

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

João Maria Ferreira de Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

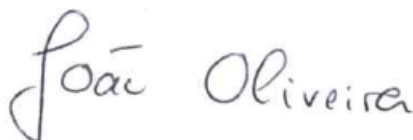
junho de 2022

Declaração de Integridade

Eu, João Maria Ferreira de Oliveira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a37773 do mestrado integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 21 de junho de 2022

A handwritten signature in black ink that reads "João Oliveira". The signature is written in a cursive style with a large initial 'J'.

(João Maria Ferreira de Oliveira)

Agradecimentos

Este trabalho só foi possível de realizar com o apoio de todos aqueles que me rodeiam.

À minha família, à minha mãe e ao meu pai, por terem contribuído para tornar este meu sonho realidade. Ao meu irmão por ser o meu braço direito e o meu braço esquerdo quando só um não chega.

Àquelas pessoas que acabam como sendo família, que temos a sorte de nos cruzar e a audácia de escolher mantê-las. À Joana e à Daniela, por apesar de me aturarem há mais de 20 anos, ainda continuarem ao meu lado, a acreditarem mais em mim do que eu próprio. Ao Faria pelo companheirismo e amizade durante a última década, pelas tardes de estudo que sem ele não seriam iguais. À Ana por ter sido a melhor metade de mim. À Beatriz pela sua amizade, paciência e apoio neste trabalho. À Bárbara, por ser a minha referência quando precisava de aprender a ser médico e por ter sido o meu abrigo quando precisava de um porto seguro.

Por último, mas não menos importante, o meu agradecimento especial ao professor Bruno, por ter aceitado orientar esta dissertação e por me ter ajudado no desenvolvimento deste tema.

A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

O tumor da bexiga é uma das neoplasias com maior incidência e mortalidade em Portugal. Foi a quarta causa mais frequente de neoplasia no sexo masculino, e o nono cancro com maior mortalidade em ambos os sexos, no ano de 2020.

Na classificação da OMS da neoplasia da bexiga, os tumores não-músculo invasivos (Ta, T1 e Cis) são responsável por mais de 70% dos casos registados desta neoplasia, cujo tratamento assenta na resseção transuretral do tumor, seguido de quimioterapia ou imunoterapia com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG), ambos instilados por via intravesical.

Este bacilo, estirpe atenuada do *Mycobacterium bovis*, é inoculado em todo o mundo por se tratar da principal via de prevenção da tuberculose, sendo necessária uma produção em grande escala. No entanto, tratando-se de uma micobactéria, é necessário considerar o tempo e outros fatores que condicionam a cultura, a maquinaria especializada com grandes custos para além da necessidade de condições específicas que previnam a contaminação desta estirpe. Assim, a produção não está a responder às necessidades deste bacilo tornando-se oportuno o estudo e implementação de esquemas alternativos ao tratamento da neoplasia não-músculo invasiva da bexiga.

Este trabalho tem como objetivo abordar as alternativas ao BCG no tratamento da neoplasia não-músculo invasivo na bexiga face à escassez mundial deste bacilo. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em plataformas online com a análise de artigos desde 2000 até à atualidade.

As terapias encontradas mais promissoras são a imunoterapia e os novos métodos de instilação intravesical. A abordagem que combina a administração de mitomicina C com forças eletromotrizes mostrou melhores resultados do que a instilação do agente isolado. A imunoterapia tem conquistado o seu território nos doentes que não respondem ao BCG.

Palavras-chave

Neoplasia não-músculo invasivo da bexiga; Carcinoma urotelial da bexiga; Bacilo Calmette-Guérin; BCG; Escassez de BCG; Quimioterapia; Imunoterapia.

Abstract

Bladder cancer is one of the tumours with the highest incidence and mortality in Portugal. It was the fourth most frequent cause of cancer in men, and the ninth cancer with the highest mortality in both sexes, in 2020.

Using the World Health Organization classification of bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer (Ta, T1 and Cis) is responsible for more than 70% of the reported cases of this tumour, whose treatment is based on transurethral resection, followed by chemotherapy or immunotherapy with *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), both instilled intravesically.

This bacillus, an attenuated strain of *Mycobacterium bovis*, is inoculated all over the world because it is the main way of tuberculosis prevention, and so it requires large-scale production. However, as it is a mycobacterium, it is necessary to consider the length of time and other factors that condition the culture, the specialized machinery with great costs in addition to the need for specific conditions that prevent the contamination of this strain. Thus, production is not responding to the needs of this bacillus, requiring alternative treatment regimens for non-muscle invasive bladder cancer.

This work aims to address the alternatives to BCG in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer to tackle the worldwide shortage of this bacillus. For this, bibliographic research was carried out in online platforms with the analysis of articles from 2000 to the present.

Immunotherapy and the recent methods of intravesical instillation are the most promising therapies in non-muscle invasive bladder cancer. The approach that combines electromotive drug administration with mitomycin C shows better results than the agent alone and the new immunotherapy agents have conquered their territory in patients who do not respond to BCG.

Keywords

Non-muscle invasive bladder cancer; Urothelial bladder cancer; Bacillus Calmette-Guérin; BCG; BCG shortage; Chemotherapy; Immunotherapy.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Neoplasia da Bexiga	5
4. Tratamento da NMIBC	11
4.1. Mitomicina C	11
4.2. Gemcitabina	12
4.3. Bacilo Calmette-Guérin (BCG)	12
4.3.1. A Escassez do BCG	14
4.4. Cistectomia Radical	15
5. Alternativas Terapêuticas ao BCG na NMIBC	17
5.1. Quimioterapia	17
5.2. Novos Métodos de Instilação Intravesical	19
5.2.1. Quimioterapia Intravesical com Hipertermia (quimio- -hipertermia)	20
5.2.2. Administração de Agentes Intravesicais com Forças Eletromotrizes	21
5.3. Imunoterapia	22
5.3.1. BCG Modificada	23
5.3.2. Interferão- α	24
5.3.3. Inibidores dos <i>Checkpoints</i> Imunitários	25
5.3.4. Imunoterapia Mediada por Vetores Virais e Vacinas	28
5.3.5. Agonista da Interleucina-15	29
6. Discussão	31
7. Conclusão	35
8. Bibliografia	37
9. Anexo 1	49

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama da estrutura da bexiga.

Figura 2 – Categoria T da neoplasia da bexiga.

Figura 3 – Bloqueio do sinal do PD-1 na imunoterapia tumoral.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação TNM da neoplasia da bexiga.

Tabela 2 – Estratificação do risco da NMIBC.

Tabela 3 – Investigação na área da NMIBC.

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AUA	<i>American Urologic Association</i>
BC	Neoplasia da bexiga
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
C	Celsius
Cis	Carcinoma <i>in situ</i>
CR	Taxa de resposta completa
DFS	Taxa de sobrevivência sem doença
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EMDA	Administração de agentes intravesicais com forças eletromotrizes
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HGUC	Neoplasia urotelial papilar de alto grau
LGUC	Neoplasia urotelial papilar de baixo grau
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMIBC	Neoplasia não músculo invasiva da bexiga
MHC	Complexo major de histocompatibilidade
MIBC	Neoplasia músculo invasiva da bexiga
MMC	Mitomicina C
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD-1	<i>Programmed cell death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PFS	Taxa de sobrevivência sem progressão da doença
PR	Taxa de progressão
PUNLMP	Neoplasias papilares uroteliais de baixo potencial maligno
RFS	Taxa de sobrevivência sem recorrência da doença
RR	Taxa de recorrência
RTU-V	Ressecção transuretral vesical
SUO	<i>Society of Urologic Oncology</i>
TCR	Recetor das células T

1. Introdução

A neoplasia da bexiga (BC) foi o décimo tumor com maior incidência a nível mundial no ano de 2020, responsável por mais de 500.000 novos casos, e a ele se deveram cerca de 200.000 mortes, sendo o décimo terceiro tumor com maior mortalidade. (1) Em Portugal, no mesmo ano, a BC foi o sétimo tumor com maior incidência, estando distribuído de forma desigual entre homens e mulheres, onde no sexo masculino é o quarto mais incidente. Trata-se do nono tumor com maior mortalidade em Portugal, responsável por 4% das mortes atribuíveis a neoplasias. (2)

A hematúria é sintoma mais frequente nesta neoplasia, estando presente em 90% dos doentes. Dependendo do tamanho do tumor, outros sintomas podem incluir disúria, frequência ou urgência miccional. (3)

A BC pode ser classificada em dois grandes grupos: as uroteliais e as não uroteliais. O espectro das neoplasias não uroteliais compreende os carcinomas espinhocelulares, adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos, mesenquimais e outros carcinomas que não afetam o urotélio. As neoplasias que atingem o urotélio caracterizam-se pela profundidade que atingem, sendo que do ponto de vista do tratamento importa subdividir esta categoria em neoplasia da bexiga que invade a camada muscular e a que não invade o músculo. (4)

O estadiamento da BC obedece ao sistema TNM, onde a neoplasia não músculo invasiva da bexiga (NMIBC) corresponde ao Ta, Cis e T1, e a partir de T2 já há invasão da camada muscular própria (MIBC). (3) Cerca de 75% das neoplasias não invadem esta camada muscular. (5)

Relativamente ao prognóstico, segundo a *American Cancer Society*, a sobrevivência a 5 anos para todos os tipos de neoplasia da bexiga situa-se nos 77%. (6)

O tratamento da NMIBC consiste na ressecção transuretral vesical (RTU-V) da lesão por cistoscopia seguida da instilação intravesical de agentes quimioterapêuticos ou imunoterapêuticos, nomeadamente o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Dependendo do grau e do estadiamento do tumor aplicam-se esquemas diferentes, desde, por exemplo, uma única dose de quimioterapia intravesical após a RTU-V em casos de neoplasias Ta, até a esquemas mais complexos e prolongados com a ressecção cuidadosa da lesão seguida de imunoterapia intravesical durante alguns anos, em casos de alto risco. (3)

O BCG foi criado em 1945 por cientistas franceses como vacina profilática para a tuberculose. Consiste numa estirpe atenuada de *Mycobacterium bovis*, um bacilo responsável pela tuberculose bovina e que raramente causa doença no homem. Atualmente, o BCG mantém a indicação na prevenção da infeção por tuberculose e é utilizada no tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga. (7)

No início da década de 2010, o fabrico do BCG encontrou alguns entraves culminando no término da produção em 2016 por um dos principais fabricantes. (8) Desde então, o fabrico tem diminuído ao mesmo tempo que a necessidade deste bacilo tem aumentado pela incidência crescente de neoplasia não músculo invasiva da bexiga. (7)

Neste sentido, surgiu a necessidade de identificar e avaliar novas terapêuticas adjuvantes na neoplasia não músculo invasiva da bexiga, por forma a responder à carência do BCG no mercado, sendo esse o objetivo principal deste trabalho.

2. Metodologia

Esta dissertação pretende realizar uma revisão da literatura sobre as alternativas ao BCG na terapêutica adjuvante da NMIBC.

Para isso, foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica na língua inglesa em plataformas como a *PubMED*, *Google Scholar*, *Cochrane Library* e *Medscape*, onde foram procuradas principalmente as seguintes palavras-chave: “Non-muscle-invasive bladder cancer”, “BCG shortage”, “Chemotherapy” e “Immunotherapy”. Foram identificados os artigos mais relevantes publicados na área urológica, tendo sido realizado a restrição de artigos desde o ano de 2000 até maio de 2022. As referências dos próprios artigos foram utilizadas de forma a garantir que mais dados fossem incluídos nesta revisão.

Para informação teórica e fundamental sobre o tema foram também utilizados livros e dados de sites de entidades oficiais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a *American Cancer Society* ou a *European Association of Urology*.

A extensa pesquisa, recolha e análise de dados permitiu a redação da presente dissertação, tendo por base a utilização de 97 artigos devidamente referenciados.

