

CARCINOMA "IN SITU" UROTELIAL - ATUALIZAÇÃO NO DIAGNÓSTICO E NA CONDUTA TERAPÊUTICA

Urothelial carcinoma "in situ" - up to date in diagnose and therapeutic

FRANCISCO PAULO DA FONSECA¹ ADEMAR LOPES²

Carcinoma "in situ" (CIS) urotelial é definido como uma neoplasia superficial, intra-epitelial de alto grau histológico. O comportamento biológico do CIS é heterogêneo. A característica clínica mais importante são os sintomas de irritabilidade vesical. Os carcinomas "in situ" são primários ou associados a tumores vesicais. O melhor tratamento é o realizado com BCG liofilizado, com resposta completa observada em 70% dos casos. A citologia oncótica urinária após o tratamento indica a presença de carcinoma urotelial, especialmente o CIS. Estes pacientes devem ser avaliados para detecção de carcinoma ou CIS, tanto na bexiga como em sítios extravesicais, próstata e trato superior. Atualmente, a imunoistoquímica e a biologia molecular podem ajudar na avaliação de pacientes de alto risco para progressão da doença.

Unitermos: Carcinoma "in situ", BCG, carcinoma urotelial.
Keywords: Carcinoma "in situ", BCG, urothelial carcinoma.

Introdução

1 - Médico Titular do Serviço de Urologia do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo - FAP.

2 - Diretor do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo - FAP.

O carcinoma de células transicionais do urotélio, na sua forma de carcinoma "in situ" (CIS) foi definido por Murphy em 1984, como uma "neoplasia superficial, intra-epitelial e de alto grau citológico" (16). A neoplasia não ultrapassa os limites da membrana basal. Quando ocorre ruptura da camada basal e invasão do córion, define-se como estágio pT1.

Esta neoplasia se estende pelo urotélio das vias excretoras urinárias, do pequeno cálice até a uretra prostática. A sua frequência é paralela ao carcinoma urotelial, ou seja, muito mais frequente na bexiga do que na pelve renal e ureter.

Estudos de Koss de 1979 mostram que o carcinoma "in situ" de bexiga é mais agressivo do que o papilífero superficial. Pacientes com CIS, acompanhados durante 5 e 10 anos desenvolvem lesões invasivas em 60% e 80%, respectivamente (11).

A citologia oncótica urinária é fundamental para sua detecção. As alterações citológicas uroteliais precedem aos achados cistoscópicos. No seguimento do paciente portador

Endereço para correspondência: Dr. Francisco Paulo da Fonseca
- Serviço de Urologia, Depto de Cirurgia Pélvica, Hospital A. C. Camargo - Rua Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

de câncer de bexiga, a presença de citologia positiva define a presença do CIS urotelial, que continuando, indica mau prognóstico (3, 8).

O monitoramento através da citologia oncológica é mais efetivo para lesões de alto grau, por mostrar alterações morfológicas na fase pré-maligna. *Farrow* em 1990, descreve que a especificidade da citologia é de 90% a 95%, e tem uma sensibilidade ao redor de 70% na dependência do grau e estágio do tumor. A sensibilidade da citologia aumenta nas lesões de alto grau, como no carcinoma grau III e CIS (4).

Diagnóstico e alterações citogenéticas

Seu diagnóstico é feito pela cistoscopia e mais raramente pela ureteronefrosopia na investigação de hematuria ou de irritabilidade vesical sem causa aparente. Nestes procedimentos, a biópsia aleatória ou dirigida do urotélio pode confirmar sua presença histopatológica. O carcinoma "in situ" pode estar presente isoladamente, na ausência de lesões papilíferas ou sólidas, e o que é mais freqüente, acompanhar estas lesões. As lesões do CIS podem ser focais ou multifocais (12).

