

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 30/12/2016.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



EFEITOS DA IMUNOTERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO CALMETTE-GUERIN (BCG) EM ASSOCIAÇÃO AO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE BEXIGA URINÁRIA NÃO-MÚSCULO INVASIVO

MARCO AURÉLIO DE AGUIAR E SILVA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada.

Prof. Dr. Wagner José Fávaro
Orientador

BOTUCATU-SP
2016



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITOS DA IMUNOTERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO
CALMETTE-GUERIN (BCG) EM ASSOCIAÇÃO AO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE BEXIGA URINÁRIA NÃO-MÚSCULO INVASIVO

Marco Aurélio de Aguiar e Silva

Orientador: Prof. Dr. Wagner José Fávaro

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Doutor no Programa de Pós-Graduação
em Biologia Geral e Aplicada.

Prof. Dr. Wagner José Fávaro

Orientador

**BOTUCATU-SP
2016**

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Aguiar e Silva, Marco Aurélio de.

Efeitos da imunoterapia intravesical com Bacilo Calmette-Guerin (BCG) em associação ao treinamento físico aeróbio no tratamento do câncer de bexiga urinária não-músculo invasivo / Marco Aurélio de Aguiar e Silva. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Wagner José Fávaro

Coorientador: Luis Fernando

Barbisan Capes: 20604009

1. Bexiga - Câncer. 2. BCG. 3. Exercícios físicos.
4. Exercícios aeróbicos.

Palavras-chave: Bexiga urinária; Câncer; Exercício físico.

1-RESUMO

A terapia mais eficaz para o câncer de bexiga urinária não-músculo invasivo (CBNMI) é a imunoterapia com BCG (Bacilo Calmette-Guerin) associada à ressecção transuretral (RTU). Entretanto, a utilização do BCG está associada a vários efeitos colaterais de intensidades variadas, além da associação levar ao alto índice de recorrência tumoral. Além disso, não existem estudos mostrando o papel protetor do exercício físico aeróbio (EFA), como terapia adjuvante, sobre a evolução da carcinogênese urotelial. Assim, o presente estudo objetivou caracterizar e comparar as alterações morfológicas e moleculares da imunoterapia intravesical com BCG associada com o EFA na evolução do CBNMI induzido em ratos, enfocando os receptores do sistema imune inato, angiogênese e balanço oxidativo. Para a indução do CBNMI, vinte fêmeas da linhagem Fischer 344 receberam uma dose intravesical de 1,5 mg/Kg de *N-metil-N-nitrosouréia* (MNU) a cada 15 dias, totalizando 4 aplicações. Cinco fêmeas que não receberam MNU foram consideradas como Grupo Controle (Grupo 1) e receberam uma dose semanal intravesical de 0,3 mL de NaCl 0,9% por 6 semanas consecutivas. Duas semanas após a última aplicação da MNU, os animais foram divididos em quatro grupos (n=5 cada): Grupo MNU (Grupo 2): recebeu NaCl 0,9% por seis semanas consecutivas como o Grupo 1; Grupo MNU+BCG (Grupo 3): recebeu uma dose semanal intravesical de 2mg/mL de BCG por 6 semanas consecutivas; Grupo MNU+EFA (Grupo 4): recebeu o mesmo tratamento que os Grupos 1 e 2, e simultaneamente submetido ao protocolo de EFA (natação), ambos por 6 semanas consecutivas; e Grupo MNU+EFA+BCG (Grupo 5): recebeu uma dose semanal intravesical de BCG como descrito no Grupo 3 e simultaneamente submetido ao protocolo de EFA (natação), ambos por 6 semanas consecutivas. Após o tratamento, as bexigas urinárias foram coletadas e submetidas às análises histopatológicas e moleculares das proteínas TLR2,TLR4, NF-KB, IL-6, MMP-2, AKT, VEGF, Endostatina, NOX1, Nrf2, Bcl-2, BAX, B-actina . Os resultados demonstraram que os animais do Grupo 2

(MNU) apresentaram redução significativa no peso corporal e lesões uroteliais mais agressivas quando comparado aos demais grupos experimentais. No grupo com BCG e na associação entre BCG e EFA não foram observadas lesões uroteliais invasivas e, em geral de menor agressividade. Os níveis proteicos dos receptores *toll-like* (TLRs) 2 e 4, NFK-B e IL-6 foram significativamente maiores nos grupos G3 (MNU+BCG) e G5 (MNU+BCG+EFA). Uma redução significativa de VEGF associada a um aumento significativo de endostatina foram observados, em especial no grupo da associação BCG e EFA. Em contraste, os níveis protéicos de NOX1 foram reduzidos e os níveis protéicos de Nfr2 foram significativamente aumentados no grupo submetido à associação entre BCG+EFA. Portanto, a redução do grau de agressividade tumoral pela associação BCG e EFA foi provavelmente decorrente da diminuição dos TLR 2 e 4, estresse oxidativo, angiogênese e potencial aumento de apoptose na bexiga urinária de animais iniciados com a MNU. Assim, o exercício físico aeróbio poderia aumentar a eficácia do BCG no tratamento do CBNMI.

ABSTRACT

An effective therapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) is the immunotherapy with BCG (Bacille Calmette-Guerin) associated with transurethral resection (TR). However, the use of BCG is associated with various adverse effects of different intensities, besides this association lead to higher tumor recurrence rate. Moreover, there are no studies showing the protective role of aerobic exercise (AE) as an adjunct therapy against the development of urothelial carcinogenesis. Thus, this study aimed to characterize and compare the morphological and molecular changes of intravesical BCG immunotherapy associated with the AE in the evolution of NMIBC chemically-induced in rats focusing on the receptors of the innate immune system, angiogenesis and oxidative balance. For inducing of BCNIM, twenty-five females Fischer 344 strain received an intravesical dose of 1.5 mg/kg of N-methyl-N-Nitrosourea (MNU) every fifteen days, a total of four applications. Five females who have not received MNU were considered as control group (Group 1) and received weekly an intravesical administration of 0.3 ml of 0.9% NaCl for six consecutive weeks. Two weeks after the last dose of MNU, the animals were divided into four groups (5 animals per group): Group MNU (Group 2) - received 0.9% NaCl for six consecutive weeks as group 1; Group MNU+BCG (Group 3) - received weekly a intravesical administration of 2 mg/ml of BCG for six consecutive weeks; Group MNU+AE (Group 4) - received the same treatment as Group 1 and 2, and simultaneously were subjected to aerobic exercise protocol (swimming), either for six consecutive weeks; and Group MNU+AE+BCG (Group 5) - received weekly an intravesical dose of BCG as described in Group 3 and simultaneously submitted to the AE protocol (swimming), both for six consecutive weeks. After treatments, urinary bladders were collected and subjected to histological and molecular analysis. The results showed that Group 2 (MNU) presented a significant reduction in body weight and more aggressive urothelial

