



# **Câncer Superficial de Bexiga**

**Melhores evidências para a decisão clínica**

Marcus Sadi  
Walter José Koff  
Nelson Rodrigues Netto Jr.  
Ubirajara Ferreira  
Antônio Carlos Lima Pompeo  
Francisco Bretas  
Otávio Clark

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Reunião do CoBEU (8. : 2005 : Brasília)  
Câncer superficial de bexiga : melhores  
evidências para a decisão clínica. — São Paulo :  
PlanMark, 2006.

Vários autores.  
Pág. de rosto: Comitê Brasileiro de Estudos em  
Uro-Oncologia.  
Bibliografia.

1. Bexiga – Câncer I. Título.

06-1119

CDD-616.99462  
NLM-WJ 500

Índices para catálogo sistemático:

1. Bexiga : Câncer superficial : Diagnóstico e  
tratamento : Medicina 619.99462
2. Câncer superficial de bexiga : Diagnóstico e  
tratamento : Medicina 619.99462

**PlanMark Ltda - Planejamento Editorial e Marketing de Relacionamento**

Av. Afonso Mariano Fagundes, 1328 - Conj. 3 - Planalto Paulista  
São Paulo - SP - CEP: 04054-001  
Tel.: (11) 5587-3363 - Email: pmark@pmark.com.br

*O conteúdo deste material é de inteira responsabilidade dos autores e não reflete, necessariamente,  
os pontos de vista da AstraZeneca ou da PlanMark LTDA.*

<b>Introdução .....</b>	<b>Pág. 05</b>
<b>Perguntas respondidas.....</b>	<b>Pág. 07</b>
<b>1 - Há indicação de rerressecção transuretral no tratamento do câncer superficial da bexiga completamente ressecado? Para quais pacientes? .....</b>	<b>Pág. 08</b>
<b>2 - Há diferenças de prognóstico de acordo com os tipos e graus histológicos? ....</b>	<b>Pág. 09</b>
<b>3 - Quais os exames de estadiamento necessários? .....</b>	<b>Pág. 11</b>
<b>4 - Há indicação de tratamento adjuvante? Se sim, qual e para quais pacientes? .....</b>	<b>Pág. 13</b>
<b>5 - Há indicação de quimioterapia e radioterapia no câncer da bexiga superficial? .....</b>	<b>Pág. 15</b>
<b>6 - Há indicação de cistectomia? Para quais pacientes? .....</b>	<b>Pág. 16</b>
<b>Referências.....</b>	<b>Pág. 17</b>
<b>Autores.....</b>	<b>Pág. 21</b>

Caro colega Urologista, visite nossa Homepage  
[www.cobeu.com.br](http://www.cobeu.com.br)

Por ano são diagnosticados 63 mil casos novos de câncer de bexiga nos EUA, com 13 mil mortes. Cerca de 70% destes se apresentam como tumores superficiais (Ta, Tis ou T1). Estes casos podem ser freqüentemente curados com as modalidades de tratamento atualmente disponíveis. Os principais fatores prognósticos destes casos são a profundidade de invasão e o grau de diferenciação tumoral<sup>(1,2)</sup>. Dentre as modalidades de tratamento, a cirurgia, a quimioirradiação e os tratamentos adjuvantes são os mais utilizados.

O CoBEU reuniu-se para revisar a literatura, trazer de forma concisa as melhores evidências sobre o câncer de bexiga superficial e oferecer um instrumento de consulta para os profissionais de saúde. Seis perguntas foram selecionadas e, como de hábito, uma revisão estruturada da literatura foi realizada. A seguir, os estudos com melhor desenho metodológico para cada pergunta foram selecionados e um primeiro texto elaborado. Este texto circulou entre os

membros do CoBEU. Em 20 de outubro de 2005 ocorreu a reunião final, onde cada texto foi analisado, debatido e modificado, até que um consenso sobre ele fosse atingido pelos membros. Durante todo o processo, há uma preocupação intensa em se analisar e valorizar mais as informações científicas que as experiências pessoais. Após todo este processo, uma recomendação final para cada uma das perguntas feitas foi elaborada e graduada de acordo com os níveis de evidências de Oxford<sup>(3)</sup> e da Associação Médica Brasileira<sup>(4)</sup> (tabelas 1 e 2).

Este e os outros trabalhos do CoBEU podem ser vistos na home page ([www.cobeu.com.br](http://www.cobeu.com.br)). O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail ([cobeu@cobeu.com.br](mailto:cobeu@cobeu.com.br)). Críticas e sugestões são muito bem-vindas.

Apesar de contarmos com o apoio da indústria farmacêutica, esta não teve qualquer influência sobre as informações apresentadas, na discussão nem na redação do texto, formal ou informal.

### Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU] - Presidente

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Secretário

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter José Koff [TiSBU]

Otávio Clark [Oncologista]

Caro colega Urologista, visite nossa Homepage  
[www.cobeu.com.br](http://www.cobeu.com.br)

1. Há indicação de ressecção transuretral no tratamento do câncer superficial da bexiga completamente ressecado? Para quais pacientes?
2. Há diferenças de prognóstico de acordo com os tipos e graus histológicos?
3. Quais os exames de estadiamento necessários?
4. Há indicação de tratamento adjuvante? Se sim, qual e para quais pacientes?
5. Há indicação de quimioterapia e radioterapia no câncer da bexiga superficial?
6. Há indicação de cistectomia? Para quais pacientes?

Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB.

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos. D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford simplificada para questões de diagnóstico.

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia ou ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes ou ao menos um estudo comparativo duplo-cego.	B
3	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes.	B
4	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes.	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas.	D

## 1 - Há indicação de ressecção transuretral no tratamento do câncer superficial da bexiga completamente ressecado? Para quais pacientes?

A ressecção transuretral (RTU) do tumor de bexiga é um procedimento tanto diagnóstico quanto terapêutico, pois permite a caracterização do tipo e extensão tumoral, possibilitando assim, na grande maioria das vezes, a erradicação completa da lesão macroscópica<sup>(5,6)</sup>.

Atualmente, está estabelecido que a recorrência precoce (menor que 3 meses) é sinal de mau prognóstico. Entretanto, existem evidências demonstrando que a recorrência precoce no local da lesão na verdade se trata de doença residual<sup>(7)</sup> (NE 5).

Alguns investigadores preconizam a repetição de rotina da RTU do tumor vesical em todos os casos de tumor superficial<sup>(5)</sup>. A porcentagem de achados histológicos positivos na segunda ressecção varia de 15-75%<sup>(5,7,8)</sup> (NE 3). No entanto, a reRTU ainda é uma conduta controversa. El-Abbady e *cols.* demonstraram que pacientes submetidos a reRTU são mais propensos a desenvolver recidivas múltiplas e doença muscular invasiva pela teoria da implantação das células tumorais<sup>(9)</sup>.

Alguns advogam que a presença de tumor residual poderia ser causada pela inexperiência do cirurgião, porém o estudo realizado por ZurKirchen e *cols.* não mostrou diferença no índice de doença residual quando a ressecção era feita por cirurgiões experientes ou não<sup>(10)</sup> (NE 2).

Os adeptos da reRTU recomendam sua realização de 1 a 6 semanas após a primeira ressecção<sup>(5,8,9)</sup> (NE 4). Não existe consenso de qual o melhor momento para se reali-

zar a nova intervenção, porém entre 4 e 6 semanas parece ser o intervalo mais aceito<sup>(11)</sup> (NE 5).

Embora a reRTU tenha revelado taxas variáveis de incidência de tumor residual para todos os tipos de lesões superficiais<sup>(5)</sup>, os opositores ao seu emprego generalizado ressaltam o custo e a morbidade envolvidos nessa conduta<sup>(7)</sup>.

Vogeli e *cols.*, em estudo com 83 pacientes submetidos a reRTU propõem esse procedimento para todos os tumores superficiais, com exceção do pTaG1 unifocal<sup>(10)</sup>. Muitos autores, porém, preferem a realização da reRTU somente nos casos de alto risco (pT1G3)<sup>(7,11-14)</sup>, outros para os pT1 independente do grau histológico<sup>(15)</sup>. Muitos admitem a necessidade de nova intervenção quando da inexistência de músculo liso no espécime histológico<sup>(7,9)</sup>. Grimm e *cols.* advogam que a reRTU deva ser indicada para pacientes de alto risco que serão submetidos a tratamento conservador da bexiga<sup>(15,16)</sup>. Também Sivaligam e *cols.* advogam seu emprego no sentido de selecionar os pacientes candidatos a acompanhamento ou preservação vesical daqueles que necessitam de cistectomia precoce<sup>(12)</sup>.

