estadiamento Ta - Carcinoma papilífero não invasivo, Tis - carcinoma *in situ* (CIS), “tumor plano” ou T1 - Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial), submetidos à RTU.

I = Bacilo Calmette-Guérin (BCG) como imunoterapia adjuvante intravesical

C = RTU sem terapia adjuvante ou com quimioterapia adjuvante

O = recorrência e progressão da doença e sobrevida

A busca por Informes de Avaliação de Tecnologia de Saúde (ATS) e revisões sistemáticas foi realizada em junho de 2013 nas seguintes bases de dados de literatura científica: Center for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library via BVS, PUBMED, EMBASE e LILACS. Foram localizados grande número de revisões sistemáticas e meta-análises, tendo sido identificado uma revisão Cochrane ¹³, de escopo mais ampliado, publicada em 2006. Optou-se em restringir a busca, portanto, a partir desta data, com o objetivo de identificar estudos mais recentes que atualizassem essa revisão, podendo ser necessário uma busca a estudos primários, o que não ocorreu, considerando revisões publicadas nos últimos dois anos.

Esta estratégia de busca identificou 65 documentos (Anexo 1). Após exclusão de documentos repetidos, revisões narrativas, séries de casos, estudos observacionais, consensos e conferências, restaram 35 documentos para leitura e destes, foram analisados somente revisões sistemáticas e meta-análises. Nesse sentido, seis documentos foram selecionados para responder ao objeto deste parecer (Anexo 2). Informações detalhadas sobre os resultados dessas revisões sistemáticas estão apresentadas no Anexo 3. Realizou-se em separado a análise de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas identificados nas buscas iniciais e em busca adicional no Google Acadêmico.

Resultados e discussão

Câncer de bexiga não-músculo invasivo apresenta elevados índices de recidiva e de progressão, apesar da RTU. O padrão atual de tratamento para reduzir o risco de recorrência e a progressão da doença é a terapia adjuvante com indução de BCG 40mg intravesical seguido de esquema de manutenção com BCG 40mg intravesical.

Os principais resultados das meta-análises selecionadas que avaliaram esta indicação terapêutica são apresentados a seguir.

Meta-análise de Han et al (2006)¹³ analisou 25 estudos com informações sobre recidivas em 4.767 pacientes. De 2.342 pacientes submetidos à terapia com BCG

intravesical, 949 (40,5%) tiveram recidivas do tumor em comparação com 1.205 (49,7%) de 2.425 pacientes no grupo não-BCG intravesical (OR 0,61; IC 95% 0,46-0,80, P <0,0001) (Figura 1). A meta-análise confirmou que BCG intravesical mais quimioterapia não é melhor do que apenas o BCG intravesical e que o BCG intravesical, especialmente quando aplicado nos regimes de manutenção, foi mais eficaz no subgrupo de pacientes com tumores papilares. Os resultados indicaram significância estatística de eficácia do BCG intravesical em recidiva tumoral no subgrupo de manutenção com BCG intravesical (Figura 2), mas não contra tumores T1 grau 3. Nos estudos de BCG intravesical foram identificados uso concomitante de mitomicina C, tiotepa, doxorubicina, epirrubicina, adriamicina, camptotecina, interferon, interleucina-2 como quimioterápicos adjuvantes, que não mostraram diferenças estatisticamente significantes quanto à sua eficácia na prevenção da recidiva do tumor (Figura 3). A dose ideal e o cronograma de instilação permanecem indefinidos apesar de vinte e cinco anos de uso. Nessa meta-análise foram utilizados muitos programas terapêuticos de manutenção diferentes. Apesar desta heterogeneidade, encontrou-se uma redução do risco de recidiva apenas em doentes tratados com BCG intravesical com esquema de manutenção. A meta-análise sugeriu que não há diferença na eficácia entre as diferentes linhagens de BCG estudadas, mas os estudos não incluíram a cepa Moreau Rio de Janeiro.

Kulkarni et al (2010)¹⁵ assinalaram que o diagnóstico da doença e a identificação de tumores T1G3 é muito difícil e pouco confiável em razão do subestadiamento significativo na RTU inicial de tumor da bexiga. Uma segunda RTU é recomendada para todos os casos de T1G3. Recomenda-se dose única de quimioterapia logo depois da RTU. Na abordagem de preservação de bexiga, o imuno BCG deve ser administrado como indução e com doses de manutenção. Cistectomia radical de início ou precoce deve ser oferecida aos pacientes com doença T1G3 recorrente ou multifocal, aos que têm alto risco de progressão, e aos que não se adaptam ao tratamento com imuno BCG. Portanto, tanto a preservação da bexiga como a cistectomia são opções apropriadas para T1G3. Estratificação de risco de pacientes com base em características patológicas na RTU inicial ou secundária pode selecionar aqueles pacientes mais adequados para o procedimento de preservação da bexiga em comparação com aqueles para os quais a cistectomia deve ser fortemente considerada.

Chade et al (2009)¹⁶ analisaram três meta-análises que confirmaram que o imuno BCG após RTU é superior a RTU somente ou a RTU e quimioterapia na prevenção de recidivas. Duas meta-análises sugerem que a manutenção com o imuno BCG aumenta a sobrevida livre de progressão da doença. As diretrizes clínicas recomendam que os pacientes de risco médio ou elevado de recorrência e de risco médio de progressão devem ser tratados com o imuno BCG ou mitomicina C (MMC). A maioria das provas apontaram para maior eficácia do imuno BCG em comparação com a maioria das

quimioterapias. Uma meta-análise de sete estudos concluiu que a recidiva do tumor foi reduzida com significância por imuno BCG em comparação com MMC no subgrupo de pacientes com elevado risco de recorrência do tumor. Além disso, os regimes de imuno BCG somente, e que incluem a manutenção, parecem ser superiores aos com MMC. No entanto, nenhum estudo mostrou diferenças estatisticamente significantes entre imuno BCG e MMC quanto a progressão da doença, sobrevida específica por câncer, ou sobrevida global. Concluiu-se que em pacientes com tumores não-músculo invasivos de baixo risco (pequeno, único tumor de baixo grau), apesar de responderem à terapia intravesical, não se justifica o tratamento por causa do baixo índice de progressão (menos de 5%). Pacientes de risco médio (recorrente e / ou multifocal e / ou grande tumor de baixo grau) devem ser submetidos a um tratamento inicial de terapia intravesical com o imuno BCG ou MMC. Pacientes de elevado risco (carcinoma *in situ* ou CT1) devem ser tratados com imuno BCG, de acordo com as diretrizes das associações europeia e americana de urologia. Para melhorar os resultados dos pacientes, melhores fármacos, regimes e seleção do paciente ainda são necessários.

Gontero et al (2010)¹⁷ identificaram em cinco meta-análises de ensaios clínicos controlados randomizados que o imuno BCG é superior à quimioterapia. O imuno BCG intravesical seria o agente mais eficaz para prevenção de recidiva de tumor de bexiga, mas sua indicação na progressão da doença permanece controverso. Em tumores de risco médio, o imuno BCG tem vantagens com relação à quimioterapia para recidiva, mas não para progressão, além de ter alta toxicidade. Nos tumores de elevado risco de progressão não há provas suficientes para mostrar que o imuno BCG é o tratamento mais eficaz para carcinoma *in situ* com relação à cistectomia, mas ele tem sido indicado como opção. Pacientes de elevado risco submetidos a tratamento conservador com imuno BCG devem ser acompanhados e considerados para indicação de cistectomia ao primeiro sinal de fracasso do imuno BCG.

O estudo de Shelley et al (2010)¹⁸ analisou doze revisões sistemáticas e meta-análises e concluiu que o imuno BCG é opção terapêutica eficaz para pacientes com câncer de bexiga superficial. Salientaram que a situação anatômica do câncer de bexiga superficial é muito propícia à terapia vesical. Nos estudos avaliados existe uma considerável variedade de tempo entre RTU e tratamento adjuvante, doses utilizadas, tempo de exposição, frequência e duração dos tratamentos. As complexas comparações de intervenção ilustradas nesta revisão sistemática torna difícil avaliar claramente os resultados disponíveis. Há provas de boa qualidade indicando que única instilação de quimioterapia em 24 horas depois da RTU tem efeito significativo na redução da recorrência do tumor e pode constituir a primeira etapa de tratamento, o padrão de referência. No entanto, os tumores de médio e elevado risco necessitam de terapia adicional. A maioria das provas sugere que o imuno BCG intravesical em esquema de manutenção deve ser oferecido a esses pacientes como segunda etapa de regime do padrão de referência. A quimioterapia, com MMC ou epirrubicina, seria

opção para os que não podem realizar a terapia com o imuno BCG. No entanto, a dose ótima e o esquema ainda têm de ser determinados, assim como as possibilidades de redução da toxicidade. Concluíram que são necessários novos estudos nesse sentido, assim como sobre eficácia clínica, morbidade do paciente, qualidade de vida e custos.