3. Neoplasia da Bexiga

A neoplasia da bexiga tem maior incidência em idades mais avançadas, onde 90% dos diagnósticos são realizados após os 55 anos e a idade média ao diagnóstico é de 73 anos. Este facto pode ser explicado pela grande influência dos fatores ambientais neste tipo de tumor, nomeadamente a exposição ao tabaco. Estima-se que até 65% dos casos sejam resultantes diretos do tabaco. (9) Outros fatores de risco são os benzenos e as aminas aromáticas, combinados com a redução da capacidade de reparação do ADN característica do avançar da idade. (10)

A bexiga é um órgão muscular oco, localizado na superfície posterior da sínfise púbica, cuja principal função é o armazenamento de urina proveniente dos rins. Para isso, dois ureteres conectam os rins à bexiga, inserindo se obliquamente na região posteroinferior deste órgão. O trígono vesical completa-se com o orifício para a uretra. A capacidade média de armazenamento geralmente situa-se entre os 200 mL e os 300 mL. (3,11)

A parede vesical é composta por mucosa, submucosa, camada muscular, camada serosa e adventícia, respetivamente desde a camada mais interna para a mais externa. A camada muscular compreende o músculo liso detrusor que se caracteriza pela presença de fibras musculares orientadas de forma circular, horizontal e longitudinal não organizadas, protegidas pelas camadas serosa e adventícia. Na vertente vesical, o detrusor contacta com a camada submucosa (ou sub-urotélío) composta por uma matriz extracelular com tecido conectivo e por uma camada muscular externa: a *muscularis mucosae*. A mucosa (ou urotélío) é a camada mais interna da bexiga e é dividida na camada epitelial (com *umbrella cells* à superfície), a camada basal e lâmina própria (figura 1). (12)

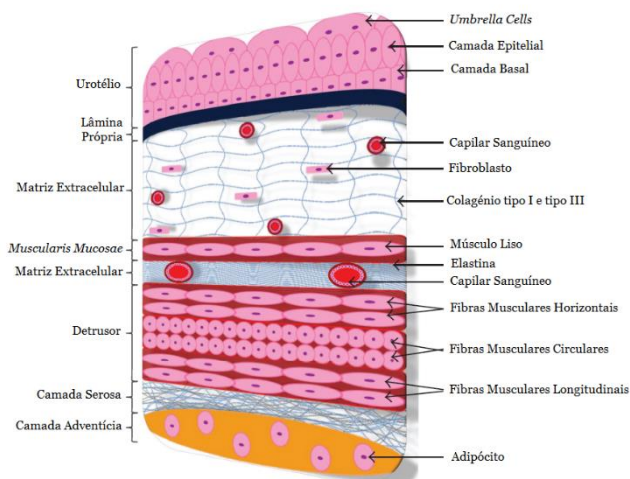


Figura 1 – Diagrama da estrutura histológica da bexiga (Adaptado de Orabi *et al*). (13)

A classificação da neoplasia da bexiga segue os critérios de TNM, onde T se refere à localização e infiltração do tumor, N representa a afetação de gânglios linfáticos locorregionais por células neoplásicas e M indica se existem metástases à distância. (14) Assim, a tabela 1 representa a classificação TNM aplicada à BC:

Tabela 1 – Classificação TNM da neoplasia da bexiga. (3)

Categoria T	Critério
Tx	Não foi possível avaliar o tumor primário
To	Sem evidência de tumor primário
Ta	Neoplasia papilar não-invasiva
Cis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade a lâmina própria
T2	Tumor invade a camada muscular
T2a	Tumor invade a camada muscular superficial
T2b	Tumor invade a camada muscular profunda
T3	Tumor invade tecidos moles perivesicais
T3a	Microscopicamente
T3b	Macroscopicamente (massa extravesical)
T4	Tumor extravesical invade diretamente a próstata, vesículas semianais, útero, vagina, parede pélvica ou a parede abdominal.
T4a	Tumor extravesical invade diretamente a próstata, útero ou vagina
T4b	Tumor extravesical invade diretamente a parede pélvica ou a abdominal.
Categoria N	Critério
Nx	Não foi possível avaliar os nódulos linfáticos
No	Sem atingimento dos nódulos linfáticos
N1	Atingimento de nódulo linfático regional único (perivesical, obturador, ilíaco interno/externo ou sagrado)
N2	Atingimento de múltiplos nódulos linfáticos (perivesical, obturador, ilíaco interno/externo ou sagrado)
N3	Atingimento dos nódulos linfáticos das ilíacas comuns
Categoria M	Critério
Mo	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases à distância limitadas a nódulos linfáticos mais externos do que os ilíacos comuns
M1b	Metástases à distância sem ser em nódulos linfáticos

Desta forma, os tumores não músculo invasivos compreendem Ta, Cis e T1, sendo que a partir de T2 já há invasão de células neoplásicas no músculo detrusor, tal como se ilustra na figura 2.

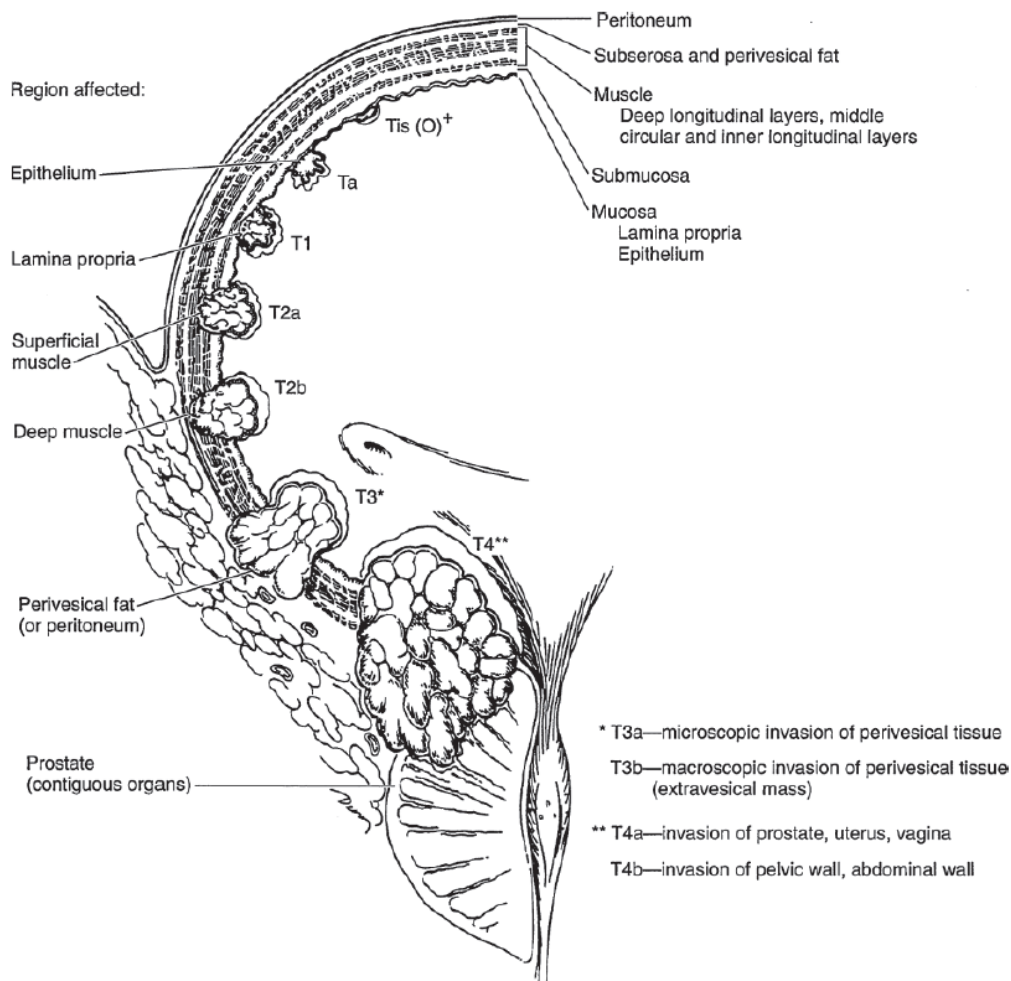


Figura 2 – Categoria T da neoplasia da bexiga. (3)

Em relação ao tipo de tumor, a OMS, em 2016, atualizou a classificação utilizada até então. A quarta edição desta classificação divide as neoplasias da bexiga em uroteliais (invasivos e não invasivos), neoplasias das células escamosas, adenocarcinomas, tumores do tipo Mulleriano, tumores neuroendócrinos, tumores melanocíticos, tumores mesenquimais, tumores do trato urotelial hematopoiético e linfóide, entre outros tipos de tumores. (4)

No que concerne a caracterização dos tumores uroteliais, para além da classificação TNM, também se pode graduar através de critérios histocitológicos, úteis no prognóstico da doença. Assim, as neoplasias uroteliais podem ser: Papilomas, Neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno (PUNLMP), neoplasias uroteliais papilares de baixo grau (LGUC) e neoplasia uroteliais papilares de alto grau

(HGUC). O que difere as PUNLMP das LGUC é a capacidade de invadir os tecidos, onde apenas os LGUC têm essa capacidade. Tanto as LGUC como as HGUC têm 45% de probabilidade de recidivar, enquanto as PUNLMP têm 30% de recidivas. No caso dos papilomas a recidiva é rara. A progressão da doença é mais evidente nos HGUC, com 30% a progredir, podendo apresentar um desfecho fatal. (15) Para além das lesões papilares, o tumor *in situ* consiste numa lesão plana, não invasiva e de alto grau do urotélio, facilmente confundível com uma patologia inflamatória.

Os sinais e sintomas que estes doentes apresentam podem ser desde muito frustrantes ou até mesmo assintomáticos, até à presença de hematúria macroscópica, sintoma que mais leva os doentes à procura de ajuda especializada. Até 90% das BC têm como sintoma inaugural a hematúria. Outros sintomas incluem disúria, poliúria e urgência miccional, principalmente no caso do *tumor in situ*. Em casos de doença avançada, também podem surgir sintomas derivados das metástases, sendo mais frequente a dor no local metastizado. (3)

Para o diagnóstico da BC é essencial a cistoscopia que permite a visualização da lesão. Outros métodos imagiológicos permitem suspeitar de BC, tais como a ecografia, tomografia computadorizada ou a ressonância magnética nuclear, tendo maior utilidade na pesquisa de metástases do que no diagnóstico da lesão primária. (16) A RTU-V permite excisar o tumor, devendo para isso abranger a *muscularis própria* com margens de segurança, incluindo áreas de suspeita de *tumor in situ*. Face ao estudo anatomo-patológico da lesão, é possível classificar e estadiar o tumor para a otimização do tratamento e melhoria do prognóstico. (5)

A estratificação do risco foi organizada pela *American Urologic Association* (AUA), pela *European Association of Urology* (EAU) e pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de forma similar, categorizando as NMIBC em baixo risco, risco intermédio e alto risco consoante o estadiamento do tumor, como está representado na tabela 2. (5,17,18) O tratamento tem como ponto de partida esta divisão.

Tabela 2 – Estratificação do risco da NMIBC.

	Baixo Risco	Risco Intermédio	Alto Risco
AUA	<ul style="list-style-type: none"> - LGUC solitário Ta ≤ 3 cm; - PUNLMP. 	<ul style="list-style-type: none"> - LGUC Ta com recorrência < 1 ano; - LGUC Ta > 3 cm - LGUC Ta Multifocal; - HGUC Ta ≤ 3 cm; - LGUC T1. 	<ul style="list-style-type: none"> - HGUC T1; - HGUC Ta recorrente; - HGUC Ta Multifocal; - HGUC Ta > 3 cm; - Cis; - Falência do BCG em HGUC; - Variante histológica; - Invasão linfovascular; - HGUC com envolvimento da uretra prostática.
EAU	<ul style="list-style-type: none"> - LGUC primário e solitário Ta < 3 cm. 	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os tumores não definidos como baixo ou alto risco. 	<ul style="list-style-type: none"> - T1; - HGUC; - Cis; - LGUC múltiplos e recorrentes, Ta > 3 cm.
NICE	<ul style="list-style-type: none"> - LGUC solitário, Ta < 3 cm; - PUNLMP. 	<ul style="list-style-type: none"> - LGUC solitário, Ta > 3cm; - LGUC multifocal Ta; - HGUC Grau 2 Ta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grau 3 Ta; - Grau 2 / Grau 3 T1; - Cis; - Variante histológica agressiva.