### Recomendação do CoBEU

A reRTU nos pacientes com carcinoma superficial de bexiga está indicada:

1. Nos tumores pT1 de alto grau (NE 3; GR B)
2. Na maioria dos casos de ausência de camada muscular no exame histológico (NE 4; GR C)



## 2 - Há diferenças de prognóstico de acordo com os tipos e graus histológicos?

Os diferentes tipos histológicos do carcinoma de bexiga são os uroteliais, representados pelo carcinoma *in situ* e carcinoma de células transicionais, e os não-uroteliais, que representam menos de 5% de todos os tumores vesicais. Aqui se incluem o carcinoma epidermóide, o adenocarcinoma, o carcinoma de pequenas células, o sarcoma e o carcinosarcoma/tumores carcinóides. Existe controvérsia quanto a história natural, prognóstico e tratamento dos tumores não-uroteliais, e sua investigação sistemática é dificultada pela raridade destas lesões.

### Carcinoma de células transicionais (CCT)

A evolução do tumor urotelial superficial de bexiga depende de fatores como o grau histológico, estadiamento, multifocalidade, tamanho e aspecto endoscópico do tumor, presença de carcinoma *in situ* (CIS) e tempo de recidiva após o tratamento. Outros fatores importantes são: invasão linfovascular, idade, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante a ressecção transuretral da bexiga (RTUB) e invasão prostática<sup>(17-19)</sup> (NE 3).

Como regra geral, quanto mais profunda a invasão da parede vesical e mais indiferenciado o tumor, pior é o prognóstico<sup>(17,20)</sup> (NE 5). Os tumores de alto grau, que são os mais indiferenciados, têm maior chance de recorrência, progressão e maior índice de mortalidade<sup>(18,21)</sup> (NE 5). Os pacientes com tumores de baixo grau (Ta) raramente apresentam progressão<sup>(18)</sup> (NE 5).

### Multifocalidade

Considera-se tumor multifocal a presença de mais de três lesões intravesicais. Os portadores de tumores múltiplos apresentam maior taxa de recidiva e progressão tumoral<sup>(22-24)</sup> (NE 4).

### Tamanho tumoral

Embora controverso, existem evidências de que tumores maiores que 3 cm estão associados a maior taxa de recidiva e progressão tumoral<sup>(18,25)</sup> (NE 2).

### Presença de CIS

O CIS apresenta um comportamento imprevisível, com altas taxas de recidiva, progressão e metástases<sup>(22,23)</sup>. Pode ocorrer na forma focal ou difusa, associado ou não a lesões papilíferas. Os CIS estão associados em 50% dos casos aos tumores pT1G3 e raramente aos pTa. Pacientes com CIS focal têm cerca de 8% de probabilidade de desenvolver doença invasiva, enquanto na forma difusa esta evolução ocorre em 78% dos casos. O CIS apresenta taxa de recidiva de 63 a 92%<sup>(18,26-28)</sup> (NE 4). Nos casos de tumores superficiais de alto risco e CIS associado, que recebem tratamento adjuvante, a resposta ao tratamento com BCG e a presença de tumor na primeira cistoscopia de controle no terceiro mês são fatores prognósticos importantes. Cerca de 80% destes pacientes progridem<sup>(29,30)</sup> (NE 2).

### Invasão linfovascular

A invasão vascular e/ou linfática ocorre em 7-20% dos pacientes com tumores pT1. A presença desse tipo de invasão associa-se a maior acometimento de linfonodos e é fator prognóstico independente para maior recidiva tumoral e menor sobrevida global<sup>(31)</sup> (NE 4).

### Acometimento da uretra prostática

A presença de tumor na uretra prostática também representa fator de risco adverso<sup>(32)</sup> (NE 4).

### Aspecto endoscópico

Os tumores de aspecto sésil ou sólido apresentam comportamento mais agressivo do que os tumores papilíferos<sup>(33)</sup> (NE 4).

### Carcinoma epidermóide (CE)

Áreas de diferenciação epidermóide estão presentes em cerca de 60% dos tumores uroteliais de bexiga, mas estas lesões são predominantemente de células transicionais e comportam-se como tumores de alto grau. Este tumor apresenta-se na maioria das vezes já como doença invasiva, com 86% das lesões diagnosticadas como pT3-4<sup>(34-36)</sup>.

## Adenocarcinoma

O adenocarcinoma representa menos de 2% dos tumores primários de bexiga, sendo o tipo histológico mais comum em casos de extrofia vesical. A maioria é indiferenciada e invasiva, e apresenta prognóstico desfavorável, com sobrevida em 5 anos de 27-61%. Entretanto, não existem evidências de que, no mesmo estágio, seu prognóstico seja diferente do CCT. O adenocarcinoma do úraco representa cerca de um terço dos adenocarcinomas de bexiga, e apresenta prognóstico mais desfavorável, com sobrevida de 11-55% em 5 anos<sup>(37)</sup> (NE 5).

## Carcinoma de pequenas células (CPC)

O CPC ou carcinoma neuroendócrino da bexiga é bastante raro, e representa menos de 0,5% dos tumores vesicais. Embora submetidos a cistectomia radical e linfadenectomia pélvica, a maioria dos pacientes apresenta sobrevida média inferior a um ano, e apenas cerca de 10% dos casos não é metastática na época do diagnóstico<sup>(38)</sup>.

## Sarcoma

Cento e noventa e dois casos de sarcoma foram reportados na literatura. Devido a hematúria levar ao diag-

nóstico precoce, o prognóstico é favorável, com sobrevida global de 80% em 5 anos, quando tratados com cistectomia radical<sup>(39)</sup>.

## Carcinossarcoma e tumores sarcomatóides

A extensão locorregional ou a presença de doença avançada na época do diagnóstico leva a sobrevida média de 1 ano na maioria destes casos, a despeito de tratamento cirúrgico agressivo<sup>(40)</sup>.

## Conclusões do CoBEU

- 1) A presença de CIS e/ou alto grau em tumores uroteliais é o fator independente de pior prognóstico (NE 2).
- 2) Outros fatores, como multifocalidade, tamanho tumoral > 3 cm, estágio, recorrência precoce após a RTU, aspecto endoscópico séssil, invasão linfovascular e presença de tumor na uretra prostática estão também associados a mau prognóstico (NE 2).
- 3) São tumores com pior prognóstico o carcinoma epidermóide, o carcinoma de pequenas células, o carcinossarcoma e os tumores sarcomatóides (NE 4).
- 4) O adenocarcinoma, no mesmo estágio, apresenta prognóstico semelhante aos tumores uroteliais (NE 5).

### 3 - Quais os exames de estadiamento necessários?

O exame mais importante e fundamental, tanto para o diagnóstico como para o estadiamento do câncer de bexiga, é a ressecção transuretral do tumor. A RTU do tumor deve ser feita sob anestesia regional ou geral e precedida de palpação bimanual da bexiga, antes e depois da ressecção, que fornece informações adicionais para o estadiamento. Lesões palpáveis são quase sempre indicativas de penetração muscular pelo tumor e tumores palpáveis fixos sugerem fortemente extensão extravesical do tumor. Biópsias a frio de áreas suspeitas na mucosa vesical, trígono e uretra prostática são importantes na avaliação da extensão da doença. Cerca de 30% dos pacientes com carcinoma “in situ” terão envolvimento da uretra prostática com implicações na decisão terapêutica<sup>(41)</sup>. O tumor deve ser ressecado completamente, se possível, colhendo-se espécimes em frascos separados da lesão e de sua base, tendo o cuidado de ressecar músculo vesical para que a correta interpretação do estágio da lesão seja realizada. Não há necessidade de coletar a totalidade da espessura da parede vesical, já que é improvável que a avaliação da extensão extravesical do tumor possa ser realizada com o espécime de biópsia<sup>(42,43)</sup> (NE 5).

A radiografia de tórax, frente e perfil deve ser solicitada para descartar a presença de metástases pulmonares. A tomografia computadorizada (TC) de tórax é o exame mais sensível para detectar lesões pulmonares; contudo, ela freqüentemente detecta pequenas lesões pulmonares não calcificadas menores que 1 cm, na maioria granulomas pulmonares, sem significado clínico. Existe uma relação direta entre o volume de uma lesão não calcificada pulmonar e sua probabilidade de ser metástase tumoral. Lesões deste tipo menores de 1 cm são geralmente granulomas. Sendo assim, a TC de tórax pode mostrar inúmeras lesões que têm baixa probabilidade de serem tumorais. A radiografia de tórax tem sensibilidade para lesões acima de 1 cm, sendo portanto suficiente para estadiamento deste tumor.

