



A Gencitabina como Alternativa Terapêutica na Ausência de BCG: A Experiência do CHLC (Hospital S. José)

Gemcitabine as a Therapeutic Alternative during Shortage of BCG: The CHLC (Hospital S. José) Experience

Vanessa Andrade, Mariana Medeiros, Thiago Guimarães, Rui Bernardino, Gil Falcão, Francisco Fernandes, Rui Farinha, Fernando Calais da Silva, Luís Campos Pinheiro

Resumo

Introdução: Os tumores não músculo invasivos da bexiga devem ser estratificados em grupos de risco de forma a adequar o tratamento após cirurgia a cada doente. Nos tumores de alto risco deve ser realizada terapêutica adjuvante com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical durante 1 a 3 anos. Têm sido reportadas roturas de stock de BCG intravesical, tendo sido o Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC) afectado nos anos 2014 e 2015, o que obrigou a uma reformulação no tratamento dos doentes que tinham indicação para realização desta terapêutica.

A gencitabina poderá ser uma alternativa válida, dado que alguns estudos mostram que poderá ter um papel nos doentes de risco intermédio, como alternativa à mitomicina C, e nos de alto risco, refractários à BCG, com um perfil de toxicidade mais favorável.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo que incluiu doentes com tumores da bexiga não musculo-invasivos de alto risco, com início da doença em 2013/2014, afectados pelo período de escassez de BCG no Centro Hospitalar.

Resultados: No CHLC, 11 doentes com tumores de alto risco foram submetidos a terapêutica com gencitabina, apenas dois exclusivamente, os restantes sequencialmente com BCG. Apenas dois doentes, tratados com BCG e gencitabina, apresentaram recidiva tumoral. No entanto, um número significativo (6 em 11) sofreram efeitos adversos, dois dos quais que levaram à interrupção da terapêutica.

Conclusão: Aparentemente, a gencitabina foi uma boa alternativa de terapêutica adjuvante na ausência do tratamento *gold standard* (BCG), dada a existência de baixo número de recidivas tumorais, apesar do elevado número de efeitos adversos reportados.

Palavras-chave: Gemcitabina/uso terapêutico; Mitomicina/uso terapêutico; Neoplasias da Bexiga Urinária/tratamento; Resultado do Tratamento; Vacina BCG

Abstract

Introduction: The non-muscle invasive bladder tumors should be stratified into risk groups so the adjuvant treatment after surgery can be suited to each patient. The high risk tumors should be treated with one to three-year maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG). It has been reported shortages of intravesical BCG and our hospital center was affected in 2014/2015, leading to a treatment change of the patients who had indication to BCG.

Gemcitabine could be a valid alternative because some studies show it may have a role in intermediate-risk patients, as an alternative to mitomycin C, and in high risk, BCG-refractory patients, with a better toxicity profile.

Material and Methods: This is a descriptive, retrospective study that included patients with non-muscle invasive bladder tumors of high risk with onset of disease in 2013/2014, affected by the BCG shortage period at the Hospital Center.

Results: At CHLC, 11 high-risk patients were treated with gemcitabine, only two exclusively, and the others sequentially with BCG. Only two patients, treated with both gemcitabine and BCG, had tumoral recurrence. However, a significant number (6 out of 11) had adverse events, two of whom had to stop treatment.

Conclusion: Apparently, gemcitabine seems to be a good adjuvant treatment choice during the shortage of the gold standard treatment, due to the low number of recurrence, although adverse events reported were high.

Keywords: BCG Vaccine; Gemcitabine/therapeutic use; Mitomycin/therapeutic use; Treatment Outcome; Urinary Bladder Neoplasms/drug therapy



Introdução

O carcinoma urotelial é a 11^a neoplasia mais comum em todo o mundo, e a sétima no sexo masculino, tendo a Europa uma das taxas de incidência mais elevadas.¹ Cerca de ¾ dos doentes são do sexo masculino.²

À apresentação inicial, cerca de 70% dos tumores vesicais estão confinados à mucosa e submucosa, não invadindo a camada muscular.^{3,4} Estes carcinomas da bexiga não músculo invasivos têm uma taxa de recorrência de 70%, com progressão para doença avançada de cerca de 20%.⁴ Actualmente, o tratamento recomendado é a ressecção transuretral vesical (RTU-V) das lesões tumorais, um procedimento igualmente essencial para um correcto diagnóstico e estadiamento.¹

