

Abordagem do Câncer Urotelial de Bexiga Não Músculo Invasivo com Risco Intermediário ou Alto Risco de Recorrência e Progressão – Protocolo Institucional do Hospital das Clínicas da UFMG

Eduardo Vitor de Castro^{1*}, Anderson de Oliveira Galvão², Catia Costa Tavares Coelho³, José Gonçalves de Araújo Júnior⁴, Lucas Nogueira⁵, Paulo César Viegas Martins⁶

Hospital das Clínicas da UFMG - Belo Horizonte, MG

- 1) Preceptor do ambulatório de Uro-Oncologia do HC – UFMG
- 2) Coordenador da Residência de Urologia do HC – UFMG
- 3) Coordenadora de Enfermagem do Setor de Urologia do HC – UFMG
- 4) Preceptor da Residência de Urologia do HC – UFMG
- 5) Coordenador da Pesquisa em Uro-oncologia do HC-UFMG
- 6) Chefe do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da UFMG

ABSTRACT

Bladder cancer is one of the most common cancers, affecting 80.470 adults in the United States for 2019⁽¹⁾. In Brazil occurred 3903 deaths in 2015 and 9480 new cases are expected for 2018-2019⁽²⁾. Bladder cancer occurs in men more frequently than it does in women and usually affects older adults, though it can occur at any age. The survival rate for the majority of patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is favorable; however, the recurrence and progression to muscle invasive bladder cancer (MIBC) depend on several clinical and pathologic factors.

The aim of this article is to create a protocol for the management of NMIBC Clinics Hospital of Federal University of Minas Gerais.

After a review of the most recent literature, emphasizing the works from the American Urology Association, the European Association of Urology and the Brazilian Society of Urology, we established this guidance, modified to our conditions. The correct use of this protocol aims to standardize the management of such disease, with the purpose of reducing complications and increase the functional and oncological results of the given treatment. As new evidence becomes available and new technologies are brought to our clinic, we intend to change our recommendations to encompass such improvements.

INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga representa aproximadamente 6% dos tumores malignos, sendo mais prevalente na raça branca, mais comum no sexo masculino do que no feminino (proporção de 4:1) e apresenta maior taxa de incidência a partir da sexta década de vida ⁽³⁾.

Aproximadamente 75% dos pacientes com câncer de bexiga se apresentarão com a doença confinada à mucosa

(estádio Ta – carcinoma papilífero não-invasivo, carcinoma in situ - CIS) ou submucosa (estádio T1) ⁽⁴⁾ após a realização da ressecção transuretral (RTU), e são conceitualmente classificados como tumores não músculo-invasivos. Esses tumores apresentam alta taxa de recorrência, podendo chegar até a 90% caso não seja realizado tratamento complementar intravesical.

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Av. do Contorno, 7.851
Cidade Jardim – Belo Horizonte – MG
CEP: 30110-120
Email: eduvitor@yahoo.com.br
(31) 98893-0247

Palavras-Chave:

Bladder cancer, Bacillus Calmette-Guérin, NMIBC, urologic neoplasms.

MÉTODOS

Uma revisão da literatura foi realizada, dando ênfase aos protocolos da Sociedade Americana de Urologia (AUA – American Society of Urology) / Sociedade de Oncologia Urológica (SUO)⁽⁵⁾ e Associação Européia de Urologia (EAU – European Association of Urology)⁽⁶⁾ realizando as adaptações necessárias ao nosso serviço para fornecer recomendações práticas e padronizações no acompanhamento de pacientes com câncer de bexiga não músculo invasivo, na indicação e aplicação da terapia intravesical adjuvante.

RESULTADOS

A definição de câncer de bexiga não músculo invasivo (NMIBC) para validação neste protocolo compreenderá os tumores classificados como cT1N0M0 de acordo com a classificação TNM de 2017 com o suplemento de 2012 da Union for International Cancer Control⁽⁷⁾ (Tabela 1).

O estadiamento do câncer de bexiga é determinado pela profundidade de invasão tumoral na parede vesical e o diagnóstico correto dependerá da ressecção transuretral (RTU) do tumor.