Quando existem tumores sólidos, de grande volume, possivelmente infiltrativos ou hidronefrose uni ou

bilateral, a chance de existir tumor urotelial também no aparelho urinário superior é de cerca de 5%<sup>(44)</sup> (NE 3). Para excluir esta possibilidade, o melhor exame atualmente é a tomografia helicoidal do abdômen. A urografia excretora pode ser usada também para este fim. Pacientes alérgicos a contraste podem ser avaliados através de cistoscopia com pielografia retrógrada bilateral e até ureteropieloscopia.

Antes da ressecção transuretral do tumor, a sua extensão através da parede vesical pode ser determinada por exames de imagens.

A ultra-sonografia abdominal ou a transretal são inúteis para apreciar a profundidade de extensão do tumor, porém a ultra-sonografia transuretral foi razoavelmente estudada, mostrando uma sensibilidade de 90% e especificidade de 76% em diagnosticar invasão muscular<sup>(45)</sup> (NE 1). Contudo, este método não se tornou popular até o presente momento, sendo pouco usado na prática clínica.

A TC abdominal foi extensamente usada em vários centros. O seu maior valor reside em sua sensibilidade de 60 e 96% em demonstrar invasão extravesical pelo tumor. Por outro lado, a especificidade obtida variou entre 66 e 93%<sup>(46-49)</sup> (NE 2).

Análise cumulativa destes trabalhos foi calculada em 96,2% e 83,3%, respectivamente, o que significa que com o uso deste exame apenas 17% dos pacientes apresentam extensão extravesical não diagnosticada, ao passo que 18% serão classificados erroneamente como tendo extensão extravesical. Mais recentemente o valor da TC em demonstrar extensão extravesical do câncer vesical tem sido questionado<sup>(50)</sup> (NE 2). Quando a doença é superficial, o exame tem baixa especificidade (menos de 35%) e baixa sensibilidade em diagnosticar invasão muscular (menos de 70%). A TC abdominal tem, contudo, valor na pesquisa de adenomegalia pélvica e retroperitoneal<sup>(51)</sup> (NE 2).

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem sido usada para determinar a extensão da doença com as teóricas

vantagens de poder ser usada em três planos e distinguir facilmente os planos gordurosos perivesicais e em volta da próstata e vesículas seminais<sup>(48,52-54)</sup> (NE 2). A análise cumulativa destes trabalhos demonstra uma especificidade média de 73% e especificidade de 84%. Usando RNM com gadolinium-DTPA, a sensibilidade e especificidade, para demonstrar invasão muscular em tumores superficiais, foi de 96,2 e 83,3%, respectivamente<sup>(52)</sup> (NE 2). A tomografia por emissão de pósitrons (PET scanning) tem sido tentada, tanto para investigação de adenomegalia

como para demonstrar invasão muscular ou extravesical, mas o método tem sido usado em um número muito baixo de pacientes até o presente momento e nenhuma conclusão definitiva pode ser feita<sup>(55,56)</sup>.

O estadiamento de câncer vesical com técnicas de imagem é dificultado pela sua incapacidade em distinguir doença microscópica e em discernir exatamente os planos musculares que podem estar distorcidos por edemas ou alterações cirúrgicas, e portanto diminuindo a especificidade dos diversos métodos.

## 4 - Há indicação de tratamento adjuvante? Se sim, qual e para quais pacientes?

Os principais fatores prognósticos relacionados com a recidiva e/ou progressão dos tumores vesicais superficiais são o estadiamento tumoral, o grau histológico, a

presença de CIS e o tamanho do tumor<sup>(57)</sup> (NE 4). Estes tumores podem ser classificados como de baixo risco, intermediário ou alto risco<sup>(57,58)</sup> (Tabela 1) (NE 4).

Tabela 1. Tumores vesicais superficiais. Definição do risco de recidiva e/ou progressão tumoral<sup>(57,58)</sup>

Risco	Definição
Baixo	PTA baixo grau único < 3 cm
Intermediário	PTA alto grau, PT1 baixo grau ou > 3 cm ou tumores de baixo risco recidivados ou multifocais
Alto	PT1 alto grau, presença de CIS, tumores de risco intermediário multifocais ou recidivados

### Quem deve receber tratamento adjuvante após RTU?

Com exceção dos pacientes portadores de tumores de baixo risco, os demais casos têm entre 60 a 80% de chance de apresentar recidivas em 5 anos e devem receber tratamento adjuvante<sup>(57-62)</sup> (NE 1).

### Quais são as drogas e os esquemas terapêuticos de eleição?

Na atualidade, as principais drogas de uso intravesical nos tumores superficiais da bexiga são: mitomicina C, antraciclina (doxorrubicina, epirrubina) e BCG<sup>(63)</sup>.

É importante lembrar que vários aspectos da terapia intravesical adjuvante, quer com agentes quimioterápicos, quer com BCG, tais como doses, diluições, tempo de contato do agente com a mucosa vesical, cepas de BCG, esquemas de seguimento e seleção de pacientes não estão baseados em estudos com bom nível de evidência<sup>(15,63-66)</sup>.

A instilação de agentes quimioterápicos logo após a RTU foi avaliada em uma metanálise de 7 estudos, com 1.476 pacientes e um seguimento que variou entre 3 a 14 anos (67) (NE 1). Embora muitos dos casos analisados fossem de baixo risco, portanto sem indicação formal de tratamento adjuvante, fato que pode comprometer os resultados, houve uma redução de 39% na chance de recidivas nos pacientes tratados. A redução foi ainda maior nos casos com tumores múltiplos (risco intermediário). Com exceção da tiotepa, todas as drogas utilizadas (mitomicina C e antraciclina) foram igualmente efetivas quando aplicadas nas primeiras seis horas após a RTU.

O BCG não pode ser utilizado nesta circunstância pelo risco de sepse<sup>(68)</sup>.

O papel do tratamento adjuvante intravesical na recidiva e progressão de pacientes com tumores de risco intermediário/alto foi avaliado recentemente. De um total de 25 estudos disponíveis, com 2.442 pacientes, 7 foram considerados adequados para uma revisão sistemática.

Estes estudos incluíram 820 pacientes randomizados para mitomicina C e 1.081 para BCG, totalizando 1.901 casos. Após dois a sete anos de seguimento, os pacientes que utilizaram BCG e apresentavam neoplasia de alto risco tiveram uma redução de 31% nas recidivas tumorais comparados com aqueles que utilizaram mitomicina C ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatística no grupo de risco intermediário. O risco de progressão tumoral e sobrevida global foi semelhante com os dois esquemas terapêuticos<sup>(58)</sup> (NE 1).

Uma metanálise, com 2.427 pacientes, comparou a efetividade do BCG versus quimioterapia intravesical somente para progressão da doença. Os resultados sugeriram que a mitomicina foi superior aos demais agentes quimioterápicos, mas não foi demonstrada superioridade do BCG frente a mitomicina C nesta situação (OR: 1,24 [0.97-1.61])<sup>(69)</sup> (NE 1).

Outra metanálise apresentou resultados similares. Após um seguimento mediano de 26 meses, 7,6% dos 1.277 pacientes com tumores Ta-T1 em uso de BCG progrediram, comparados com 9,4% dos 1.133 casos em uso de mitomicina C ( $p=0,08$ ). Em uma subanálise de cinco desses nove estudos, os pacientes incluídos haviam utilizado BCG de manutenção. Quando os esquemas de manutenção foram avaliados, a imunoterapia com BCG foi superior a mitomicina C na prevenção da progressão tumoral<sup>(70)</sup> (NE 1).

Para pacientes portadores de ca “in situ”, o BCG é a droga de eleição. Em uma recente metanálise de nove estudos comparando BCG com mitomicina C, doxorrubicina e epirrubicina, os pacientes que utilizaram BCG apresentaram 68,1% de respostas completas contra 51,5% daqueles que utilizaram os agentes quimioterápicos. Após seguimento mediano de 3,6 anos, houve redução absoluta de 16,6% no índice de recidivas (OR: 53%;  $p < 0,002$ ), significando que existiu 47% mais

chance de resposta ao BCG do que as demais drogas<sup>(60)</sup> (NE 1).

A terapia de indução com agentes quimioterápicos geralmente é realizada por 6 a 8 semanas com doses relativamente uniformes<sup>(63)</sup>. O uso de terapia de manutenção com agentes quimioterápicos é controverso, com alguns estudos sugerindo benefício e outros não<sup>(71-73)</sup>. Entretanto, uma metanálise de 11 estudos sugere que quimioterapia mensal por dois anos consecutivos promove melhores respostas clínicas<sup>(72)</sup> (NE 1).