lesions when compared to the other experimental groups. In the group with BCG and the association between BCG and AE were not observed invasive urothelial lesions and its generally showed lower aggressive phenotype. The protein levels of the toll-like receptors (TLRs) 2 and 4, NF-KB and IL-6 were significantly higher in groups 3 (MNU+BCG) and 5 (MNU+BCG+AE). A significant reduction in VEGF protein associated with a significant increase of endostatin levels were observed in groups 3 (MNU+BCG) and 5 (MNU+BCG+AE) but particularly in the group 5 (MNU+BCG+AE). In contrast, a reduction in NOX 1 protein level, but an increase in Nfr2 protein level were detected in the group submitted to the association between BCG and AE treatments. Therefore, lower tumor aggressiveness for the association between BCG and AE was probably due to the decrease of the toll-like receptors 2 and 4, oxidative stress, angiogenesis and potential increase in apoptosis in the bladder urothelium of animals initiated by MNU. Thereby, aerobic exercise could increase the effectiveness of BCG in the treatment of NMIBC.

ÍNDICE

1-RESUMO	4
ABSTRACT	6
DEDICATÓRIA	9
AGRADECIMENTOS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	13
2- INTRODUÇÃO	14
3-REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1- Câncer de Bexiga Urinária Não-Músculo Invasivo (CBNMI)	16
3.2.Cancer de Bexiga em mulheres	18
3.4-Via de Sinalização dos Receptores <i>Toll Like</i> (TLR).....	22
3.5-.Imunoterapia Intravesical com BCG no CBNMI	26
3.6- Perspectivas Terapêuticas para o CBNMI: Exercício Físico	27
4-JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	33
4.1- Justificativa	33
4.2 Objetivos	34
4.2.1 Objetivos específicos.....	34
5.MATERIAIS E MÉTODOS	35
6. RESULTADOS	42
6.1. Modalidades Terapêuticas Baseadas na Imunoterapia Intravesical com BCG e Exercício Físico Aeróbico (EFA) Restauram o Peso Corporal.....	42
6.2.Imunoterapia Intravesical com BCG Associada ao Exercício Físico Aeróbico (EFA) Reduzem a Agressividade Tumoral	43
6.3. Associação entre Imunoterapia Intravesical com BCG e Exercício Físico Aeróbico (EFA) Estimulam o Sistema Imune Inato e Induzem o Aumento de Citocinas Inflamatórias	49
6.4. Imunoterapia Intravesical com BCG Associada ao Exercício Físico Aeróbico (EFA) Suprimem a Angiogênese.....	50
6.5. Associação entre Imunoterapia Intravesical com BCG e Exercício Físico Aeróbico (EFA) Reduzem os Níveis Proteicos dos Fatores Indutores de Lesão (AKT e MMP-2), Culminando com Aumento da Apoptose (BAX) e Diminuição da Proliferação Celular (Bcl-2).....	51
6.6. Imunoterapia Intravesical com BCG Associada ao Exercício Físico Aeróbico Alteram o Balanço Oxidativo, Reduzindo os Níveis Proteicos de NOX1 e Aumentando os de Nrf2..	52
7- DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	56
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	Erro! Indicador não definido.

Dedicatória

Ao meu pai, Paulo Roberto, com carinho em meu coração, a minha mãe, Ivonete, que esta ao meu lado em todos os momentos e meus irmãos, Marcelo, Murilo e Mauricio, pelos ensinamentos diários feitos através de um singelo abraço, um choro, um afago ou uma ação realizada silenciosamente. A Minha Noiva Dayse por todos os momentos de alegrias e outros de estresse, mas sempre ao meu lado dando seu apoio e carinho, no mestrado e agora no doutorado.

A todos o meu amor eterno e meu muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço Deus por tudo o que Ele me proporciona;
- A minha família, o centro de toda a minha formação;
- Os membros da banca examinadora, pelas valiosas análises e sugestões feitas ao trabalho;
- Os membros da banca de qualificação, pelas preciosas dicas dadas;
- Agradeço a minha amiga e mentora prof. Dr^a Kelly Silva Furtado, por todos os ensinamentos transmitidos e pelas horas de estudo;
- Agradeço ao José Eduardo Bozano e Ricardo Teixeira, técnicos do Departamento de Morfologia UNESP\BOTUCATU, por todos os trabalhos realizados e prestados para que o resultado fosse esta tese.
- Agradeço ao Walter Ferreira, Norival, Paulo Francisco e Paulo Taxidermia, técnicos do Departamento de Anatomia UNICAMP\CAMPINAS, por todos os trabalhos realizados e prestados para que o resultado fosse esta tese.
- Gostaria de agradecer a camaradagem dos meus colegas do departamento de Anatomia e os amigos da UNICAMP/Campinas. Não citarei nomes, pois com certeza não colocarei muitos, por um lapso de memória. Mas saibam que todos estarão comigo (presentes ou no meu pensamento) para sempre;
- Agradeço o Dr Fabio, meu dentista por me aliviar das dores de cabeça que na verdade vieram em forma de bruxismo, oriundo do doutoramento;
- Por fim, agradeço aos ensinamentos dados por todos os professores que eu tive, durante os meus estudos;
- Que me perdoem as pessoas que eu não citei, mas mereciam estar aqui. Com certeza esses nomes estarão para sempre comigo, em meu sentimento de gratidão, carinho e companheirismo.

Agradeço a CAPES pelo apoio em forma de bolsa, e financiamento, que foi a mim concedida durante o período de doutoramento.

Agradeço ao Prof. Dr. José Wagner Fávoro (Orientador), ao Prof. Dr. Luís Fernando Barbisan (Co-orientador) e o Prof. Dr. Marcos Fontes (Coordenador da PG em BGA) por viabilizar a finalização desta pesquisa e Defesa de Tese.