4. Tratamento da NMIBC

Relativamente ao tratamento, este difere consoante o tipo de lesão, mas principalmente na estratificação do risco. Assim, nos casos de baixo risco, o tratamento consiste na instilação intravesical de dose única de quimioterapia após a RTU-V, com mitomicina C, epirrubicina ou gemcitabina. Após a administração, o cateter vesical é clampado durante 1 hora, permitindo a ação do fármaco na parede da bexiga. (19)

Nos casos de risco intermédio, as *guidelines* recomendam a indução com imunoterapia com BCG ou quimioterapia intravesical seguida de terapêutica de manutenção durante um ano se não houver resposta à terapêutica de indução. Já quando o tumor é de alto risco, a abordagem passa diretamente para a indução com BCG seguida de manutenção até três anos. (5,17,18)

Este esquema terapêutico é considerado como sendo o mais eficaz na gestão da NMIBC, apesar dos efeitos adversos já conhecidos. Dentro deles, estão descritos sinais e sintomas relacionados com toxicidade local e sistémica. Tanto a quimioterapia como a imunoterapia com BCG podem originar sintomas semelhantes a uma cistite logo após a instilação, como urgência e/ou aumento da frequência miccional e disúria. Esta cistite autolimitada pode ocorrer em 40% dos doentes tratados com mitomicina C e em 67% dos doentes tratados com BCG. Outros sintomas que o BCG pode causar incluem hematúria, sensação de mal-estar e febre. As infeções causadas pelo BCG também consistem um efeito adverso importante, que podem incluir prostatites, epididimites, orquiepididimites ou, na forma mais grave com risco de vida, infeções sistémicas como sépsis associada ao BCG. (20)

4.1. Mitomicina C

A mitomicina C (MMC) é um antibacteriano isolado de culturas de *Streptomyces caespitosus*, cujo mecanismo de ação consiste na alquilação do ADN que resulta em morte celular. Assim, é amplamente utilizada como quimioterapia na neoplasia da bexiga, nomeadamente na NMIBC de risco intermédio e baixo. (21)

Apesar de ainda não existir um consenso alargado sobre a concentração ideal deste medicamento na NMIBC, geralmente é administrada a dose de 40 mg diluídos em 40 mL de água esterilizada num intervalo temporal de até 24 horas após a RTU-V. Nos

casos com risco mais agravado, a terapia adjuvante com MMC deve ser repetida semanalmente durante 4 a 8 semanas, na mesma concentração. (22)

4.2. Gemcitabina

A gemcitabina, agente anti-tumoral análogo nucleosídeo com atividade citotóxica mediada pela inibição da síntese de ADN seguida de apoptose celular, utilizada por via intravenosa no tratamento da neoplasia músculo invasiva da bexiga, pode também ser utilizada no tratamento da NMIBC quando aplicada intravesicalmente. (19,23) A dose segura deste fármaco consiste em 2.000 mg diluídos em 50 mL de solução salina a 0,9%, que deverá ficar em contacto com as paredes da bexiga entre 30 minutos e 2 horas. Em comparação com a MMC, a gemcitabina está associada a maior tolerabilidade dos sintomas urinários, não comprometendo a eficácia. Contudo, após o uso deste fármaco, deve ser realizada a irrigação vesical contínua de soro fisiológico durante 20 horas para minimizar a toxicidade local e para retirar as células tumorais, o que faz com que a MMC seja geralmente preferida. (24,25)

4.3. Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

A vacina do BCG foi criada na segunda década do século XX por cientistas franceses como forma de prevenção da infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo responsável pela tuberculose. A utilização do BCG na área oncológica adveio da observação por parte de patologistas de baixas taxas de prevalência neoplásica em autópsias de indivíduos infetados com esta micobactéria. Assim, após vários estudos, a imunoterapia com BCG foi testada na leucemia aguda linfoblástica em 1969 e, mais tarde, foi utilizada como agente intravesical contra o melanoma da bexiga em 1974. (7)

A primeira utilização do BCG na neoplasia urotelial da bexiga ocorreu em 1976 e, desde então, tem vindo a ser confirmada a sua eficácia. Atualmente, é a primeira linha de tratamento adjuvante para a NMIBC de alto risco, após a RTU-V. Esta terapia está associada a menor risco de recidiva tumoral e a menor risco de progressão para neoplasia invasiva.

Desde 1921 até ao final do século, o BCG, por ser uma vacina viva onde é necessária a cultura de microorganismos para a sua produção, tem vindo a sofrer alterações na sua composição, por acumulação de mutações ou perda de genes, que tem resultado na existência de várias estirpes. Atualmente são mais de oito as estirpes de BCG utilizadas na BC, nomeadas pelo local onde foram descobertas e/ou pelo seu produtor. Entre elas destacam-se a RIVM (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene* – 1921), a Moreau (1924), a Danish (1931), a TICE (1934), a Frappier (1937), a Connaught (1948), a Pasteur (1961) e a Tokyo (1965). A BCG Connaught e a BCG TICE são as duas estirpes mais utilizadas na BC na Europa e na América do Norte. (26,27)

Apesar de mais de quatro décadas de experiência clínica na BC com o BCG, o mecanismo de ação pela qual ela atua nesta neoplasia ainda não é totalmente compreendido. No entanto, já é do conhecimento científico que para esta terapêutica resultar é necessário um sistema imunitário competente e o contacto direto deste bacilo com as células tumorais. Dentro da resposta imunológica, os linfócitos CD4⁺ e CD8⁺, as células *Natural Killers* e os granulócitos desempenham um papel importante. No que toca à resposta imunitária humoral, dentro dos elementos mais importantes encontram-se o TRAIL (do inglês, *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*), as interleucinas 2, 8, 12 e 18, o interferão gama e o fator de necrose tumoral (TNF). (28)

O tratamento com o BCG envolve duas fases, a fase de indução e a de manutenção. Inicialmente, na fase de indução, o BCG é administrado tipicamente de forma semanal durante 6 semanas, devendo ser iniciado até 26 semanas após a RTU-V, nunca devendo ser administrado nas primeiras 3-4 semanas após a resseção. Este protocolo ainda se mantém desde 1976, quando se utilizou pela primeira vez o BCG na NMIBC por *Morales et al.* A fase de manutenção advém de se ter comprovado que instilações posteriores adicionais de BCG reduzem o risco de recorrência. Esta fase pode durar entre 1 e 3 anos, não havendo consenso sobre a duração ideal. (29) Em regra, a neoplasia de alto risco cursa com a manutenção do BCG durante 3 anos, enquanto nos casos de risco intermédio o que está recomendado é a manutenção durante pelo menos 1 ano sendo que pode ultrapassar consoante os casos. Nestas neoplasias de risco intermédio, a indução com BCG não está sempre recomendada, podendo ser feito um esquema de 6 semanas com mitomicina C, não prejudicando o sucesso do tratamento e com melhor tolerabilidade dos efeitos adversos. (19)

4.3.1. A Escassez do BCG

Na última década, o fornecimento do BCG tem sofrido alguns constrangimentos face às necessidades cada vez maiores desta vacina em conjunto com limitações e problemas da cadeia de produção. Em 2012, um dos maiores produtores de BCG em Lyon anunciou que a produção do BCG Connaught seria interrompida por contaminação das suas culturas e, apesar de ter retomado o fabrico, em 2016 a empresa acabou por descontinuar a produção, o que fez com que o mercado sentisse a escassez desta vacina. Apesar de outras fábricas tentarem aumentar a sua produção para dar resposta ao mercado, nomeadamente com o aumento da produção da estirpe TICE, as necessidades cada vez maiores de BCG aliado ao processo demoroso e complexo de fabrico deste bacilo fizeram com que a empresa responsável pela produção do BCG TICE racionalizasse a distribuição, sendo que ainda hoje existe a escassez deste bacilo. (7) Assim, as sociedades de urologia têm vindo a rever as suas orientações clínicas para a realidade atual, e novas terapêuticas de combate à NMIBC têm vindo a tornar-se mais imperativas no momento em que não existe o BCG para administrar.

Tanto a AUA como a EAU e a NICE já emitiram adaptações às suas orientações clínicas em caso de escassez do BCG num hospital. Em suma, as conclusões são as seguintes: (19,30–32)

- O BCG não deve ser utilizada na NMIBC de baixo risco, tendo os casos de alto risco prioridade;
- A quimioterapia intravesical deve ser a primeira opção nos casos de risco intermédio de NMIBC;
- Nos casos em que se utilizaria o BCG como segunda linha de tratamento na NMIBC de risco intermédio deverá ser utilizado um agente quimioterápico alternativo;
- Doentes com NMIBC de alto grau que vão iniciar o esquema de indução devem ser priorizados para a dose completa de BCG. No entanto, caso não esteja disponível, pode ser utilizada uma dose reduzida de BCG (1/3 da dose normal);
- A duração da fase de manutenção pode ser encurtada para um ano;
- Caso haja escassez de BCG, a fase de manutenção com este bacilo não deve ser iniciada;

- Caso não haja BCG, deverão ser utilizados os agentes de quimioterapia alternativos como a gemcitabina, epirrubicina, docetaxel, valrrubicina ou mitomicina C tanto na fase de indução como na de manutenção;
- A cistectomia radical poderá ser oferecida precocemente na NMIBC de alto risco que não estejam dispostos a correr riscos com os agentes intravesicais alternativos.

4.4. Cistectomia Radical

A cistectomia radical consiste num procedimento cirúrgico onde é retirada a bexiga, podendo ser igualmente excisada a próstata no caso masculino ou o útero na mulher, com a devida derivação urinária.

Este procedimento, segundo as *guidelines* mais recentes da AUA, SUO, EUA, NCCN e NICE, tem indicação clara nos tumores de alto risco que não responderam ao BCG em pelo menos um ciclo de indução e manutenção. Nos casos de NMIBC de alto risco onde ainda não foi feito nenhum ciclo de quimioterapia ou imunoterapia, a opção da cistectomia pode ser considerada nos doentes que são aptos e elegíveis para um procedimento cirúrgico. (5,17,18)

No entanto, o benefício potencial da cistectomia, onde está demonstrado maiores taxas de sobrevivência, deve ser sempre ponderado tendo em conta os riscos cirúrgicos, com a morbilidade a rondar os 56% e a mortalidade até aos 9%. (33)

5. Alternativas Terapêuticas ao BCG na NMIBC

Num contexto de falta de disponibilidade da terapêutica de primeira linha para tratar um doente com NMIBC de risco intermédio a alto, ou na tentativa de impedir roturas de stock deste bacilo, foram necessários desenvolvimentos de novas estratégias para responder a estes tumores de risco intermédio e alto.

5.1. Quimioterapia

A MMC intravesical é a alternativa mais comum ao BCG, no contexto da NMIBC de risco intermédio e alto. (30) Numa revisão sistemática recente que comparou o BCG e a MMC, apesar do risco de recorrência da doença ser menor com o BCG, o risco de progressão e de morte eram idênticos com os dois fármacos, acrescentando ainda a vantagem da MMC apresentar um menor número de efeitos adversos severos registados face ao BCG. (34) Relativamente aos ensaios clínicos que comparam estas duas terapêuticas, muitas vezes podem ser difíceis de interpretar pela heterogeneidade de doentes, nomeadamente de estadios de NMIBC, e pela variabilidade de esquemas terapêuticos. No ensaio clínico randomizado realizado por *Friedrich M. et al.*, foram comparados os esquemas de 6 semanas de BCG, 6 semanas de MMC e 3 anos de MMC, onde se constatou que o risco de recorrência era idêntico nos esquemas das 6 semanas em ambos os fármacos e o risco de recorrência reduzia quando utilizada a MMC durante um período superior a 12 meses, sem aumentar a toxicidade normalmente verificada nos esquemas de manutenção do BCG. (35) No entanto, o estudo não comparou os dois fármacos a longo prazo (3 anos) para se poder concluir sobre a recorrência nestes termos. Noutro ensaio clínico, o Grupo de Estudos Oncológicos do Sudoeste (do inglês, *SWOG*) concluiu que o tempo livre de doença era maior com o BCG, contudo não existia diferença na progressão do tumor. (36) Numa meta-análise de dados individuais de nove estudos diferentes que comparou mais de 2800 doentes, os esquemas de manutenção com o BCG mostraram uma redução de 32% no risco de recorrência quando comparado à MMC. No entanto, não foram identificadas diferenças significativas no que concerne à progressão e sobrevivência entre os dois fármacos. (37) Estes dados mostram que o tratamento de manutenção com BCG intravesical é mais eficaz (menor risco de recorrência) quando comparado à MMC. Apesar disso, é de notar que nestes ensaios clínicos também foi

constatado que a recorrência do tumor com a manutenção com MMC não aumentava, fazendo com que no cenário atual de escassez de BCG, este agente quimioterapêutico seja uma alternativa viável.

A gemcitabina, numa revisão sistemática realizada por *Han MA et al.*, quando comparada à MMC pode reduzir o risco de recorrência e progressão do tumor, e quando comparada ao BCG, a gemcitabina pode também reduzir o risco de recorrência da doença. No entanto, esta revisão foi feita com recurso a ensaios clínicos randomizados de baixo grau de nível de evidência o que condiciona a confiança nestes resultados. (38)

A valrubicina é o único fármaco aprovado nos Estados Unidos da América para o tratamento do carcinoma *in situ* em doentes que não sejam candidatos à cistectomia radical e que foram refratários ao tratamento com BCG. Este fármaco mostrou um nível elevado de eficácia neste tumor de alto grau e, por isso, deve ser utilizado quando a utilização do BCG encontra algum entrave, nomeadamente existência de contraindicações, escassez do fármaco ou doentes cuja resposta ao BCG não foi satisfatória e que não são candidatos ou recusam o procedimento cirúrgico. (39)

A combinação de vários agentes intravesicais também está a ser investigada. Numa meta-análise realizada em 2019 por *Huang Di et al.*, a terapêutica combinada com quimioterapia e BCG está associada a uma baixa taxa de recorrência, tal como a uma baixa mortalidade por BC ou por outras causas, sem aumentar os efeitos adversos normalmente registados. (40) No que concerne a quimioterapia combinada, foram realizados ensaios clínicos utilizando a gemcitabina associada à MMC e também associada ao docetaxel. Em doentes com NMIBC de alto grau refratária à terapia intravesical convencional e que recusam (ou onde está contraindicada) a cistectomia, a quimioterapia combinada com gemcitabina + MMC foi bem tolerada com boa resposta ao tratamento, onde no estudo mais recente a taxa de sobrevivência sem recorrência de tumor era de 37% ao final de quase dois anos, concordando com os ensaios que tinham sido realizados até então. (41–43) A terapêutica combinada com gemcitabina + docetaxel também foi utilizada com as mesmas indicações, em tumores de alto grau recidivantes e em doentes não candidatos a cistectomia, com resultados semelhantes à combinação de gemcitabina + MMC. (44,45) No entanto, os ensaios clínicos randomizados não obtiveram uma amostra muito grande, sendo necessário aprofundar o conhecimento através de estudos com maior amostra para ser possível extrapolar recomendações.