Não existem estudos adequados que comparam as diversas cepas existentes de BCG ou suas doses. A maioria dos estudos utiliza ciclos de 6 a 8 semanas, iniciando-se 2 a 4 semanas após a RTU<sup>(59,74)</sup>. Diversas revisões sistemáticas demonstram a necessidade de manutenção do BCG, especialmente para os tumores de alto risco<sup>(58,60,63,69)</sup>. Dois esquemas principais de manutenção são empregados: mensal ou com uma série de miniciclos de três semanas repetidos aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após o ciclo de indução (esquema SWOG). Estudos randomizados com a manutenção mensal não mostraram resultados consistentes<sup>(75)</sup>, mas o esquema SWOG parece duplicar o tempo mediano para o aparecimento de recidivas quando comparado com o grupo sem manutenção (77 vs 36 meses ;  $p < 0,001$ )<sup>(76)</sup> (NE 2).

### Recomendação do CoBEU

1. Com exceção dos pacientes portadores de tumores de baixo risco, todos os demais casos devem receber tratamento adjuvante (NE 1; GR A).
2. O uso pós-operatório imediato da mitomicina C e antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina) pode diminuir o risco de recidiva tumoral (NE 2; GR A).
3. BCG é superior a mitomicina C somente para pacientes de alto risco e quando utilizado em esquema de manutenção (NE 1; GR A)
4. BCG é a melhor opção nos casos com CIS (NE1; GR A)

## 5 - Há indicação de quimioterapia e radioterapia no câncer da bexiga superficial?

### Radioterapia externa no câncer da bexiga superficial

O papel da radioterapia no tratamento do câncer da bexiga superficial é limitado e geralmente restrito àqueles pacientes que recusaram a cistectomia após a falha da terapia intravesical ou que não estão em condições clínicas ideais para a cistectomia radical<sup>(77)</sup>.

A radioterapia intersticial e a radioterapia externa foram empregadas com sucesso moderado em casos selecionados. Resposta completa à radioterapia e RTU é alcançada em aproximadamente 75% dos pacientes<sup>(78)</sup> (NE 3). No entanto, é difícil avaliar o efeito da radiação isoladamente. Taxas de resposta de 5 anos variam de 44% a 60% com radioterapia externa. A integração de radioterapia com cistectomia de salvação ou RTU pode consolidar a sobrevida de 5 anos de 77% a 90%. Em pacientes tratados com radioterapia, a recorrência em outros locais ocorre em 10% a 25% dos pacientes<sup>(79)</sup> (NE 3).

Em um estudo, 74 pacientes com CaB estágio T1 foram tratados com radioterapia ou radioquimioterapia após RTU (quimioterapia com cisplatina ou carboplatina). Após o tratamento, houve remissão completa em 83,7%, sendo que 47% continuaram livres de tumor, 18% experimentaram recidiva superficial e 26% tiveram progressão tumoral. A sobrevida global foi 72% com 5 anos e 50% com 10 anos, sendo que 77% dos sobreviventes

mantiveram suas próprias bexigas aos 5 anos. Assim sendo, a radioterapia adjuvante e a RTUV oferecem uma opção adicional em CaB superficial de alto risco<sup>(80)</sup> (NE 3).

Em outro estudo, 17 pacientes com CaB superficial foram tratados com radiação externa seguida por um implante de césio 137 por cateter de Foley triplo lúmen. Destes, 73% permaneceram livres de doença, 20% tiveram recorrência vesical, mas mantiveram sua bexiga, e apenas 1 necessitou de cistectomia. A abordagem conservadora de bexiga mostrou-se bem-sucedida em 50% dos pacientes, mesmo após falha da quimioterapia intravesical<sup>(81)</sup> (NE 3).

Em outro estudo, com 116 pacientes, radiação intracavitária foi utilizada, com taxas de sobrevida com 1 e 3 anos de 100%, e com 5 anos de 96,3% para casos estágio T1. Recorrência heterotópica ocorreu em 5,3% com 1 ano e 19,3% com 5 anos<sup>(82)</sup> (NE 4).

### Conclusões e recomendação do CoBEU

O papel da radioterapia com ou sem quimioterapia no tratamento do câncer da bexiga superficial é limitado e geralmente restrito àqueles pacientes que recusaram a cistectomia após a falha da terapia intravesical ou que não estão em boas condições clínicas para a cistectomia radical (NE 3; GR B).

## 6 - Há indicação de cistectomia? Para quais pacientes?

O alto potencial de progressão dos tumores vesicais superficiais de alto risco associado à morbidade e mortalidade que ocorrem nestas situações comprova a necessidade de tratamento efetivo. Alguns autores sugerem, inclusive, a realização de cistectomia radical sem tratamento prévio por ressecção transuretral (RTU) associada à terapia adjuvante intravesical. Defensores desta conduta argumentam que os índices de sobrevida de 5 anos diminuem de 90% para 50%-60% se o tratamento radical for retardado até a recorrência ou progressão<sup>(83)</sup>. Por outro lado, como os índices de progressão desses tumores de alto risco são de 25% com RTU + BCG e de 50% com RTU apenas, o emprego de condutas radicais trataria de maneira exagerada 50% a 75% desses pacientes. Além disso, a morbidade e mortalidade associadas à cistectomia são de 30% e de 1%-4%, respectivamente, devendo-se destacar, ainda, que apesar dos avanços nas técnicas de substituição vesical ortotópica, a qualidade de vida é sempre alterada<sup>(84)</sup> (NE 4). A questão fundamental, portanto, é definir quais os grupos de risco e em que momento da evolução da neoplasia deve-se indicar a cistectomia radical.

O dilema da manutenção da bexiga surge, principalmente, quando ocorre falha de RTU e tratamento adjuvante nos tumores T1G3 com ou sem Cis:

Em uma série de 48 pacientes com estas características, tratados de maneira conservadora e com seguimento de 15 anos, Herr<sup>(85)</sup> (NE 2) observou que 25 (52%) progrediram e 15 (31%) morreram da doença. Sobreviveram 33 (69%), entre os quais 24 (50%) com preservação vesical. As mortes ocorreram em 25% dos casos nos primeiros 5 anos<sup>(5,85)</sup> (NE 2).

Os índices de sobrevida após falha do tratamento inicial oscilam entre 77% e 84%<sup>(83,86)</sup> (NE 3). Estes resultados

permitem concluir que o tratamento conservador inicial deve ser a conduta preferencial, deixando-se a cistectomia para quando houver recidiva do tumor no mesmo grau e estágio ou quando houver invasão muscular<sup>(87)</sup>. Brake et al.<sup>(88)</sup> (NE 3), em uma série de 44 pacientes com tumores T1 tratados com RTU + BCG, limitaram a indicação de cistectomia para 9%, observando ausência de recorrência em 89% em um seguimento médio de 28 meses.

Soloway et al.<sup>(89)</sup>, com uma casuística de 61 pacientes cujo tratamento inicial foi conservador, encontraram recorrência e progressão em 23% e 15%, respectivamente, no acompanhamento médio de 37 meses.

Freeman et al. realizaram cistectomias radicais em 182 pacientes com tumores superficiais considerando que este procedimento é potencialmente curativo e que as neobexigas ortotópicas aumentaram consideravelmente sua aceitação<sup>(90)</sup> (NE 3). As indicações desta terapia incluíram falha do tratamento intravesical, T1G3, tumores em divertículo, disseminação dos tumores na uretra prostática e tumores cujo controle endoscópico era insatisfatório. Invasão muscular ou doença metastática foram detectadas em 34% e 8%, respectivamente. Piores resultados estavam relacionados com invasão inicial da lâmina própria com mudança de estágio patológico (T2) em 40%.

### Recomendação do CoBEU

- 1.O tratamento inicial é conservador (NE 4; GR C).
- 2.O CoBEU não pôde chegar a uma conclusão sobre a indicação de cistectomia nos pacientes de alto risco, após a primeira falha do tratamento intravesical.
- 3.Após a segunda falha do tratamento intravesical, a cistectomia está indicada nos pacientes de alto risco (NE 3; GR B).



1. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.
2. Torti FM, Lum BL. The biology and treatment of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1984 May;2(5):505-31.
3. Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence Oxford University. 2002 [cited 2006 Jan]; Available from: URL: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)
4. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O, et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: COBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
5. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999 Jul;162(1):74-6.
6. Ozen H, Ekici S, Uygur MC, Akbal C, Sahin A. Repeated transurethral resection and intravesical BCG for extensive superficial bladder tumors. *J Endourol*. 2001 Oct;15(8):863-7.
7. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*. 2002 Feb;59(2):220-3.
8. Kurth K, Schroeder FH, Debryne F, Senge T, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, et al. Long-term follow-up in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: prognostic factors for time to first recurrence, recurrence rate, and survival. Final results of a randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid, and transurethral resection alone. EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res*. 1989;303:481-90.
9. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1991 Aug;146(2):316-8.
10. Vogeli TA, Grimm MO, Simon X, Ackermann R. [Prospective study of effectiveness. Reoperation (re-TUR) in superficial bladder carcinoma]. *Urologe A*. 2002 Sep;41(5):470-4.
11. Chang SS, Cookson MS. Radical cystectomy for bladder cancer: the case for early intervention. *Urol Clin North Am*. 2005 May;32(2):147-55.
12. Oosterlinck W. Recent clinical trials in superficial bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2001 Sep;11(5):511-5.
13. Patard JJ, Chopin D, Abbou CC. [Treatment of superficial tumors of the bladder]. *Cancer Radiother*. 1998 Apr;2 Suppl 1:19s-26s.
14. Pham HT, Soloway MS. High-risk superficial bladder cancer: intravesical therapy for T1 G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Semin Urol Oncol*. 1997 Aug;15(3):147-53.
15. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):241-5.
16. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.
17. Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):765-76.
18. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):429-33.
19. Bird V, Soloway MS. Management and follow-up of superficial bladder cancer. *Braz J Urol*. 1999;25:309-19.
20. Herr HW. Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005 May;32(2):157-64.
21. Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. 6 ed. Philadelphia: Saunders; 1992.
22. Malavaud B. T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol*. 2004 Apr;45(4):406-10.
23. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JJ, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):502-5.
24. Young MJ, Soloway MS. Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin North Am*. 1998 Nov;25(4):603-11.
25. Cheng CW, Chan PS, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Lai MM. 17-year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Int Braz J Urol*. 2005 May-Jun;31(3):204-11.
26. Herr HW, Waringer DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol*. 1992 Apr;147(4):1020-3.
27. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):800-3; discussion 4.
28. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer—indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(1):41-4.

29. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997 Jul;158(1):62-7.
30. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
31. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):103-6.
32. Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):53-9; discussion 9.
33. Heney NM, Proppe K, Prout GR, Jr., Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol.* 1983 Nov;130(5):895-7.
34. El-Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol.* 2005 Feb;10(1):20-5.
35. Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. *Eur Urol.* 2000 Jan;37(1):85-9.
36. Swanson DA, Liles A, Zagars GK. Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1990 Jan;143(1):37-40.
37. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):672-81.
38. Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol.* 2001 Jan;39(1):85-90.
39. Russo P, Brady MS, Conlon K, Hajdu SI, Fair WR, Herr HW, et al. Adult urological sarcoma. *J Urol.* 1992 Apr;147(4):1032-6; discussion 6-7.
40. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol.* 1998 May;159(5):1497-503.
41. Grabstald H. Prostatic biopsy in selected patients with carcinoma in situ of the bladder: preliminary report. *J Urol.* 1984 Dec;132(6):1117-8.
42. Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer.* 2000 Apr 1;88(7):1663-70.
43. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec;22(12):1435-48.
44. Oldbring J, Glibberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol.* 1989 Jun;141(6):1311-3.
45. Koraitim M, Kamal B, Metwalli N, Zaky Y. Transurethral ultrasonographic assessment of bladder carcinoma: its value and limitation. *J Urol.* 1995 Aug;154(2 Pt 1):375-8.
46. Beer M, Schmidt H, Riedl R. [The clinical value of preoperative staging of bladder and prostatic cancers with nuclear magnetic resonance and computerized tomography]. *Urologe A.* 1989 Mar;28(2):65-9.
47. Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology.* 1989 Nov;173(2):435-40.
48. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology.* 1994 Oct;193(1):239-45.
49. Caterino M, Giunta S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, et al. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abdom Imaging.* 2001 Jul-Aug;26(4):433-8.
50. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1693-6.
51. Nurmi M, Katevuo K, Puntala P. Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1988;22(2):125-8.
52. Scattoni V, Da Pozzo LF, Colombo R, Nava L, Rigatti

- P, De Cobelli F, et al. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in staging of superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996 May;155(5):1594-9.
53. Tanimoto A, Yuasa Y, Imai Y, Izutsu M, Hiramatsu K, Tachibana M, et al. Bladder tumor staging: comparison of conventional and gadolinium-enhanced dynamic MR imaging and CT. *Radiology*. 1992 Dec;185(3):741-7.
54. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, Kuriyama K, Fujita M, Hosomi N, et al. Bladder tumors: staging with gadolinium-enhanced oblique MR imaging. *Radiology*. 1993 Apr;187(1):145-50.
55. Hain SF, Maisey MN. Positron emission tomography for urological tumours. *BJU Int*. 2003 Jul;92(2):159-64.
56. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Muller-Gartner H, et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol*. 1999 Dec;36(6):582-7.
57. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31A(11):1840-6.
58. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):485-90.
59. Oosterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*. 2004 Mar;56(1):65-72.
60. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):86-91; discussion -2.
61. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9.
62. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol*. 1998 May;81(5):692-8.
63. O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005 May;32(2):121-31.
64. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol*. 2003 Aug;26(4):402-7.
65. Ali-El-Dein B, Sarhan O, Hinev A, Ibrahiem el HI, Nabeeh A, Ghoneim MA. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. *BJU Int*. 2003 Sep;92(4):393-9.
66. Nilsson S, Ragnhammar P, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):371-90.
67. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 435.
68. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):565-72.
69. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2004 Oct;27(5):522-8.
70. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr;63(4):682-6; discussion 6-7.
71. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):934-41.
72. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2000 Jul;53(7):676-80.
73. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y,

- Tsuneyoshi M, Naito S. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):153-7.
74. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002 Feb;41(2):105-12.
75. Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF, Jr., et al. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 1987 Mar;5(3):441-9.
76. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1124-9.
77. Romero Fernandez J, de la Torre Tomas A, Aragon de la Cruz G. [Exclusive radiotherapy in bladder cancer]. *Arch Esp Urol.* 1999 Jul-Aug;52(6):599-613.
78. Rozan R, Albuisson E, Donnarieix D, Giraud B, Mazon JJ, Gerard JP, et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey: 205 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(3):469-77.
79. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 15;31(2):247-54.
80. Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Schrott KM, et al. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol.* 2001 Feb;177(2):82-8; discussion 9.
81. Russell KJ, Koh WJ, Russell AH, Griffin BR, Markette KL, Tong DY, et al. Combined intracavitary and external beam irradiation for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: an alternative to cystectomy for patients with recurrence after intravesical chemotherapy. *J Urol.* 1989 Jan;141(1):30-2.
82. Matsumoto K, Kakizoe T, Mikuriya S, Tanaka T, Kondo I, Umegaki Y. Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* 1981 Feb 1;47(3):509-13.
83. Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J, Skinner DG. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). *J Urol.* 1990 Sep;144(3):641-5.
84. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):422-7; discussion 7-8.
85. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol.* 1997 Nov;80(5):762-5.
86. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1994 Jan;151(1):31-5; discussion 5-6.
87. Serretta V, Piazza S, Pavone C, Piazza B, Pavone-Macaluso M. Results of conservative treatment (transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy) in patients with primary T1, G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 1996 May;47(5):647-51.
88. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1697-701.
89. Soloway M, Lafer M. The approach to high-grade transitional cell carcinoma in Ta, Cis and T1 stages. *Progress and Controversies in Oncology Urology VI (Paciou VI).* 2000:265-71.
90. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer.* 1995 Sep 1;76(5):833-9.

**Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]**

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

**Walter Koff, Urologista, PhD [TiSBU]**

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

**Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]**

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

**Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]**

Professor Associado da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001

**Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]**

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

**Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]**

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

**Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD**

Professor de Oncologia da PUC/Campinas. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.