Em relação à graduação histológica dos NMIBC, a Organização Mundial da Saúde publicou em 2004 uma nova classificação dos carcinomas uroteliais a qual fornece uma estratificação individual diferente para cada categoria comparada com a antiga classificação de 1973⁽⁸⁾ (Tabela 2).

Para orientar as recomendações de tratamentos, é importante categorizar os pacientes em grupos de risco. De acordo com o Guideline da EAU 2019⁽⁸⁾, os pacientes são estratificados em 03 grupos de risco: baixo, intermediário e alto (Tabela 3).

Diagnóstico clínico

Em relação ao diagnóstico, hematúria é o achado mais comum dos NMIBC. Hematúria macroscópica está associada com um pior estadiamento quando comparada com micro hematúria na apresentação inicial⁽⁹⁾. O CIS pode ser suspeitado em pacientes com sintomas irritativos do trato urinário inferior.

Exame físico

O exame físico não é capaz de identificar o câncer de bexiga não músculo invasivo, pois a presença de massa palpável ou alterações da mobilidade vesical costumam ser encontrados em estádios mais avançados da doença.

TABELA 1

CLASSIFICAÇÃO TNM DE 2017 PARA CÂNCER DE BEXIGA

	Tx – Tumor primário não pode ser avaliado
	T0 – Nenhuma evidência de tumor primário
	Ta – Carcinoma papilar não invasivo (restrito à mucosa)
	Tis – Carcinoma in situ
	T1 – Tumor com invasão sub-epitelial (invasão da lâmina própria)
	T2 – Tumor com invasão muscular:
T – Tumor Primário	pT2a: Superficial (metade interna)
	pT2b: Profunda (metade externa)
	T3 – Tumor invade tecido perivesical:
	pT3a: Microscopicamente
	pT3b: Macroscopicamente (massa extravesical)
	T4 – Tumor invade qualquer dos órgãos adjacentes:
	pT4a: Tumor invade a próstata, útero ou vagina.
	pT4b: Tumor invade a parede pélvica-abdominal.
	Nx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
	N0 – Nenhuma metástase para linfonodo regional.
N – Linfonodos Regionais	N1 – Metástase em apenas um linfonodo na pelve verdadeira (hipogástrico, obturador, ílico externo ou pré-sacral).
	N2 – Metástase em múltiplos linfonodos na pelve verdadeira.
	N3 – Metástase em linfonodos na ílica comum.
	MX – Metástases à distância não podem ser avaliadas.
M – Metástase à Distância	M0 – Nenhuma metástase à distância.
	M1 – Presença de metástases à distância:
	M1a: Linfonodos não regionais
	M1b: Metástases em outros sítios distantes.

Métodos de imagem

Ultrassonografia geralmente é o primeiro exame de imagem recomendado para identificar a causa da hematúria, por ser barato, de fácil disponibilidade e livre de radiação, mas tem boa acurácia somente para lesões acima de 5mm. Entretanto, quando o resultado for normal, não está excluída a presença de tumor do trato urinário.

A tomografia computadorizada é indicada para detectar tumores papilares no trato urinário por uma falha de

TABELA 2

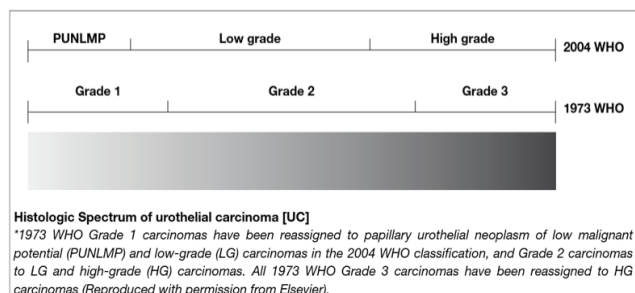


TABELA 3

CÂNCER DE BEXIGA NÃO MÚSCULO INVASIVO – ESTRATIFICAÇÃO POR GRUPOS DE RISCO

Baixo	- Tumor primário, solitário, Ta baixo grau, <3cm - Ausência de CIS
Intermediário	- Todos os tumores não definidos nas duas categorias (entre as categorias de baixo risco e alto risco)
Alto	- T1 - Alto grau - CIS - Tumores Ta de baixo grau múltiplos, recorrentes e >3cm (todas as características devem estar presentes)