Houghton et al (2013)¹⁹ analisaram quatro estudos com 801 pacientes. O esquema de adição de quimioterápico seguido de manutenção com imuno BCG não resultou em redução significativa de recidiva (RR = 0,92; IC de 95% 0,79-1,09; P = 0,32) ou de progressão (RR = 0,88; IC de 95% 0,61-1,27; P = 0,5). Os riscos de recidiva (RR = 0,75; IC 95% 0,61-0,92; P = 0,006) e progressão (RR 0,45; IC 95% 0,25-0,81; P = 0,007) foram reduzidos quando o único estudo que incluiu carcinoma *in situ* isolado foi excluído. A toxicidade foi semelhante em ambos os grupos. Portanto, a terapia adjuvante com o imuno BCG de indução, seguida por manutenção com imuno BCG, é o padrão adequado de atendimento para pacientes com tumor de bexiga após de RTU com elevado risco de recorrência. Mais estudos são necessários para testar os efeitos da adição de quimioterapia com o imuno BCG em pacientes com doença Ta ou T1, mas não naqueles com carcinoma *in situ* apenas.

Observam-se ainda várias meta-análises que compararam outros quimioterápicos com o imuno BCG, considerando sua toxicidade e os casos de refratariedade. Com relação à comparação com epirrubicina, uma revisão Cochrane (Shang et al, 2011)²⁰ identificou cinco ensaios abrangendo 1.111 participantes, com 549 pacientes tratados com imuno BCG e 562 com epirrubicina. Os dados da meta-análise indicaram que o tratamento com BCG intravesical é mais eficaz do que a epirrubicina para redução de recorrência do tumor para câncer de bexiga Ta e T1. Não se observou, no entanto, diferença significativa de mortalidade entre imuno BCG e epirrubicina [(mortalidade geral: RR = 0,86; IC 95% 0,71-1,04; P = 0,12); (mortalidade específica da doença: RR = 0,94; IC 95% 0,23-0,80; P = 0,93)]. Em quatro estudos sobre eventos adversos locais, o imuno BCG foi associado com maior proporção de cistite induzida por fármacos [BCG, 54,1% (232/429); epirrubicina, 31,7% (140/441)] e hematúria [BCG, 30,8% (132/429); epirrubicina, 16,1% (71/440)]. Do mesmo modo, em três estudos que informaram eventos adversos sistêmicos, o imuno BCG apresentou toxicidade significativamente maior: 34,8% (134/385) *versus* 1,3% (5/393), respectivamente. A qualidade global das provas é muito baixa.

Em comparação à antibioticoterapia com gentamicina intravesical também identificaram-se recentes revisões Cochrane^{21,22} em que foram analisados seis ensaios clínicos randomizados e 27 estudos observacionais, com indicação de que a gentamicina intravesical pode ser importante no tratamento de pacientes com câncer de bexiga superficial de risco médio, sendo opção em relação à MMC em pacientes previamente tratados com doença recorrente e em pacientes de risco elevado refratários ao imuno BCG. Um estudo assinalou que única dose logo depois da cirurgia

não é eficaz. A gentamicina intravesical pode ser mais eficaz que a MMC, e tem perfil de toxicidade mais baixo. Seus efeitos foram semelhantes ao imuno BCG intravesical em pacientes de risco médio, menos eficaz em pacientes de risco elevado e mais eficaz em pacientes refratários ao imuno BCG. Alertam, no entanto, que cada ensaio representa pacientes sob diferentes condições clínicas e, portanto, com base em prova limitada e os resultados devem ser interpretados com cautela.

Não se encontrou na literatura estudos de comparação que tenham utilizado a cepa Moreau Rio de Janeiro para tratamento de câncer de bexiga. Berrêdio-Pinho et al¹⁴ realizaram estudo comparado entre vacina intradérmica com BCG Moreau e BCG Pasteur. A BCG intradérmica é atualmente a única vacina disponível contra tuberculose e é composta por família heterogênea de sublinhagens com diferenças genótípicas e fenotípicas. Os resultados desse estudo com cepa Moreau Rio de Janeiro de vacina contra a tuberculose revelam aspectos que podem levar a uma melhor compreensão dos fatores da eficácia protetora, com variedade, do BCG.

Em protocolos clínicos de 2008²³, a Sociedade Brasileira de Urologia e a Sociedade Brasileira de Patologia, recomendaram a utilização do imuno BCG e afirmaram que pacientes com tumor superficial de bexiga apresentaram risco de recidiva e de progressão se tratados apenas por ressecção transuretral. Algumas condições aumentaram o risco de recidiva (60% a 90%) e de progressão (30% a 50%): multiplicidade, tamanho >3 cm, elevado grau de risco, T1, tumor *in situ* e recorrência prévia²⁴. Em qualquer dessas situações, a terapia intravesical deveria ser empregada utilizando-se quimioterápicos (tiotepa, mitomicina C e adriamicina) ou imuno BCG.

Em protocolo da Sociedade Brasileira de Urologia (2012)²⁵ a RTU é o procedimento de referência para o estadiamento patológico e o tratamento inicial dos tumores uroteliais não-músculo invasivos. A terapia adjuvante à RTU consiste em quimioterapia ou imunoterapia intravesical, pois ambas reduzem o risco de recidiva. A imunoterapia intravesical com imuno BCG é superior à quimioterapia quanto à redução das recidivas, porém é mais tóxica. Além disso, o imuno BCG é o único agente que, além de reduzir o risco de recidiva, impede a progressão da doença. No pós-operatório inicial, vários fármacos podem ser utilizados com a intenção de diminuir a recorrência dos tumores uroteliais não-músculo invasivos como mitomicina C, adriamicina e apirrubicina. A mitomicina C mostrou-se mais efetiva, podendo reduzir o risco de recorrência em 39% nos pacientes de baixo risco e em 56% nos pacientes de moderado/elevado risco. Recomendou-se o uso de dose única de quimioterapia intravesical em até 6 horas após da RTU em todos os pacientes, exceto em casos de sangramento ou suspeita de perfuração vesical. A mitomicina C é utilizada preferentemente (com doses entre 20mg a 80mg, normalmente 40mg) por ser mais eficaz, e por seu alto peso molecular reduzir a probabilidade de absorção sistêmica e

mielossupressão. O imuno BCG nunca deve ser empregado no peri-operatório pelo risco de sepse, podendo resultar em morte.

Recomenda-se ainda RTU mais quimioterapia adjuvante em dose única para tumores de baixo risco (tumor único, baixo grau, categoria Ta, ausência de carcinoma *in situ*, sem recorrência). Para tumores de risco médio (tumor único ou múltiplo, >3 cm, baixo grau, categoria Ta, carcinoma *in situ*, recorrência frequente) recomenda-se terapia adjuvante com complemento de indução e manutenção, depois do tratamento inicial (RTU mais quimioterapia em dose única) e repetição de RTU (se indicada). Porém, não existe consenso quanto ao melhor fármaco ou de esquema indicado. O imuno BCG é mais eficaz em reduzir recidiva e progressão da doença. Para tumores de elevado risco (tumor múltiplo, >3 cm, alto grau, categoria T1, ausência de carcinoma *in situ*, recorrência) recomenda-se, depois de tratamento inicial (RTU mais quimioterapia em dose única) e repetição de RTU, terapia adjuvante com imuno BCG em esquemas de indução e manutenção. O imuno BCG é utilizado na dose de 40mg a 120mg, devendo permanecer por 2 horas em contato com a parede vesical. Deve-se evitar a ingestão hídrica excessiva ou uso de diuréticos antes da instilação. O esquema utilizado permanece incerto, podendo ser realizada a indução com 6 doses semanais seguidas de 3 doses semanais no 3º e 6º mês, e então 3 doses semanais a cada 6 meses até o 36º mês. Ele deve ser iniciado entre 4 e 6 semanas após a repetição da RTU. A cistoscopia e a citologia de controle devem ser realizadas a cada 3 meses e em caso de recidiva ou progressão, nova ressecção deve ser programada. Em casos de elevado risco (T1 de alto grau) ou persistência de carcinoma *in situ*, a cistectomia radical pode ser indicada, segundo os protocolos da American Urological Association (2007)²⁶ e European Association of Urology (2011)²⁷. No protocolo europeu, a recomendação de nível de prova A é a de que em pacientes com tumores TaT1 de risco médio ou alto de recorrência e de progressão, e carcinoma *in situ* de bexiga, o imuno BCG deve ser administrado pelo menos durante um ano.

O manual de condutas e rotinas terapêuticas em urooncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)²⁸ indica protocolo de uso da onco BCG apenas para casos de Ta (Tumor papilar limitado a mucosa), Tis (Carcinoma *in situ*) e T1 (Tumor que invade apenas a submucosa), ou seja, somente para os tumores não-músculo invasivos. Indica para o estadiamento a realização de estadiamento por RTU, tomografia computadorizada de abdômen e pelve, radiografia de tórax e cintilografia óssea. Por meio de avaliação de histologia, estadiamento e características na RTU os tumores classificados como de elevado risco para recorrência ou progressão são: tumores múltiplos, tumores recorrentes, tumores maiores que 3 cm, estágio T1, de alto grau e com associação com carcinoma *in situ*. Descreve que o carcinoma *in situ* de bexiga apresenta decurso imprevisto com altos índices de recidiva, progressão e metástases e estão associados a tumores de alto grau que invadem a camada

submucosa (T1) podendo recidivar em até 90% dos pacientes e progredir para doença invasiva em 78%²⁸.