Na cistoscopia, a lesão do carcinoma "in situ" quando apresenta-se como uma área hiperemiada, edemaciada e levemente elevada ("aveludada") em relação ao urotélio com aspecto normal. Os achados endoscópicos de *Badalament* em 1992, demonstram que, se o urotélio apresenta aspecto normal na presença do tumor vesical, detecta-se displasia em 13,5% e CIS em 4,5%. Se o urotélio estiver hiperemiado, a displasia é detectada em 19% e o CIS em 14%. Se o urotélio estiver elevado e com aspecto granular, a displasia é diagnosticada em 24% e o CIS em 42% (1).

A visualização do CIS urotelial nem sempre é possível. Pode-se encontrar CIS em urotélio normal. Com o objetivo de melhorar este diagnóstico, a coloração do urotélio alterado pode ser obtida injetando-se azul de toluidina a 2% intravesical, previamente à cistoscopia. Aplica-se 50 ml do corante através de uma sonda uretral, 5 a 15 minutos antes do procedimento. Desta forma é possível dirigir a biópsia a sítios onde houver a impregnação do corante no urotélio.

Vicente-Rodriguez, J. e Algaba, F. em 1987, estudando peças de cistoprostatectomia radical detectaram que a presença do CIS aumenta conforme o grau histológico do tumor: grau I, grau II e grau III em 5,2%, 24,6% e 38,6%, respectivamente. Da mesma forma, o seu diagnóstico fica incrementado conforme o avanço do estágio anatomopatológico: pTa, pT1 e pT2-3: 5,4%, 27,5% e 48,7%, respectivamente. Na presença do tumor papilífero multifocal na bexiga é detectado em 66% (28).

O CIS unifocal associado a tumor vesical ou o CIS primário de bexiga apresentam melhor prognóstico do que o

multifocal. *Orozco* em 1994, avaliou 102 pacientes com CIS retrospectivamente. Em 29 pacientes com CIS primário ocorreram 6,9% de morte pela doença em seguimento de 59 meses. Em 73 pacientes com CIS secundário houve 45,2% de morte pela doença em 48 meses (19).

Melicow em 1952, foi o primeiro a identificar o CIS vesical difuso. Nestes casos, quando submetidos à cistoprostatectomia radical, de 30% a 57% e de 26% a 62% podem ter comprometimento pelo CIS ureteral e prostático, respectivamente. Até três quartos dos casos, quando avaliados pela histopatologia podem ter invasão do córion. Estes casos têm alto risco para progressão da doença (10, 12, 14, 28). Até o advento do BCG para estes casos indicava-se a cistectomia radical (29).

A taxa de positividade, em até 90% da citologia oncológica no CIS, é explicada por ser uma neoplasia intra-epitelial descamativa e indiferenciada. Estudos mostram perda da coesão intercelular e da aderência da membrana basal com o restante do urotélio, podendo ocasionar áreas de desnudamento urotelial (8).

A citologia oncológica positiva, na ausência de lesão macroscópica no trato urinário, indica invariavelmente presença do CIS. Mesmo que o paciente apresente um tumor de baixo estágio e de baixo grau, quando a citologia oncológica for positiva, é indicativo do CIS. Este diagnóstico se faz imperioso, uma vez que a presença do CIS urotelial caracteriza paciente de alto risco para recidiva e progressão da doença. O intervalo médio para detecção clínica da doença recorrente em 62 pacientes tratados com BCG e que evoluíram com citologia oncológica positiva após a resposta completa foi de 6 meses (2 a 60) (24).

No CIS é possível detectar alterações anaplásicas nas células de todas as camadas uroteliais, tais como: hiper cromasia nuclear, distribuição irregular da cromatina, aumento da relação núcleo-citoplasmática, atividade mitótica, polaridade nuclear alterada, irregularidade da membrana nuclear, tamanho variável das células com núcleo excêntrico e grandes nucléolos (11, 16).