5.2. Novos Métodos de Instilação Intravesical

Várias formas de manipulação física e química de fármacos têm vindo a ser testadas na tentativa de otimizar a eficácia da substância ativa e o próprio contacto com as células tumorais. Neste trabalho abordam-se a quimioterapia intravesical com hipertermia e a administração de agentes intravesicais com forças eletromotrizes, para além da quimioterapia em forma de gel e da otimização farmacológica para entrega de quimioterapia. Todos estes métodos foram principalmente investigados recorrendo à MMC.

A MMC em forma de gel térmico reverso (hidrogel) tem vindo a ser testada na neoplasia urotelial do trato superior. Este hidrogel encontra-se no estado líquido à temperatura ambiente, mas quando é instilado na bexiga, com o aumento da temperatura ele altera a sua constituição física para se tornar um gel semissólido. Esta reação física permite um contacto mais prolongado da MMC com o epitélio urotelial. Um ensaio clínico de fase III que utilizou o UGN-01 (hidrogel com MMC), mostrou que 42 dos 71 doentes (59%) que participaram no estudo obtiveram uma resposta completa ao fármaco, sendo que a estenose ureteral e as infeções do trato urinário foram os efeitos adversos mais comuns (44% e 32%, respetivamente). (46) Apesar de este estudo não ter sido realizado no âmbito da NMIBC, os seus resultados positivos permitem ponderar a sua utilização nesta BC, sendo que serão sempre necessários estudos que comprovem a sua eficácia.

Já no âmbito da NMIBC, também foram estudadas formas que otimizem a entrega da MMC, nomeadamente com a alteração de alguns fatores externos ao fármaco, como por exemplo a alcalinização da urina e a diminuição da diluição da MMC pela restrição hídrica. Num ensaio clínico randomizado de fase III realizado por *Au JL et al.* foi identificado um tratamento intravesical com MMC farmacologicamente otimizada, através da alcalinização da urina com bicarbonato de sódio, a restrição hídrica de 8 horas prévias ao tratamento e o esvaziamento da bexiga até um volume residual de 10 mL. Dos 201 doentes, 102 receberam a terapia otimizada, onde 42.6% não tiveram recorrências aos 5 anos de seguimento, contrastando com o grupo de controlo que fez a terapia standard e onde apenas 23.5% não tiveram recorrências da neoplasia. Estes resultados apoiam a hipótese de que, quando otimizada, a utilização da MMC pode ser uma alternativa viável ao BCG no tratamento da NMIBC. (47)

5.2.1. Quimioterapia Intravesical com Hipertermia (químio-hipertermia)

A energia térmica tem vindo a ser estudada no contexto das neoplasias, tanto *in vitro* como *in vivo*, quer seja aliada à quimioterapia quer seja de forma isolada, de modo a se perceber se existe impacto nas células tumorais. A hipertermia condiciona um aumento da permeabilidade das células uroteliais ao mesmo tempo que promove a apoptose através de alterações ao ADN resultantes do stress oxidativo induzido pelo calor. (48) Este efeito existe *in vitro*, sendo a hipertermia isolada (a 42° C) inibidora do crescimento de culturas celulares em 10% a 20%, e com resultados igualmente favoráveis quando aliada a quimioterapia com a doxorrubicina ou a gemcitabina. (48,49) Já no final do século passado, *Colombo et al.* realizou um ensaio clínico que concluiu que a hipertermia aliada à quimioterapia intravesical era uma abordagem possível, segura e promissora ao tratamento neoadjuvante e minimamente invasivo da BC superficial. (50) Uma revisão sistemática realizada em 2011, indica que a quimioterapia com hipertermia reduz em 59% o risco de recorrência da NMIBC, quando comparada com a quimioterapia isolada com MMC. (51) Num dos poucos estudos com follow-up a longo prazo, um cohort de 83 doentes com um follow-up de 91 meses, mostrou uma melhoria significativa na taxa de sobrevivência sem doença a 10 anos (53% com químio-hipertermia vs. 15% com quimioterapia isolada), para além da menor necessidade de se proceder a cistectomia radical. (52) No caso do Cis, a hipertermia aliada à quimioterapia com MMC também comprovou a sua eficácia com uma resposta positiva ao tratamento em 92% dos doentes pertencentes ao estudo, sem agravamento dos efeitos adversos. (53) Finalmente, num ensaio clínico randomizado publicado em 2016, a quimioterapia com MMC aliada à hipertermia também mostrou a sua eficácia quando comparada com o BCG em doentes com NMIBC de risco intermédio e alto, tendo mostrado melhores resultados no que toca à taxa de recorrência do que o BCG, durante um período de 24 meses. (54) Apesar destes resultados, em 2019 *Tan W et al.* vem contrapor a aparente superioridade da químio-hipertermia em relação ao BCG com o estudo HYMN, um ensaio clínico randomizado de fase III que compara a quimioterapia aliada à hipertermia com um segundo curso de BCG, em doentes que já foram submetidos a um ciclo de BCG. Neste estudo, a sobrevivência sem doença foi similar em ambos os grupos. (55)

Com esta evidência científica, pode-se inferir que a quimioterapia intravesical aliada à hipertermia oferece um benefício adicional à terapêutica já existente para a NMIBC de risco intermédio e alto. Apesar de ainda não existir literatura suficiente que

corrobore a indicação como tratamento de primeira linha, no padrão atual de escassez do BCG, este método deve ser tido em conta caso esteja disponível no hospital, principalmente para doentes com NMIBC de alto risco com T1 ou Cis, que não são candidatos a cistectomia radical.

5.2.2. Administração de Agentes Intravesicais com Forças Eletromotrizes

A administração de agentes intravesicais com forças eletromotrizes (EMDA – do inglês, *electromotive drug administration*) diz respeito ao transporte de fármacos solúveis em água influenciados por um campo elétrico, sendo que é mais efetivo quando o fármaco tem uma componente ionizada. Neste caso, o transporte do agente farmacológico é proporcional à intensidade da corrente aplicada. (56)

A utilização de EMDA com MMC já tem vindo a ser estudada desde o século passado, com estudos *in vitro* que comprovaram que a penetração do fármaco com EMDA na parede da bexiga podia ser quatro a sete vezes superior quando comparado à difusão passiva. (57) No primeiro ensaio clínico, realizado em 2003, a utilização de EMDA com MMC teve um resultado favorável, onde a percentagem de resposta completa à terapêutica aos 6 meses foi de 58% quando usada a EMDA e de 31% quando não utilizada a EMDA (difusão passiva de MMC). Quando comparada com o BCG, no mesmo período temporal, a percentagem de resposta completa no grupo tratado com MMC por EMDA foi de 56 %, enquanto no caso do BCG houve 64% de resposta completa. (58) Num outro ensaio clínico randomizado, foi feita a comparação entre doentes tratados com BCG seguida de EMDA com MMC *versus* doentes tratados apenas com BCG. Os doentes que obtiveram a terapêutica dupla (BCG + MMC/EMDA) tiveram um maior número de meses livres de recorrência (69 meses), com menor taxa de recorrência (41.9%), menor taxa de progressão (9.3%), e menor mortalidade (21.5%), ao contrário dos que apenas foram tratados com BCG onde ficaram menos meses sem que o tumor recorresse (21 meses), tiveram maior taxa de recorrência (32.4%), maior taxa de progressão (21.9%) e maior mortalidade (32.4%). Em 2011, *Di Stasi et al.* mostraram que a instilação intravesical de MMC com EMDA realizada antes da RTU-V em doentes com NMIBC seria benéfica por apresentar menor taxa de recorrência e um intervalo livre de doença maior quando comparada com o tratamento com MMC por difusão passiva após RTU-V. (59)

Desta forma, com estes três estudos realizados por *Di Stasi et al.*, constatou-se que a EMDA com MMC intravesical obteve bons resultados, principalmente no que toca à taxa de recorrência. No entanto, o conhecimento científico nesta área ainda não é suficiente para dar primazia a esta terapêutica. Contudo, esta técnica poderá ter um potencial papel mais ativo quando a terapêutica de primeira linha (BCG) não estiver disponível. (60)

5.3. Imunoterapia

O tratamento adjuvante de eleição para a NMIBC de risco intermédio e alto é a imunoterapia com o BCG, durante um período que pode variar entre um e três anos, sendo que as estirpes TICE e Connaught são as mais utilizadas na Europa, como já foi referido anteriormente. Apesar de se considerar que todas as estirpes de BCG são biossimilares, é um assunto em debate se todas têm o mesmo impacto na eficácia e nos efeitos adversos secundários ao tratamento. (61) De facto, um ensaio clínico de fase III comparou o BCG Connaught *versus* o BCG TICE onde a estirpe Connaught foi aparentemente mais eficaz em termos de sobrevivência a 5 anos sem recorrência da neoplasia (74%) ao contrário da estirpe TICE cuja sobrevivência a 5 anos sem recorrência de tumor foi de 48%. (62) No entanto, dados observacionais de 2099 doentes com NMIBC T1 de alto risco, mostraram que o oposto também era verdade quando era utilizado um tratamento de manutenção com o BCG-TICE. (63) Para além de serem necessários mais estudos, inclusive com seguimentos mais longos, para confirmar esta hipótese, o BCG Connaught é a estirpe que se encontra em menor quantidade no mercado pela descontinuação da sua produção em 2016. Quando se comparou, em 2013, o BCG Tokyo e o BCG Connaught, não foram encontradas diferenças significativas no que toca à taxa de sobrevivência sem tumor a dois anos (73.2% na estirpe Tokyo e 68.8% na estirpe Connaught). (64) Num outro estudo retrospectivo, *Hofbauer et al.* analisaram 295 doentes com NMIBC de risco intermédio e alto que receberam tratamento adjuvante com o BCG Moreau intravesical. Constataram que a taxa de sobrevivência sem recorrência de tumor a 5 anos era de 64.8% e a taxa de sobrevivência sem progressão do tumor a 5 anos era de 81.4%, resultados estes que estão de acordo com as outras estirpes. (65) Desta forma, o BCG Moreau torna-se uma alternativa com a mesma eficácia, mesmo em situações onde apenas existe metade da dose disponível (66), e que poderá ser ponderada especialmente num contexto de escassez de outras estirpes. Num outro cohort retrospectivo, foi comparada a eficácia das três estirpes de BCG mais utilizadas

atualmente – a Connaught, a TICE e a RIVM – onde se chegou à conclusão de que tanto o BCG TICE como o BCG RIVM tinham benefícios na taxa de sobrevivência sem recorrência de tumor quando comparada ao BCG Connaught. (67) Quando se comparou as estirpes TICE e RIVM não se encontraram diferenças estatisticamente significativas no que toca à taxa de sobrevivência sem recorrência do tumor ou à taxa de sobrevivência sem progressão do tumor. (68) Relativamente aos efeitos adversos entre as estirpes também não foram encontradas diferenças significativas, sendo que a TICE está associada a maior número de complicações, mas com menor gravidade e de padrão local, sem necessidade de terapêutica adicional ou suspensão da imunoterapia, enquanto a RIVM teve menor número de complicações, no entanto com maior gravidade. Os efeitos secundários mais severos foram registados em maior número no primeiro ano de terapia, e a toxicidade também agravou quando havia mais do que uma estirpe envolvida, nomeadamente nos casos em que havia a mudança de uma estirpe por outra no decorrer do tratamento. (69)

Desta forma, numa era onde o BCG é escasso, nomeadamente as estirpes Connaught e TICE, comprovando-se através de mais estudos com ensaios clínicos mais prolongados a biosemelhança entre todas as estirpes com um padrão de efeitos adversos idêntico, uma das soluções poderá ser o investimento na produção das restantes estirpes, por forma a que o BCG seja novamente reposto no mercado.