Com relação à análise econômica, vários estudos tem se preocupado com os custos envolvidos no tratamento, considerando principalmente o tratamento de manutenção por longo prazo. Uchida et al²⁹ fizeram uma análise de custo-efetividade da instilação vesical de imuno BCG em 138 pacientes com tumores de bexiga superficial, acompanhados por 86 meses. Análises mostraram que a instilação intravesical de imuno BCG foi o fator mais significativo na prevenção da recorrência do câncer, mostrando também que a quimioterapia intravesical não teve repercussão sobre a recorrência. O estudo mostrou sobrevida sem recidiva com uso de imuno BCG de 78%, em comparação a 28% sem uso de imuno BCG. Concluíram que a relação custo-eficácia foi de cerca de 3.900 dólares por um período de 5 anos de sobrevida sem recidiva. Outro estudo de custo-efetividade indicou custos de 37.600 dólares canadenses (2005) para 9,46 QALY nos casos de cistectomia radical (para tumores classificados como T1 G3) em comparação a 42.400 dólares para 9,39 QALY para terapia de imuno BCG pós-RTU, para pacientes sem comorbidades abaixo de 60 anos. Com o aumento da idade e as comorbidades há indicação de melhor custo-efetividade para a terapia BCG³⁰.

Conclusão e recomendações

A imunoterapia com BCG intravesical é opção terapêutica eficaz para reduzir o risco de recidiva e recorrência em pacientes com câncer de bexiga com tumores não-músculo invasivos após RTU, sendo indicado tratamento de indução em casos de baixo risco (que podem ser substituídos com vantagens por mitomicina) e tratamento de indução e manutenção em casos moderados e graves. Nos casos T1G3 deve ser considerada a opção de cistectomia. Deve-se estar atento à toxicidade do imuno BCG, tanto para o paciente como para a equipe que realizará o procedimento. Para pacientes com diagnóstico de tuberculose está contraindicado o uso da imunoterapia de imuno BCG.

A comparabilidade dos estudos foi dificultada em razão do número de variáveis de desfechos analisados. Não houve consenso nem nos estudos internacionais nem nos nacionais quanto às cepas utilizadas de imuno BCG, início do tratamento depois da RTU, dose inicial, tempo de permanência do fármaco na bexiga, intervalo entre as doses, doses de manutenção, o uso combinado ou não de outros fármacos (mitomicina, gentamicina, adriamicina, epirrubicina, entre outros). Nas meta-análises e revisões sistemáticas deste parecer não houve estudos que utilizaram o imuno BCG com a cepa Moreau Rio de Janeiro.

Recomenda-se, portanto, utilizar imunoterapia com BCG intravesical apenas em pacientes com câncer de bexiga com tumores não-músculo invasivos após RTU, mediante protocolos específicos.

Referências bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Urologia. Sociedade Brasileira de Patologia. Câncer de bexiga- diagnóstico. Rev Assoc Med Bras. 2008; 54(2): 95-104. [Acesso 18 de março de 2013]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n2/a06v54n2.pdf>
2. Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. Postgrad Med J. 2002; 78:449–54. [Acesso 20 de março de 2013]. Disponível em: <http://pmj.bmj.com/content/78/922/449.full.pdf+html>
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. INCA. Câncer de bexiga. [Acesso 18 de março de 2013]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/bexiga>
4. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Urologia. Sociedade Brasileira de Patologia. Projeto Diretrizes. Câncer de Bexiga parte I. 2006:1-14. [Acesso 18 de março de 2013]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/6_volume/06-cancerbexigai.pdf
5. Sociedade Brasileira de Urologia. Sociedade Brasileira de Patologia. Câncer de bexiga- estadiamento e tratamento I. Rev Assoc Med Bras. 2008; 54(3):189-201. [Acesso 19 de março de 2013]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n3/a07v54n3.pdf>
6. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Imunoterapia. [Acesso 19 de março de 2013]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=104
7. Palou J, Pignalosa GU. Bacillus Calmette-Guérin Therapy in Bladder Cancer. European Genito Urinary disease. 2007; 6(2):36-8. [Acesso 20 de março de 2013]. Disponível em: <http://www.urology-hub.com/system/files/private/articles/2148/pdf/palou.pdf>
8. Silva UVA, Viana LS, Castro PTO, Almeida RDS, Silva RSP. Sepse fatal após instilação intravesical de BCG – relato de caso. Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(1):104-7. [Acesso 21 de março de 2013]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n1/a16v23n1.pdf>

9. FAP. Fundação Atauilho Paiva. Liga Brasileira Contra a Tuberculose. IMUNO BCG. *Mycobacterium bovis* BCG. Bacilo de Calmette Guérin. Cepa Moreau Rio de Janeiro. Bula completa. [Acesso 20 de março de 2013]. Disponível em: http://www.bcgfap.com.br/home/bula_imuno_completa.html
10. Sociedade Brasileira de Urologia. Diretriz para o tratamento do câncer urológico. 2008. DOC editora. 97p. [Acesso 25 de março de 2013]. Disponível em: <https://www.google.com.br/#q=Sociedade+Brasileira+de+Urologia.+Diretriz+para+o+tratamento+do+c%C3%A2ncer+urol%C3%B3gico.+2008>
11. Diário Oficial do Estado de São Paulo. Executivo – Caderno 1 de 19/09/2012;147 [Acesso 25 de março de 2013]. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/40655012/dosp-executivo-caderno-1-19-09-2012-pg-147>
12. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) [Acesso 23 de janeiro de 2012]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
13. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6):1216-23.
14. Berrêdo-Pinho M, Kalume DE, Correa PR, Gomes LHF, Pereira PM, Silva RF, Castello-Branco LRR, Degraive WM, Mendonça-Lima L. Proteomic profile of culture filtrate from the Brazilian vaccine strain *Mycobacterium bovis* BCG Moreau compared to *M. bovis* BCG Pasteur. *BMC Microbiology*. 2011; doi:10.1186/1471-2180-11-80. [Acesso 30 de julho de 2013]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2180-11-80.pdf>
15. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A, Zlotta A. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol*. 2010; 57(1):60-70. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.024.
16. Chade DC, Shariat SF, Dalbagni G. Intravesical therapy for urothelial carcinoma of the urinary bladder: a critical review. *Int Braz J Urol*. 2009; 35(6). [Acesso 30 de julho de 2013]. disponível em: http://www.brazjurol.com.br/november_december_2009/Chade_640_651.pdf

17. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, Witjes F. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2010 Mar;57(3):410-29. doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.023. Epub 2009 Nov 13. Review. PMID: 19969411
18. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(3):195-205. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.005. Epub 2010 Jan 15.21.
19. Houghton BB, Chalasani V, Hayne D, Grimison P, Brown CS, Patel MI, Davis ID, Stockler MR. Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU Int.* 2013; 111(6):977-83. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11390.x. Epub 2012 Dec 17. Review. PMID: 23253618.
- 20 Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, Yue ZJ, Tian JQ. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2011; Issue 5.* In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD006885. DOI: 10.1002/14651858.CD006885.pub5
21. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int.* 2012; 109(4):496-505. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10880.x.
22. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012; Issue 1.* <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD009294/frame.html> In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD009294. DOI: 10.1002/14651858.CD009294.pub1
23. Sociedade Brasileira de Urologia. Sociedade Brasileira de Patologia. Câncer de bexiga: estadiamento e tratamento I. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2008; 54(3):196-8. [Acesso 30 de julho 2013]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n3/a07v54n3.pdf>
24. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow up. *J Urol.* 1992; 147:1020-3.
25. Reis RB; Trindade Filho JCS e Simões FA. Guia Rápido de Urologia – GRU. Sociedade Brasileira de Urologia. Seção São Paulo. São Paulo Editora Lemar. 2012. [Acesso 30 de julho de 2013]. Disponível em: <http://www.sbu-sp.org.br/arquivos/publicacoes/Manual%20GRU%20completo.pdf>

26. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al.: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *Urol.* 2007; 178: 2314-30.
27. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Rouprêt M; EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. European Association of Urology (EAU). *Eur Urol.* 2011; 59(6):997-1008. [Acesso 30 de julho de 2013]. Disponível em: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(11\)00260-0/pdf/EAU+Guidelines+on+NonMuscle-Invasive+Urothelial+Carcinoma+of+the+Bladder%2C+the+2011+Update](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(11)00260-0/pdf/EAU+Guidelines+on+NonMuscle-Invasive+Urothelial+Carcinoma+of+the+Bladder%2C+the+2011+Update)
28. Srougi M et cols. Manual de condutas clínicas do Instituto do Câncer de São Paulo. *Urologia.* 2012.
29. Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis. *Urology.* 2007; 69(2):275-9.
30. Kulkarni GS, Alibhai SM, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, Bayoumi AM. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. *Cancer.* 2009; 115(23): 5450-9. 10.1002/cncr.24634.

Figura 1. Resultado da meta-análise com desfecho de uso ou não de BCG após RTU (Fonte: Han et al¹³).