Deve-se colher urina para exame citológico no 7º - 10º pós-operatório da ressecção do tumor vesical, especialmente quando em casos do estágio T1 e para detectar a persistência do CIS (1, 18, 24).

A coleta da urina pode ser realizada após a micção espontânea ou durante a cistoscopia. Na endoscopia, o material é colhido com soro fisiológico em uma seringa de 20 ml acoplada ao cistoscópio, com aspiração e injeção sucessivas. A urina colhida deve ser colocada em álcool absoluto na proporção de 4:1, permitindo a fixação do material e impedindo a lise celular.

O turbilhonamento urinário causado pela lavagem vesical provoca uma maior descamação celular, dando ao lavado uma

maior celularidade em relação ao material obtido por micções espontâneas e com isto possibilita a análise do citopatologista (11, 18).

Desta forma é possível realizar a coloração com hematoxilina-eosina. Se for desejável, após centrifugação do conteúdo líquido, pode-se realizar bloco de parafina e até mesmo utilizar colorações especiais para imunoistoquímica para avaliação do p53, antígeno ABO, Lewis x e etc.

A investigação do CIS na próstata pode ser feita durante a cistoscopia através da biópsia a frio ou quando for ressecado o tumor vesical. Nestas circunstâncias, realiza-se uma ressecção profunda com a alça do ressector às 5 e 7 hs. na uretra prostática. Estes fragmentos são enviados em separado para avaliação histológica em parafina. O CIS pode comprometer os ductos e ácinos prostáticos. Quando houver comprometimento profundo e microinvasão do estroma, pode-se indicar a ultra-sonografia transretal com biópsia randomizada da próstata. A confirmação da invasão estromal por carcinoma de células transicionais indica mau prognóstico (24, 30). A sobrevida em 5 anos é de 20%, mesmo quando se realiza cistoprostectomia radical.

A citologia oncológica positiva, na ausência de lesões por CIS vesical, indica presença de tumor oculto no urotélio. Nestas circunstâncias, deve-se investigar o trato urinário superior, com urografia excretora, cistoscopia com coleta de urina dos ureteres em separado (lavado ureteral com 5 ml a 7 ml de solução fisiológica) e exploração do ureter com biópsia por escovadura. A positividade do procedimento pode chegar a 80% a 85% (11). Em casos selecionados indica-se a pielografia ascendente e a ureteroscopia (9, 13).

A procura de marcadores uroteliais para carcinoma é motivo de intensa pesquisa. Recentemente, surgiram vários marcadores, entre eles, NMP 22 e o Bard BTA (antígeno tumoral de bexiga) que têm por finalidade confirmar a suspeita diagnóstica através de exame de urina. A positividade do teste do BTA ocorre quando há exposição de complexos da membrana basal. A sua presença causa reação de partículas de látex liga com IgG humano e agentes bloqueadores. Pela perda de elementos da matriz na urina ocorre positividade em reação de simples aglutinação. Especificamente no CIS, o BTA pode apresentar resultado positivo por ocorrer áreas de desnudamento que expõem a matriz. *Sarosdy e Soloway* em 1995, avaliaram 9 casos de CIS, sendo que a sensibilidade do exame citológico foi igual ao do BTA, de 56%. A sensibilidade em 151 pacientes portadores de tumor com BTA foi de 40%, enquanto que a da citologia urinária foi de 16%. A especificidade do teste é de 80% a 90%. O BTA teve melhor sensibilidade para diagnosticar tumores de baixo grau do que a citologia oncológica (23).

Schwalb e Fair em 1994, mostraram que a citologia

urinária positiva após terapia endovesical requer avaliação cuidadosa do trato urinário para detecção do câncer. De 75 pacientes avaliados, 64% tiveram recidiva vesical, 20% com câncer no trato urinário superior e 16% na próstata (24).