enchimento na fase excretora, dilatação ureteropielocalicinal e até mesmo através de acometimento linfonodal ou de órgãos vizinhos. Essa modalidade de exame fornece informações da parede vesical e do trato urinário superior. No diagnóstico inicial do câncer de bexiga não músculo invasivo, pode-se realizar uma Urotomografia em casos selecionados (ex., tumores localizados no trígono, múltiplos ou tumores de alto risco).

Marcadores moleculares urinários

Vários laboratórios desenvolveram testes com marcadores moleculares, entretanto poucos tiveram aplicação clínica e nenhum é utilizado em nossa rotina até o momento⁽¹⁰⁾. Embora pareçam ser promissores, a custo-efetividade desses marcadores moleculares ainda permanece limitada.

Cistoscopia

A cistoscopia continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de tumor vesical⁽¹¹⁾. Toda área suspeita deve ser submetida a biópsia e encaminhada para avaliação

histopatológica. Citologia urinária apresenta alta sensibilidade para tumores de alto grau e CIS (84%), porém baixa sensibilidade para os de baixo grau (16%). Citologia positiva também pode indicar tumor urotelial de qualquer outro lugar do trato urinário, inclusive trato urinário superior⁽¹²⁾. Entretanto, esse exame possui uma melhor sensibilidade se utilizarmos amostras de lavados vesicais em vez de amostras de urina por micção espontânea (50,4% versus 36,2%)⁽¹³⁾.

Biópsias de áreas suspeitas (trígono, cúpula vesical, e paredes direita, esquerda, anterior e posterior) estão indicadas em qualquer situação. Em casos de citologia positiva e cistoscopia negativa, devem ser realizadas avaliação do trato superior, biópsia prostática às 5 horas e 7 horas e biópsias randomizadas na suspeita de CIS⁽¹⁴⁾.

É recomendado realizar cistoscopia em todos os pacientes com sintomas sugestivos de câncer de bexiga. Ela não pode ser substituída pela citologia ou qualquer outro teste não invasivo. Nenhum marcador urinário é capaz de substituir a cistoscopia durante o seguimento ou reduzir a frequência de exames endoscópicos na prática clínica⁽¹⁵⁾.

O Carcinoma in situ pode ser suspeitado através de uma combinação de cistoscopia e citologia urinária, mas o diagnóstico somente é realizado após avaliação histológica.

A incidência de tumores do trato urinário superior é baixa (1,8%), mas pode aumentar para 7,5% nos tumores localizados no trígono⁽¹⁶⁾. O risco de recorrência no trato urinário superior aumenta nos tumores múltiplos e de alto risco⁽¹⁷⁾. Nestas situações e quando há citologia positiva sem lesão vesical, está justificada a investigação do trato urinário superior.

Os principais fatores relacionados com o pior prognóstico no tumor de bexiga são: grau histológico, estadiamento, carcinoma in situ (CIS), multifocalidade (mais de três lesões), tamanho de lesões (>3cm), aspecto endoscópico da lesão tumoral (sésil ou sólido são piores), tempo de recidiva após RTU e tratamento intravesical (menor que 1 ano implica pior prognóstico). Outros fatores menos importantes: invasão linfovascular, detecção de variante micropapilar do carcinoma urotelial, idade, sexo, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante a RTU e invasão prostática⁽¹⁸⁾.

Tratamento

A ressecção transuretral (RTU) é a abordagem inicial, tanto para diagnóstico como para tratamento das lesões tumorais, estando indicada em todos os casos de tumores ou lesões vesicais suspeitas.