LISTA DE ABREVIATURAS

AKT	Família de proteínas quinases são quinases serina/treonina	MAPKs	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
ATP	Adenosina Trifosfato	MEC	Matriz Extracelular
BAX	Família de genes dos mamíferos podem ser pró ou anti apoptóticos	MMP	Metaloproteinase de matriz
BCG	Bacillus Calmette – Guerin	MMP-2	Metaloproteinase 2
Bcl2	<i>B – cell – lymphoma – 2</i>	MMPs	Metaloproteinases de matriz
BSA	Soro de Albumina Bovina	MNU	N-metil-N-nitrosureia
CB	Câncer de bexiga	MyD88	Fator 88 de diferenciação mielóide
CBNMI	Câncer de bexiga não-músculo invasivo	NaCl	Cloreto de Sódio
CBU	Câncer de bexiga urinária	NF-kB	Fator de transcrição nuclear
CEMIB	Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica	NK	Natural Killer
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais	Nox-1	NADPH-oxidase é um enzima que, em seres humanos é codificada pelo Nox1
CFU-GM	Colônia de granulócitos/macrófagos	NRF-2	Fator nuclear-E2 de transcrição
EDTA	Ácido Tetra-acético-etileno-diamino	PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
EFA	Exercício Físico Aeróbio	PT1	tumor confinado à mucosa e submucosa da bexiga;
EGFR	Fator de crescimento epidermal	PTa	tumor papilífero
ERKs	Proteínas quinases reguladoras de sinalização extracelular	PTis	carcinoma in situ;
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio	RTU	Ressecção transuretral
FGF	Fator de crescimento fibroblástico	TLRs	Receptores de toll-like
HE	Hematoxilina-eosina	TNF	Fator de necrose tumoral
HIF	Fator transcricional indutor de hipóxia	TNF-α	Fator de Necrose Tumoral α
IL	Interleucinas	TRAM	Molécula adaptadora relacionada ao TRIF
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Indutível	TRIF	Adaptador contendo o domínio TIR induzindo Interferon B
JNKs	Proteínas quinases c-jun-N-terminal	Tris-HCl	(hydroxymethyl)aminomethane hydrochloride
		VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

2- INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga urinária (CB) é a segunda doença maligna mais comum do sistema urinário (Howlander et Al., 2013; American Cancer Society, 2013, 2015). Vários fatores de risco tem sido relacionados ao desenvolvimento de CB, como a exposição a agentes cancerígenos químicos e ao tabaco do cigarro. O tabagismo é um dos maiores fatores de risco, na sua composição existem vários produtos carcinogênicos, o qual é responsável por um terço dos casos de CB. Apesar do CB acometer mais homens do que as mulheres, a severidade deste tipo de neoplasia é mais evidente no sexo feminino (Shariat et al., 2010; Fajkovic et al., 2011; Messer et al., 2014; Wolff et al 2015).

Atualmente, a terapia mais eficaz para o tratamento do câncer de bexiga não musculo invasivo- CBNMI é a imunoterapia com bacilo Calmette-Guerin, mas esta terapia associa-se a vários efeitos colaterais em cerca de 90% dos casos (Askeland et al., 2012). A incidência de efeitos adversos locais e sistêmicos é significativamente reduzida com a utilização de agentes quimioterápicos. No entanto, a resposta à quimioterapia intravesical é incompleta e a recorrência tumoral é elevada (superior a 80%) em pacientes com o câncer de bexiga urinária não-músculo invasivo (CBNMI) (Kemp et al., 2005; Reis et al 2009; Askeland et al., 2012).

O tratamento do CB com Bacilo Calmette-Guerin (BCG) tem efeito comprovado na redução de recidiva e progressão tumoral, embora ocorram efeitos colaterais de intensidades variadas, desde sintomas irritativos leves até reação sistêmica grave (Andreas & Brandau, 2003; Hall et al., 2007; Askeland et al., 2012). Evidências sugerem que os fatores ambientais, estilo de vida e principalmente o exercício físico podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer e/ou retardar o desenvolvimento tumoral (Bergasa, 2004; Kalter et al 2016; Aguiar e Silva et al 2012). Desta forma, o desenvolvimento de novas terapias ou associações de terapias antitumorais para o tratamento do CBNMI, que sejam mais eficazes e apresentem menores efeitos adversos que as terapias clássicas, são relevantes. Em face do

papel estratégico do exercício físico e da necessidade de estudos específicos na área da carcinogênese urotelial, destaca-se o exercício físico aeróbio, o qual abre nova perspectiva no combate de alguns cânceres, incluindo o urotelial (Gopalakrishna et al 2016).

Em muitos cânceres, a natureza das espécies reativas de oxigênio (EROs) que amplifica a lesão primária não é conhecida (Ushio-Fukai & Nakamura, 2008; Badjatia et al., 2010). Desta forma, torna-se difícil o planejamento correto da utilização de fármacos e/ou medidas não farmacológicas, como o exercício físico, com propriedades antioxidantes que eliminem diretamente as EROs, impedindo sua reação com alvos celulares e assim, evitando a progressão das lesões tumorais induzidas por esses radicais livres (Brum et al., 2004; Kuo et al., 2007; Packer et al., 2007). Assim, o conhecimento da interação da imunoterapia vesical com BCG com o exercício físico aeróbio, bem como a interação dessas medidas terapêuticas com as enzimas antioxidantes é fundamental para o entendimento da evolução da carcinogênese urotelial.

A investigação de alterações histológicas e moleculares que possam ser atenuadas na carcinogênese da bexiga urinária pelo efeito do exercício físico fornecerá elementos para sua indicação na prevenção e no tratamento dessa doença. Ainda, cabe ressaltar que não há trabalhos científicos relacionando os efeitos da imunoterapia com BCG e exercício físico aeróbio no CB, bem como suas relações com moléculas indutoras e reparadoras de lesão celular, angiogênese, estresse oxidativo e enzimas antioxidantes.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

American Cancer Society. Blader Cancer Overview. In: How Many People Get Bladder Cancer? American Cancer Society, Atlanta. Disponível Em: [Http://Www.Cancer.Org/Docroot/CRI/Content/CRI_2_2_1X_How_Many_People_Get_Bladder_Cancer_44.Asp?Sitearea](http://www.Cancer.Org/Docroot/CRI/Content/CRI_2_2_1X_How_Many_People_Get_Bladder_Cancer_44.Asp?Sitearea) .Acesso Em 16 Dez, 2013.

Abdollahi A, Lipson Ke, Sckell A, Zieher H, Klenke F, Poerschke D, Roth A, Han X, Krix M, Bischof M, Hahnfeldt P, Grone Hj, Debus J, Hlatky L, Huber Pe. Combined Therapy With Direct And Indirect Angiogenesis Inhibition Results In Enhanced Antiangiogenic And Antitumor Effects. *Cancer Res.* V.63, P.8890-8898, 2003.

Aguiar E Silva MA, Vechetti-Junior IJ, Nascimento AF, Furtado KS, Azevedo L, Ribeiro DA, Barbisan LF. Effects Of Swim Training On Liver Carcinogenesis In Male Wistar Rats Fed A Low-Fat Or High-Fat Diet. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012 Dec;37(6):1101-9. Doi: 10.1139/H2012-129. Epub 2012 Sep 10.

Akira, S.; Takeda, K. Toll-Like Receptor Signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, V.4, P.499-511, 2004.

Allavena, P.; Garlanda, C.; Borrello, M.G.; Sica, A.; Mantovani, A. Pathways Connecting Inflammation And Cancer. *Curr Opin Genet Dev.*; V. 18, Pp.3-10, 2008.