Solsona e cols. em 1996, avaliaram 138 pacientes portadores de câncer superficial de bexiga e detectou CIS primário, CIS sincrônico e CIS metacrônico em 12, 57 e 69 pacientes, respectivamente. O tempo de seguimento foi de 81,9 meses. O envolvimento extravesical do CIS na próstata, no ureter e pelve renal e pan-urotelial ocorreu em 53 (60%, 9%), 11 (12,6%) e 23 (26,4%) pacientes, respectivamente. Na próstata, a presença do carcinoma limitado ao urotélio, com envolvimento ductal e com invasão do estroma, foi encontrada em 30 (56,6%), 4 (7,5%) e 19 (35,8%) pacientes, respectivamente. Conforme o envolvimento prostático do carcinoma: sem carcinoma, com carcinoma limitado à mucosa e com invasão estromal, a sobrevida em 5 anos foi de 82%, 60% e 56%, respectivamente. Em 10 anos, a sobrevida foi de 56%, 48% e 0%, respectivamente ($p < 0.005$). Quando o envolvimento do CIS foi pan-urotelial, a sobrevida em 5 e 10 anos foi 34% e 24%, respectivamente ($p < 0.001$). Portanto, estes pacientes apresentam doença intrinsecamente agressiva. Os pacientes com envolvimento extravesical pelo CIS tiveram uma sobrevida pior que aqueles com CIS vesical ($p < 0.0001$) (26).

A etiopatogenia dos tumores uroteliais está ligada diretamente ao contato da urina com o urotélio. *Sandberg e Berger* em 1994, mostraram que a agressão química (4-aminobifenil, o-toluidina, benzidina, nitrosaminas, entre outros agentes) no urotélio pode gerar ativação multiclonal dos oncogenes ou a perda de genes supressores. Portanto, em última análise, o câncer é uma doença de instabilidade genética (8, 21).

A identificação de mutações cromossômicas específicas pode levar ao entendimento da história natural do carcinoma vesical. No CIS de bexiga, estudos mostram que as alterações genéticas podem ocorrer por mutações, translocações, deleções totais e parciais dos cromossomos (21).

Rosin e Sidransky em 1995, estudando citogeneticamente pacientes portadores de CIS, identificaram alterações no cromossomo 9, 14, 8, 17, 13, 11 e 4 em 77%, 70%, 61%, 60%, 56%, 54% e 52%, respectivamente. As alterações genéticas observadas no CIS são mais frequentes do que nos carcinomas de bexiga de baixo grau. Este fato deve explicar o caráter mais agressivo do CIS. Chamaram atenção a frequência de 70% para perda do 14q, que nos tumores papilíferos é rara, de 9%. Talvez essa alteração cromossômica tenha muita importância para progressão das lesões do CIS. No carcinoma vesical, a deleção total ou parcial mais encontrada é a do cromossomo 9, observada em 70% dos casos. Os tumores invasivos apresentam um conjunto de anormalidades cromossômicas mais expressivas, entre elas: supressão do gene

Rb, deleção parcial dos cromossomos, nos segmentos 3p, 4p, 8p, 11p, 13q e 18q. As alterações são cumulativas e, quanto maiores, maior é a agressividade celular, favorecendo a capacidade metastática da neoplasia (20).

A perda de heterozigose do cromossomo 17 no CIS é de 60%, semelhante aos carcinomas invasivos. O gene localizado no cromossomo 17, codifica para uma fosfoproteína de 53 Kd, que tem como função promover reparos no DNA ou conduzir a célula à apoptose, sendo portanto um gene supressor de tumor. Assim sendo, entre outras alterações, a do p53 pode levar a um acúmulo de anormalidades genéticas que devem favorecer a progressão da doença. A maior parte das mutações rompe as vias de degradação da proteína, resultando em níveis particularmente altos da proteína mutante. Portanto, a supressão de p53 detectada pela imunoistoquímica indica a presença de p53 mutada (25).