Tem sido demonstrado que uma segunda RTU (re-RTU) pode aumentar a sobrevida livre de recorrência⁽¹⁹⁾, melhorar os resultados após o tratamento com BCG⁽²⁰⁾ e fornecer maiores informações prognósticas⁽²¹⁾. A re-RTU está indicada em caso de lesões pT1, ausência de camada muscular própria nos fragmentos analisados (exceto pTa baixo grau e CIS) e suspeita de ressecção incompleta. A re-RTU deverá ser realizada 2 a 6 semanas após a primeira ressecção.

Em relação à avaliação da qualidade da ressecção tumoral, tem sido evidenciado que a ausência de musculatura detrusora está associada com um alto risco de doença residual, recorrência precoce e sub-estadiamento tumoral⁽²²⁾. Portanto, a presença da musculatura detrusora no espécime é considerada como marcador de qualidade da ressecção e deve ser alcançada (exceto, quando for Ta baixo grau).

A RTU poderá ser feita en-block ou em frações (parte exofítica do tumor, parte profunda e áreas periféricas).

Orientações para seguimento

A importância do seguimento é para a detecção da recorrência ou progressão o mais rápido possível. Recorrência após 03 meses da ressecção é considerado o principal fator prognóstico⁽²³⁾. Tumores de baixo grau apresentam uma taxa de 50% de recorrência⁽²⁴⁾ e tumores de alto grau possuem uma taxa de 15% a 40% de progressão⁽²⁵⁾.

- Tumores de baixo risco: cistoscopias no 3o mês pós RTU, 12o mês pós RTU, anuais até o 5o ano.
- Tumores de risco intermediário e de alto risco: Cistoscopias de 3 em 3 meses até o 2o ano. De 4 em 4 meses no 3o ano. De 6 em 6 meses nos 4o e 5o ano e, posteriormente, anualmente.
- Citologia deve ser realizada em todos os pacientes.
- A cistoscopia com *blue light* está indicada na suspeita de CIS, mas não está disponível em nosso serviço.

Terapia complementar intravesical

Na tentativa de reduzir as taxas de recidivas, vários agentes foram estudados com essa finalidade e são divididos em quimioterápicos e imunoterápicos. Uma meta-análise mostrou que os pacientes submetidos a quimioterapia intravesical têm chance de recorrência 39% (redução absoluta de 12%) menor do que aqueles submetidos somente a RTU e pode diminuir a recorrência em 05 anos em aproximadamente 10%⁽²⁶⁾. Dentre os quimioterápicos, os principais são mitomicina C e gemcitabina. Mitomicina C é a que apresenta os melhores resultados terapêuticos, com baixa incidência de efeitos colaterais, mas

encontra-se em falta no mercado brasileiro. Assim, gemcitabina é a droga recomendada, demonstrando 12% de redução na taxa de recorrência.

A instilação intravesical de BCG é considerada a terapia de primeira linha, especialmente em pacientes de alto risco, demonstrando uma redução significativa nas taxas de recorrência e progressão e melhora na sobrevida câncer específica⁽²⁷⁾.

Orientações para instilação de BCG:

- Indução: Iniciar após 4 semanas da RTU. Dose semanal por 6 semanas.
- Manutenção: A partir do 6o mês da última dose de BCG de indução, fazer dose mensal até 01 ano.
- Agente: *Mycobacterium bovis*, Cepa Moreau Rio de Janeiro.
- A dose apropriada para ser administrada é de 80mg. Entretanto, uma redução da dose de BCG pode ser realizada com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais. A literatura demonstra que 1/3 da dose é tão eficaz quanto a dose completa de 80mg em pacientes de risco intermediário e alto risco, mas inferior em pacientes com tumores multifocais, com uma menor toxicidade⁽²⁸⁾. Portanto, realizamos 40mg nos casos que não sejam multifocais.
- As contraindicações ao BCG intravesical são: hematuria macroscópica, infecção urinária, reação prévia ao BCG, imunodeprimidos e portadores de endopróteses vasculares.