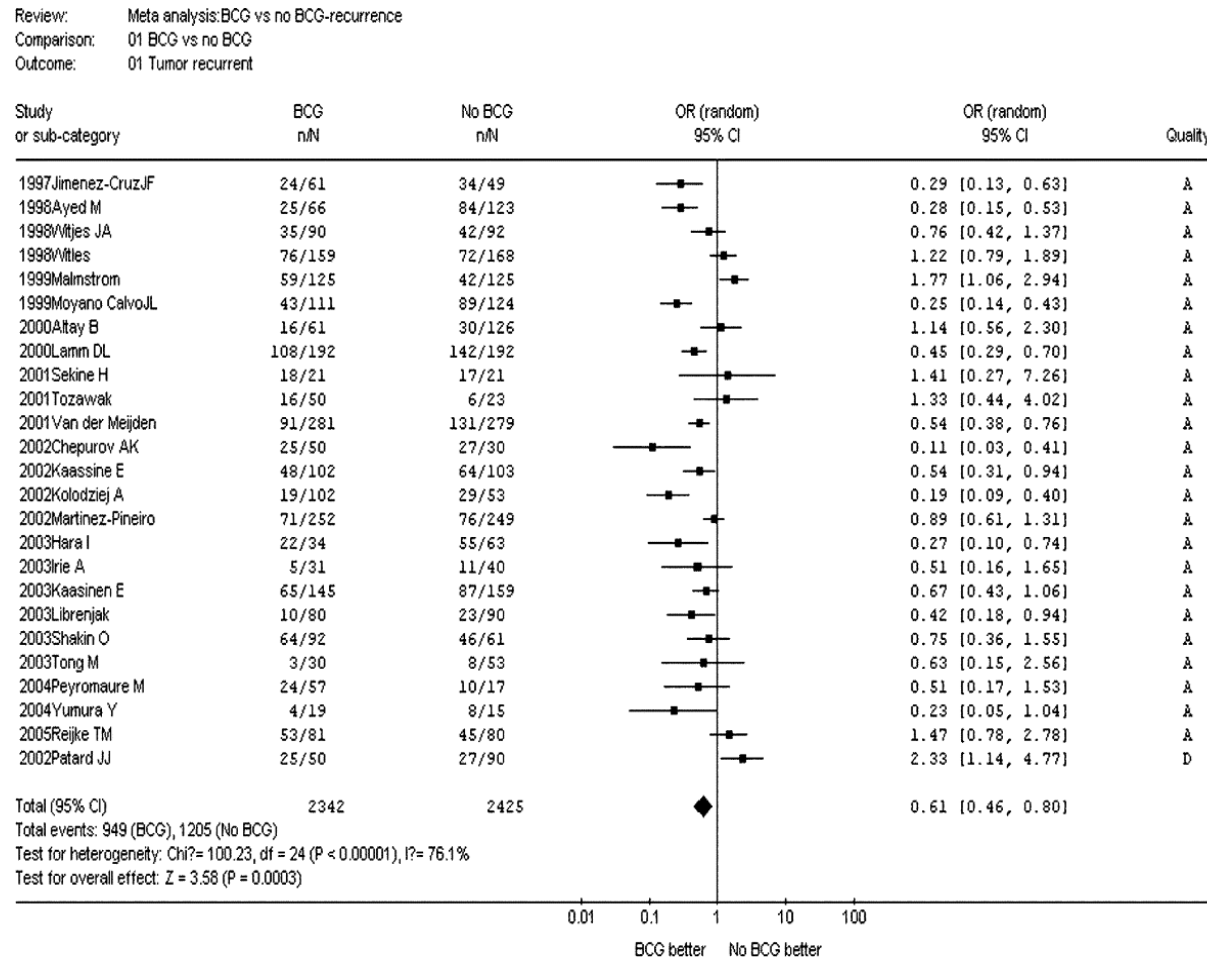


Figura 2. Resultado da meta-análise com desfecho de uso ou não de BCG em dose de manutenção para evitar a recorrência do tumor (Fonte: Han et al¹³).

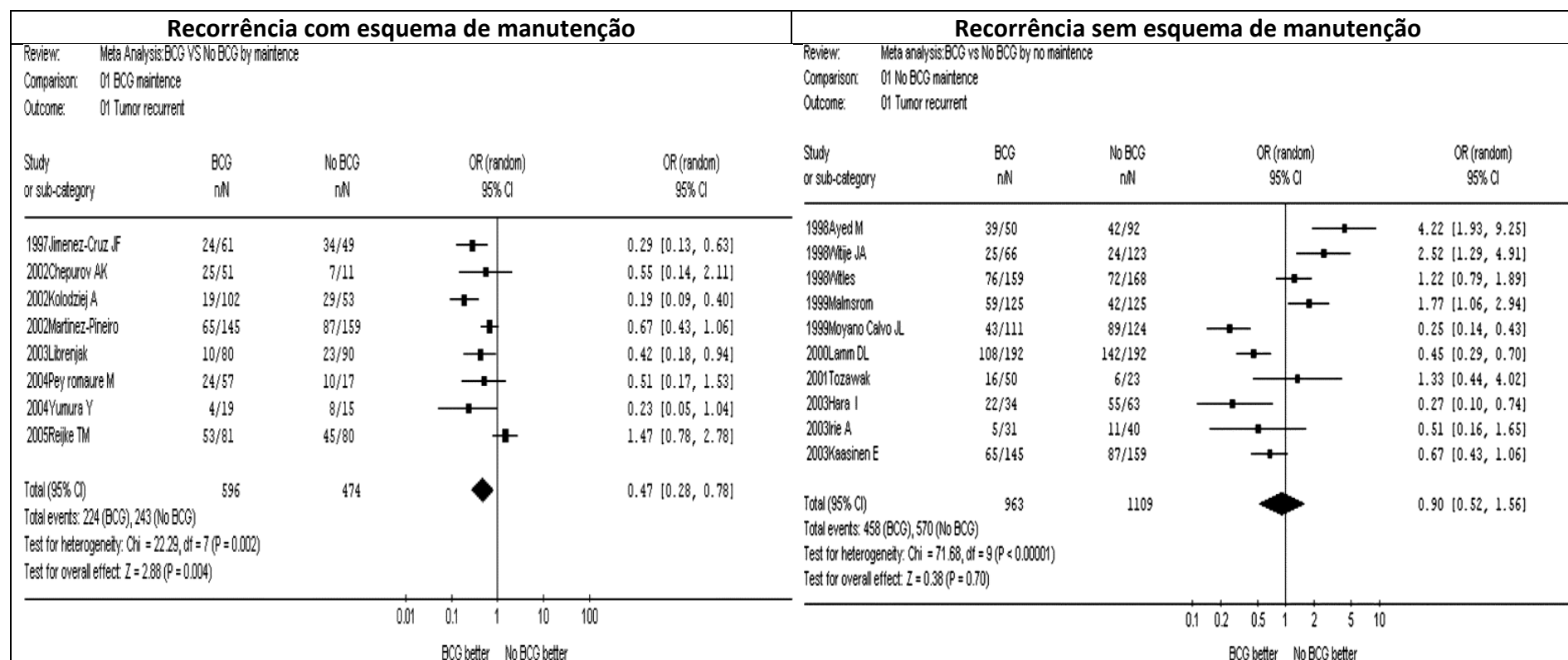
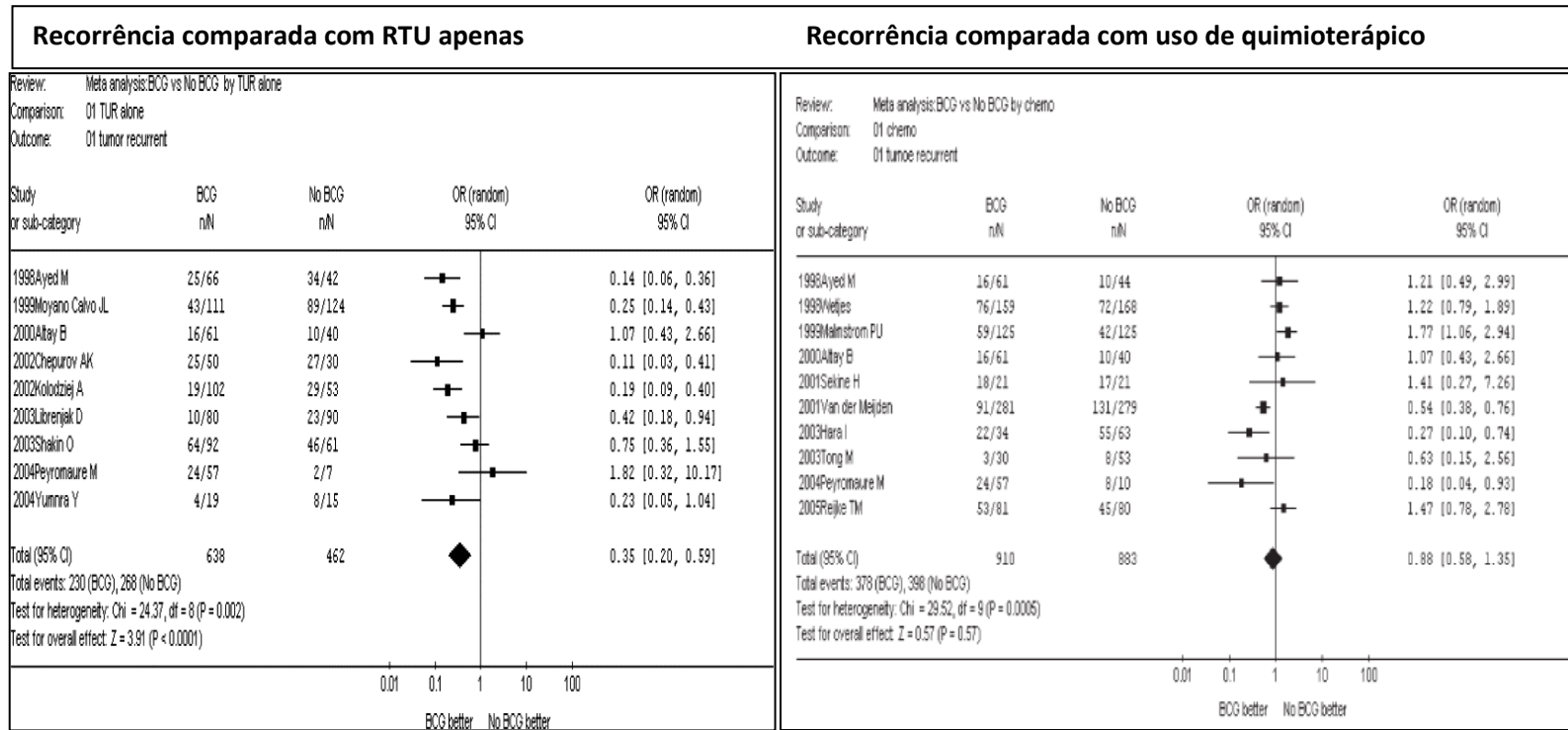