Sarkis e Fair em 1994, avaliaram a hiperexpressão do p53 por imunoistoquímica em 33 pacientes portadores de CIS de bexiga, com seguimento médio de 124 meses. Em 18 pacientes com menos de 20% da expressão do p53, a progressão da doença ocorreu em 3 (16,7%) pacientes. Nos demais, a expressão do p53 foi maior que 20% e a progressão da doença ocorreu em 13 (86,7%) pacientes ($p < 0.0001$). Assim sendo, a expressão do p53 nos pacientes com CIS poderá ajudar na definição da melhor conduta terapêutica para o caso, inclusive para indicação da cistectomia radical precocemente (22).

A incorporação destes dados de biologia molecular ao estadiamento, em futuro próximo, será de grande valia no planejamento terapêutico e como fator preditivo de prognóstico.

Tratamento

Várias drogas foram testadas para terapia do CIS intravesical. Lamm em 1992, em estudo de revisão apresentou uma compilação de resultados de diversos autores. A resposta completa com tiotepa, adriamicina, e mitomicina C utilizado em 89, 212 e 147 pacientes foi de 38%, 48% e 53%, respectivamente (12).

A imunoterapia profilática com bacilo Calmette-Guérin do BCG liofilizado foi introduzida por Morales, em 1976. Na década de 1980, várias instituições comprovaram sua eficácia terapêutica (15).

Existem várias cepas atenuadas do BCG liofilizado. Todas são derivadas da cepa desenvolvida no Instituto Pasteur (Pasteur, Armand Frappier, Tice, Connaught, Glaxo, Tokio, RIVM e Moreau). No Brasil, são utilizados dois tipos de preparações do BCG: liofilizado e oral. O tratamento intravesical é feito com o BCG liofilizado 40 mg, da cepa Moreau-Rio de Janeiro, produzido na Fundação Ataulpho de Paiva-RJ e com o Onco-BCG oral, na dose de 100-500 mg, da cepa Moreau-São Paulo, produzido no Instituto Butantã-SP (5).

Lamm em 1992, analisou os resultados do tratamento com BCG em pacientes de várias instituições. A média da resposta completa em 718 pacientes portadores de CIS foi de 70%. O tratamento do CIS com BCG mostrou resposta completa mais duradoura do que os pacientes tratados com quimioterápicos (12).

Clinicamente, pacientes com sintomas irritativos urinários, por causa da presença do CIS, geralmente ficam livres destes sintomas quando apresentam resposta completa ao BCG (12). Geralmente, a melhora dos sintomas irritativos é observada já no ciclo de indução.

O tratamento profilático é indicado para pacientes portadores de câncer superficial considerados de alto risco para recidiva e progressão da doença. No caso do tratamento para CIS, a finalidade é terapêutica. A lesão por CIS pode ser sincrônica ou metacrônica com o tumor urotelial ou o CIS pode ser a lesão primária urotelial.

No Hospital A. C. Camargo, no período de março de 1988 a julho de 1996, 70 pacientes portadores de câncer superficial de bexiga de alto risco foram tratados com BCG liofilizado 40 mg da cepa Moreau-Rio de Janeiro. A taxa de recidiva em um tempo de seguimento mediano de 48 meses foi de 50% e a de progressão de 12,6%. Nesta população, o alto risco dos pacientes pode ser confirmado pela característica dos pacientes tratados. A multifocalidade dos tumores, tamanho do tumor maior que 3 cm e pacientes com tratamento prévio foram observados em 42 (60%), 29 (41,4%) e 34 (48,6%) pacientes, respectivamente.

A recidiva e a progressão em 15 pacientes do estágio T1 foi de 6 (40%) e 2 (13,3%) pacientes, respectivamente. Não houve significância estatística entre a taxa de recidiva e de progressão entre os estádios. Estes resultados são coincidentes com os melhores resultados terapêuticos da literatura, o que demonstra a eficiência do BCG liofilizado da cepa Moreau-Rio de Janeiro.