5.3.1. BCG Modificada

A VPM1002BC é um Bacilo de Calmette-Guérin recombinado, onde o gene da Urease-C é substituído pelo gene da listerolisina O da *Listeria monocytogenes*. A Urease-C leva à neutralização dos fagossomas que contém as micobactérias pela produção de amónia, contribuindo assim para a sobrevivência da micobactéria dentro do macrófago pela inibição da maturação do fagolisossoma. Desta forma, não havendo Urease-C, ocorre uma rápida acidificação do fagossoma o que promove a fusão do fagolisossoma e constitui o pH ótimo para a estabilidade da listerolisina O. Esta citolisina forma poros transmembranares, que levam à translocação de proteínas e de ADN para o citosol, ativando as vias de autofagia e apoptose das células tumorais. (70)

No ensaio clínico de fase I, ficou demonstrado através de seis doentes que o VPM1002BC intravesical é seguro, bem tolerado, sem registo de efeitos adversos severos, mostrando resultados imunológicos promissores. (71) Já na fase II do ensaio clínico, dos

40 participantes, 49.3% não tinham recorrência do tumor na bexiga passadas 60 semanas, sendo que aos 2 anos a taxa era de 47.4% e aos 3 anos era de 43.7%. Dentro dos efeitos adversos, contabilizam-se as infeções genitourinárias em 16 doentes (40%), sendo que em dois deles houve necessidade de internamento hospitalar. A urgência miccional foi o segundo efeito adverso mais prevalente (30%) e a dor no trato urinário o terceiro (17.5%). (72) Desta forma, o BCG recombinante é um tratamento promissor tanto na sua eficácia como no seu perfil de segurança e tolerabilidade.

5.3.2. Interferão- α

O interferão é um modulador imunitário pleiotrópico que tem vindo a despertar interesse pelos seus efeitos imunológicos anti-tumorais e anti-proliferativos demonstrados em estudos pré-clínicos. (73) Esta citocina foi investigada pela primeira vez em 1988 num ensaio clínico randomizado realizado pelo grupo de oncologia da Califórnia do Norte com 37 doentes com NMIBC de vários estadios, onde se registou uma taxa de resposta completa ao tratamento no final de 6 meses de 27%. (74) Dois anos depois, um estudo mais alargado com 85 doentes, demonstrou uma taxa de resposta completa ao tratamento a 6 meses de 43%, quando utilizada uma dose elevada do interferão- α -2b em monoterapia no tratamento intravesical da NMIBC com Cis. Os efeitos adversos mais frequentes foram os sintomas gripais, registados em apenas 13% dos doentes. Estes resultados permitiram mostrar a eficácia e segurança do interferão como alternativa a outros regimes quimioterapêuticos e imunoterapêuticos mais tóxicos para a NMIBC com Cis. (75) No entanto, a eficácia do BCG continua a ser mais elevada, colocando-se assim a hipótese de combinar o interferão a esta imunoterapia por forma a melhorar os seus resultados.

Um ensaio clínico randomizado realizado em 2004 comparou o BCG na dose standard (81 mg), o BCG em dose reduzida (27 mg) e a combinação do BCG em dose reduzida com 10MU de interferão- α em doentes previamente não responsivos ao BCG, e mostrou que o tratamento em combinação tinha menor toxicidade com maior eficácia – taxa de recorrência a 12 meses de 24% (BCG dose standard), 18% (BCG dose reduzida) e 13% (BCG dose reduzida + interferão- α) e taxa de recorrência a 24 meses de 42%, 24% e 15%, respetivamente. (76) Já em doentes que ainda não tinham sido submetidos a nenhum ciclo de BCG, *Nepple K et al.* demonstrou que não existia benefícios na terapêutica combinada, pois as taxas de sobrevivência sem doença eram equiparáveis, com a agravante de terem existido mais efeitos adversos no grupo onde o interferão foi

adicionado, confirmando o BCG isolado como a imunoterapia de primeira linha na NMIBC. (77)

Desta forma, a monoterapia com interferão- α -2b não é tão eficaz quanto o tratamento atualmente preconizado e a adição desta citocina ao BCG intravesical só mostrou benefícios nos casos em que o tumor recidivou após o tratamento com o BCG. Desta forma, esta terapêutica combinada poderá ser uma hipótese a colocar quando não há sucesso com o BCG em monoterapia inicial e onde se pretende preservar a bexiga. (73)

Uma outra forma de abordar a terapêutica com interferão tem vindo a ser estudada através da terapêutica genética baseada em vetor viral. O nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α /Syn3) é um adenovírus não replicativo (rAd) que usa um excipiente (Syn3) para melhorar a entrega do gene de interferão- α -2b no urotélio, resultando no efeito anti-tumoral pelo aumento de expressão do gene e permitindo que esse efeito seja mais prolongado. Num ensaio clínico de fase II, 40 doentes foram submetidos a esta terapêutica onde os resultados foram apelativos, com 42.5% dos doentes sem recorrência do tumor aos 6 meses e com 35% aos 12 meses. A maioria dos participantes neste estudo tiveram efeitos adversos associados (78%), mas foram considerados como ligeiros a moderados. (78) No ensaio clínico de fase III, 151 doentes com NMIBC de alto risco que não responderam ao BCG receberam o nadofaragene firadenovec, onde a taxa de sobrevivência sem recorrência de tumor aos 6 meses foi de 47.7% e aos 12 meses de 30.5%, com o mesmo perfil de efeitos adversos encontrado na fase II. (79)

5.3.3. Inibidores dos *Checkpoints* Imunitários

Os inibidores dos *checkpoints* imunitários (ICI, do inglês *immune checkpoint inhibitors*) são uma estratégia terapêutica promissora, devido ao aumento de expressão de genes envolvidos na função imunitária inata e adaptativa demonstrada nas neoplasias uroteliais. (80) O PD-1 (do inglês, *programmed cell death 1*) é um recetor inibitório expresso nos linfócitos T e cuja função consiste na inibição destas células imunitárias durante uma resposta inflamatória prolongada, por forma a não haver exacerbação da resposta imunitária, através da ligação aos seus ligandos (PD-L1 e PD-L2), expressos nos tecidos inflamados. Para além destes tecidos, estes ligandos estão também expressos no

microambiente tumoral, tal como está esquematizado na figura 3, sendo uma forma de o tumor inibir a ativação do sistema imunitário. (81)

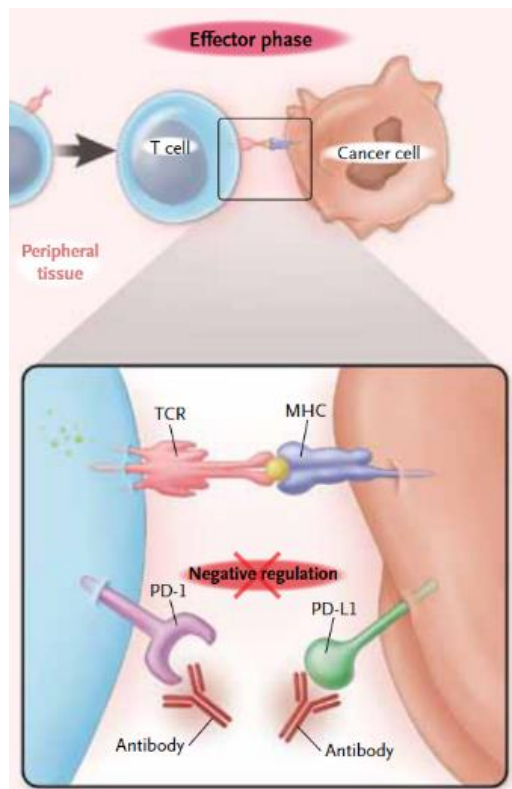


Figura 3 – Bloqueio do sinal do PD-1 na imunoterapia tumoral (Adaptado de Ribas A). TCR: Recetor das Células T; MHC: Complexo Major de Histocompatibilidade (81)

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor PD-1 dos linfócitos T. Desta forma, a ligação deste anticorpo aos linfócitos T impede que o PD-L1 presente nas células tumorais ative a inibição das células imunitárias, permitindo que os linfócitos T atuem caso reconheçam o tumor. O ensaio clínico de fase II KEYNOTE 057 teve como objetivo indagar a utilidade do pembrolizumab intravenoso em 101 doentes com NMIBC não responsivo ao BCG e que não eram candidatos à cistectomia radical, e incluiu doentes com Cis. Até à data, apenas os resultados para os doentes com Cis foram publicados. Neste grupo, a taxa de resposta completa aos 3 meses era de 40.1% (39 dos 96 participantes), com 18.75% dos doentes a atingirem a resposta completa ao tumor por um período superior a 12 meses. Os efeitos adversos registados foram relacionados com a ativação do sistema imunitário, incluindo prurido, diarreia e hipotireoidismo. Apenas 13 doentes tiveram efeitos adversos considerados graves e ocorreu uma morte que foi relacionada com o tratamento (por colite). (82) Os resultados deste estudo permitiram aprovar a utilização do pembrolizumab na NMIBC, com Cis, não responsivo ao BCG e onde a cistectomia radical não é opção viável, pela FDA (*Food and Drug Administration*) em janeiro de 2020. (83)

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao PD-L1 das células tumorais. (84) Os resultados iniciais de um ensaio clínico de fase II que está a avaliar o atezolizumab intravenoso em doentes com NMIBC de alto risco, não responsivos ao BCG, que não são elegíveis para cistectomia radical, indicam que a taxa de sobrevivência sem recorrência do tumor é de 29%, ao fim de 18 meses, no universo de 128 participantes. No que toca aos efeitos adversos, os principais foram fadiga em 43.3% dos doentes, anemia em 22.9% e diarreia em 20.5%. (85,86) Este agente está neste momento a ser estudado num ensaio clínico de fase Ib-II (BladderGATE – NCT04134000) pela combinação com o BCG em doentes com NMIBC de alto risco sem tratamento prévio com BCG. (87)

O oportuzumab monatox, também conhecido como VB4-845, é uma imunotoxina que compreende o anticorpo anti-EpCAM (do inglês, *anti-epithelial cell adhesion molecule*) ligada à exotoxina A da *Pseudomonas*. Uma vez ligado à célula cancerígena, o oportuzumab monatox é internalizado e a toxina é libertada no citosol onde induz a apoptose da célula tumoral. Um ensaio clínico de fase II foi realizado em 2012 com 45 doentes com NMIBC, Cis refratário ao BCG, onde este fármaco se demonstrou efetivo e bem tolerado nestes tumores – 40% dos doentes obtiveram uma resposta completa após 3 meses. No entanto, com o correr do tempo, a taxa de resposta completa diminuiu para os 15.6% ao final do primeiro ano. O perfil de toxicidade aparentou ser entre disúria (14.1%) e hematúria (9.4). Esta baixa incidência de efeitos adversos poderá estar relacionada com a ação intracavitária (intravesical) do fármaco para além de ser seletivo para a EpCAM que está expressa em maior quantidade no carcinoma urotelial do que nos outros tecidos. (80,88)

A combinação de oportuzumab monatox com o durvalumab encontra-se em estudo através de um ensaio clínico de fase I. O durvalumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao PD-L1. Os resultados preliminares deste estudo mostraram que de um total de 12 doentes, 5 (41%) estavam livres de tumor ao fim de 12 semanas, 4 (33%) estavam sem tumor ao fim de 6 meses e passado um ano, dois doentes (16.7%) mantinham-se livres de doença neoplásica. Todos os doentes apresentaram pelo menos um efeito adverso relacionado com o tratamento, com 8% dos doentes a apresentarem toxicidade considerada grave. (84,89)

5.3.4. Imunoterapia Mediada por Vetores Virais e Vacinas

O CG0070 é um adenovírus oncolítico que se presume atuar em dois sentidos: por um lado, promove diretamente a lise das células tumorais através da replicação seletiva nas células tumorais cuja via do retinoblastoma se encontra defeituosa, e por outro lado este adenovírus também causa o aumento da expressão do fator de estimulação das colónias dos granulócitos e macrófagos (GM-CSF, do inglês *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), uma citocina crucial na ativação imunitária que promove a apoptose imuno-mediada. Em 2017, os dados do estudo de fase II que investigou o CG0070 em 45 doentes com NMIBC não responsivo a pelo menos duas terapias intravesicais, mostraram que 47% dos participantes tiveram uma resposta completa ao fim de 6 meses. Os efeitos adversos mais comuns ao final do mesmo período de tempo foram espasmos vesicais (36%), hematúria (28%), disúria (25%) e urgência miccional (22%). (90) Um ensaio clínico de fase III está neste momento em curso com 110 doentes (NCT04452591). (91)