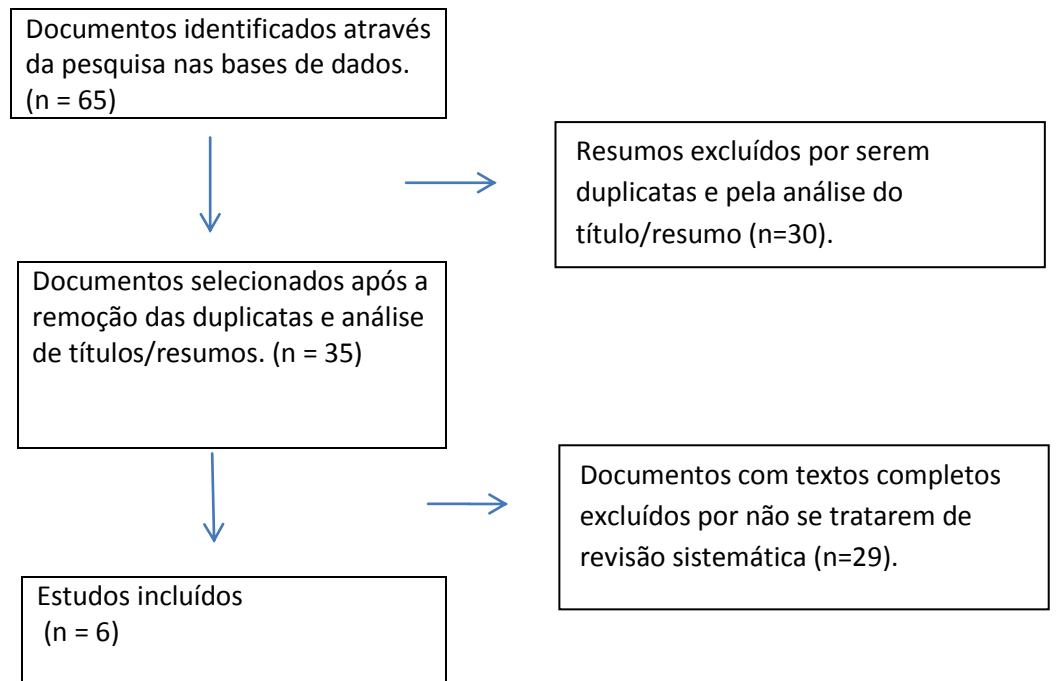
Figura 3. Resultado da meta-análise com desfecho do uso e do não uso de BCG em tratamento de recorrência do tumor (Fonte: Han et al¹³).



ANEXO 1. Estratégia de busca realizada

Base de dados	Data da busca	Termos utilizados	Resultados
CRD	Junho/2013	BCG Vaccine AND Urinary Bladder Neoplasms	5 registros
PUBMED	Junho/2013	BCG Vaccine AND Urinary Bladder Neoplasms AND Neoplasm Recurrence Filters: Systematic Reviews	37 registros
COCHRANE	Junho/2013	BCG Vaccine AND Urinary Bladder Neoplasms	11 registros
LILACS	Junho/2013	BCG Vaccine AND Urinary Bladder Neoplasms	4 registros
EMBASE	Junho/2013	BCG Vaccine AND Urinary Bladder Neoplasms AND Neoplasm Recurrence Filters: Systematic Reviews, article	8 registros

ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos



ANEXO 3. Principais resultados das revisões sistemáticas analisadas

N	Ano	Estudos	Resultados
1	2013	Houghton BB, Chalasani V, Hayne D, Grimison P, Brown CS, Patel MI, Davis ID, Stockler MR. Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. <i>BJU Int.</i> 2013 May; 111(6):977-83. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11390.x. Epub 2012 Dec 17. Review. PMID: 23253618.	<p>Quatro estudos foram identificados, incluindo 801 pacientes. Esquema de adição de quimioterápico seguido de manutenção com BCG, não resultou numa redução significativa de recidiva (RR=0,92; IC 95% 0,79-1,09; P = 0,32) ou a progressão (RR 0,88; IC de 95% 0,61-1,27; P = 0,5). O risco de recidiva (RR 0,75; IC 95% 0,61-0,92; P = 0,006) e progressão (RR 0,45; IC 95% 0,25-0,81; P = 0,007) foram reduzidos quando o único estudo que incluiu Tis isolados foi excluída. Toxicidade foi similar para ambos os grupos. Portanto, terapia adjuvante com BCG de indução seguida por manutenção BCG é o padrão adequado de atendimento para pacientes com tumor de bexiga ressecado, com alto risco de recorrência. Mais estudos são necessários para testar os efeitos da adição de quimioterapia com BCG em pacientes com doença Ta ou T1, mas não naqueles com Tis sozinho.</p>
2	2010	Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2010 May; 36(3):195-205. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.005. Epub 2010 Jan 15.	<p>Conclui que BCG é uma opção terapêutica eficaz para pacientes com câncer de bexiga superficial. Uma série de estudos randomizados avaliou o benefício de BCG intravesical adjuvante seguida a RTU em comparação com a RTU sozinha em pacientes de risco intermediário e alto. As cepas de BCG incluídas foram Tóquio, Connaught e Pasteur, com doses variando de 75 mg a 150 mg e tempos de duração de 1-2 h. Avaliou doze revisões sistemáticas e meta-análises.</p> <p>Shelley M.D., Court J., Burgon K.et al. Meta-analysis of intravesical therapy for superficial bladder cancer: superiority of bacillus Calmette–Guerin may be confined to high risk patients. <i>Br J Cancer</i>, 85 (2001), p. 53</p> <p>Meta-análise de ensaios clínicos randomizados para comparar a incidência de recorrência do tumor após RTU sozinho ou com BCG intravesical. Indicou que BCG adjuvante para RTU reduziu significativamente o risco de recorrência em 12 meses em 67% em relação ao RTU sozinho. BCG foi relacionado com uma série de complicações, incluindo cistite (67%), febre (25%) e a hematuria (23%). Estudos incluídos: 585 pacientes de seis ensaios clínicos randomizados (281 RTU sozinho, 304 RTU mais BCG). Quatro diferentes cepas de BCG incluídas, com doses de 78-180 mg ao longo de 1-2 h. Resultados: Recorrência do tumor foi significativamente menor nos pacientes que receberam mais RTU BCG (OR 0,33; IC 95% 0,21-0,43; p <0,0001).</p> <p>Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette–Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. <i>Urology</i>, 67 (6) (2006), pp. 1216–1223</p> <p>Meta-análise dos dados publicados sobre BCG e a taxa de recorrência do tumor relatou recorrência do tumor significativamente menor com BCG em comparação a RTU sozinha (OR 0,35; IC 95% 0,20-0,59; p <0,001). Estudos: 25 (ECR e estudos retrospectivos) comparando BCG (n = 2.342) versus RTU ou outros não-BCG intravesical terapias (n = 2.425). Resultados: Recorrência foi significativamente menor no grupo BCG (40,5% versus 49,7%, p <0,0001)</p>