CASODEX® 50 mg bicalutamida

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO** Comprimidos revestidos. Embalagem com 28. **USO ADULTO COMPOSIÇÃO** Cada comprimido contém: bicalutamida

..... 50 mg Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido Excipientes: dióxido de titânio, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol 300 e povidona. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS CARACTERÍSTICAS Propriedades Farmacodinâmicas CASODEX** é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. **CASODEX** é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase que exclusivamente atribuída ao enantiômero-R. Clinicamente, a descontinuação da dose de 150 mg ao dia de **CASODEX** pode resultar na síndrome de retirada do antiandrogênio em alguns pacientes. A eficácia de **CASODEX** 150 mg ao dia como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, M0) foi avaliada em uma análise combinada de três estudos controlados com placebo em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. Na análise global, o tratamento com **CASODEX** 150 mg ao dia foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e desenvolvimento de metástases ósseas, mas não foi observada diferença na sobrevida. Em adição a esta primeira análise, foram realizadas análises de subgrupo. Em termos de sobrevida livre de progressão, houve um benefício significativo para pacientes com doença localmente avançada independente da terapia primária recebida (ex.: radioterapia, prostatectomia radical ou "observação vigilante" (watchful waiting)); entretanto, não foram vistos benefícios significativos para pacientes com doença localizada. Em termos de sobrevida para pacientes com doença localizada que receberam a dose de 150 mg de **CASODEX** imediatamente (observação vigilante), houve uma tendência de diminuição da sobrevida, comparado com pacientes com placebo. Para os pacientes com doença localmente avançada, houve uma tendência para melhora da sobrevida com **CASODEX** 150 mg ao dia, comparado com placebo. Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam **CASODEX** 150 mg ao dia como terapia adjuvante à radioterapia. Não houve diferença significativa de sobrevida no grupo de pacientes que receberam a dose de 150 mg de **CASODEX** adjuvante à prostatectomia radical como terapia primária. Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de **CASODEX** para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático (M0) e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida [RR = 1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699] no tempo para progressão de doença [RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107], quando a taxa de mortalidade era de 56%, comparando-se 150 mg ao dia de **CASODEX** e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de **CASODEX**, comparado à castração, em termos de qualidade de vida, com benefícios estatisticamente significativos para interesse sexual (p=0,029) e atividade física (p=0,046) em pacientes avaliáveis. A eficácia de 150 mg ao dia de **CASODEX** para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (M1) e sem tratamento anterior. A dosagem de 150 mg ao dia de **CASODEX** demonstrou ser inferior à castração em termos de sobrevida (RR = 1,30, p=0,0246), quando a taxa de mortalidade era de 43%, embora a diferença numérica no tempo estimado para óbito tenha sido de apenas 42 dias (6 semanas). Houve tendência geral a favor de **CASODEX** na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com vantagens estatisticamente significativas para o interesse sexual (p=0,041) e a capacidade física (p=0,032) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou vantagem significativa a favor de 150 mg ao dia de **CASODEX**, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração (p=0,046). Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de **CASODEX** em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes M1) mostrou tendência de vantagem para 150 mg ao dia de **CASODEX**, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), p=0,037]. **Propriedades Farmacocinéticas CASODEX** é bem absorvido após administração oral. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade. O enantiômero-S de **CASODEX** é rapidamente depurado em relação ao enantiômero-R, sendo que a meia-vida de eliminação plasmática deste último é de aproximadamente uma semana. Com a administração diária de **CASODEX**, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, como consequência de sua longa meia-vida. Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/ml do enantiômero-R são observadas durante administrações diárias de 50 mg de **CASODEX**. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes. A farmacocinética do enantiômero-R não é afetada pela idade, por comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Existem evidências de que em indivíduos com comprometimento hepático grave, o enantiômero-R é eliminado mais lentamente do plasma. **CASODEX** possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e CASODEX-R 99,6%) e é extensivamente metabolizado (oxidação e glicuronidação). Seus metabólitos são eliminados pelos rins e bile em proporções aproximadamente iguais. Em um estudo clínico, a concentração mediana de R-bicalutamida no sêmen de homens tratados com **CASODEX** 150 mg ao dia foi de 4,9 µg/ml. A quantidade de bicalutamida potencialmente transferida às parceiras durante o coito é menor e equivale a aproximadamente 0,3 µg/kg. Isto está abaixo do requerido para indução de alterações na prole de animais de laboratório. **Dados pré-clínicos CASODEX** é um antiandrogênio potente e um indutor da enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essas atividades. A indução enzimática não foi observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer avançado da próstata. **INDICAÇÕES Câncer de próstata avançado (metastático)** - Tratamento de câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável. **Indicação Posologia e Modo de Usar. Câncer de próstata não-metastático** - Tratamento de câncer de próstata não metastático em pacientes nos quais o tratamento hormonal imediato é indicado. **Indicação Posologia e Modo de Usar. CONTRA-INDICAÇÕES CASODEX está contra-indicado para mulheres e crianças. CASODEX não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade ao seu uso. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS CASODEX** é extensamente metabolizado pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e isso pode levar a um acúmulo aumentado de **CASODEX**. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. Controles periódicos de função hepática devem ser considerados face à possibilidade de alterações. Raramente, algumas alterações hepáticas graves foram observadas com **CASODEX** (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada. **Indicação Posologia e Modo de Usar. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre **CASODEX** na dose de 50 mg ao dia e análogos do LHRH. Estudos *in vitro* demonstraram que o enantiômero-R é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade de CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Embora os estudos clínicos usando antipirina como marcador da atividade do citocromo P450 (CYP) não tenham apresentado evidência de potencial interação medicamentosa com **CASODEX**, a exposição média ao midazolam (AUC) aumentou em até 80% após a co-administração de **CASODEX** por 28 dias. Esta elevação é comparável à observada em outros estudos após a administração de suco de "grapefruit". É pouco provável que um aumento desta magnitude tenha significância clínica para a maioria dos fármacos metabolizados predominantemente pela CYP3A4, mas para fármacos com índice terapêutico restrito (ex: terfenadina, astemizol, cisaprida e ciclosporina) tal aumento pode ser relevante. Assim, recomenda-se cautela na administração concomitante de **CASODEX** com tais compostos. Estudos *in vitro* demonstraram que **CASODEX** pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação proteica. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com **CASODEX** em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente. **REAÇÕES ADVERSAS** A ação farmacológica de **CASODEX** pode originar certos efeitos adversos os quais incluem: **Indicação Posologia e Modo de Usar. Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático):** A ação farmacológica de **CASODEX** pode originar certos efeitos esperados, tais como: ondas de calor, prurido, hipersensibilidade mamária e ginecomastia que podem ser reduzidas por castração concomitante. **CASODEX** pode também estar associado à ocorrência de diarreia, náusea, vômito, astenia e pele seca. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com **CASODEX** na dosagem de 50 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando com a continuidade do tratamento ou após o término da terapia (ver item Precauções). Além disso, as reações adversas descritas a seguir foram relatadas nos estudos clínicos (como possíveis reações adversas à droga, na opinião dos médicos investigadores, com frequência maior ou igual a 1%) durante o tratamento com 50 mg ao dia de **CASODEX**, associado ao análogo do LHRH. Nenhuma relação causal entre essas reações e o tratamento foi estabelecida, e algumas das experiências relatadas são aquelas que comumente ocorrem em pacientes idosos. **Cardiovascular:** insuficiência cardíaca. **Aparelho gastrointestinal:** anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência. **Sistema nervoso central:** tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido. **Aparelho respiratório:** dispnéia. **Aparelho urogenital:** impotência e noctúria. **Hematológico:** anemia. **Pele e anexos:** alopecia, erupções cutâneas, sudorese e hirsutismo. **Metabolismo e Nutrição:** diabetes mellitus, hiperglicemia, edema periférico, ganho de peso e perda de peso. **Gerais:** dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor, dor pélvica e calafrios. **Indicação Posologia e Modo de Usar. Câncer de próstata não metastático:** **Muito comum (≥ 10%):** Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo **CASODEX** na dosagem de 150 mg ao dia como monoterapia apresentam ginecomastia e/ou dor nas mamas. Nos estudos, esses sintomas foram considerados graves em até 5% dos pacientes. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado. **Comum (≥ 1% e < 10%):** Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso. **Outros efeitos adversos observados incluem:** **Comum (≥ 1% e < 10%):** Náusea. **Indicação Posologia e Modo de Usar. Incomum (> 0,1% e < 1%):** Dor abdominal, depressão, dispepsia, hematúria e doença pulmonar intersticial. **Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (ver item Precauções e Advertências). POSOLOGIA E MODO DE USAR: CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO)** - Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica: **Adultos (inclusive idosos):** 1 comprimido de 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento com o análogo do LHRH ou a castração cirúrgica. - **Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável: Adultos (inclusive idosos):** 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. **CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO-METASTÁTICO Adultos (inclusive idosos):** 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. **Crianças CASODEX** é contra-indicado para crianças. **Comprometimento renal** Não é necessário ajuste de dose de **CASODEX** para pacientes com comprometimento renal. **Comprometimento hepático** Não é necessário ajuste de dose de **CASODEX** para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (ver item Precauções e Advertências). **SUPERDOSAGEM** Não há experiência com superdosagem em humanos. Não há antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Uma vez que **CASODEX** possui alta taxa de ligação às proteínas e não é recuperado inalterado na urina, o procedimento de diálise pode não ser útil. **Cuidados gerais de suporte, incluindo monitorização frequente dos sinais vitais, são indicados. PACIENTES IDOSOS** Vide Posologia. **PRODUTO NOVO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO SUA EFICÁCIA E SUA SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.** MS - 1.1618.0062 Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097 Fabricado por: AstraZeneca GmbH - Plankstadt - Alemanha Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltd. Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 CNPJ 60.318.797/0001-00 **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** Indústria Brasileira Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CR8036bdc3 + CDS 27.07.05 Set/05 Logo do SAC: 0800-014 55 78 Casodex/Bula AZB