American Cancer Society. Overview: Bladder Cancer. In: How Many People Get Bladder Cancer? American Cancer Society, Atlanta. Disponível Em: [Http://Www.Cancer.Org/Docroot/Cri/Content/Cri_2_2_1x_How_Many_People_Get_Bladder_Cancer_44.Asp?Sitearea](http://www.Cancer.Org/Docroot/Cri/Content/Cri_2_2_1x_How_Many_People_Get_Bladder_Cancer_44.Asp?Sitearea) . Acesso Em 11/02/2011.

Andreas Bo, Brandau S. Immune Mechanisms In Bacillus Calmette Guerin Immunotherapy For Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* V.170, P.964-969, 2003.

Askeland, E.J.; Newton, M.R.; O'donnell, M.A.; Luo, Y. Bladder Cancer Immunotherapy: Bcg And Beyond. *Adv Urol.*; V.2012, Pp.181987, 2012.

Ayari, C.; Bergeron, A.; Larue, H.; Ménard, C.; Fradet, Y. Toll-Like Receptors In Normal And Malignant Human Bladders. *J Urol.* V.185, N. 5, Pp. 1915-21, 2011.

Badjatia N, Satyam A, Singh P, Et Al. Altered Antioxidant Status And Lipid Peroxidation In Indian Patients With Urothelial Bladder Carcinoma. *Urol Oncol.* V.28, P.360-367, 2010.

Bayraktar N, Kilic S, Bayraktar Mr, Et Al. Lipid Peroxidation And Antioxidant Enzyme Activities In Cancerous Bladder Tissue And Their Relation With Bacterial Infection: A Controlled Clinical Study. *J Clin Lab Anal.* V.24, P. 25-30, 2010.

Bem-Baruch, A. The Multifaceted Roles Of Chemokines In Malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* V.25(3), Pp.357-371, 2006.

Bergasa, N.V., Mehlman, J., Bir, K. Aerobic Exercise: A Potencial Therapeutic Intervention For Patients With Liver Disease. *Medical Hypotheses.* 2004; (62): 935-941.

Bohle, A.; Brandau, S. Imune Mechanisms In Bacillus Calmette Guerin Immunotherapy For Superficial Bladder Cancer. *J Urol.*; V.170, Pp.964–969, 2003.

Botteman, M.F.; Pashos, C.L.; Redaelli, A.; Laskin, B.; Hauser, R. The Health Economics Of Bladder Cancer: A Comprehensive Review Of The Published Literature. *Pharmacoeconomics.* V. 21, N.18, Pp. 1315-30, 2003.

Brown Ns, Bicknell R. Hypoxia And Oxidative Stress In Breast Cancer: Oxidative Stress, Its Effects On The Growth, Metastatic Potential, And Response To Therapy Of Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* V.3, P.323–327, 2001.

Brown, G.D.; Herre, J.; Williams, D.L.; Willment, J.A.; Marshall, A.S.; Gordon, S. Dectin-1 Mediates The Biological Effects Of Beta-Glucans. *J Exp Med.*; V.197, P.1119-24, 2003.

Brown-Borg Hm, Bode Am, Bartke A. Antioxidative Mechanisms And Plasma Growth Hormone Levels: Potencial Relationship In The Aging Process. *Endocrine.* V.11, P. 41-8, 1999.

Brum Pc, Forjaz Cl, Tinucci T, Negrão Ce. Adaptações Agudas E Crônicas Do Exercício Físico No Sistema Cardiovascular. *Rev Paul Educ Fís.* V.18, P.21-31, 2004.

Brunelle JK, Letai A. Control Of Mitochondrial Apoptosis By The Bcl-2 Family. *J Cell Sci.* 2009 Feb 15;122(Pt 4):437-41. Doi: 10.1242/Jcs.031682. Review

Cohen Sm. Comparative Pathology Of Proliferative Lesions Of The Urinary Bladder. *Toxicol Pathol.* V.30, P.663–671, 2002.

Colditz Ga, Cannuscio Cc, Frazier Al. Physical Activity And Reduced Risk Of Colon Cancer: Implications For Prevention. *Cancer Causes Control.* V8(4), P.649-667, 1997.

Courneya, K.S. Exercise Interventions During Cancer Treatment Biopsychocial Outcomes. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2001; 29(2): 60-64.

Crallan Ra, Georgopoulos Nt, Sothgate J. Experimental Models Of Human Bladder Carcinogenesis. *Carcinogenesis.* V.27, P.374–381, 2006.

Cramp, F., James, A., Lambert, J. The Effects Of Resistance Training On Quality Of Life In Cancer: A Systematic Literature Review And Meta-Analysis. *Support Care Cancer.* 2010; 18:1367-1376.

Cross, M.J.; Claesson-Welsh, L. Fgf And Vegf Function In Angiogenesis: Signaling Pathways, Biological Responses And Therapeutic Inhibition. *Trends Pharmacol. Sci.,* V.22, P.201-207, 2001.

Chodak GW, Hospelhorn V, Judge SM, Mayforth R, Koeppen H, Sasse J. Increased Levels Of Fibroblast Growth Factor-Like Activity In Urine From Patients With Bladder Or Kidney Cancer. *Cancer Res.* 1988 Apr 15;48(8):2083-8.

Degenhardt, K.; Chen, G.; Lindsten, T.; White, E. Bax And Bak Mediate P53-Independent Suppression Of Tumorigenesis. *Cancer Cell.*; V.2, Pp.193-203, 2002.

Dolcet, X.; Llobet, D.; Pallares, J.; Matias-Guiu, X. Nf-Kb In Development And Progression Of Human Cancer. *Virchows Arch.*; V.446, Pp.475-482, 2005.

Ducan K, Harris S, Ardies Cm. Running May Reduce Risk For Lung And Liver Cancer By Inducing Activity Of Antioxidant And Phase Ii Enzymes. *Cancer Lett.* V.116(2):151-8,1997.

Eblin Ke, Hau Am, Jensen Tj, Et Al. The Role Of Reactive Oxygen Species In Arsenite And Monomethylarsonous Acid-Induced Signal Transduction In Human Bladder Cells: Acute Studies. *Toxicology.* V.250, P.47-54, 2008.

Elsbach P, Weiss P. A Revaluation Of The Roles Of O₂- Dependent And O₂- Independent Microbicidal Systems Of Phagocytes. *Rev Infect Dis.* V.5, P.843-53, 1983.

Epstein JI, Amin Mb, Reuter Vr. 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.* V.22, P. 1435-48, 1998.

Evans, W.J. Exercise Training Guidelines For The Elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31:12-7.

Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Et Al. Impact Of Gender On Bladder Cancer Incidence, Staging, And Prognosis. *World J Urol.* V29, P457-463,2011.