A PANVAC é uma vacina que na sua composição tem dois vetores virais: o vírus recombinado *vaccinia*, utilizado pela OMS para curar a varíola, e o vírus recombinado *fowlpox* que expressa o antígeno carcinoembrionário (CEA, do inglês *carcinoembryonic antigen*), o antígeno epitelial associado ao tumor MUC-1 e a tríade de moléculas coestimulatórias dos linfócitos T que incluem a B7.1, a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1, do inglês *intercellular adhesion molecule-1*) e o antígeno associado à função leucocitária 3. Estudos pré-clínicos demonstraram a eficácia da PANVAC em induzir respostas específicas dos linfócitos T tanto *in vitro* como em modelos animais, e em ensaios clínicos de fase I foi demonstrada a segurança, para além da mesma resposta imunitária. (92) Um ensaio clínico de fase II com 30 doentes com NMIBC de alto risco que não tiveram sucesso com pelo menos um tratamento prévio de indução com BCG, pretendeu avaliar a eficácia da associação da PANVAC + BCG em comparação com a monoterapia com BCG. Ao final de 12 meses, a taxa de sobrevivência sem recorrência de tumor nos dois grupos era idêntica, com 44.4% no grupo tratado com a associação de fármacos e 42.9% no grupo tratado em monoterapia com BCG. (93)

5.3.5. Agonista da Interleucina-15

O ALT-803 (ou N-803) é um agonista da interleucina-15R α Fc que estimula a proliferação e ativação das células *Natural Killer* e dos linfócitos T CD8⁺ através da ligação aos recetores L-2 e 15 $\beta\gamma$, sem a ativação das células T regulatórias. Num ensaio clínico de fase I, o ALT-803 foi avaliado em combinação com o BCG em 9 doentes com NMIBC de alto risco, com resultados promissores com uma taxa de resposta completa de 100% ao fim de 24 meses. (94) Atualmente, o ensaio clínico de fase II/III – QUILT 3.032 (NCT03022825) – está em curso e os resultados preliminares foram apresentados no Simpósio de Cancros Genitourinários da Sociedade Americana de Oncologia Clínica de 2021. Até dezembro de 2020, dos 80 doentes com NMIBC refratários à terapêutica com BCG, 72% responderam de forma completa à terapia. Os efeitos adversos associados foram considerados ligeiros, com disúria, hematúria e polaquiúria em 16% dos doentes, urgência miccional em 14% e espasmo vesical em 8%. (95) Com esta forte eficácia observada, e com o perfil de efeitos adversos considerado ligeiro, o ALT-803 pode vir a representar uma alternativa para o tratamento da NMIBC não responsivo ao BCG.

6. Discussão

A neoplasia da bexiga, no ano de 2020, foi o sétimo tumor mais incidente e o nono com maior mortalidade em Portugal. (2) Dentro dos sintomas mais frequentemente associados a esta neoplasia, encontra-se a hematuria na grande maioria dos casos, podendo também apresentar-se com disúria ou urgência miccional. (3) A exposição ao tabaco constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento de BC, estimando-se que mais de metade dos tumores identificados tenham sido resultantes diretos deste produto. (9)

A grande maioria dos tumores, cerca de 76%, ainda são detetados em fases iniciais, neoplasias que não invadem a camada muscular, existindo mais hipóteses e mais ferramentas terapêuticas para a gestão e potencial não recorrência do tumor. (96) No entanto, quando a NMIBC atinge um grau de alto risco, a probabilidade de ele invadir a camada muscular da bexiga ou mesmo de metastizar ronda os 25%. (97) Desta forma, é de extrema importância atuar na fase mais precoce e não tão severa da doença.

Atualmente, o tratamento de eleição para a NMIBC consiste na RTU-V, onde é retirada a porção da mucosa vesical que se encontra macroscopicamente alterada. Esta técnica pode ser curativa nos casos menos graves, no entanto, mesmo nos casos de baixo risco está indicada a instilação intravesical adjuvante de quimioterapia, geralmente com uma dose de mitomicina C. Nos casos de risco intermédio está igualmente indicada a quimioterapia após a RTU-V, com ciclos de manutenção que se podem estender até um ano. A imunoterapia com o BCG – tratamento adjuvante *gold-standard* na NMIBC – fica reservada para os casos de alto risco, devido à era contemporânea de escassez deste bacilo no mercado mundial. (5,17,18,30–32) Desta forma, nas últimas décadas, têm vindo a ser desenvolvidos vários ensaios clínicos que pretendem provar a eficácia e a segurança de outras alternativas para a gestão do doente com NMIBC.

Na área da quimioterapia, vários agentes têm vindo a ser estudados como alternativas ao BCG, na NMIBC de alto risco. A mitomicina C, apesar de não ter mostrado vantagens significativas em relação ao BCG, demonstrou que o risco de recorrência e de progressão era idêntico. (34) Já a gemcitabina mostrou diminuir a recorrência do tumor quando comparado ao BCG e mostrou também diminuir a progressão quando comparado à MMC. (38) A valrubicina encontra o seu destaque no tratamento do Cis, tendo demonstrado uma boa resposta nesta lesão, estando atualmente aprovada nestes casos em alguns estados. (39) A terapêutica combinada está associada a uma baixa taxa

de recorrência, tal como a uma baixa mortalidade por BC ou por outras causas, sem aumentar os efeitos adversos normalmente registados. (40)

Por forma a potenciar o efeito da quimioterapia intravesical, têm vindo a ser avaliadas outras formas de otimizar a ação do fármaco na bexiga, principalmente da MMC. A quimio-hipertermia e a EMDA são as principais formas de manipulação física que mostraram uma redução no risco de recorrência do tumor, quando comparadas à quimioterapia isolada. (51,60) Outras formas consistem na alteração de algumas características químicas da urina, como o pH, ou na utilização de hidrogéis por forma a aumentar o tempo de contacto da MMC no urotélio. (46,47)

A imunoterapia, quer seja administrado por instilação intravesical, intravenoso ou oralmente, é uma forte alternativa à cistectomia radical nos casos onde esta está contraindicada ou não é aceite, quando o tratamento prévio com BCG não surtiu efeito. Neste âmbito, os anticorpos monoclonais que inibem os *checkpoints* imunitários têm gerado grande curiosidade científica. O pembrolizumab teve taxas de sobrevivência sem recorrência do tumor (nomeadamente Cis) de quase 20% após um ano e o atezolizumab demonstrou resultados ligeiramente superiores, com taxas de sobrevivência sem recorrência do tumor de quase 30% após 18 meses. (82,85,86) O oportuzumab monatox, apesar de ter sucesso nos primeiros meses após a sua utilização, ao final de 12 meses a taxa de resposta completa diminuiu para cerca de 16% e, quando adicionado o durvalumab, a taxa de resposta completa ao final de um ano não melhorava consideravelmente, atingindo cerca de 17%. (88,89)

Relativamente à imunoterapia realizada com vetores virais, o CG0070 mostrou resultados promissores, com taxas de resposta completa à neoplasia de 47% ao final de 6 meses. (90) No entanto, o ensaio clínico de fase III que está em curso irá ser importante para averiguar a taxa de resposta a 12 meses, com uma amostra maior. Já a utilização de vacinas, como a PANVAC, não demonstrou diferença significativa na taxa de sobrevivência sem recorrência do tumor face à terapia convencional (BCG). (93) O ALT-803, agonista da interleucina-15, demonstrou resultados muito promissores no ensaio clínico de fase I, que caso se confirmem no ensaio clínico de fase II/III poderá ser uma boa alternativa à utilização do BCG na NMIBC. (95)

Neste momento, através deste trabalho, é possível concluir que as terapias de maior interesse consistem na imunoterapia e nos novos métodos de instilação intravesical. As abordagens que combinam EMDA com MMC mostram melhores resultados do que o agente isolado, menor taxa de recorrência com os mesmos efeitos

adversos, e a imunoterapia tem conquistado o seu território nos doentes que não respondem ao BCG. Os resultados atuais são promissores, pelo que esta técnica também deveria de ser estudada em doentes de alto risco não sujeitos a tratamentos prévios que, caso igualasse a eficácia da terapêutica atual, poder-se-ia tornar o principal substituto do BCG.

No entanto, há algumas limitações importantes que se colocam de forma a tirar conclusões seguras neste tópico. Existe um pequeno número de estudos e muitos dos ensaios clínicos de fase III ainda se encontram no início. Para além disso, os diferentes estudos definiram as taxas de resposta de forma diferente, nuns casos a resposta completa do fármaco era considerada como não existindo recorrência de tumor de alto-grau, mas noutros estudos consideraram como não existindo recorrência de tumor de qualquer grau. Este dado levanta dificuldades acrescidas na comparação entre os vários estudos e na capacidade de retirar conclusões seguras e inequívocas.

7. Conclusão

O foco da investigação da NMIBC é o desenvolvimento de um tratamento que esteja disponível a todos os doentes, bem tolerado com menor percentagem de efeitos secundário, e que consiga ser superior a prevenir recorrência e progressão da neoplasia, quando comparado aos tratamentos atuais. Existem vários agentes terapêuticos potencialmente alternativos ao BCG no tratamento adjuvante da NMIBC, no entanto muitos deles não conseguiram taxas de sucesso equiparáveis.

Na quimioterapia, a mitomicina C e a gemcitabina provaram a sua utilidade na NMIBC, apesar de não terem demonstrado superioridade inequívoca em relação ao BCG. Já a valrubicina destacou-se no Cis, estando aprovada neste âmbito. Quando se adiciona novos métodos de instilação de quimioterapia intravesical os resultados são favoráveis, com menor taxa de recorrência e um perfil idêntico de efeitos adversos.

A imunoterapia na gestão da NMIBC ganhou interesse com o BCG no início, tendo havido evolução para outros agentes mais recentes. Os anticorpos monoclonais que inibem os checkpoints imunitários tiveram resultados promissores com 20-30% de taxa de sobrevivência sem recorrência do tumor, contudo equiparáveis ao BCG. Uma nova terapia com um agonista da interleucina-15 obteve bons resultados no estudo de fase I e, caso se mantenham para a fase III, será o primeiro agente com maior eficácia do que o BCG, tornando-se um substituto viável do tratamento de primeira linha na NMIBC de alto risco.

No futuro vai ser necessária mais investigação por forma a oferecer aos doentes uma alternativa ao BCG e à cistectomia radical sem comprometer a segurança nem a eficácia do tratamento.

8. Bibliografia

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2020: Bladder fact sheet [Internet]. 2020 [citado a 2021 Out 3]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site [Internet]. 2021 [citado a 2021 Out 3]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
3. McAninch JW, Lue TF. Smith & Tanagho's general urology. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2020.
4. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*. 2016; 70(1):106–19.
5. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non–muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European Urology*. 2022 Jan 1; 81(1):75–94.
6. American Cancer Society. Survival Rates for Bladder Cancer [Internet]. 2021 [citado a 2022 Jan 20]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
7. Harvey M, Chislett B, Perera M, Lawrentschuk N, Bolton D, Jack G. Critical shortage in BCG immunotherapy: How did we get here and where will it take us? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022 Jan 1; 40(1):1–3.
8. Messing EM. The BCG shortage. Vol. 3, *Bladder Cancer*. IOS Press; 2017. p. 227–8.
9. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences*. 2020; 162A:11–25.

10. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Bladder cancer a review. Vol. 324, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1980–91.
11. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. O’Grady E, editor. Philadelphia: Elsevier; 2021.
12. Fry CH, Vahabi B. The Role of the Mucosa in Normal and Abnormal Bladder Function. Vol. 119, Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 57–62.
13. Orabi H, Bouhout S, Morissette A, Rousseau A, Chabaud S, Bolduc S. Tissue engineering of urinary bladder and urethra: Advances from bench to patients. Vol. 2013, The Scientific World Journal. ScientificWorld Ltd.; 2013.
14. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Nova Iorque: Springer; 2017. 715–725 p.
15. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
16. Jones LP. Recent Advances in Imaging Cancer of the Kidney and Urinary Tract. Vol. 23, Surgical Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2014. p. 863–910.
17. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. Journal of Urology. 2016 Out; 196(4):1021–9.
18. Taylor J, Becher E, Steinberg GD. Update on the guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. BJU International. 2020 Fev; 125(2):197–205.
19. Balasubramanian A, Gunjur A, Weickhardt A, Papa N, Bolton D, Lawrentschuk N, et al. Adjuvant therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: advances during BCG shortage. World Journal of Urology. 2022 Mai 27; 40(5):1111–24.
20. Mathes J, Todenhöfer T. Managing Toxicity of Intravesical Therapy. European Urology Focus. 2018 Jul 1; 4(4):464–7.
21. Zargar H, Aning J, Ischia J, So A, Black P. Optimizing intravesical mitomycin C therapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Nature Reviews Urology. 2014; 11(4):220–30.