			<p>Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 168 (5) (2002), pp. 1964–1970</p> <p>Analisou o efeito da BCG sobre o risco de progressão da doença. Sugere que a BCG reduz significativamente o risco de progressão da doença em comparação com RTU mais a terapia não-BCG. Estudos: 24 ensaios clínicos randomizados que compararam RTU + BCG contra RTU + não-BCG (4863 Ta/T1/CIS). Resultado: BCG reduziu significativamente o risco de progressão (taxa: BCG 9,8%, sem BCG 13,8%) ou RR 0,73 (IC 95% 0,60-0,89; $p = 0,001$)</p> <p>Pan J., Zhou X., Han R., Chen Z. A meta-analysis of randomized trials of maintenance bacillus Calmette–Guerin instillation efficacy against recurrence of T1G3 bladder tumor. Front Med China, 2 (3) (2008), pp. 259–263</p> <p>Estudou o papel da terapia de manutenção BCG em T1G3 tumores. Estudos: 13 ECR ou ensaios controlados comparando manutenção BCG ($n = 915$) sem manutenção ($n = 733$) e comunicação de dados de recorrência. Resultados: 41% recorreram grupo de manutenção em comparação com 45% no grupo controle (OR 0,58; IC 95% 0,41-0,83; $p = 0,003$).</p> <p>Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol, 169 (1) (2003), pp. 90–955</p> <p>Comparou a recorrência e toxicidade do BCG intravesical com MMC em Ta / T1. Estudos: 11 ensaios clínicos controlados ($n = 2.799$) recrutaram pacientes de risco intermediário / alto que receberam BCG ou MMC. Resultados: 39% do grupo BCG e 46% no grupo MMC recorreram (OR 0,56; IC 95% 0,38-0,84; $p = 0,005$). A terapia de manutenção pareceu ser importante para a superioridade do BCG.</p> <p>Shelley M.D., Wilt T.J., Court J., Coles B., Kynaston H., Mason M.D. 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, 93 (4) (2004), pp. 485–490</p> <p>Vinte e cinco artigos foram identificados, mas apenas sete foram considerados elegíveis para a análise. Isto representou 1.901 pacientes avaliados, sendo 820 randomizados para mitomicina C e 1081 para BCG. Seis estudos tinham dados suficientes para a meta-análise e incluíram 1.527 pacientes, 693 no mitomicina e 834 no grupo com BCG. Não houve diferença significativa entre a mitomicina C e BCG para recidiva do tumor. Apenas dois ensaios incluíram dados suficientes para analisar a progressão da doença e sobrevivência, o que representou 681 pacientes (338 randomizados para BCG e 343 a mitomicina C). Não houve diferença significativa entre a mitomicina C e BCG para a progressão da doença. Os eventos adversos foram ligeiramente mais frequentes com BCG. Toxicidade local (disúria, cistite, e hematúria) foi associada tanto a mitomicina C (30%) quanto a BCG (44%). Toxicidade sistêmica, por exemplo, calafrios, febre e mal-estar, ocorreram com ambos os agentes (12% e 19%, respectivamente), embora erupção cutânea tenha sido mais comum com mitomicina C. A recidiva do tumor foi significativamente menor com BCG intravesical do que com mitomicina C apenas naqueles pacientes com alto risco de recorrência do tumor (31% de redução de risco – $p < 0,001$). No entanto, não houve diferenças na progressão da doença ou a sobrevivência, e a decisão de utilizar um ou outro agente pode basear-se em eventos adversos e custos.</p> <p>Bohle A., Bock P.R. Intravesical bacille Calmette–Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urol, 63 (4) (2004), pp. 682–686</p>
--	--	--	---

		<p>Comparou o risco de progressão da BCG intravesical com MMC em câncer de bexiga Ta/T1. Estudos: 9 controlados (7 prospectivo, uma retrospectiva, uma observação), comparando com BCG MMC (2.410 pacientes). Resultados: Não houve diferença na taxa de progressão (BCG 7,7%, MMC 9,4%). No entanto, BCG superior no grupo de manutenção BCG em relação ao MMC (OR 0,66; IC 95% 0,47-0,94; $p = 0,02$).</p> <p><i>P.U. Malmstrom, R.J. Sylvester, D.E. Crawford et al. An individual patient data meta-analysis of the long term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guerin for non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol, 56 (2009), pp. 247–256</i></p> <p>Comparou a eficácia de BCG com MMC em termos de recorrência, a progressão e sobrevivência. Uma meta-análise de nove ensaios clínicos randomizados (2820 pacientes) comparou BCG com MMC. BCG além de manutenção de recorrência superior a MMC ($p < 0,001$), não foi observada diferença significativa nas taxas de progressão e sobrevivência.</p> <p><i>Huncharek M., Geschwind J.F., Witherspoon B., McGarry R., Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. J Clin Epidemiol, 53 (7) (2000), pp. 676–680</i></p> <p>Determinou o impacto da quimioterapia intravesical em recorrência do tumor após RTU completo. 11 ensaios clínicos randomizados (3.730 pacientes Ta/T1G1-G3). Comparado RTU com RTU + quimioterapia intravesical (ADR, MMC, EP, thiotepa, peplomicina, neocarbarzine, mitoxantrona). O tratamento variou de uma única instilação a uma programação de dois anos. Houve redução significativa na recorrência com quimioterapia intravesical. Sub-análise indicou melhor efeito com períodos mais longos.</p> <p><i>Pawinski A., Sylvester R., Bouffloux C., Kurth K.H., Parmar M., Bijmens L. A combined analysis of EORTC/MRC randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. Eortc Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on superficial bladder cancer. Acta Urologica Belgica, 64 (2) (1996), p. 27</i></p> <p>Avaliou o impacto da quimioterapia profilática após RTU, quanto a recorrência, progressão e sobrevivência. Uma meta-análise de dados individuais de 2.535 pacientes com RTU (1.629) ou sem (906), quimioterapia intravesical. A quimioterapia adjuvante reduziu significativamente o risco de recorrência e aumentou o intervalo livre de doença $P < 0,01$. Não houve nenhum benefício para a progressão da doença ou a sobrevivência</p> <p><i>Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Witjes et al. J.A. Bacillus Calmette–Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 174 (1) (2005), pp. 86–91.</i></p> <p>Avaliou a eficácia de curto e longo prazos para uso de BCG em Carcinoma <i>in situ</i>. Analisou 9 ECR com 700 pacientes com carcinoma <i>in situ</i>, comparando BCG intravesical com outras quimioterapias e observou 68% de resposta completa (em comparação a 51%, $p=0.0002$) e 47% livre de doença (em comparação a 26%, $p<0,0001$).</p> <p><i>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.</i></p>
--	--	--

			<p>Avaliou o efeito de uma única instilação intravesical imediata sobre o risco de recorrência. Localizou 7 ensaios clínicos randomizados que compararam RTU sozinho contra RTU + única instilação citotóxico pós-operatória (Mitomicina C, Epirubicina, tiotepa, pirarubicina, 1476 Ta/T1).</p> <p>Instilação única reduziu em 11,7% o risco de recidiva (OR 0,61; IC 95% 0,49-0,75; $p = 0,0001$).</p> <p>A dose padrão de BCG utilizada atualmente é de 81 mg, embora para a precisão e a análise comparativa, a dose deve ser também expressa em unidades formadoras de colônias. A indução é feita habitualmente com doses semanais por seis semanas, mas a manutenção varia com doses mensais ou trimestrais, por 2 a 3 anos. Apenas alguns estudos randomizados investigaram o efeito da dose de BCG. Grupo Cueto espanhol de pesquisadores (Club Urológico Espanol de Tratamiento Oncológico) informou dados comparando doses padrão (81 mg) e baixa (27 mg) de BCG intravesical em TaG2-3/T1G1-3 tumores com ou sem CIS concomitante. Quinhentos doentes foram aleatorizados seguindo RTU ou de BCG intravesicalmente durante 6 semanas depois mais seis instilações a cada duas semanas. Vinte e nove por cento dos pacientes apresentaram recorrência com dose padrão em comparação com 31% com baixa dosagem não havendo diferença significativa ($p = 0,586$). Um número semelhante de pacientes em cada grupo de dose desenvolvido a progressão da doença e não houve diferença significativa na sobrevivência global observada aos 5 anos, embora a dose padrão fosse mais eficaz na doença multifocal ($p = 0,048$). O número de pacientes que sofreram nenhuma toxicidade foi maior na baixa dose, mas aqueles com toxicidade grave foram equilibradas entre os grupos. Estes dados sugerem que a dose padrão deve ser utilizada em pacientes de elevado risco e a dose baixa para doença de risco intermédio. Recrutando apenas os pacientes de alto risco (T1G3 e CIS) confirmou a equivalência das duas doses em termos de recidiva e progressão, sugerindo que a dose padrão deve ser utilizada apenas para os casos de falência da dose de 27 mg. A redução da dose de BCG para 13,5 mg resultou em significativamente menos eficácia. Ainda não está claro a dose ótima, considerando que a terapia com BCG provoca efeitos colaterais significativos, mais estudos precisam ser feitos nesta área. No entanto, um estudo EORTC recentemente fechado (protocolo 30962) está a abordar esta questão. Este estudo randomizado comparou dose de BCG padrão com manutenção a longo prazo contra BCG 1/3 da dose, com manutenção a longo prazo versus dose padrão BCG com manutenção a curto prazo em pacientes de risco intermediário e alto com carcinoma papilar Ta-T1 da bexiga. Os resultados deste estudo poderão fornecer dados úteis para otimizar a dose de BCG.</p> <p>Meta-análises têm mostrado que a manutenção de BCG reduz significativamente a recidiva em pacientes com câncer superficial da bexiga (Han, 2006), principalmente em tumores que estão em alto risco de recorrência e progressão (Pan,2008). Com relação as complicações, uma meta- análise não relatou nenhuma diferença significativa na incidência de cistite em pacientes que receberam manutenção com BGC, em comparação com aqueles que receberam a terapia de indução sozinho (Bohle, 2003). Portanto, alguma forma de terapia de manutenção com BCG é benéfica, mas não há evidências de qual o esquema ideal.</p> <p>Conclusão: Há evidências de boa qualidade que uma única instilação de quimioterapia em 24 horas de RTU tem um efeito significativo na redução da recorrência do tumor e pode constituir a primeira etapa de tratamento, o "padrão de ouro". Isto pode ser tudo o que é necessário para tumores de baixo risco, mas os tumores intermediários e de alto risco necessitam de terapia adicional. A maioria das evidências sugere que a BCG intravesical com esquema de manutenção deve ser oferecida a esses pacientes como a segunda etapa do regime do "padrão ouro". Quimioterapia, com mitomicina C ou Epirubicina, seria uma alternativa para os que não puderem realizar a terapia com BCG. No entanto, a dose ótima e esquema ainda têm de ser determinado, assim como as possibilidades de redução de sua toxicidade. Conclui-se que são necessários novos estudos nesse sentido, assim como sobre a eficácia clínica, morbidade do paciente, qualidade de vida e custos.</p>
3	2010	Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M,	O papel fundamental da eficácia da terapia de manutenção com BCG foi enfatizado em recente meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR). Na meta-análise de Malmstrom et al. (2009) e Bohle et al. (2003), BCG foi superior ao MMC na prevenção de recidivas só nos grupos com terapia de manutenção com BCG. Bohle et al (2003) identificaram que um mínimo de 12 injeções durante