Fávaro, W.J.; Nunes, O.S.; Seiva, F.R.; Nunes, I.S.; Woolhiser, L.K.; Durán, N.; Lenaerts, A.J. Effects Of P-Mapa Immunomodulator On Toll-Like Receptors And P53: Potential Therapeutic Strategies For Infectious Diseases And Cancer. *Infect Agent Cancer.*; V.7, P.14, 2012.

Fong G.H, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role Of The Flt-1 Receptor Tyrosine Kinase In Regulating The Assembly Of Vascular Endothelium. *Nature.* 1995 Jul 6;376(6535):66-70.

Folkman J. Antiangiogenesis In Cancer Therapy--Endostatin And Its Mechanisms Of Action. *Exp. Cell. Res.*; V.312, P.594-607, 2006.

Folkman, J.; Hahmfeldt, P.; Hlatky, L. The Logic Of Anti-Angiogenic Gene Therapy Friedmann T. Eds. *The Development Of Gene Therapy*, 1-17, Cold Spring Harbor Laboratory Press New York, 1998.

Friedenreich Cm. Courneya, K.S E Bryant, H.E. Relation Between Intensity Of Physical Activity And Breast Cancer Risk Reduction. *Med. Sc. Sports Exercise.* V.33:1538-1545, 2001.

Fukushima S, Friedell G.H, Jacobs J.B. Effect Of L-Tryptophan And Sodium Saccharin On Urinary Tract Carcinogenesis Initiated By N-[4-(5-Nitro-2-Furyl)-2-Thiazolyl] Formamide. *Cancer Res.* V.41, P.3100-3103, 1981.

Gakis G, Stenzl A. Gender-Specific Differences In Muscle-Invasive Bladder Cancer: The Concept Of Sex Steroid Sensitivity. *World J Urol* 2013; 31:1059- 1064.

Galli, R.; Starace, D.; Busà, R.; Angelini, D.F.; Paone, A.; De Cesaris, P.; Filippini, A.; Sette, C.; Battistini, L.; Ziparo, E.; Riccioli, A. Tlr Stimulation Of Prostate Tumor Cells Induces Chemokine-Mediated Recruitment Of Specific Immune Cell Types. *J Immunol.*; V.184, Pp.6658-6669, 2010.

Garcia, P.V.; Apolinario, L.M.; Bockelmann, P.K.; Nunes, I.S.; Durán, N.; Fávoro, W.J.: Alterations In Ubiquitin Ligase Siah-2 And Its Corepressor N-Cor After P-Mapa Immunotherapy And Anti-Androgen Therapy: New Therapeutic Opportunities For Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(5): 4427-4443, 2015.

Gianni, L., Dombernowsky, P., Sledge, G. Cardiac Function Following Combination Therapy With Paclitaxel And Doxorubicin: An Analysis Of 6.57 Women With Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12:1067-1073.

Gopalakrishna A, Longo TA1, Fantony JJ, Van Noord M, Inman BA. Lifestyle Factors And Health-Related Quality Of Life In Bladder Cancer Survivors: A Systematic Review. *J Cancer Surviv.* 2016 Mar 21. [Epub Ahead Of Print]

Grimmer G, Dettbarn G, Seidel A. Detection Of Carcinogenic Aromatic Amines In The Urine Of Non-Smokers. *Sci Total Environ.* V.247, P.81-90, 2000.

Hall, M.C.; Chang, S.S.; Dalbagni, G.; Pruthi, R.S.; Seigne, J.D.; Skinner, E.C.; Wolf, J.S. Jr.; Schellhammer, P.F.: Guideline For The Management Of Non Muscle Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1, And Tis): 2007 Update. *J Urol.*; V.178, Pp.2314-2330, 2007.

Harris AL. Hypoxia--A Key Regulatory Factor In Tumour Growth. *Nat Rev Cancer.* 2002 Jan;2(1):38-47. Review.

Henning, A, Wehrberger M, Madersbacher S, Et Al. Do Differences In Clinical Symptoms And Referral Patterns Contribute To The Gender Gap In Bladder Cancer? *BJU Int* 2013; 112:68-73.

Hicks Rm, Wakefield Js. Rapid Induction Of Bladder Cancer In Rats With N-Methyl-N-Nitrosourea. I. Histology. *Chem. Biol. Interact.* V.5, P.139-152, 1972.

Howlander, N.; Et Al. *Seer Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute. Bethesda. Disponível Em: [Http://Seer.Cancer.Gov/Csr/1975_2007/](http://Seer.Cancer.Gov/Csr/1975_2007/). Acesso Em: 18 Dez, 2013.

Horton Tj, Hill J. Exercise And Obesity. *Proceed Society Nutr.* V.57, P.85-91, 1990.

[Http://Www2.Inca.Gov.Br/Wps/Wcm/Connect/Tiposdecancer/Site/Home/Bexiga.\(Inca-Brasil-2015\).](http://Www2.Inca.Gov.Br/Wps/Wcm/Connect/Tiposdecancer/Site/Home/Bexiga.(Inca-Brasil-2015).)

Huang, B.; Zhao, J.; Shen, S.; Li, H.; He, K.L.; Shen, G.X.; Mayer, L.; Unkeless, J.; Li, D.; Yuan, Y.; Zhang, G.M.; Xiong, H.; Feng, Z.H. *Listeria Monocytogenes Promotes Tumor Growth Via Tumor Cell Toll-Like Receptor 2 Signaling*. *Cancer Res.*; V.67, Pp.4346–4352, 2007.

Ichimura Y, Habuchi T, Tsuchiya N, Et Al. Increased Risk Of Bladder Cancer Associated With A Glutathione Peroxidase 1 Codon 198 Variant. *J Urol*. V.172, P.728-32, 2004.

Iida, K.; Itoh, K.; Kumagai, Y. Nrf2 Is Essential For The Chemopreventive Efficacy Of Oltipraz Against Urinary Bladder Carcinogenesis. *Cancer Res.*; V.64, Pp.6424–6431, 2004.
Iatropoulos MJ, Williams GM. Proliferation Markers. *Exp Toxicol Pathol*. 1996 Feb;48(2-3):175-81. Review.

Jacobs AC, Hatfield KP. History Of Chronic Toxicity And Animal Carcinogenicity Studies For Pharmaceuticals. *Vet Pathol*. 2013 Mar;50(2):324-33. Doi: 10.1177/0300985812450727. Epub 2012 Jun 13. Review.

Johnson, E.K, Daignault S, Zhang Y, Lee CT. Patterns Of Hematuria Referral To Urologists: Does A Gender Disparity Exist? *Urology* 2008; 72:498–502.