O CIS foi confirmado em 8 de 70 (11,4%) pacientes por citologia oncológica positiva biópsia. Dois pacientes eram portadores de CIS primário. Neste grupo especial de pacientes, o BCG controlou 5 pacientes com resposta completa. A progressão local da doença ocorreu em 1 paciente e foi submetido a cistectomia radical. Dois pacientes apresentaram hematúria macroscópica. Na sua investigação, diagnosticou-se lesão expansiva no trato urinário superior e foi submetido a nefroureterectomia radical.

O esquema de aplicação do BCG é dividido em ciclos. O primeiro ciclo, chamado de indução, é feito com uma aplicação semanal do BCG durante seis semanas. Normalmente, o tratamento é iniciado duas semanas após a cirurgia, após comprovação da ausência de infecção do trato urinário. O BCG é diluído em 20 ml de soro fisiológico e

aplicado na bexiga através de uma sonda uretral. O medicamento deve ficar retido por duas horas. O segundo ciclo (ou quinzenal) é iniciado se a cistoscopia após o ciclo semanal não apresentar recidiva e o exame citológico for negativo. Da mesma forma são realizadas 6 aplicações, uma cada 15 dias. Se após o ciclo quinzenal o paciente não apresentar mais atividade tumoral, o paciente é seguido com cistoscopia e citológico a cada 3 meses no primeiro ano e semestralmente no segundo ano (2, 4, 12).

O paciente com recidiva após o primeiro ciclo semanal ou quinzenal é submetido a nova ressecção endoscópica. Após a ressecção do tumor ou na presença de positividade da citologia oncológica após os ciclos citados, o paciente é submetido a um novo ciclo semanal por 6 semanas. Após cada ciclo de BCG

realiza-se cistoscopia de controle. Desta maneira, em caso de recidiva ou citológico positivo, o paciente pode ser submetido até a 2 ciclos consecutivos de BCG da tentativa de controle da doença (2, 4, 12).

Em caso de insucesso é considerada a cistectomia radical ou terapia de resgate com mitomicina C, interferon ou droga investigacional, na dependência particular de cada caso e se o tumor permanecer superficial. Caso a recidiva apresentar progressão (invasão muscular ou metástase) o paciente deve ser tratado como portador de doença invasiva.

Pacientes tratados com BCG, que após o ciclo de indução persistem com CIS devem ser considerados de risco para progressão da doença (6). Harland em 1992, estimou o risco de invasão muscular em 48% (5).

Summary

Urothelial carcinoma "in situ" (CIS) is defined as a flat, intraepithelial neoplasm of high cytologic grade. The biological behavior of bladder CIS is heterogeneous. The clinical features are usually irritative bladder symptoms. The CIS are primary or associated with bladder tumors. The BCG lyophilized is the best treatment and is possible have a complete response in 70% of the cases. A positive cytology after the treatment indicates the presence of the urothelial carcinoma, specially the CIS. This patients require a evaluation of intravesical and extravesical sites (prostate and upper urinary tract) to detect CIS or invasive disease. Nowadays, the immunohistochemical and molecular biology can help in the evaluation of high risk patients to progression.