Falta do BCG

Na ausência de BCG, em pacientes com doença de risco intermediário e alto, a melhor opção é realizar quimioterapia intravesical com terapia de manutenção. Estudos randomizados isolados demonstraram uma redução nas taxas de recorrência. Entretanto, outros estudos não demonstraram melhora nas taxas de recorrência, progressão ou sobrevida⁽²⁹⁾. A gemcitabina intravesical mostra resultados comparáveis com o BCG no risco intermediário, mas uma maior taxa de recorrência nos pacientes de alto risco⁽³⁰⁾. Evidência de manutenção da quimioterapia intravesical ainda não está clara, mas recomenda-se utilizá-la por até 01 ano em pacientes de risco intermediário com o objetivo de aumentar a sobrevida livre de doença, e por 03 anos para pacientes de alto risco⁽²⁹⁾.

Falha após o BCG

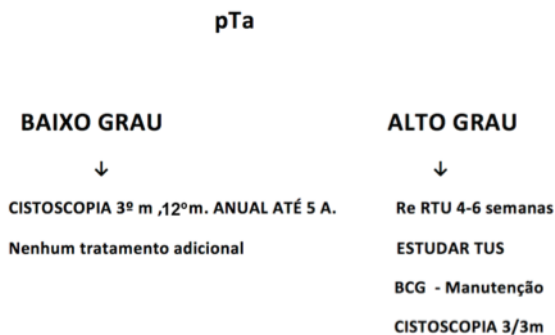
Os pacientes que não respondem ao BCG são classificados

em refratários / não responsivos, recorrentes e intolerantes. Os refratários / não responsivos são aqueles com persistência da doença de alto grau apesar de 06 meses de terapia adequada; ou qualquer progressão de grau dentro de 03 meses após o primeiro ciclo de BCG. Os recorrentes são aqueles com retorno da doença de alto grau após 06 meses de resposta com terapia adequada. Os intolerantes são aqueles com doença persistente devido à impossibilidade de terapia adequada devido à alta toxicidade⁽³¹⁾.

Em pacientes com doença recorrente após resposta completa, o melhor tratamento é a reexposição ao BCG, demonstrando até 20% de chance de responder ao tratamento novamente⁽³²⁾. Naqueles de alto risco com refratariedade ao BCG, o melhor tratamento recomendado é a cistectomia.

FLUXOGRAMA

TABELA 4



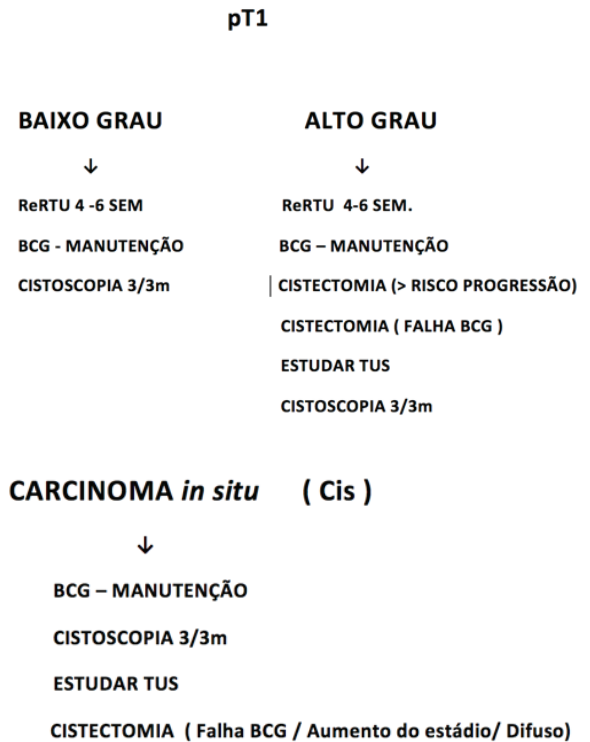
TUS: Trato Urinário Superior

DISCUSSÃO

O carcinoma urotelial de bexiga não músculo invasivo (NMIBC) representa 75% dos cânceres de bexiga e possui um prognóstico de sobrevida na doença de alto grau entre 70% e 85% em 10 anos. As taxas de recorrência e progressão para as lesões T1 de alto grau são de 41% e 17%, respectivamente. (14)

A abordagem sistematizada dos pacientes com risco intermediário ou alto de progressão e recidiva é fundamental, pois diminui as chances de evolução da doença com consequente acometimento loco-regional e metástases à distância. Portanto, é fundamental identificar rapidamente esse grupo de risco para

TABELA 5



que seja submetido a Re-RTU, instilação de BCG e realização das cistoscopias de controle conforme estabelecido acima.