Segundo as *guidelines* da European Association of Urology (EAU),¹ a ausência ou presença de invasão da lâmina própria (Ta ou T1) e o grau de diferenciação histológica (G1 a G3) determinam um espectro de 3 categorias de risco com diferentes indicações para tratamento adjuvante após a cirurgia e diferentes prognósticos. Os tumores de baixo grau incluem TaG1, primários, solitários, com dimensão inferior a 3 cm e sem carcinoma *in situ* (CIS). Os tumores de alto grau incluem os tumores T1, G3, CIS e TaG1G2/baixo grau múltiplos, recorrentes e com dimensões superiores a 3 cm. No grupo de risco intermédio incluem-se todos os tumores que não se enquadram em nenhuma das categorias de risco referidas.

Está estabelecido que uma instilação única de quimioterapia intravesical no pós-operatório está indicada na maioria dos doentes, independentemente da categoria de risco onde se inserem, excluindo-se algumas situações específicas em que está contra-indicada (por exemplo, na perfuração vesical). Nos doentes de baixo risco esta instilação única reduz o risco de recorrência e completa o tratamento após cirurgia, não necessitando de terapêutica de manutenção. Nos doentes com tumores de risco intermédio é recomendado tratamento com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) durante 1 ano ou instilações de quimioterapia com duração máxima de 1 ano, apesar do esquema ideal não ser conhecido e de o tratamento com BCG parecer ser significativamente superior na prevenção de recorrências. Os doentes com tumores de alto risco deverão ser tratados com instilações durante 1 a 3 anos de BCG intravesical. Nos doentes com recorrência sob BCG o ideal será propor cistectomia radical, contudo, poderão ser tentados outros tratamentos, como quimioterapia intravesical, imunoterapia intravesical ou a combinação de ambas, apesar de todos eles serem considerados oncológicamente inferiores à cistectomia radical.¹

Nos últimos anos, foram várias as roturas de *stock* das diversas estirpes de BCG comercializadas que deram origem a interrupção do tratamento de alguns doentes ou obrigaram

a que os mesmos fossem sujeitos a tratamento adjuvante de duração inferior, com dose inferior ou com outras opções de quimioterapia intravesical.^{5,6}

No período de 2014/2015 o Centro Hospitalar de Lisboa Central – Hospital de São José, foi afectado por uma rutura na disponibilidade de BCG intravesical, obrigando a uma reformulação da terapêutica destes doentes. Alguns deles foram submetidos a terapêutica adjuvante com gencitabina intravesical.

A gencitabina pode ser uma alternativa razoável nos casos em que a BCG está contraindicada ou quando os doentes são intolerantes ou refractários à BCG. Poderia também ser eventualmente considerada como primeira linha em doentes idosos, dada a melhor tolerabilidade e a menor incidência de efeitos adversos.

Este estudo pretende reportar o efeito da alteração terapêutica no tratamento de tumores da bexiga não músculo-invasivos, e identificar potenciais efeitos da gencitabina, benéficos e adversos, comparativamente à abordagem clássica (BCG), para esta patologia.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo que incluiu doentes com tumores da bexiga não músculo-invasivos de alto risco, com início da doença em 2013/2014, afectados pelo período de escassez de BCG no Centro Hospitalar. Os dados relevantes para este estudo foram recolhidos a partir dos registos médicos, de enfermagem, da farmácia hospitalar, da anatomia patológica e notas cirúrgicas. Alguns dos registos encontravam-se incompletos e com informação ausente o que nem sempre permitiu compreender o racional da escolha terapêutica.

Foram incluídos 11 doentes, com início da doença em 2013/2014, que iniciaram o tratamento com gencitabina em 2014. Para os doentes incluídos, o esquema de gencitabina adoptado foi instilação de 2 g em 50 mL de NaCl semanalmente, com a duração total de 6 semanas. Os doentes foram monitorizados para reacções adversas e para a evolução da patologia, associando-se outros ciclos terapêuticos se necessário, nomeadamente com BCG e/ou mitomicina C (MMC).

Na análise dos resultados optou-se por não realizar análise estatística dado o baixo número de doentes, procedendo-se, em alternativa, a uma breve descrição dos casos e dos respectivos *follow-up* realizados.

Resultados

De forma a facilitar a identificação dos doentes para posterior discussão, os mesmos serão numerados, não representando por si só nenhuma estratificação (Tabela 1).