22. Ragonese M, Racioppi M, Bassi PF, di Gianfrancesco L, Lenci N, Filianoti A, et al. Mitomycin C: new strategies to improve efficacy of a well-known therapy. Vol. 83, *Urologia*. 2016. p. 24–8.
23. de Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: Metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *European Journal of Pharmacology*. 2014 Oct 15; 741:8–16.
24. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Feb 1; 28(4):543–8.
25. Böhle A, Leyh H, Frei C, Kühn M, Tschada R, Pottek T, et al. Single Postoperative Instillation of Gemcitabine in Patients with Non-muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Multicentre Study. *European Urology*. 2009 Set 1; 56(3):495–503.
26. Herr HW, Morales A. History of Bacillus Calmette-Guerin and Bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story. *Journal of Urology*. 2008 Jan; 179(1):53–6.
27. Gan C, Mostafid H, Khan MS, Lewis DJM. BCG immunotherapy for bladder cancer - The effects of substrain differences. Vol. 10, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2013. p. 580–8.
28. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer-A current perspective. Vol. 11, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 153–62.
29. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *European Urology*. 2013 Mar 1; 63(3):462–72.
30. Mostafid AH, Palou Redorta J, Sylvester R, Witjes JA. Therapeutic options in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the current worldwide shortage of bacille calmette-guérin. Vol. 67, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2015. p. 359–60.

31. Veeratterapillay R, Heer R, Johnson MI, Persad R, Bach C. High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer—Therapy Options During Intravesical BCG Shortage. *Current Urology Reports*. 2016 Set 1; 17(9).
32. American Urologic Association. Member Communication and Recommendations [Internet]. 2020 [citado a 2022 Mar 25]. Disponível em: <https://www.auanet.org/about-us/bcg-shortage-info>
33. Tully KH, Roghmann F, Noldus J, Chen X, Häuser L, Kibel AS, et al. Quantifying the Overall Survival Benefit With Early Radical Cystectomy for Patients With Histologically Confirmed T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2020 Dez 1; 18(6):e651–9.
34. Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
35. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-Term Intravesical Adjuvant Chemotherapy Further Reduces Recurrence Rate Compared with Short-Term Intravesical Chemotherapy and Short-Term Therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *European Urology*. 2007 Out 1; 52(4):1123–30.
36. Lamm DL, Blumenstein BA, David Crawford E, Crissman JD, Lowe BA, Smith JA, et al. Randomized intergroup comparison of bacillus calmette-guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder a southwest oncology group study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1995 Mai 1; 1(3):119–26.
37. 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. *European Urology*. 2009 Ago 1; 56(2):247–56.

38. Han MA, Maisch P, Jung JH, Hwang JE, Narayan V, Cleves A, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Jun 14; 2021(6).
39. Dinney CPN, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013 Nov 1; 31(8):1635–42.
40. Huang D, Jin YH, Weng H, Huang Q, Zeng XT, Wang XH. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guérin and Chemotherapy vs. Bacille Calmette-Guérin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2019 Mar 1; 9(121).
41. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR, Konety BR. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2010 Set 1; 28(5):510–4.
42. Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, Erickson BA, Konety BR, O'Donnell MA. Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014 Jan 1; 32(1):35.e15-35.e19.
43. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, Tarrell R, Karnes RJ. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International*. 2016 Mar 1; 117(3):456–62.
44. Velaer KN, Steinberg RL, Thomas LJ, O'donnell MA, Nepple KG. Experience with Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol Rep*. 2016;
45. Milbar N, Kates M, Chappidi MR, Pederzoli F, Yoshida T, Sankin A, et al. Oncological Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2017; 3:293–303.
46. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, Gore JL, Shabsigh A, Hu B, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal

- gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Jun 1; 21(6):776–85.
47. L-S Au J, Badalament RA, Guillaume Wientjes M, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to Improve Efficacy of Intravesical Mitomycin C: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Abr 18; 93(8):597–604.
 48. van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CFJ, Schalken JA, Witjes JA. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: An in vitro study. *Journal of Urology*. 2005; 173(4):1375–80.
 49. Istomin YP, Zhavrid EA, Alexandrova EN, Sergeyeva OP, Petrovich S v. Dose enhancement effect of anticancer drugs associated with increased temperature in vitro. *Exp Oncol*. 2008 Mar; 30(1):56–9.
 50. Colombo R, da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. 1996; 155:1227–32.
 51. Lammers RJM, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The Role of a Combined Regimen With Intravesical Chemotherapy and Hyperthermia in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 2011 Jul 1; 60(1):81–93.
 52. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU International*. 2011 Mar; 107(6):912–8.
 53. Witjes JA, Hendricksen K, Gofrit · O, Risi · O, Nativ · O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo ® working party. *World J Urol*. 2009; 27:319–24.
 54. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of

- Patients with Intermediate- and High-risk Non–Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology*. 2016 Jun 1; 69(6):1046–52.
55. Tan WS, Panchal A, Buckley L, Devall AJ, Loubière LS, Pope AM, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non–muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *European Urology*. 2019 Jan 1; 75(1):63–71.
56. Giannantoni A, di Stasi SM, Chancellor MB, Costantini E, Porena M. New Frontiers in Intravesical Therapies and Drug Delivery. *European Urology*. 2006 Dez 1; 50(6):1183–93.
57. di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Navarra P, Vespasiani G, et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res*. 1999 Oct 1; 59(19):4912–8.
58. di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: A prospective randomized study. *Journal of Urology*. 2003 Sep 1; 170(3):777–82.
59. di Stasi SM, Liberati E, Micali F, Valenti M, Masedu F, di Stasi SM, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12:871–9.
60. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, et al. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
61. Behr MA. BCG — different strains, different vaccines? *The Lancet Infectious Diseases*. 2002 Feb 1; 2(2):86–92.
62. Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, Gsponer JR, Bisiaux A, Wetterauer C, et al. Bacillus Calmette-Guérin Strain Differences Have an Impact on Clinical Outcome in Bladder Cancer Immunotherapy. *European Urology*. 2014 Oct 1; 66(4):677–88.

63. Witjes JA, Dalbagni G, Karnes RJ, Shariat S, Joniau S, Palou J, et al. The efficacy of BCG TICE and BCG Connaught in a cohort of 2,099 patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016 Nov 1; 34(11):484.e19-484.e25.
64. Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T, Ogura K. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the tokyo or connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *Journal of Urology*. 2013 Jul; 190(1):50-4.
65. Hofbauer SL, Shariat SF, Chade DC, Sarkis AS, Ribeiro-Filho LA, Nahas WC, et al. The moreau strain of bacillus calmette-guerin (BCG) for high-risk non-muscle invasive bladder cancer: An alternative during worldwide BCG shortage? *Urologia Internationalis*. 2016 Jan 1; 96(1):46-50.
66. Carneiro BDB, Sanches BCF, Andrade DL, Voris BRI, Reis LO. Moreau Strain Bacillus Calmette-Guérin Low Versus Standard Dose in the Treatment of High-Grade T1 Bladder Cancer: A Retrospective Observational Cohort Study. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019 Ago 1; 17(4):e779-83.
67. del Giudice F, Busetto GM, Gross MS, Maggi M, Sciarra A, Salciccia S, et al. Efficacy of three BCG strains (Connaught, TICE and RIVM) with or without secondary resection (re-TUR) for intermediate/high-risk non-muscle-invasive bladder cancers: results from a retrospective single-institution cohort analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021 Out 6; 147(10):3073-80.
68. del Giudice F, Flammia RS, Chung BI, Moschini M, Pradere B, Mari A, et al. Compared Efficacy of Adjuvant Intravesical BCG-TICE vs. BCG-RIVM for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC): A Propensity Score Matched Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Fev 10; 14(4):887.
69. Krajewski W, Matuszewski M, Poletajew S, Grzegorzówka J, Zdrojowy R, Kołodziej A. Are There Differences in Toxicity and Efficacy between Various Bacillus Calmette-Guerin Strains in Bladder Cancer Patients? Analysis of 844 Patients. *Urologia Internationalis*. 2018 Out 1; 101(3):277-84.

70. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, Cotton MF, Rentsch CA, Eisele B, et al. The Recombinant Bacille Calmette–Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Frontiers in Immunology*. 2017 Set 19; 8:1.
71. Rentsch CA, Bosshard P, Mayor G, Rieken M, Püschel H, Wirth G, et al. Results of the phase I open label clinical trial SAKK 06/14 assessing safety of intravesical instillation of VPM1002BC, a recombinant mycobacterium *Bacillus Calmette Guérin* (BCG), in patients with non-muscle invasive bladder cancer and previous failure of conventional BCG therapy. 2020;
72. Rentsch CA, Thalmann GN, Lucca I, Kwiatkowski M, Wirth GJ, Strebel RT, et al. A Phase 1/2 Single-arm Clinical Trial of Recombinant *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) VPM1002BC Immunotherapy in Non–muscle-invasive Bladder Cancer Recurrence After Conventional BCG Therapy: SAKK 06/14. *European Urology Oncology*. 2022 Abr; 5(2):195–202.
73. Lamm D, Brausi M, O'Donnell MA, Witjes JA. Interferon alfa in the treatment paradigm for non–muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014 Jan 1; 32(1):35.e21-35.e30.
74. Torti FM, Shortliffe LD, Williams RD, Pitts WC, Kempson RL, Ross JC, et al. Alpha-Interferon in Superficial Bladder Cancer: A Northern California Oncology Group Study. Vol. 6, *J Clin Oncol*. 1988.
75. Glashan RW. A randomized controlled study of intravesical α -2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *Journal of Urology*. 1990; 144(3):658–61.
76. Esuvaranathan K. 276: Five-Year Data of a Randomized Controlled Trial of Standard dose BCG Versus Low dose BCG and Interferon Alpha in Patients with Superficial Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 2004 Abr; 171(4S):73–73.
77. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA, Lamm DL. *Bacillus Calmette-Guérin* With or Without Interferon α -2b and Megadose Versus Recommended Daily Allowance Vitamins During Induction and Maintenance Intravesical Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 2010 Nov; 184(5):1915–9.

78. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh LI, Downs TM, et al. Intravesical rAd-IFN α /Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Oct 20; 35(30):3410-6.
79. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jan 1; 22(1):107-17.
80. Saito R, Smith CC, Utsumi T, Bixby LM, Kardos J, Wobker SE, et al. Molecular Subtype-Specific Immunocompetent Models of High-Grade Urothelial Carcinoma Reveal Differential Neoantigen Expression and Response to Immunotherapy. *Cancer Research*. 2018 Jul 15; 78(14):3954-68.
81. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jun 28; 366(26):2517-9.
82. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2021 Jul 1; 22(7):919-30.
83. García-Perdomo HA, Sánchez AL, Spiess PE. Immune checkpoints inhibitors in the management of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. A scoping review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022 Feb 26;
84. Stenehjem D, Tran D, Nkrumah M, Gupta S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2018 Set; Volume 11:5973-89.
85. Black PC, Tangen C, Singh P, McConkey DJ, Lucia S, Lowrance WT, et al. Phase II trial of atezolizumab in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer: SWOG S1605 (NCT #02844816). *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Mai 20; 39(15_suppl):4541-4541.
86. Klaassen Z. ASCO 2021: Phase II Trial of Atezolizumab in BCG-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: SWOG S1605 [Internet]. *UroToday.com*. 2021 [citado a 2022 Abr 16]. Disponível

- em: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-bladder-cancer/129954-asco-2021-phase-ii-trial-of-atezolizumab-in-bcg-unresponsive-non-muscle-invasive-bladder-cancer-swog-s1605.html>
87. Castellano D, de Velasco G, Martin Soberón MC, Carretero-González A, Dueñas M, Paramio J, et al. Atezolizumab + intravesical BCG (Bacillus Calmette-Guerin) in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) patients: Institutional clinical and translational study (BladderGATE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 20; 38(6_suppl):TPS598–TPS598.
 88. Kowalski M, Guindon J, Brazas L, Moore C, Entwistle J, Cizeau J, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: An immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma in situ previously treated with bacillus Calmette-Guérin. *Journal of Urology*. 2012 Nov; 188(5):1712–8.
 89. Gurram S, Bellfield S, Dolan R, Walter B, Merino M, Niglio S, et al. Interim analysis of a phase I single-arm study of the combination of durvalumab (MEDI4736) and Vicinium (oportuzumab monatox, VB4-845) in subjects with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer previously treated with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (NCT03258593). *Journal of Urology*. 2021 Set; 206(Supplement 3).
 90. Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, Trainer A, Fand B, Davis RL, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non–muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018 Out 1; 36(10):440–7.
 91. Uchio EM, Lamm DL, Shore ND, Kamat AM, Tyson M, Tran B, et al. A phase 3, single-arm study of CG0070 in subjects with nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Feb 20; 40(6_suppl):TPS598–TPS598.
 92. Madan RA, Arlen PM, Gulley JL. PANVAC™-VF: poxviral-based vaccine therapy targeting CEA and MUC1 in carcinoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007 Abr 21; 7(4):543–54.
 93. Saoud R, Telfer S, Maruf M, Singer E, Weiss R, Jang T, et al. Clinical outcomes of a randomized, prospective, phase II study to

- determine the efficacy of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) given in combination with PANVAC versus BCG given alone in adults with high grade BCG-refractory non-muscle invasive bladder cancer. *Journal of Urology*. 2021 Set; 206(Supplement 3).
94. Virgil H. Novel IL-15 superagonist N-803 hits high complete response rate in BCG-unresponsive NMIBC [Internet]. *Urology Times*. 2021 [citado a 2022 Abr 16]. Disponível em: <https://www.urologytimes.com/view/novel-il-15-superagonist-n-803-hits-high-complete-response-rate-in-bcg-unresponsive-nmibc>
95. Chamie K, Chang S, Gonzalgo ML, Kramolowsky E v., Sexton WJ, Reddy SK, et al. Phase II/III clinical results of IL-15R α Fc superagonist N-803 with BCG in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) carcinoma in situ (CIS) patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Fev 20; 39(6_suppl):510–510.
96. Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Kretschmer A, Stief CG, et al. Bladder Cancer Stage Development, 2004-2014 in Europe Compared With the United States: Analysis of European Population-based Cancer Registries, the United States SEER Database, and a Large Tertiary Institutional Cohort. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2020 Jun 1; 18(3):162-170.e4.
97. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *European Urology*. 2017 Nov 1; 72(5):801–13.

