

CÂNCER UROTELIAL DE BEXIGA: ESTADIAMENTO E TRATAMENTO

UROTHELIAL BLADDER CANCER: STAGING AND TREATMENT

Artur Gehres Trapp¹, Isadora Chiaradia Mattiello¹,

Eurico J. Dornelles Neto^{2,3}

¹ Acadêmico de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS ² Médico Urologista do Serviço de Urologia do Hospital São Lucas da PUCRS ³ Professor da Escola de Medicina da PUCRS

RESUMO

Introdução: Câncer urotelial de bexiga é o tumor mais comum do trato urinário. Tem como marca a hematúria (micro ou macroscópica). O diagnóstico é realizado através da cistoscopia com biópsia seguido de ressecção transuretral do tumor. Serão abordados, nesse estudo, o estadiamento e o tratamento dessa doença.

Métodos: Revisão bibliográfica durante os meses de fevereiro e maio de 2018 nas bases de dados Medline e Lilacs. Foram usados na busca os *MeSH Terms*.

Resultados: O estadiamento é realizado com base no sistema TNM. A doença não musculoinvasiva é tratada com ressecção transuretral do tumor, seguida frequentemente de terapia intravesical adjuvante. No entanto, em situações específicas, pode ser tratada com cistectomia radical. A doença

musculoinvasiva é preferencialmente tratada com quimioterapia neoadjuvante associada a cistectomia radical e linfadenectomia pélvica estendida bilateral. Já em situações de doença metastática apenas a quimioterapia é indicada. Os pacientes devem ser mantidos em programas de seguimento rigorosos, uma vez que a doença tem caráter altamente recidivante.

Conclusão: Câncer de bexiga é uma doença heterogênea. O tratamento deve ser realizado de acordo com o estágio da doença e o seu potencial de agressividade.

Palavras-chave: câncer de bexiga, tratamento, estadiamento.

ABSTRACT

Introduction: Urothelial bladder cancer is the most common tumor of the urinary tract. It is marked by hematuria (micro or macroscopic). Diagnosis is performed by cystoscopy with biopsy followed by transurethral resection of the tumor. Staging and treatment of the disease will be reviewed in this study.

Methods: Bibliographic review during the months of February and May 2018 in the Medline and Lilacs databases. MeSH Terms were used in the search.

Results: The staging is performed based on the TNM system. Non-muscle invasive disease is treated with transurethral resection of the tumor, often followed by adjuvant intravesical therapy. However, in specific situations, it can be treated with radical cystectomy. Muscle-invasive disease is preferably treated with neoadjuvant chemotherapy associated with radical cystectomy and bilateral extended pelvic lymphadenectomy. In cases of metastatic disease, only chemotherapy is indicated. Patients should be kept on strict follow-up programs, since the disease has a highly relapsing character.

Conclusion: Bladder cancer is a heterogeneous disease. The treatment must be performed according to the stage of the disease and its potential for aggressiveness.

Keywords: Bladder cancer, treatment, staging.

INTRODUÇÃO

O câncer urotelial de bexiga (CUB) é a malignidade mais comum do trato urinário. Estima-se que, no Brasil, serão cerca de 9500 novos casos em 2018 (90% em homens) (1). A mortalidade é baixa, mas apresenta inúmeros episódios de recorrência (1–3). A idade média de diagnóstico é 69 anos em homens e 71 anos em mulheres (4) - mas pode ser tão menor quanto maior for a carga tabágica do paciente (5).

As exposições a carcinógenos ambientais excretados na urina são responsáveis pela maioria dos casos de CUB (6). Uma vez que todo trato urinário está exposto aos mesmos carcinógenos, chama-se esse processo de efeito de campo. Isso explica a grande taxa de recorrência dessa neoplasia (7). O tabagismo é o mais importante e estudado fator carcinogênico (8), e sabe-se que a sua abstinência reduz os níveis de recorrência. Mesmo assim, o risco de um indivíduo ex-tabagista desenvolver neoplasia de bexiga é superior aqueles que nunca fumaram (8,9).

Hematúria micro ou macroscópica, associada ou não a sintomas vesicais irritativos como urgência e polaciúria são achados iniciais. Já emagrecimento é sinal de doença em estágio avançado.

Quando há suspeita de CUB, realiza-se cistoscopia para identificar a lesão e coleta-se urina ou lavado vesical para citopatologia. Caso tumor seja identificado, procede-se ressecção transuretral do tumor (RTU) – para diagnóstico histopatológico e definição do grau de invasão – e palpação bimanual da pelve sob anestesia. Tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdômen com contraste é indicada para excluir uma segunda lesão primária no trato urinário (10–12).