No global, do total de 11 doentes, existiu apenas um caso de recidiva, não se tendo constatado qualquer caso de progressão

**Tabela 1:** Doentes submetidos a tratamento com gencitabina

	Data Diagnóstico	Anatomia Patológica	Esquema de Tratamento			Efeitos Adversos	Estado actual (2019)
Doente 1	Nov 2013	Baixo grau (pTa) (1ª RTU-V) Alto grau (G3), sem informação T (2ª RTU-V)	BCG (2 instilações) (2014)	Gencitabina (3 instilações) (2014 – ciclo incompleto)	BCG (ciclo completo)	Incapacidade de retenção da Gencitabina	Sem recidiva
Doente 2	Set 2014	Alto grau (pTaG3) (sem muscular na amostra)		Gencitabina (2014 - ciclo completo)			Sem recidiva
Doente 3	Jun 2014	Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) Re-RTU-V negativa	BCG (3 instilações) (2014)	Gencitabina (ciclo completo)		Disúria Contrações vesicais	Sem recidiva
Doente 4	Jun 2014	Alto grau (pT1G3)		Gencitabina (2014 - 4 instilações) (Suspensão por RTU-V negativa)			Sem recidiva
Doente 5	Out 2014	Alto grau (pT1G3)		Gencitabina (2014 - ciclo completo)	BCG (ciclo completo)		Sem recidiva
Doente 6	Jan 2014	Alto grau (pT1G3) (3 RTU-Vs prévias a t. intra-vesical, 1 durante MMC e 2 durante esquema BCG)	BCG (2 instilações) (2014)	Gencitabina (2014 - ciclo completo)	BCG (2017/2019 - a realizar ciclo)		Set 2018: Recidiva tumoral pT1G3
Doente 7	Set 2014	Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) 2ª RTU-V após Gencitabina negativa		Gencitabina (2014 - ciclo completo)	BCG (2015/2016 e 2017/2018 – ciclo completo)	Urgência urinária	Sem recidiva
Doente 8	Jul 2012	Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) Re-RTU-V: CIS	BCG (ciclo 6 meses em 2013 + 2 instilações em 2014)	Gencitabina (2014 - ciclo completo)	BCG (2015 - ciclo completo)	Disúria	Sem recidiva
Doente 9	Set 2014 Jul 2015	Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) CIS (após ciclo Gencitabina)		Gencitabina (2014 - ciclo completo)	BCG (2015/2016 - ciclo completo)		Sem recidiva
Doente 10	Set 2014	Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra)		Gencitabina (2014 - 3 instilações)	Mitomicina C (2014/2015 - ciclo completo)	Incapacidade de retenção Gencitabina	Sem recidiva
Doente 11	Ag 2014 Nov 2014	Alto grau (pT1) (sem muscular na amostra) Re-RTU-V: Alto grau (pT1G3) com foco de carcinoma espinocelular		Gencitabina (2014/2015 - ciclo completo)	Mitomicina C (2015 - 9 instilações)	Mal-estar Disúria	Sem recidiva

tumoral. Seis doentes reportaram efeitos secundários ao tratamento, mas em apenas dois deles levou à suspensão do tratamento (doente 1 e 10). Na RTU-V inicial não foi interessada camada muscular em sete dos 11 doentes, pelo que foi realizada RTU-V de *second look* em três deles.

Discussão

Embora a nossa série de doentes submetidos a gencitabina intravesical como alternativa ao BCG seja reduzida, é possível fazer uma curta reflexão e tecer algumas conclusões.

A maioria dos doentes apresentava, no momento do diagnós-



tico, tumores de elevado risco: tumores T1 ou tumores Ta de elevado grau. Um doente (nº1) apresentava ao diagnóstico inicial um tumor de baixo risco, portanto sem critério para realização de terapêutica de manutenção intravesical, mas durante o seguimento houve a reclassificação para um tumor de alto risco.

Nesta amostra, sete doentes apresentaram uma avaliação anatomopatológica sem camada muscular, impossibilitando um estadiamento correcto. Estes doentes deveriam ser sempre submetidos a nova RTU-V, o que ocorreu em apenas três deles, num período de 9 a 11 semanas após a primeira ressecção, embora os consensos actuais proponham prazos mais precoces (em 2 a 6 semanas).¹ Nenhum destes doentes recidivou ou progrediu na doença mas, dada a baixa amostra, não se exclui a sua necessidade e benefício, pelo que deverá ser sempre realizada, quando não existe contra-indicação para tal.