Referências bibliográficas

- 1 - BADALAMENT, R. A. et al. - The sensitivity of bladder wash flow bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of carcinoma. *Cancer*, 60:1423-6, 1987.
- 2 - BROSMAN, S. A. - The use of bacillus Calmette-Guérin in the therapy of carcinoma in situ. *J Urol.*, 134:36-9, 1985.
- 3 - CATALONA, W. C. - Urothelial tumors of the urinary tract. In: Wash, P. C. et al. - Campbell's urology. Philadelphia, W. B. Saunders; p. 1094-158. 1992.
- 4 - FARROW, G. M. - Urine cytology in the detection of bladder cancer: a critical approach. *J Occup Med.*, 32:817-21, 1990.
- 5 - FONSECA, F. P.; LOPES, A.; HIDALGO G. S. - Imunoterapia profilática com bacilo Calmette-Guérin no tratamento do câncer superficial da bexiga. *J Bras Urol.*, 19:225-9, 1993.
- 6 - HARLAND, S. J. et al. - Outcome in carcinoma in situ of bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *Br J Urol.*, 70:271-5, 1992.
- 7 - HERR, H. W.; KLEIN, E. A.; ROGATO, A. - Local BCG failures in superficial bladder cancer. A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *Eur Urol.*, 19:97-100, 1991.
- 8 - HEMSTREET, G. P. et al. - Cytology of bladder cancer. In: Vogelzang, N. J. et al. - Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 338-50; 1996.
- 9 - HUFFMAN, J. L. et al. - Endoscopic diagnosis and treatment of upper tract urothelial tumors: a preliminary report. *Cancer*, 55:1422-5, 1985.
- 10 - KLEIN, F. A. et al. - Detection and follow-up of carcinoma of urinary bladder by flow cytometry. *Cancer*, 50:389-91, 1982.
- 11 - KOSS, L. G. - Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol.*, 10:533-6, 1979.
- 12 - LAMM, D. L. - Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.*, 19:499-508, 1992.
- 13 - LEISTENSCHNEIDER, W.; NAGEL, R. - Lavage cytology of the renal pelvis and ureter with special reference to tumors. *J Urol.*, 124:597-600, 1980.
- 14 - MELICOW, M. M. - Histological study of vesical urothelium in ervening between neoplasms in total cystectomy. *J Urol.*, 68:261-4, 1952.
- 15 - MORALES, A.; EIDINGER, D. BRUCE, A. W. - Intravesical bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.*, 116:180-5, 1976.
- 16 - MURPHY, W. M. - Urothelial carcinoma in situ. In: Smith, P. H.; Prout Jr., G. R. - Bladder cancer. London. Butterworths, p. 91-103; 1984.
- 17 - MURPHY, W. M. - Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Hum Pathol.*, 21:886-9, 1990.
- 18 - MULLER, F.; KRAFT, R.; ZINGG, E. - Exfoliative cytology after transurethral resection of superficial bladder tumors. *Br J Urol.*, 57:530-3, 1985.
- 19 - OROZCO, R. E.; MARTIN, A. A. - Carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer*, 74:115-22, 1994.
- 20 - ROSIN, M. P. - Partial allelotype of carcinoma in situ of the human bladder. *Cancer Res.*, 15:5213-6, 1995.
- 21 - SANDBERG, A. A.; BERGER, C. S. - Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol.*, 151:545-60, 1994.
- 22 - SARKIS, A. S. et al. - Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.*, 152:388-92, 1994.
- 23 - SAROSDY, M. F. et al. - Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol.*, 154:379-86, 1995.
- 24 - SCHWALB, M. D. et al. - Positive urinary cytology following a complete response to intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: pattern of recurrence. *J Urol.*, 152:382-7, 1994.
- 25 - SYRJANEN, F. C.; TERVAHAUTA, A.; SYRJANEN, K. - Tumorigenesis associated with p53 tumors suppressor gene. *Br J Cancer*, 68:653-61, 1993.
- 26 - SOLSONA, E. et al. - Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol.*, 155:895-900, 1996.
- 27 - SWAMNATHAN, S.; REZNIKOFF, C. - Biochemical and molecular carcinogenesis. In: Vogelzang, N. J. et al. - Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 305-13; 1996.
- 28 - VICENTE-RODRIGUEZ, J. et al. - Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ. *Eur Urol.*, 13:150-6, 1987.
- 29 - UTZ, D. C.; FARROW, D. M. - Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am.*, 11:735-9, 1984.
- 30 - WOOD, D. P. et al. - Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol.*, 142:83-6, 1989.