A instituição deste protocolo visa uniformizar as condutas frente aos carcinomas uroteliais de bexiga com risco intermediário/alto de progressão e recidiva, baseado nas evidências científicas mais recentes, com objetivo de reduzir complicações e melhorar os resultados funcionais e oncológicos do tratamento prestado aos nossos pacientes. À medida que novas evidências forem publicadas e novas tecnologias incorporadas à nossa instituição, este deverá ser modificado para englobar tais melhorias.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
2. INCA - CÂNCER - Tipo - Bexiga [Internet]. [cited 2017 Dec 20]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/bexiga>
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2017 Dec 20];16(3):481–8. Available from: <http://academic.oup.com/annonc/article/16/3/481/160249/Cancer-incidence-and-mortality-in-Europe-2004>
4. Comperat, E. et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015;466: 589.
5. Daneshmand S, Konety BR. American Urological Association (AUA) / Society of Urologic Oncology (SUO) Guideline DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER : AUA / SUO GUIDELINE American Urological Association (AUA) / Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. 2016;(April):1–45.
6. TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER : EAU/ 2019.
7. Brierley JD, Gospodarowicz M WC (Eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell. 8th ed. 2017.
8. EAU Guideline on NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - 2019.
9. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* [Internet]. 2016 May;117(5):783–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435378>
10. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2015 Feb;33(2):66.e25-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037483>
11. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* [Internet]. 1995 Jun;2 Suppl 2:8–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309>
12. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* [Internet]. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
13. Bolenz C, West AM, Ortiz N, Kabbani W, Lotan Y. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder—a flawed adjunct to cystoscopy? *Urol Oncol* [Internet]. 2013 Apr;31(3):366–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414815>
14. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* [Internet]. 1999 Apr;35(4):267–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345>
15. van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* [Internet]. 2005 Jun;47(6):736–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
16. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* [Internet]. 2005 Sep;174(3):859–61; discussion 861. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
17. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* [Internet]. 2000 Sep;164(3 Pt 1):680–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>
18. Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* [Internet]. 2009 Dec;182(6):2625–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836779>
19. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* [Internet]. 2003 Aug;170(2 Pt 1):433–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
20. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* [Internet]. 2014 Feb;191(2):341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973518>
21. Bishr M, Lattouf J-B, Latour M, Saad F. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2014 May;8(5–6):E306-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940455>

22. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* [Internet]. 2010 May;57(5):843–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>
23. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* [Internet]. 2009 Jun;73(6):1313–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362341>
24. May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* [Internet]. 2010 May;57(5):850–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063>
25. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Jan;63(1):16–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083804>
26. Sten Holmang c MRS d RJS a * WO b, Kikuo Okamura h EK i AB e SG f CDN g, Brant A. Inmanm JN n ES j BA-E-D k CAT I, Jorg R. Oddens o MB p. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma.
27. Malmström P-U, 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* [Internet]. 2009 Aug;56(2):247–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283809004345>
28. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JMF, Martín MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* [Internet]. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>
29. Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA, McKiernan JM, Ray-Zack MD, Palou J, et al. Systematic Review on the Utilization of Maintenance Intravesical Chemotherapy in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2018;4(4):512–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190111>
30. Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M, Mearini L, Giannantoni A, Bini V, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. *Urol Int* [Internet]. 2010;84(1):23–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173364>
31. O'Donnell MA, Boehle A. Treatment options for BCG failures. *World J Urol* [Internet]. 2006 Nov;24(5):481–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021823>
32. Meyer J-P. Use of bacille Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J* [Internet]. 2002 Aug 1;78(922):449–54. Available from: <http://pmj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/pmj.78.922.449>