9. Anexo 1

Tabela 3 – Investigação na área do NMIBC

Estudo	Tratamento aplicado	Tipo de estudo	População	Nº de participantes	Resultados
Friedrich M. et al. (35)	6 sem. BCG vs. 6 sem. MMC vs. 3 anos de MMC	Ensaio clínico de fase IV	NMIBC de risco intermédio e alto	495	RR: 25.1% vs. 25.7% vs. 10.4% RFS: 68.5% vs. 70.5% vs. 88.3% (a 2 anos); 65.5% vs. 68.6% vs. 86.1% (a 3 anos)
Lamm DL et al. (36)	MMC vs. BCG	Ensaio clínico de fase III	Ta e T1	377	RR: 54.3% vs. 40.3% PR: 12.9% vs. 7.9%
Malmstrom P.-U. (37)	MMC vs. BCG	Meta-análise	Ta, T1 e Cis	2820	RR: 43.4% vs. 42.9% PR: 13.3% vs. 10.9% (para T2 ou mais)
Han MA et al. (38)	1. Gemcitabina vs. Soro Fisiológico; 2. Gemcitabina vs. MMC; 3. Gemcitabina vs. BCG	Revisão sistemática	NMIBC primário ou recorrente	1222	RR: 1. 39% vs. 47%; 2. 17% vs 40%; 3. 41% vs. 97% PR: 1. 4.6% vs. 4.8%; 2. 11% vs. 18%; 3. 16% vs. 33%
Dinney CPN et al. (39)	Valrubicina	Ensaio clínico de fase II/III	Cis refratário à BCG ou recorrente	80	RR: 18%

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

Breyer BN et al. (41)	Gemcitabina + MMC	Ensaio clínico de fase I	Ta, T1 e Cis	10	RFS: 60%
Lightfoot AJ et al. (42)	Gemcitabina + MMC	Estudo retrospectivo	NMIBC de alto risco não responsivo ao tratamento	47	RFS: 68% (a 1 ano); 48% (a 2 anos); 38% (a 3 anos)
Cockerill PA et al. (43)	Gemcitabina + MMC	Estudo retrospectivo	NMIBC de risco intermédio e alto não responsivo ao tratamento	27	RR: 63%
Milbar N et al. (45)	Gemcitabina + Docetaxel	Estudo retrospectivo	Ta, T1 e Cis	33	RR: 63.6% PR: 15% RFS: 56% (a 1 ano); 42% (a 2 anos)
Kleinmann N et al. (46)	UGN-101	Ensaio clínico de fase III	Tumor do trato urotelial superior de baixo grau	74	RR: 41% CR: 59% (aos 3 meses)
L-S Au J et al. (47)	MMC concentrada vs. MMC standard	Ensaio clínico de fase III	Ta, T1 e Cis	230	RR: 51.2% vs. 65.8% RFS aos 5 anos: 41% vs. 24.6%
Colombo R et al. (50)	Quimio-hipertermia vs. quimioterapia	Estudo Retrospectivo	Ta e T1	52	RR: 27% vs. 39% CR: 66% vs. 22%
Lammers RJM et al. (51)	Quimio-hipertermia vs. MMC	Revisão sistemática			Quimio-hipertermia reduz em 59% a taxa de recorrência quando comparada à MMC isolada

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

Colombo R et al. (52)	Quimio-hipertermia vs. quimioterapia	Estudo retrospectivo	NMIBC de risco intermédio e alto	75	RR: 40% vs. 80%
Witjes JA et al. (53)	Quimio-hipertermia + MMC	Estudo retrospectivo	Cis não responsivo à BCG	49	RR: 49% (passados 2 anos) CR: 92% (passados 3 meses)
Arends TJH et al. (54)	Quimio-hipertermia vs. BCG	Ensaio clínico fase III	NMIBC de risco intermédio e alto	147	RFS: 78.1% vs. 64.8% (2 anos)
Tan WS et al. (55)	Quimio-hipertermia vs. BCG	Ensaio clínico fase III	NMIBC de risco intermédio e alto	104	DFS: 35% vs 41% (2 anos)
Di Stasi SM et al. (58)	MMC + EMDA vs. MMC vs. BCG	Estudo prospetivo	NMIBC de alto risco	108	RR: 53% vs. 75% vs. 53% PR: 17% vs. 22% vs. 17% CR: 53% vs. 28% vs. 56% (a 3 meses); 58% vs. 31% vs. 64% (a 6 meses)
Di Stasi SM et al. (59)	RTU-V vs. MMC pós RTU-V vs. MMC + EMDA pré RTU-V	Ensaio clínico de fase III	Ta e T1	352	RR: 64% vs. 59% vs. 38% CR: 36% vs. 41% vs. 62%
Rentsch CA et al. (62)	BCG Connaught vs. BCG TICE	Estudo prospetivo	NMIBC de alto risco	131	RFS: 74% vs. 48% PFS: 94.1% vs. 87.9% (a 5 anos)
Witjes JA et al. (63)	BCG Connaught vs. BCG TICE	Estudo retrospectivo	T1 de alto risco	2.099	RR: 46% vs. 55% (sem manutenção – 50 % vs. 59%; com manutenção – 43% vs. 34%) PR: 19% VS. 18%

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

Sengiku A et al. (64)	BCG Tokyo vs. BCG Connaught	Estudo prospetivo	Ta, T1 e Cis	129	CR: 90.3% vs. 85% RFS: 73.2% vs. 68.8% (a 2 anos)
Hofbauer SL et al. (65)	BCG Moreau	Estudo retrospectivo	NMIBC de risco intermédio e alto	295	RFS: 64.8% PFS: 81.4% (a 5 anos)
Carneiro BDB et al. (66)	BCG Moreau: dose standard vs. meia dose	Estudo retrospectivo	T1 de alto risco	219	RR: 54.5% vs. 46.8% PR: 14.5% vs. 16.5%
Del Giudice F et al. (67)	BCG Connaught vs. BCG TICE vs. BCG RIVM	Estudo retrospectivo	NMIBC de risco intermédio e alto	422	RR: 43.8% vs. 22.2% vs. 34.4% PR: 25.3% vs. 18.7% vs. 22% RFS: 54.1% vs. 61.3% vs. 60.2% (a 5 anos)
Del Giudice F et al. (68)	BCG RIVM vs. BCG TICE	Estudo retrospectivo	NMIBC de alto risco	852	RR: 40.3% vs. 34.6% PR: 22% vs 17.3% RFS: 48% vs. 56% PFS: 79% vs. 77% (a 5 anos)
Krajewski W et al. (69)	BCG TICE vs. BCG RIVM vs. BCG Moreau	Estudo retrospectivo	NMIBC de risco intermédio e alto	786	RR: 46.5% vs. 44% vs. 37.7% PR: 26.5% vs. 22.3% vs. 21.1% RFS: 61.1% vs. 60.5% vs. 59.1% PFS: 80.7% vs. 78.9% vs. 77.2% (a 5 anos)

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

Rentsch CA et al. (72)	VPM1002	Ensaio clínico de fase I/II	NMIBC de risco intermédio e alto sem resposta a tratamento prévio	40	RR: 50.7% (às 60 semanas) PR: 17.5% (às 60 semanas) RFS: 47.4% (aos 2 anos) e 43.7% (aos 3 anos)
Torti FM et al. (74)	Interferão- α -2b	Ensaio clínico de fase I/II	Ta, T1 ou Cis	35	CR: 28.6%
Glashan RW (75)	Interferão- α -2b: baixa dose vs. alta dose	Ensaio clínico fase II	Cis	85	PR: 37% vs. 13% CR: 5% vs. 43%
Esuvaranathan K et al. (76)	BCG vs. BCG baixa dose vs. BCG baixa dose + Interferão- α	Ensaio clínico de fase III	NMIBC de alto risco	126	RR: 24% vs. 18% vs. 13% (a 1 ano); 42% vs. 24% vs. 15% (a 2 anos)
Nepple KG et al. (77)	BCG + dose diária recomendada de vitaminas vs. BCG + megadose de vitaminas vs. BCG + Interferão- α -2b + dose diária recomendada de vitaminas vs. BCG + interferão- α -2b + megadose de vitaminas	Estudo prospetivo	NMIBC sem tratamento prévio	670	RR: 28.8% vs. 35.4% vs. 38.1% vs. 35.3% DFS: 70.7% VS. 65% VS. 66.4% VS. 68.7% (a 1 ano); 62.9% vs. 59.3% vs. 54.9% vs. 60.5% (a 2 anos)

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

Shore ND et al. (78)	Nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α /Syn3): baixa dose vs. alta dose	Ensaio clínico de Fase II	NMIBC de alto risco sem resposta a tratamento prévio	40	RFS: 33.3% vs. 36.8%
Boorjian SA et al. (79)	Nadofaragene firadenovec (rAd-IFN α /Syn3)	Ensaio clínico de Fase III	NMIBC de alto risco sem resposta a tratamento prévio	157	CR: 90% (aos 3 meses) Sem recorrência de alto grau aos 12 meses: 46%
Balar AV et al. (82)	Pembrolizumab	Ensaio clínico de Fase II	Cis sem resposta a tratamento prévio	96	CR: 41% aos 3 meses e 18.8% aos 12 meses
Black PC et al. (85)	Atezolizumab	Ensaio clínico de Fase II	NMIBC de alto risco sem resposta a tratamento prévio	128	DFS: 29% (a 18 meses)
Kowalski M et al. (88)	Oportuzumab Monatox	Ensaio clínico de fase II	Cis	45	CR: 40% a 3 meses e 15.6% a 12 meses
Gurram S et al. (89)	Durvalumab + oportuzumab monatox	Ensaio clínico de fase I	NMIBC de alto risco sem resposta a tratamento prévio	12	CR: 41% a 3 meses e 16.7% a 12 meses
Packiam VT et al. (90)	CG0070	Ensaio clínico de fase II	NMIBC de alto risco sem resposta a tratamento prévio	45	CR: 47% a 6 meses

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG

Saoud R et al. (93)	BCG vs. BCG + PANVAC	Ensaio clínico de fase II	NMIBC de alto risco sem resposta a tratamento prévio	30	RFS: 42.9% vs. 44.4% (a 12 meses) PFS: 79.6% vs. 78.6% (a 12 meses)
Virgil H. (94)	Agonista IL-15 R α Fc N-803 + BCG	Ensaio clínico de fase I	NMIBC de alto risco	9	CR: 100% (a 24 meses)
Chamie K et al. (95)	Agonista IL-15 R α Fc N-803 + BCG	Ensaio clínico de fase II/III	Cis sem resposta a tratamento prévio	80	CR: 72% (a qualquer momento)

Legenda:

RR (do inglês, *Recurrence Rate*) – Taxa de recorrência do tumor; PR (do inglês, *Progression Rate*) – Taxa de progressão do tumor; RFS (do inglês, *Recurrence Free Survival*) – Taxa de sobrevivência sem recorrência do tumor; CR (do inglês, *Complete Response*) – Taxa de resposta completa ao tratamento; DFS (do inglês, *Disease Free Survival*) – Taxa de sobrevivência sem doença; PFS (do inglês, *Progression Free Survival*) – Taxa de sobrevivência sem progressão do tumor

Tratamento adjuvante da neoplasia não músculo invasiva da bexiga para além do BCG