Dos 11 doentes, 8 doentes terminaram o ciclo de 6 semanas de gencitabina. Apenas três não completaram este ciclo, dois por efeitos secundários e um por decisão do médico assistente após verificar que não existia recidiva na cistoscopia realizada.

A maioria realizou tratamento sequencial com BCG e gencitabina, sendo que apenas dois doentes realizaram exclusivamente tratamento com gencitabina (doente 2 com pTa alto grau e doente 4 com pT1 de alto grau), ambos sem recorrência até ao momento. Num terceiro caso, doente 3, em que a exposição à BCG foi muito curta, com apenas três sessões antes de realização de gencitabina, não houve qualquer recorrência até ao momento. Estes resultados constituem bons indicadores da eficácia da gencitabina.

Vários doentes realizaram esquema de BCG após completarem o esquema de gencitabina. Esta situação poderá ser explicada pela ausência de recomendações claras acerca de como proceder no caso de indisponibilidade da terapêutica *standard*, aliada ao receio dos profissionais de saúde da eventual menor eficácia deste fármaco. Esta situação ocorreu nos casos de um presumível pTa de alto grau (doente 1), de um pT1 de alto grau (doente 5) e um CIS (doente 9), que realizaram 1 ano de BCG, sem se verificar qualquer recorrência. O doente 7 realizou 1 ano de BCG tendo sido depois acrescentado novo plano de forma a cumprir 3 anos de terapêutica. Tal facto está em conformidade com a evidência actual, que preconiza que uma duração de 3 anos nos tumores de elevado risco é mais eficaz do que o tratamento com duração de apenas 1 ano.¹ Nem sempre é possível cumprir um tratamento prolongado dada a idade, co-morbilidades, estado geral dos doentes e os diversos efeitos adversos e complicações que a terapêutica com BCG intravesical pode incurrir.

Do total dos 11 doentes, apenas um (9,1%) recidivou com tumor pT1G3. Este doente tinha sido tratado com esquema inicial incompleto de BCG (apenas 2 instilações), esquema completo de gencitabina e posteriormente novo ciclo completo

de BCG. Esta percentagem foi inferior à reportada noutras séries internacionais, em que a recorrência varia de 25% (doentes de risco intermédio) a 53,1% (doentes de alto risco).⁷

O doente que realizou esquema de mitomicina por intolerância à gencitabina (doente 10) não apresentou recorrência. O segundo doente que foi submetido a esquema semelhante (doente 11), apresentou na anatomia patológica um componente de carcinoma espinocelular associado ao urotélio, pelo que não pode ser considerado um verdadeiro carcinoma espinocelular.⁸ Apesar de ter consultado toda a informação disponível nos processos clínicos, não foi possível encontrar explicação para a realização de MMC em vez de BCG nestes doentes, uma vez que esta já se encontrava disponível novamente.

Foram reportados efeitos adversos em seis dos 11 doentes (54%), havendo a necessidade de suspender terapêutica em apenas dois deles (18%). Os efeitos mais comuns foram a disúria e a incapacidade de retenção do fármaco por contracções vesicais involuntárias. Esta pequena amostra apresenta um elevado grau de efeitos adversos, o que aparenta contrariar a literatura já referida, que atribui maior número de complicações ao tratamento com BCG (Efeitos adversos: 7% gencitabina *versus* 44% BCG⁹; disúria: 12,5% gencitabina *versus* 45% BCG; frequência: 10% gencitabina *versus* 45% BCG⁷). O reduzido número de doentes da nossa série pode ser a explicação para esta contradição com outras séries. O número reduzido de casos estudados e a utilização de combinações de esquemas terapêuticos (envolvendo gencitabina, BCG e mitomicina C, cada um deles com os seus potenciais efeitos adversos) não permite concluir quanto ao efeito toxicológico do tratamento com gencitabina.

Analisando agora a evidência existente acerca da gencitabina no tratamento adjuvante de tumores vesicais não-músculo invasivos, vários estudos observacionais com instilação de 2 g de gencitabina semanalmente durante 6-8 semanas, reportaram uma resposta para lesões marcadoras de 14% a 69%.¹⁰⁻¹⁴ Existem apenas três estudos aleatórios e prospectivos em que se comparou o BCG intravesical com a gencitabina intravesical. Todos utilizaram gencitabina na dose de 2000 mg/50 mL de NaCl administrada durante 6 semanas e esquemas de BCG semelhantes, com ou sem terapêutica de manutenção. No entanto, diferiram no tipo de doentes recrutados e no respectivo risco de recorrência e progressão.