		<p>Sylvester R, Witjes F. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. <i>Eur Urol</i>. 2010. Mar;57(3):410-29. doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.023. Epub 2009 Nov 13. Review. PMID: 19969411</p>	<p>um ano foram necessárias para alcançar superioridade sobre MMC.</p> <p>Herr H.W. Is maintenance bacillus Calmette-Guérin really necessary? <i>Eur Urol</i>, 54 (2008), pp. 971–973</p> <p>Recentemente, a vantagem da manutenção da BCG tem sido questionada. Depois de uma análise crítica da evidência atual, Herr (2008) observou que a manutenção com BCG não demonstrou ser superior à indução do tratamento inicial com BCG apenas, em prevenir ou retardar a progressão do tumor e aumenta a toxicidade.</p> <p>Embora o regime de manutenção ideal ainda tem que ser determinado, o esquema de 3 anos descrito por Lamm et al. (2000) continua sendo a única indicação apoiada por estudos randomizados.</p> <p>Malmstrom P.-U., Sylvester R.J., Crawford et al. D.E. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. <i>Eur Urol</i>, 56 (2009), pp. 247–256</p> <p>Bohle A., Jocham D., P Bock.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. <i>J Urol</i>, 169 (2003), pp. 90–95</p> <p>Hall M.C., Chang S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. <i>J Urol</i>, 178 (2007), pp. 2314–2330</p> <p>Shelley M.D., Wilt T.J., Court J., Coles B., Kynaston H., Mason M.D. 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. <i>BJU Int</i>, 93 (2004), pp. 485–490</p> <p>Han R.F., Pan J.G. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. <i>Urology</i>, 67 (2006), pp. 1216–1223</p> <p>Cinco meta-análises de ensaios clínicos controlados randomizados concluíram que o BCG é superior à quimioterapia, sendo que quatro dos cinco especificamente comparando com MMC (Bohle, 2003; Shelley, 2004; Han, 2006; Hall, 2007 e Malmstrom, 2009).</p> <p>Bohle A., Bock P.R.. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. <i>Urology</i>, 63 (2004), pp. 682–687</p> <p>Sylvester R., Van der Meijden A., Lamm D.. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. <i>J Urol</i>, 168 (2002), pp. 1964–1970</p> <p>Hall M.C., Chang S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. <i>J Urol</i>, 178 (2007), pp. 2314–2330</p> <p>Shelley M.D., Wilt T.J., Court J., Coles B., Kynaston H., Mason.M.D. 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. <i>BJU Int</i>, 93 (2004), pp. 485–490</p> <p>Huncharek M., Kupelnick.B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a meta-analytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. <i>Am J Clin Oncol</i>, 27 (2004), pp. 522–528</p>
--	--	---	--

			<p>Das cinco meta- análises que estudaram a progressão da doença, apenas uma (Bohle,2004) identificou vantagens no uso de BCG em comparação a MMC (apenas com esquema de manutenção), não observada nas outras (Sylvester, 2002; Shelley, 2004; Huncharek, 2004 e Hall, 2007).</p> <p>BCG intravesical é o agente mais eficaz para a prevenção de recidiva de tumor de bexiga, mas seu papel na progressão da doença permanece controverso. Em tumores de risco intermediário, BCG tem vantagens com relação a quimioterapia para recidiva e não para progressão, além da alta toxicidade, podendo ser reduzida a dose com manutenção da eficácia. Nos tumores de alto risco não há provas suficientes para mostrar que a BCG é o tratamento mais eficaz para carcinoma <i>in situ</i> com relação a cistectomia, mas tem sido indicada como uma alternativa. Pacientes de alto risco submetidos a tratamento conservador com BCG deve ser acompanhada de perto e considerado para cistectomia ao primeiro sinal de fracasso do BCG.</p> <p>São necessários novos conhecimentos para identificar seu papel na progressão dos tumores. Até então, as recomendações atuais americanas e europeias sobre o uso de BCG permanecem válidas.</p>
4	2009	Chade, DC; Shariat, SF; Dalbagni, G. Intravesical therapy for urothelial carcinoma of the urinary bladder: a critical review. <i>Int Braz J Urol</i> ; 35(6): 640-651, Nov.-Dec. 2009.	<p>Vários ensaios clínicos bem desenhados têm comparado diretamente a RTU sozinha com RTU seguida de indução com BCG. Eles demonstraram, por unanimidade, uma redução estatisticamente significativa de aproximadamente 32% nas taxas de recorrência, com as taxas para os pacientes tratados com BCG que variam entre 20% e 57% em média seguimento de 2 a 7 anos. O tempo médio de RTU e a primeira recorrência foram prolongados de 1-2 anos com RTU sozinha para 2 a 4 anos, com RTU mais a terapia intravesical. Foi demonstrado que o uso de BCG foi associado com um risco relativo de recorrência de 0,39. Estes resultados foram sustentados, mesmo em pacientes com doença recorrente ou agressiva, incluindo pacientes cuja quimioterapia intravesical anterior falhou.</p> <p>Uma meta-análise (Sylvester, 2002) envolvendo 4.863 pacientes de 24 ensaios clínicos revelou uma redução de 27% (9,8% vs 13,8%) na probabilidade de progressão da doença em um seguimento médio de 2,5 anos para pacientes tratados com RTU mais BCG (indução e manutenção) em comparação com aqueles tratados com RTU sozinha. A correspondente redução no risco de morte por câncer de bexiga foi de 19%, o efeito, no entanto, não foi estatisticamente significativo. Mais recentemente, uma meta-análise de 25 estudos, incluindo 4.767 pacientes confirmou estes resultados com um OR 0,61 para recorrência do tumor com RTU mais BCG contra RTU sozinha.</p> <p>Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA; National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group: Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. <i>Urol Oncol</i>. 2006; 24: 344-8.</p> <p>As combinações de BCG intravesical com outras terapias têm mostrado alguma promessa inicial. A combinação de BCG e interferon, por exemplo, tem mostrado algum benefício potencial, com taxas de recorrência livres de 59% e 45% em pacientes virgens de BCG e BCG-falha, respectivamente, dentro de uma média de 2 anos de follow-up.</p> <p>Em uma meta-análise EORTC (Sylvester, 2005) informou que apenas ensaios envolvendo a terapia de manutenção mostraram uma diminuição significativa na progressão da doença para BCG mais RTU em comparação com RTU sozinha (OR 0,63). Mesmo em pacientes CIS sozinha, a terapia de manutenção com BCG apresentou resultados de maior redução de recorrência da doença e as taxas de progressão. Com base nesses e em outros estudos, a Associação Europeia de Urologia e Associação Americana de Urologia uniformemente recomendaram pelo menos um ano de terapia de manutenção para todos os pacientes de alto risco recebendo BCG. O programa de manutenção ideal permanece inconcluso. O programa SWOG é a programação mais amplamente aplicada, com três semanas de minisséries dada em intervalos programados de 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses.</p>