# Zoladex® acetato de goserrelina

ZOLADEX® 3,6 mg e ZOLADEX® LA 10,8 mg acetato de goserrelina

**Atenção: seringa com novo sistema de proteção da agulha 3,6 mg e 10,8 mg. FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO:** *Depot* e *depot* de liberação prolongada. Embalagem com uma seringa para injeção subcutânea abdominal previamente carregada com uma *depot* cilíndrico estéril, de coloração cremosa, no qual o acetato de goserrelina é disperso em uma matriz biodegradável. **USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** Cada *depot* contém: acetato de goserrelina .....3,6 mg ou 10,8 mg. Excipiente: lactato-glicolato. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS. CARACTERÍSTICAS. Propriedades Farmacodinâmicas.** ZOLADEX é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH) que ocorre naturalmente. A administração crônica de ZOLADEX resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pela pituitária, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Em homens, por volta do 21o dia após a primeira injeção do *depot*, as concentrações de testosterona caem para uma faixa de castração e assim permanecem com o tratamento contínuo a cada 28 dias e 12 semanas, com as dosagens de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente. Esta inibição leva a regressão do tumor da próstata e a melhora sintomática na maioria dos pacientes. Se em circunstâncias excepcionais a administração não for repetida após 3 meses quando do uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados indicam que os níveis de testosterona de castração são mantidos por até 16 semanas na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas por volta do 21o dia após a primeira injeção do *depot* de 3,6 mg e, com o tratamento contínuo a cada 28 dias, permanecem suprimidas a níveis comparáveis àqueles observados em mulheres na pós-menopausa. Essa supressão está associada com diminuição da espessura do endométrio, a supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário, e uma resposta do câncer de mama hormônio dependente (tumores que são RE positivos e/ou RPg positivos), endometriose e leiomioma uterino e ir resultar em amenorréia na maioria das pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas ao redor de 4 semanas após a primeira injeção do *depot* de 10,8 mg e, permanecem assim até o final do período de tratamento. Em pacientes com estradiol já suprimido por um análogo do LHRH, a supressão é mantida com a mudança da terapia para ZOLADEX LA 10,8 mg. A supressão do estradiol está associada com uma resposta da endometriose e dos leiomiomas uterinos, resultando em amenorréia na maioria das pacientes. O tratamento com análogos do LHRH pode causar a ocorrência de menopausa natural. Raramente, algumas mulheres não retornam a menstruar após o término da terapia. No início do tratamento com ZOLADEX, algumas mulheres podem apresentar sangramento vaginal de duração e intensidade variáveis. Tal sangramento representa, provavelmente, supressão do estrógeno e espera-se que pare espontaneamente. **Propriedades Farmacocinéticas:** A biodisponibilidade de ZOLADEX é quase que completa. Sua administração a cada 4 e 12 semanas na dosagem de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente, assegura a manutenção de concentrações eficazes, sem acúmulo nos tecidos. ZOLADEX apresenta pouca ligação às proteínas plasmáticas e possui uma meia-vida de eliminação sérica de duas a quatro horas em pacientes com função renal normal, a qual é aumentada na presença de função renal comprometida. Para o composto administrado mensalmente ou trimestralmente na formulação em *depot* 3,6 mg ou 10,8 mg, respectivamente, esta alteração apresentará um efeito mínimo. Por esta razão, não é necessária nenhuma modificação de dose para esses pacientes. Não há alteração significativa da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. **INDICAÇÕES ZOLADEX 3,6 mg** é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. - Fertilização assistida: bloqueio hipofisário na preparação para a superovulação. **ZOLADEX LA 10,8 mg** é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **CONTRA-INDICAÇÕES:** É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida à goserrelina ou a qualquer componente do produto, grávidas e lactantes. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de médico experiente em quimioterapia antineoplásica. Inicialmente o acetato de goserrelina, como outros agonistas do LHRH acarreta aumento temporário dos níveis séricos de testosterona. Podem ocorrer piora temporária dos sintomas ou ocorrência adicional de sinais e sintomas de câncer prostático durante as primeiras semanas de tratamento. Como outros agonistas do LHRH, casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal têm sido observados. Caso isto ocorra, o tratamento padrão deve ser substituído e, em casos extremos, deve-se considerar uma orquiectomia. Após tratamento repetido a longo prazo com ZOLADEX, observou-se um aumento na incidência de tumores benignos da pituitária em ratos machos. Embora esta descoberta seja semelhante ao que se observou anteriormente nesta espécie após castração cirúrgica, não se estabeleceu qualquer relevância da mesma em relação ao homem. Em camundongos, a administração a longo prazo de múltiplos das doses para seres humanos produziu alterações histológicas em algumas regiões do sistema digestivo. Estas se manifestaram por hiperplasia celular das ilhotas pancreáticas e uma proliferação celular benigna na região pilórica do estômago, também relatadas como lesões espontâneas nessa espécie. A relevância clínica desses achados não está esclarecida. O uso de ZOLADEX em homens com risco específico de desenvolver obstrução ureteral ou compressão da medula espinal deve ser cuidadosamente avaliado, e os pacientes devem ser acompanhados de perto durante o primeiro mês de tratamento. Se a compressão de medula espinal ou comprometimento renal devido à obstrução ureteral estiverem presentes, ou existir a possibilidade de sua ocorrência, deve-se instituir tratamento específico para essas complicações. Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existem os seguintes problemas médicos: metástases vertebrais, sensibilidade ao fármaco e uteroplátia obstrutiva. Pacientes do sexo feminino que estejam fazendo uso de ZOLADEX devem adotar métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. O uso de agonistas do LHRH em mulheres pode causar uma diminuição da densidade mineral óssea. Dados preliminares sugerem que o uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com tamoxifeno para pacientes com câncer de mama, pode reduzir perda mineral óssea. Embora não existam dados específicos com o uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados de estudos com ZOLADEX 3,6 mg sugerem que pode haver alguma recuperação da mineralização óssea após a interrupção da terapia. Em pacientes recebendo ZOLADEX 3,6 mg para o tratamento de endometriose, a adição de terapia de reposição hormonal (um agente estrogênico diariamente e um agente progestagênico) reduziu a perda da densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Não há experiência sobre o uso de terapia de reposição hormonal em mulheres recebendo ZOLADEX LA 10,8 mg. Dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonados em combinação com agonistas do LHRH podem reduzir a perda mineral óssea em homens. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX LA 10,8 mg, o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX pode causar aumento da resistência cervical e cautela deve ser tomada ao dilatar a cervix. Até o momento não há dados clínicos sobre a eficácia do tratamento de afecções ginecológicas benignas com ZOLADEX por períodos superiores a seis meses. **Uso pediátrico:** ZOLADEX não é indicado para crianças, pois a segurança e a eficácia da goserrelina não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. Reprodução assistida: ZOLADEX 3,6 mg deve ser apenas administrado como parte de um regime para a reprodução assistida, sob supervisão de um especialista experiente da área. Assim como para outros agonistas do LHRH, existem alguns relatos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. O ciclo de estimulação deve ser cuidadosamente monitorado para identificar pacientes com risco de desenvolver essa síndrome. A gonadotrofina humana (hCG) deve ser bloqueada, se apropriado. Recomenda-se cautela ao usar ZOLADEX 3,6 mg em regimes de reprodução assistida em pacientes com síndrome do ovário policístico, pois pode haver aumento do recrutamento de folículos. **Uso durante a gravidez e lactação:** ZOLADEX não deve ser utilizado durante a gravidez, pois há um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal se forem utilizados agonistas do LHRH na gravidez. Mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas antes do início do tratamento para excluir uma possível gravidez. Devem ser utilizados métodos anticoncepcionais não hormonais durante o tratamento. Somente após o retorno da menstruação poderão ser utilizados métodos contraceptivos hormonais. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes que ZOLADEX 3,6 mg seja utilizado para fertilização assistida. Quando empregado com esse fim, não há evidência clínica que sugira uma associação causal entre ZOLADEX 3,6 mg e qualquer anormalidade subsequente de desenvolvimento de oócito ou gravidez e parto. O uso de ZOLADEX durante o período de amamentação é contra-indicado. **Testes Laboratoriais:** A administração de ZOLADEX em doses terapêuticas resulta na supressão do sistema pituitário-gonadal. Os testes diagnósticos das funções pituitárias gonadotrópica e gonadal realizados durante o tratamento com ZOLADEX e até que o fluxo menstrual seja retomado podem apresentar resultados alterados devido a seu efeito supressor. Geralmente a função normal é restaurada dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não são conhecidas até o momento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Raros incidentes de reações de hipersensibilidade, entre elas algumas manifestações de anafilaxia, foram reportados. Foram relatados artralgia, parestesias inespecíficas e *rashes* cutâneos, geralmente leves, que regressaram sem descontinuação do tratamento. Alterações na pressão sanguínea, que podem se manifestar sob forma de hipotensão ou hipertensão, foram ocasionalmente observadas em pacientes que estavam sob uso de ZOLADEX. As alterações são normalmente transitórias e resolvem-se durante a continuação da terapia ou após seu término. Raramente tais mudanças foram suficientes para exigir intervenção médica, incluindo cessação da terapia com ZOLADEX. Assim como para outros agentes desta classe, foram relatados casos muito raros de apoplexia hipofisária após a administração inicial de ZOLADEX 3,6 mg. Homens: Inicialmente, alguns pacientes com câncer de próstata podem sentir aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Registraram-se casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal. Efeitos farmacológicos em homens incluem ondas de calor, sudorese e diminuição da potência que raramente requerem suspensão do tratamento. Pouco frequentemente foram observados inchaço e hipersensibilidade das mamas. O uso de agonistas do LHRH em homens pode causar perda da densidade mineral óssea. Nos estudos clínicos controlados de ZOLADEX 3,6 mg, os seguintes eventos foram reportados como reações adversas maiores do que 5% dos pacientes: sintomas no trato urinário inferior, letargia, dor (piora nos primeiros 30 dias), edema, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, sudorese, anorexia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, tontura, insônia e náusea. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em mais de 1% e em menos de 5% dos pacientes tratados com goserrelina: Cardiovascular: arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, desordem vascular periférica e dor no peito. Sistema nervoso central: ansiedade, depressão e cefaléia. Gastrointestinal: constipação, diarreia, úlcera e vômito. Metabólico / Nutricional: hipercalcemia, aumento de peso e gota. Gerais: calafrios e febre. Urogenital: insuficiência renal, obstrução urinária, infecção do trato urinário, inchaço e intumescência das mamas. Mulheres: Efeitos farmacológicos em mulheres incluem ondas de calor, sudorese, alteração da libido, que raramente requerem suspensão do tratamento. Cefaléia, alterações de humor, inclusive depressão, ressecamento vaginal e alteração no tamanho das mamas foram observados pouco frequentemente. Inicialmente, algumas pacientes com câncer de mama podem ter um temporário aumento dos sinais e sintomas, os quais podem ser controlados sintomaticamente. Em mulheres com leiomiomas pode haver a degeneração dos mesmos. Pode ocorrer eritema no local da injeção. Assim como para outros agonistas do LHRH, foram reportadas formação de cisto ovariano. Síndrome de hiperestimulação ovariana associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. Raramente, pacientes com câncer de mama com metástases ósseas desenvolveram hipercalemia no início do tratamento. Raramente, algumas mulheres poderão entrar na menopausa durante o tratamento com análogos do LHRH e não menstruarão novamente ao suspender o tratamento. Nos estudos clínicos de ZOLADEX 3,6 mg a cada 28 dias para o tratamento de endometriose, os seguintes eventos foram reportados na frequência de 5% ou mais: vaginite, acne, seborréia, edema periférico, sintomas pélvicos, dor, dispareunia, infecção, astenia, náusea, hirsutismo, insônia, dor na mama, dor abdominal, dor nas costas, síndrome de gripe, tontura, reação no local da aplicação, alteração na voz, faringite, alteração no cabelo, mialgia, nervosismo, aumento de peso, câibra nas pernas, aumento de apetite, prurido e hipertensão. Os seguintes efeitos adversos não estão na lista acima, mas foram reportados na frequência de 1% ou mais: Cardiovascular: hemorragia, hipertensão, enxaqueca, palpitação e taquicardia. Sistema nervoso central: ansiedade, parestesia, sonolência e alteração do pensamento. Gastrointestinal: anorexia, constipação, diarreia, boca seca, dispepsia e flatulência. Metabólico / Nutricional: edema. Gerais: reação alérgica, dor no tórax, febre e mal-estar. Urogenital: dismenorréia, frequência urinária, infecção do trato urinário e hemorragia vaginal. Respiratório: bronquite, aumento da tosse, epistaxe, rinite e sinusite. Pêlo: alopecia, pele seca, erupção e descoloração da pele. Olhos: ambliopia e secures nos olhos. Músculo-esquelético: artralgia e distúrbios nas articulações. Hematológico: equimose. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Adultos: um *depot* de ZOLADEX de 3,6 mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **Idosos:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes idosos. **Crianças:** não é recomendado o uso de ZOLADEX em crianças. **Insuficiência renal:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal. **Insuficiência hepática:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática. **Técnicas de Administração:** O método adequado para a administração de ZOLADEX está descrito nas instruções abaixo: - Verifique se não há danos na embalagem antes de sua abertura. Se a embalagem estiver danificada, a seringa não deverá ser utilizada. Não remova a seringa estéril da embalagem até imediatamente antes de seu uso. Verifique se não há danos na seringa e constate se o *depot* de ZOLADEX está dentro da seringa. - Coloque o paciente em uma posição confortável, com a parte inferior do corpo discretamente levantada. - Limpe com algodão uma área na parede abdominal inferior abaixo do umbigo. - Examine o invólucro aluminizado do produto e a seringa para verificar se existem danos. - Remova a seringa e verifique que pelo menos parte do depósito de ZOLADEX esteja visível. Como ZOLADEX não é uma injeção líquida, não tente remover bolhas de ar, uma vez que isto pode deslocar o depósito do medicamento. - Retire a aba de proteção plástica da seringa e descarte-a. Remova a cobertura da agulha. - Segure a seringa em volta do tubo. **Pince** com os dedos a pele do abdômen e insira a agulha formando um ângulo de 30 a 45 graus em relação à pele, com a abertura da agulha voltada para cima. - Continue a inserir no tecido subcutâneo até que a capa protetora toque a pele do paciente. - Para administrar o *depot* de ZOLADEX, pressione o êmbolo até um ponto em que não mais consiga fazê-lo. Isso vai ativar a capa protetora. Você pode ouvir um "clique" e sentirá que a capa protetora, automaticamente, começará a deslizar para cobrir a agulha. - Se o êmbolo não for TOTALMENTE pressionado, a capa protetora NÃO será ativada. - Retire a agulha e deixe que a capa protetora deslize e recubra a agulha. - Descarte a seringa em um coletor de agulhas apropriado. - Faça um curativo leve apressado para proteção. **Nota:** A seringa de ZOLADEX não pode ser usada para aspiração. Se a agulha hipodérmica penetrar em um vaso sanguíneo de grande calibre, o sangue será visto instantaneamente no centro da seringa. Se um vaso for penetrado, remova a agulha do local de aplicação e inutilize a agulha e a seringa. Injete um novo produto em um outro local ainda na região abdominal. Na improvável necessidade de remoção cirúrgica de ZOLADEX, este poderá ser localizado por ultrassom. **Atenção: no interior do invólucro há um disco contendo sílica gel para absorver a umidade. PERIGO. NÃO COMER. SUPERDOSAGEM:** Há experiência limitada com superdosagem em humanos. Nos casos em que ZOLADEX foi administrado em intervalo menor que o indicado ou administrado em altas doses, nenhum efeito adverso clinicamente relevante tem sido observado. Os testes em animais sugerem que nenhum outro efeito, senão os terapêuticos pretendidos sobre as concentrações de hormônios sexuais e o sistema reprodutor, serão evidentes com doses mais altas de ZOLADEX. Se ocorrer uma superdose, deve ser feito o controle dos sintomas. **PACIENTES IDOSOS:** Vide Posologia. **PRODUTO NOVO: ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.** MS - 1.1618.0043. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097. Fabricado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06700-000 - CNPJ 60.318.797/0001-00. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Indústria Brasileira. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CDS 12.02.03. Jun/04. Logo do SAC: 0800-014 55 78 Zoladex/Bula AZB

Patrocínio exclusivo

**Zoladex**<sup>®</sup>  
acetato de goserrelina

AstraZeneca   
**ONCOLOGIA**

Inovando pela vida.

Casodex<sup>®</sup>   
Bicalutamida