Bendary *et al* avaliaram 80 doentes de risco intermédio com Ta-T1 sem CIS. Todos os doentes foram submetidos a RTU-V com ressecção completa e, posteriormente, instilação semanal, com duração de 6 semanas, de BCG 6x10¹¹ UFC em 50 mL NaCl ou 2000 mg de gencitabina em 50 mL de NaCl. A recorrência tumoral (25% gencitabina *versus* 30% BCG, *p*= 0,61) e a progressão (*p*= 1,0) foram semelhantes em ambos os grupos. A disúria foi mais frequente nos doentes tratados com BCG



(12,5% vs 35%, $p=0,05$) bem como o aumento da frequência urinária (10% vs 45%, $p=0,001$). Portanto, a gencitabina foi tão eficaz quanto a BCG em prevenir a recorrência e progressão em doentes de risco intermédio, com melhor perfil de segurança.¹⁵

No estudo de Porena *et al* foram avaliados 64 doentes de alto risco Ta-T1 G1-3 e/ou CIS. Todos os doentes foram submetidos a RTU-V e, 4 semanas depois, a RTU-V *second-look*. Os doentes foram aleatorizados para receberem tratamento com 5×10^{11} UFC de BCG em 50 mL de NaCl durante 2 horas semanalmente durante 6 semanas ou 2000 mg de gencitabina em 50 mL de NaCl por 2 horas semanalmente durante 6 semanas. A terapêutica de manutenção para os doentes em que não se verificou recorrência da doença realizou-se aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses. A recorrência foi significativamente inferior com a BCG (28,1% vs 53,1%, $p=0,037$) e o tempo livre de recorrência foi igualmente superior com a BCG (39,4 vs 25,6 meses, $p=0,042$). Nenhum doente progrediu na doença. Não existiu diferença significativa a nível da toxicidade local, por exemplo, cistite (BCG 12,5% vs gencitabina 9,3%) ou toxicidade sistémica (BCG 6,8% vs gencitabina 0%). Portanto, em doentes de alto risco, a gencitabina foi inferior à BCG na prevenção da recorrência tumoral apesar de apresentar um perfil de toxicidade ligeiramente mais favorável. Os autores referem que ainda assim poderá ter alguma utilidade em doentes sem critério para tratamento com BCG.¹⁶

No terceiro estudo, 80 doentes de alto risco refractários a terapêutica com BCG, que não apresentavam condições para realização de cistectomia radical ou que recusaram o procedimento, foram submetidos a instilações de gencitabina 2000 mg/50 mL NaCl por 6 semanas e depois semanalmente aos 3, 6 e 12 meses ou a tratamento com BCG 8 mg/50 mL com o mesmo esquema. A taxa de recorrência foi estatisticamente superior com BCG (87,5% vs 52,5%, $p=0,002$), sem diferença na sobrevida livre de recidiva e na taxa de progressão (33% gencitabina vs 37,5% BCG). A gencitabina foi mais eficaz neste grupo de doentes em comparação com a BCG, pelo que pode ser uma segunda opção viável nestes doentes.¹⁷

Um dos mais recentes estudos retrospectivos, realizado em Canberra, Austrália, num período de rutura de *stock* da BCG, comparou 103 doentes com CIS, pTa ou pT1. Todos realizaram RTU-V e quimioterapia intravesical no peri-operatório. Uma percentagem de 21% dos doentes do grupo da BCG e 29% do grupo da gencitabina já tinham recebido terapêutica prévia com BCG intravesical. A duração total do tratamento foi de 6 semanas. Apenas os doentes de risco intermédio e elevado receberam terapêutica de manutenção. Os autores consideraram que os doentes do grupo da gencitabina apresentaram sobrevida livre de doença semelhante à BCG, mas com uma tendência para ser ligeiramente superior, com perfil de toxicidade mais favorável (7% gencitabina vs 44% BCG, $p \leq 0,05$).¹⁸

Para além de termos um limitado número de casos, os doentes desta série pertencem apenas a um grupo de risco e seguiram esquemas de tratamento bastante díspares, incluindo, ou não, BCG de manutenção, questão que deveria ser alvo de avaliação de forma a uniformizar um pouco mais os esquemas de tratamento aplicados.

Nenhum dos doentes se incluiu nos grupos de risco para os quais a gencitabina mostrou ser pelo menos tão eficaz quanto a BCG nos estudos prospectivos publicados (risco intermédio e risco elevado refractários a BCG).