Jones, L.W., Peppercorn, J., Scoot, Battaglini, C. Erratum To: Exercise /Therapy In The Management Of Solid Tumors. *Current Treatment Options In Oncology*. P11: 73-86. 2010;

Kalter J, Kampshoff CS, Chinapaw MJ, Van Mechelen W, Galindo-Garre F, Schep G, Verdonck-De Leeuw IM, Brug J, Buffart LM. Mediators Of Exercise Effects On Hrql In Cancer Survivors After Chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 Apr 29. [Epub Ahead Of Print]

Kemp, T.J.; Ludwig, A.T.; Earel, J.K.; Moore, J.M.; Vanoosten, R.L.; Moses, B.; Leidal, K.; Nauseef, W.M.; Griffith, T.S. Neutrophil Stimulation With *Mycobacterium Bovis* Bacillus Calmette-Guerin (Bcg) Results In The Release Of Functional Soluble Trail/Apo-2l. *Blood.*; V.106, Pp.3474-3482, 2005.

Kerigh, F.B., Bahrami, A., Shamsa, A., Abolbashari, M. Assessment Of Angiogenic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Serum And Urine Level Changes In Superficial Bladder Tumor Immunotherapy By Intravesical *Bacillus Calmette-Guerin*. *Urol Ann*. Sep-Dec; 2(3): 91–95] .2010

Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul Hk. Oxidative Stress In Prostate Cancer. *Cancer Lett.*, V.282, P.125-136, 2009.

Kimbrow KS, Simons JW. Hypoxia-Inducible Factor-1 In Human Breast And Prostate Cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Sep;13(3):739-49

Kirkali, Z.; Chan, T.; Manoharan, M.; Algaba, F.; Busch, C.; Cheng, L.; Kiemeny, L.; Kriegmair, M.; Montironi, R.; Murphy, W.M.; Sesterhenn, I.A.; Tachibana, M.; Weider, J. Bladder Cancer: Epidemiology, Staging And Grading, And Diagnosis. *Urology*, V. 66, N.6, Suppl 1, Pp.4-34, 2005.

Kong Q, Beel Ja, Lillehei Ko. A Threshold Concept For Cancer Therapy. *Med Hypotheses*. V.55, P 29–35, 2000.

Krieg, A.M. Development Of Tlr9 Agonists For Cancer Therapy. *J. Clin. Invest.*; V.117, Pp.1184–1194, 2007.

Kerigh, B.F, Bahrami A, Shamsa A, Abolbashari M. Assessment Of Angiogenic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Serum And Urine Level Changes In Superficial Bladder Tumor Immunotherapy By Intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Urol Ann*. 2010 Sep;2(3):91-5. Doi: 10.4103/0974-7796.68855.

Kroft Sh, Oyasu R. Urinary Bladder Cancer: Mechanisms Of Development And Progression. *Lab Invest*. V.71, P.158–174, 1994.

Kroft, S.H.; Oyasu. R. Urinary Bladder Cancer: Mechanisms Of Development And Progression. *Lab Invest.*; V.71, Pp.158–174, 1994.

Kumar, H.; Kawai, T.; Akira, S. Pathogen Recognition By The Innate Immune System. *Int. Rev. Immunol.*, V.30, P.16-34, 2011.

Kuo, H.K, Yen C.J, Chen J.H. Association Of Cardiorespiratory Fitness And Levels Of C-Reactive Protein: Data From The National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Am. J. Cardiology.*, V. 114: 28-33, 2007.

Kuwana, T, Newmeyer D.D. Bcl-2-Family Proteins And The Role Of Mitochondria In Apoptosis. *Curr Opin Cell Biol*. 2003 Dec;15(6):691-9.

Lamm, D.L.; Stogdill, V.D.; Stogdill, B.J.; Crispen, R.G.: Complications Of Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy In 1,278 Patients With Bladder Cancer. *J Urol.*; V.135, Pp.272-274, 1986.

Larue, H.; Ayari, C.; Bergeron, A.; Fradet, Y. Toll-Like Receptors In Urothelial Cells--Targets For Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Urol*. V. 10, N. 9, Pp. 537-45, 2013.

Llambi, F.; Green, D.R. Apoptosis And Oncogenesis: Give And Take In The Bcl-2 Family. *Curr Opin Genet Dev.*; V.21, Pp.12-20, 2011.

Leyk, D. The Preventive And Therapeutic Roles Os Regular Physical Activity. . *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(44): 713-4.

Luca, M.; Et Al. Expression Of Interleukin-8 By Human Melanoma Cells Up-Regulates Mmp-2 Activity And Increases Tumor Growth And Metastasis. *Am. J. Pathol.*, V.151, P.1105-1113, 1997.

Lunz W, Peluzio Cmgc, Dias Apb, Moreira And Natali Aj. Long-Term Aerobic Swimming Training By Rats Reduces The Number Of Aberrant Crypt Foci In 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Colon Cancer. *Braz J Med Biol Res*. V.41(11) P.1000-1004, 2008.

Luo, J.L.; Kamata, H.; Karin, M. Ikk/Nf-Kappab Signaling: Balancing Life And Death – A New Approach To Cancer Therapy. *J Clin Invest.*; V.115, P. 2625–2632, 2005.

Macvicar, M.G., Winningham, M. L., Nickel, J. L. Effects Of Aerobic Interval Training On Cancer Patients Functional Capacity. *Nurs Res.*; 38:348-351.1989.

Matijevic, T.; Pavelic, J. Toll-Like Receptors: Cost Or Benefit For Cancer? *Curr Pharm Des.*; V.16, Pp.1081-1090, 2010.

Malicka I, Siewierska K, Pula B, Kobierzycki C, Haus D, Paslawska U, Cegielski M, Dziegiel P, Podhorska-Okolow M And Wozniewski M. The Effect Of Physical Training On The N-Methyl-N-Nitrosourea-induced Mammary Carcinogenesis Of Sprague–Dawley Rats. *Exp Biol Med* (Maywood) Onlinefirst, Published On May 19, 2015 As Doi:10.1177/1535370215587532

Manchado Fb, Gobatto Ca, Contarteze Rvl, Patoti M, Mello Mar Mcneely. Máxima Fase Estável De Lactato É Ergômetro-Dependente Em Modelo Experimental Utilizando Ratos. *Rev Bras Méd Esporte.* V.12, N5 P 259-262. 2006.

Mantovani, A.; Allavena, P.; Sica, A.; Balkwill, F. Cancer-Related Inflammation. *Nature.*; V. 454, Pp.436-44, 2008.

Matthew, S. W., Emily, M. S. Cancer Prevention, Aerobic Capacity, And Physical Functioning In Survivors Related To Physical Activity: A Recent Review. *Cancer Management And Research.* 2010; 2:157-164.

MENDELSON, J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, v.20, p.1-13, 2002.

Mizui T, Ishimaru J, Miyamoto K, Kurita K. Matrix Metalloproteinase-2 In Synovial Lavage Fluid Of Patients With Disorders Of The Temporomandibular Joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Aug;39(4):310-4.

Miyamoto K, Ishimaru J, Kurita K, Goss AN. Synovial Matrix Metalloproteinase-2 In Different Stages Of Sheep Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jan;60(1):66-72.