		<p>A toxicidade de terapia com BCG varia de sintomas urinários locais até uma resposta inflamatória grave. A maioria dos pacientes desenvolve cistite autolimitada, que pode aumentar de intensidade com tratamentos posteriores. As manifestações sistêmicas apresentam-se como febre, calafrios, mal-estar semelhante à gripe e dor muscular e / ou articular. Doentes com febre duradoura além de 24 horas, especialmente se a febre por mais de 48 horas ou um padrão intermitente noturno, são mais propensos a ter uma infecção sistêmica com BCG e geralmente necessitam de hospitalização e administração de agentes antituberculosos, que em alguns casos devem ser acompanhados por um curto período de esteroides fluoroquinolonas e sistêmica. A sintomatologia aumentando progressivamente a cada ciclo BCG deve levar a um atraso da próxima dose, uma dose mais baixa, ou interrupção das injeções, o que pode impedir complicações a longo prazo relacionados com a imunoterapia. Síndrome de Reiter (uretrite, artrite, conjuntivite) pode ocorrer durante o tratamento com BCG, e se isso acontecer, a interrupção do programa é obrigatória.</p> <p>Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, et al.: Tem uma dose reduzida de 3 vezes o bacilo Calmette-Guerin a mesma eficácia contra a recorrência ea progressão da T1G3 e tumores de bexiga Tis que a dose padrão? Resultados de um ensaio prospectivo, randomizado,. J Urol. 2005, 174: 1242-7. A tolerabilidade de BCG pode ser melhorada através da redução da dose, com um terço do nível de dosagem associada com uma redução de 30% a 50% da toxicidade, com eficácia equivalente.</p> <p>MMC: Enquanto alguns não encontraram diferenças significativas entre BCG e MMC, outros têm demonstrado uma maior redução da recorrência e taxas de progressão com BCG. Esta discrepância pode ser atribuída, em parte, às diferenças no desenho do estudo, seleção de pacientes, a biologia do tumor, regime, e dosagens. Nos pacientes com CIS, o veredicto é largamente a favor do BCG com MMC, independentemente do fato de o regime de terapia de manutenção incluídos. MMC deve ser considerada uma alternativa viável para os pacientes com tumores papilares de baixo ou médio risco de progressão da doença.</p> <p>Manutenção: Três estudos randomizados que compararam pacientes sem manutenção com manutenção com uma dose de BCG a cada 3 meses ou uma dose mensal de 2 anos não demonstraram vantagem estatística para a terapêutica de manutenção. Além disso, os pacientes em ambos os ensaios apresentaram toxicidade local adicional atribuível à manutenção com BCG.</p> <p>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.</p> <p>Apesar dos resultados negativos desses primeiros ensaios, o estudo SWOG 8507, que foi projetado especificamente para responder à pergunta de manutenção, indicou a utilidade da manutenção BCG, embora para uma programação alternativa. Os pacientes foram randomizados para nenhuma manutenção contra a manutenção usando minisséries de três tratamentos semanais administradas em 3 e 6 meses, depois a cada seis meses por 3 anos. Ao longo de um ano de acompanhamento, não houve diferença estatisticamente significativa em favor da terapia de manutenção. Entre os 233 doentes com CIS, uma resposta completa ocorreu em 84% com a terapia de manutenção com BCG contra 68% dos doentes sem (P = 0,004). Entre os 254 pacientes com doença papilar e ressecção completa no momento da randomização, 87% dos pacientes no braço de manutenção foram livres de doença em dois anos, em comparação a 57% sem manutenção. A taxa de sobrevida livre de recidiva diferencial de pelo menos 20% persistiram até 5 anos. Para pacientes com CIS ou doença papilar, mediana de sobrevida livre de recidiva praticamente dobrou no braço de manutenção, 36-77 meses. O tratamento com manutenção com BCG reduziu a taxa de progressão em 6%. No entanto, um quarto dos pacientes em terapia de manutenção sofreram toxicidade de grau 3, e menos da metade completou mais de três ciclos, com apenas 16% a completar todos os sete ciclos</p>
--	--	---

			<p>planejados. Mesmo sem ter beneficiado a maioria dos pacientes que completaram um total de 3 anos de tratamento, o benefício máximo pode ter sido anteriormente alcançada.</p> <p>Identificou-se em uma meta-análise que apenas ensaios que empregaram a terapia de manutenção contribuíram para o benefício observado com BCG com relação ao MMC (Sylvester et al,2002). Uma melhoria estatisticamente significativa na recorrência do tumor favorecendo BCG sobre MMC foi identificada apenas em ensaios utilizando pelo menos um ano de manutenção com BCG (Bohle, 2003).</p> <p>Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al.: An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin-C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009; 56: 257-8; discussion 258-9.</p> <p>Meta-análise de nove estudos e 2.820 pacientes identificou que, em comparação com pacientes que receberam o MMC, pacientes que receberam manutenção com BCG obtiveram uma redução de 32% no risco de recidiva, enquanto que os pacientes que receberam a BCG, sem manutenção tinham um aumento de risco de 28%. Progressão não diferiu significativamente para BCG ou MMC.</p> <p>Conclui-se que a manutenção com BCG deve ser considerada em pacientes com alto risco.</p> <p>Conclusão: Três meta-análises confirmaram que a BCG após a RTU é superior a RTU sozinho ou RTU e quimioterapia na prevenção de recorrências. Duas meta-análises sugerem que a manutenção com BCG aumenta a sobrevida livre e reduz a progressão. As diretrizes clínicas recomendam que os pacientes de risco intermediário ou alto de recorrência e de risco intermediário de progressão devem ser tratados com BCG ou MMC. A maioria das evidências apontou para maior eficácia da BCG em comparação com a maioria das quimioterapias. Uma meta-análise de sete estudos concluiu que a recorrência do tumor foi reduzida significativamente com BCG em comparação com MMC somente no subgrupo de pacientes com alto risco de recorrência do tumor. Além disso, os regimes de apenas BCG, que incluem a manutenção parecem ser superiores a MMC, recentemente confirmado na outra meta-análise de grandes dimensões. No entanto, nenhum estudo mostrou diferenças estatisticamente significativas entre BCG e MMC em progressão, sobrevida específica por câncer, ou sobrevida global.</p> <p>Em pacientes com tumores não-músculo-invasivos de baixo risco (pequeno, único tumor de baixo grau) , apesar de responderem à terapia intravesical, a baixa taxa de progressão (menos de 5%) não justifica o tratamento. Pacientes de risco intermediário (recorrente e / ou multifocal e / ou grande tumor de baixo grau) devem ser submetidos a um tratamento inicial de terapia intravesical com BCG ou MMC. Pacientes de alto risco (CIS ou CT1) devem ser tratados com BCG, de acordo com as diretrizes de ambas as Associações urológicas europeus (Babjuk et al, 2009) e americanos (Hall et al, 2007). Para melhorar os resultados dos pacientes, melhores drogas, regimes e seleção do paciente ainda são necessários.</p>
5	2009	Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A, Zlotta A. An updated critical analysis of the treatment	<p>O diagnóstico da doença e a identificação de tumores T1G3 são difíceis e pouco confiáveis devido ao risco de subestadiamento significativo na RTU inicial, de tumor da bexiga. Uma nova RTU é recomendada para todos os casos de T1G3. Recomenda-se uma dose única da quimioterapia pós-RTU imediata. Para uma abordagem poupadora de bexiga, BCG deve ser administrada como indução e com doses de manutenção. Cistectomia radical imediata ou precoce deve ser oferecida a todos os pacientes com doença T1G3 recorrente ou multifocal, aqueles que estão em alto risco de progressão, e aqueles que não se adaptam ao tratamento com BCG. Portanto, tanto a</p>

		<p>strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):60-70. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.024. Epub 2009 Sep 1. Review. PMID: 19740595</p>	<p>preservação da bexiga como a cistectomia são opções apropriadas para T1G3. Estratificação de risco de pacientes com base em características patológicas na RUT inicial ou secundária pode selecionar aqueles mais adequados para a preservação da bexiga em comparação com aqueles para quem a cistectomia deve ser fortemente considerada.</p>
6	2006	<p>Han RF, Pan JG, . Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. Urology 2006;67(6):1216-1223.</p>	<p>Foram pesquisados 176 estudos tendo sido eliminados 151 deles, e identificados 25 estudos com informações de recidivas em 4.767 pacientes. Dos 2.342 pacientes submetidos a terapia com BCG, 949 (40,5%) tiveram recidivas do tumor em comparação com 1.205 (49,7%) de 2.425 pacientes no grupo não-BCG (OR 0,61; IC 95% 0,46-0,80; P <0,0001). Análise estratificada por esquema de manutenção de BCG e tipo da doença, mostraram significância estatística para a manutenção BCG (OR 0,47; IC 95% 0,28-0,78; P = 0,004) e tratamento de carcinoma papilar (OR 0,50; IC 95% 0,33-0,75; P = 0,0008). Quimioterapia e BCG mais quimioterapia não foram melhores do que o BCG sozinho.</p> <p>A meta-análise demonstrou que BCG após RTU reduz o risco de recidiva, especialmente em tumores papilares quando o esquema de manutenção com BCG é utilizado. A meta-análise confirmou que BCG mais quimioterapia não é melhor do que o BCG sozinho e que a BCG, especialmente os regimes de manutenção, foi mais eficaz no subgrupo de pacientes com tumores papilares do que em outros. Os resultados indicaram a significância estatística da eficácia da BCG em recidiva tumoral no subgrupo de manutenção com BCG. Os resultados indicaram que a BCG não teve significância estatística contra tumores T1G3. Foram identificados uso de mitomicina C, tiotepa, doxorubicina, epirubicina, adriamicina, camptotecina, interferon, interleucina-2 também como quimioterápicos adjuvantes, que não mostraram diferenças estatisticamente significativas quanto à sua eficácia na prevenção da recidiva do tumor. A dose ideal e o cronograma de instilação permanecem indefinidos apesar dos vinte e cinco anos de uso. Nessa meta-análise, foram utilizados muitos programas de manutenção diferentes. Apesar desta heterogeneidade, encontrou-se uma redução do risco de recidiva apenas em doentes tratados com BCG com esquema de manutenção. A meta-análise sugeriu que não há diferença na eficácia entre as diferentes linhagens de BCG.</p> <p>Portanto, terapia adjuvante intravesical com BCG com tratamento de manutenção é eficaz para a profilaxia de recidiva do câncer de bexiga superficial. Para os pacientes com carcinoma papilar, terapia adjuvante intravesical com BCG terapia de manutenção deve ser oferecida como o tratamento de escolha.</p>