Conclusão

A evidência científica existente parece sugerir que a gencitabina pode ter um lugar no tratamento de doentes de risco intermédio como alternativa à MMC, nos doentes já tratados com doença recidivante ou nos doentes de alto risco refractários à BCG.

Na nossa amostra ocorreu apenas uma recidiva (9,1%), reportando-se efeitos adversos em mais de 50% dos doentes. Contudo, a reduzida amostra de doentes e sua heterogeneidade torna difícil chegar a uma conclusão acerca da eficácia e/ou toxicidade da gencitabina como alternativa à BCG em doentes de alto risco. No entanto, pelos dados apresentados parece, ainda assim não contradizer o já descrito na literatura.

Parece-nos então plausível assumir que apesar da ruptura de *stock* do fármaco intravesical recomendado, os doentes continuaram a ser tratados com a melhor alternativa possível no momento, tendo-se obtido taxas de recidiva aparentemente inferiores às descritas noutras séries internacionais para doentes submetidos ao tratamento standard (BCG intravesical com manutenção de 1 a 3 anos).

Como sugestão de futuro estudo propõe-se a abordagem terapêutica apenas com gencitabina, e o respectivo seguimento para a ocorrência de efeitos adversos, de forma a validar a aparente menor toxicidade desta alternativa terapêutica. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.



Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Vanessa Andrade

Serviço de Urologia, Hospital Sao José, CHLC,
Rua José António Serrano, 1150-199 Lisboa.
E-mail: andrade.vanessa28@gmail.com

Recebido/Received: 2018-06-03

Aceite/Accepted: 2019-06-25

REFERÊNCIAS

1. Babjuk M, Burger M, Compérat E. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Annual Congress Barcelona 2019. [consultado Março 2019] Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol.* 2017;71:96-108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
3. Patton SE, Hall MC, Ozen H. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol.* 2002; 14:265-72.
4. 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. *J Clin Oncol.* 2010; 28:543-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8199.
5. Goldberg H. ESOU18: Socio-economic Impact of BCG Shortage. [consultado Março 2019] Disponível em: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esou18/esou18-bladder-cancer/101594-esou18-socio-economic-impact-of-bcg-shortage.html>
6. Messing E. The BCG Shortage. *Bladder Cancer.* 2017; 3: 227-8. doi: 10.3233/BLC-179018.
7. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD009294. doi: 10.1002/14651858.CD009294.pub2.
8. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016; 14: 183-91. doi: 10.1016/j.aju.2016.07.001.
9. Prasanna T, Craft P, Balasingam G, Haxhimolla H, Pranavan G. Intravesical gemcitabine versus intravesical bacillus camette-guérin for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: an evaluation of efficacy and toxicity. *Front Oncol.* 2017;7:260. doi: 10.3389/fonc.2017.00260.
10. Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol.* 2004; 46:339 - 43. doi: 10.1016/j.eururo.2004.05.001.
11. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, Allegro R, Pavone-MacAluso M. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I-II study on marker lesions. *Urology.* 2005; 65:65 - 9. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.027.
12. De Berardinis E, Antonini G, Autran Gomez AM, di Silverio F. Intravesical administration of Gemcitabine for the chemoresection of superficial bladder cancer 'a marker lesion study'. *Eur Urol Suppl.* 2004;3:123.
13. Calais da Silva FM, Calais da Silva FE. Phase 2 study 2000 mg of intravesical gemcitabine in marker lesions. *Eur Urol Suppl.* 2005;4:222.
14. Brausi M, Giussani L, Altieri V, Rigatti P, Gontero P, Bono A. Phase II marker lesion study of 6-week intravesical gemcitabine instillation in patients with low risk non muscle invasive bladder tumours. *Eur Urol Suppl.* 2007;6:59.
15. Bendary L, Khalil S, Shahin A, Nawar N. Intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette-Guérin (BCG) in treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a short term comparative study. *J Urol.* 2011;185:e664-5.
16. Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M, Mearini L, Giannantoni A, Bini V, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. *Urol Int.* 2010;84:23-7. doi: 10.1159/000273461.
17. Lorenzo G, Perdona S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus Bacillus Calmette-Guerin after initial Bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer.* 2010;116:1893-900. doi: 10.1002/cncr.24914.
18. Babjuk M, Böhle A, Burger M. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU Guidelines 2014. [consultado Março 2019] Disponível em: http://uroweb.org/wp-content/uploads/05-Non-muscle-Invasive-BC-TaT1_LR-1.pdf