Mcneely, M.L., Campell, K.L., Rowe, B., Klassen, T.P., Mackey, J. R., Courneya, K. S. Effects Of Exercise On Breast Cancer Patients And Survivors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *CMAJ.* 2006; 175: 34-41.

Mctiernan, A. Mechanisms Linking Physical Activity With Cancer. *Nature.* 2008. P205-2011
Messer JC, Shariat SF, Dinney CP, Et Al. Female Gender Is Associated With A Worse Survival After Radical Cystectomy For Urothelial Carcinoma Of The Bladder: A Competing Risk Analysis. *Urology* 2014; 83:863–867. This Is A Large Multicentre Study Including More Than 4000 Patients With UCB Undergoing Radical Cystectomy. In A Multivariate Regression Model Adjusted For Competing Risk And Other Factors, Women Demonstrated A 25% Higher CSM Than Male Patients (P=0.002).

Montironi, R.; Lopez-Beltran, A. The 2004 WHO Classification Of Bladder Tumors: A Summary And Commentary. *Int J Surg Pathol.*; V.13, Pp.143-153, 2005.

- Morales, A.; Eidinger, D. Bacillus Calmette-Guerin In The Treatment Of Adenocarcinoma Of The Kidney. *J. Urol.*, V.115, P.377-380, 1976.
- Na, H.K., Oliynyk, S. Effects Of Physical Activity On Cancer Prevention. *Nutrition And Physical Activity In Aging, Obesity, And Cancer.*: 176-183. 2011.
- Nieman, D.C. Exercise Immunology: Partical Applications. *Int J Sports Med.* 18 Suppl.1) S91-100. 1997
- Nguyen M, Watanabe H, Budson AE, Richie JP, Hayes DF, Folkman J. Elevated Levels Of An Angiogenic Peptide, Basic Fibroblast Growth Factor, In The Urine Of Patients With A Wide Spectrum Of Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Mar 2;86(5):356-61.
- O'reilly M.S, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane Ws. Endostatin: An Endogenous Inhibitor Of Angiogenesis And Tumour Growth. *Cell.* V.88, P.277–285, 1997.
- Oliveira P.A, Colaco A, De La Cruz Plf. Experimental Bladder Carcinogenesis-Rodent Models. *Exp Oncol.* V.28, 2–11, 2006.
- Oyasu, R.: Epithelial Tumours Of The Lower Urinary Tract In Humans And Rodents. *Food Chemtoxicol.*: V. 33, Pp.747-55, 1995.
- Packer L, Cadenas E, Davies Kj. Free Radicals And Exercise: An Introduction. *Free Radic Biol Med.* V.44(2):123-5 Epub, 2007.
- Paffenbarger, Jr.R.S., Hyde, R.T., Wing, A.L., Lee, I.M., Jung, D.L., Kampert, J.B. The Association Of Changes In Physical-Activity Level And Other Lifestyle Characteristics With Mortality Among Men. *N Engl. J. Med.* 1993; 328(8):538-45.
- Paone, A.; Starace, D.; Galli, R.; Padula, F.; De, C.P.; Filippini, A.; Ziparo, E.; Riccioli, A. Toll-Like Receptor 3 Triggers Apoptosis Of Human Prostate Cancer Cells Through A Pkc-A–Dependent Mechanism. *Carcinogenesis*; V.29, P.1334–1342, 2008.
- Parkin D.M. The Global Burden Of Urinary Bladder Cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 12–20.
- Parks W.C, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix Metalloproteinases As Modulators Of Inflammation And Innate Immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004 Aug;4(8):617-29. Review.
- Pham, C.G.; Bubici, C.; Zazzeroni, F. Ferritin Heavy Chain Upregulation By Nf-Kappab Inhibits Tnfalpha-Induced Apoptosis By Suppressing Reactive Oxygen Species. *Cell*; V.119, P.529–542, 2004.
- Perabo F.G, Willert Pl, Wirger A, Et Al. Superantigen-Activated Mononuclear Cells Induce Apoptosis In Transitional Cell Carcinoma. *Anticancer Res.*, V.25, P.3565-73, 2005.
- Presta, M.; et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, v.16, p.159-178, 2005.

Rakoff-Nahoum, S.; Medzhitov, R. Toll-Like Receptors And Cancer. *Nat. Rev. Cancer*; V.9, Pp.57–63, 2009.

Reis Lo, Pereira Tc, Favaro Wj, Et Al. Experimental Animal Model And Rna Interference: A Promising Association For Bladder Cancer Research. *World J Urol.*, V.27, P.353-361, 2009.

Ro, J. Y.; Staerckel, G. A.; Ayala, A. G.: Cytologic And Histologic Features Of Superficial Bladdercancer. *Urolclin North Am.*; V.19, Pp. 435–453, 1992.

Schamhart Dh, Boer Ec, Reijke Tm, Et Al. Urinary Cytokines Reflecting The Immunological Response In The Urinary Bladder To Biological Response Modifiers: Their Practical Use. *Eur Urol.*,V.37, P.16, 2000.

Schmidt A, Sommer F, Ozgür E, Klotz T, Engelmann U, Addicks K, Bloch W. Vessels In Benign Prostatic Hyperplasia Contain More Binding Sites For Endostatin Than Vessels In Normal Prostate Tissue. *Eur Urol.* V.46, P.765-767, 2004.

Schmitz, K.H., Holtzaman, J., Cournya, K.S., Mâ S Se L.C., Duval, S., Kane, R. Controlled Physical Activity Trials In Cancer Survivors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:1588-95.

Schoenberg, M.H., Halle, M. Physical Activity In The Prevention And Treatment Of Colorectal Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*; 106(44): 722-7. 2009

Schultzel, M.; Saltzstein, S.L.; Downs, T.M.; Shimasaki, S.; Sanders, C.; Sadler, G.R. Late Age (85 Years Or Older) Peak Incidence Of Bladder Cancer. *J. Urol.* Vol. 179, N.4, Pp. 1302-5, 2008.

Salaun, B.; Lebecque, S.; Matikainen, S.; Rimoldi, D.; Romero, P. Toll Like Receptor 3 Expressed By Melanoma Cells As A Target For Therapy? *Clin Cancer Res.*; V.13, Pp.4565–4574, 2007.

Segal, A.W.; Shatwell, K.P. The NADPH Oxidase Of Phagocytic Leukocytes. *Ann N Y Acad Sci.*; V.832, Pp.215-222, 1997.

Semenza G.L. Targeting HIF-1 For Cancer Therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003 Oct;3(10):721-32. Review.

Shariat S.F, Sfakianos JP, Droller MJ, Et Al. The Effect Of Age And Gender On Bladder Cancer: A Critical Review Of The Literature. *BJU Int* 2010; 105:300– 308.

Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal Transduction By Vegf Receptors In Regulation Of Angiogenesis And Lymphangiogenesis. *Exp Cell Res.* V.312, P.549–560, 2006.

Shimada, K.; Fujii, T.; Anai, S.; Fujimoto, K.; Konishi, N. ROS Generation Via Nox4 And Its Utility In The Cytological Diagnosis Of Urothelial Carcinoma Of The Urinary Bladder. *Bmc Urol.*; V.11, Pp.22, 2011.

Shimada, K.; Nakamura, M.; Anai, S. A Novel Human Alkb Homologue, Alkbh8, Contributes To Human Bladder Cancer Progression. *Cancer Res.*; V.69, Pp.3157-3164, 2009.

Sievert, K.D.; Amend, B.; Nagele, U.; Schilling, D.; Bedke, J.; Horstmann, M.; Hennenlotter, J.; Kruck, S.; Stenzl, A. Economic Aspects Of Bladder Cancer: What Are The Benefits And Costs? *World J. Urol.*, V. 27, N. 3, Pp. 295-300, 2009.

Slocum, S.L.; Kensler, T.W. Nrf2: Control Of Sensitivity To Carcinogens. *Arch Toxicol.*; V.85, Pp.273-284, 2011.

Srikrishna, G.; Freeze, H.H. Endogenous Damage-Associated Molecular Pattern Molecules At The Crossroads Of Inflammation And Cancer. *Neoplasia.*; V.11, Pp.615-28, 2009.

Steinberg Gd, Brendler Cb, Ichikawa T Et Al. Characterization Of An N-Methyl-N-Nitrosurea Induced Autochthonous Rat Bladder Cancer Model. *Cancer Res.*, V.50, P.6668-6741, 1990.

Stopiglia, R.M., Matheus, W.E., Garcia, P.V., Billis A., Castilho, M.T., Figueiredo De Jesus, V.H., Ferreira, U., Fávoro, W.J. Molecular Assessment Of Non-Muscle Invasive And Muscle Invasive Bladder Tumors: Mapping Of Putative Urothelial Stem Cells And Toll-Like Receptors (Tlr)Signaling. *Journal Of Cancer Therapy*, , 6, 129-140.2015

Sylvester, R.J.; Van Der Meijden, A.P.; Lamm, D.L.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces The Risk Of Progression In Patients With Superficial Bladder Cancer: A Meta-Analysis Of The Published Results Of Randomized Clinical Trials. *J Urol.*; V.168, Pp.1964-1970, 2002.

Taylor CT, Pouyssegur Joxygen, Hypoxia, And Stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Oct;1113:87-94. Epub 2007 May 4.

Takeda, K.; Akira, S. Tlr Signaling Pathways. *Semin Immunol.*; V.16, Pp.3-9, 2004.

Takeda, K.; Kaisho, T.; Akira, S. Toll-Like Receptors. *Annu Rev Immunol.*: V.21, Pp. 335-76, 2003.

Tuygun C, Kankaya D, Imamoglu A, Et Al. Sex-Specific Hormone Receptors In Urothelial Carcinomas Of The Human Urinary Bladder: A Comparative Analysis Of Clinicopathological Features And Survival Outcomes According To Receptor Expression. *Urol Oncol* 2011; 29:43–51.

Ulukaya E, Acilan C, Yilmaz Y. Apoptosis: Why And How Does It Occur In Biology? *Cell Biochem Funct.* 2011 Aug;29(6):468-80. Doi: 10.1002/Cbf.1774. Epub 2011 Jul 19

Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive Oxygen Species And Angiogenesis: Nadph Oxidase As Target For Cancer Therapy. *Cancer Lett.* V.266,P.37–52, 2008.

van Ginkel S, Ruoss S, Valdivieso P, Degens H, Waldron S, de Haan A, Flück M. ACE inhibition modifies exercise-induced pro-angiogenic and mitochondrial gene transcript expression. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Sep 26. doi: 10.1111/sms.12572.

Vieira, V.J., Valentine, R.J., Wilund, K.R., Antao, N., Baynard, T., Woods, J.A. Effects Of Exercise And Low-Fat Diet On Adipose Tissue Inflammation And Metabolic Complications Obese Mice. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab*; 2009; 296: E1164–E1171.

Wermore, C.M., Ulrich, C.M. In *Cancer Prevention And Management Through Exercise And Weight Control*. Mc Tiernan A.. 157-175. 2006

Williams, P.D, Lee Jk, Theodorescu D. Molecular Credentialing Of Rodent Bladder Carcinogenesis Models. *Neoplasia*, V.10, P.838–846, 2008.

Winningham, M.,L., Macvicar, M.G. The Effect Of Aerobic Exercise On Patient Reports Of Nausea. *Oncol Nurs Forum.*; 15:447-450. 1989

Winningham, M.L. Walking Program For People With Cancer, *Getting Started Cancer Nurs.*; 14:270-276. 1991

Winningham, M.L., Macvicar, M.G., Bondoc M. Effect Of Aerobic Exercise On Body Weight And Composition In Patients With Breast Cancer On Adjuvant Chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.*; 16:683-689. 1989

Wolff I, Brookman-May S, May M. Sex Difference In Presentation And Outcomes Of Bladder Cancer: Biological Reality Or Statistical Fluke?. *Curr Opin Urol*. 2015 Sep;25(5):418-26. Doi: 10.1097/MOU.000000000000198. Review.

World Alth Organization. Policies And Managerial Guidelines For National Cancer Control Programs. *Rev Panam Salud Publica*. V 12 P366-370, 2002.

Xu Y, Zhang NZ, Chen J, Yuan HQ. Biomarkers In Urothelial Carcinoma Of The Bladder: The Potential Cross-Talk Between Transforming Growth Factor-B1 And Estrogen Receptor B/Androgen Receptor Pathways. *Med Hypotheses* 2013; 80:716–718.

Yoshida K, Takatsuka S, Hatada E, Nakamura H, Tanaka A, Ueki K, Nakagawa K, Okada Y, Yamamoto E, Fukuda R Expression Of Matrix Metalloproteinases And Aggrecanase In The Synovial Fluids Of Patients With Symptomatic Temporomandibular Disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jul;102(1):22-7. Epub 2006 May 11.

Zeegers, M.P, Tan Fe, Dorant E. The Impact Of Characteristics Of Cigarette Smoking On Urinary Tract Cancer Risk: A Meta-Analysis Of Epidemiologic Studies. *Cancer*, V.89, P.630–639, 2000.

Zhang ,Y.; Zhu, C.; Curado, M.P.; Zheng, T.; Boyle, P. Changing Patterns Of Bladder Cancer In The Usa: Evidence Of Heterogeneous Disease. *Bju Int.*; V.109; Pp.52-56, 2011.