Nessa revisão serão expostos o estadiamento do tumor e a abordagem terapêutica para cada grupo de tumores.

MÉTODOS

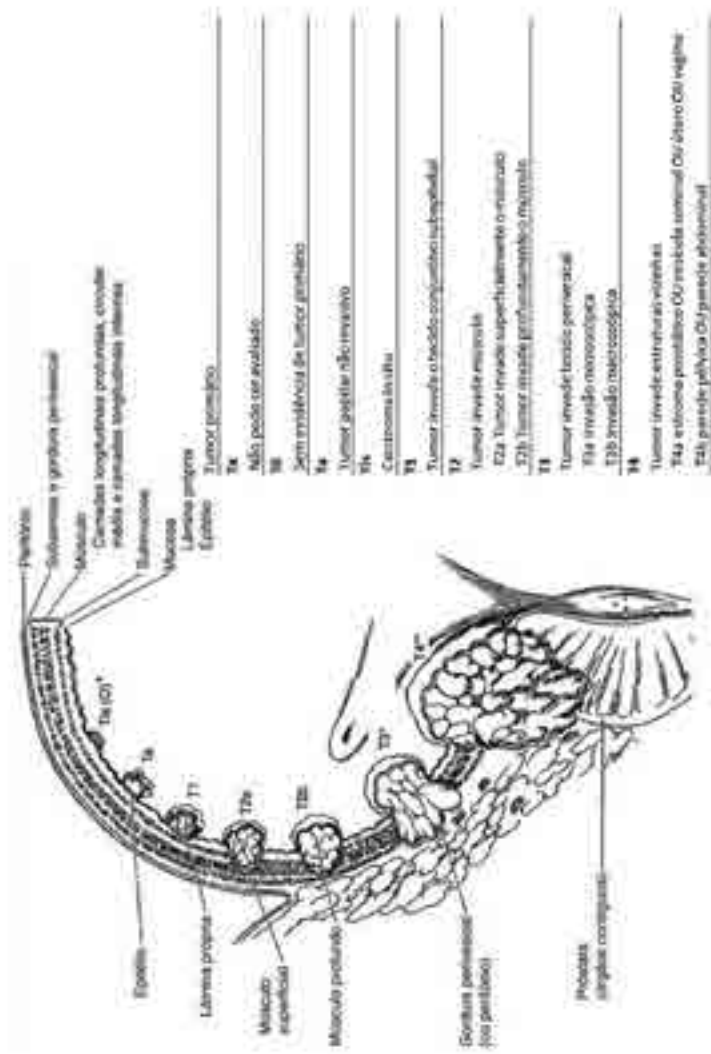
O presente estudo é uma revisão de literatura, realizada através da consulta de artigos científicos que abordavam tratamento do CUB publicados entre 2013 e 2018. Realizada busca nos bancos de dados Medline e Lilacs entre fevereiro e maio de 2018. Foram utilizados os termos cadastrados no Medical Subject Headings (MeSH) da U.S. National Library of Medicine. As palavras chaves da busca foram: bladder, cancer, diagnosis, treatment, guidelines. Foram incluídos estudos cuja abordagem terapêutica apresentavam aplicabilidade clínica.

RESULTADOS

Estadiamento

Os tumores são classificados utilizando-se o sistema “*tumor, node, metastasis*” (TNM) (figura 1) (10–13). Nos pacientes em que a doença é restrita a bexiga, a profundidade de invasão se torna o fator prognóstico mais importante para risco de recorrência e de progressão. Já nas situações de tumor musculoinvasivo, a presença de linfonodos positivos ou de metástases a distância (sendo os sítios mais comuns pulmões, fígado e ossos) indicam doença avançada. Na tabela 1, estão expostas a classificação “N” e, na tabela 2, a “M”.

Figura 1



Fonte: adaptado de McAninch JW, Lue TF. Urologia Geral de Smith e Tanagho (LANGE). 18th ed.

TABELA 1

Linfonodos regionais
Nx
Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N1
Um único gânglio com < 2 cm
N2
Um único gânglio com 2-5 cm ou múltiplos gânglios todos < 5 cm
N3
Um ou mais gânglios envolvidos com > 5 cm

TABELA 2

Metástase à distância
Mx
Não pode ser avaliado
M0
Ausência de metástase à distância
M1
Presença de metástase à distância

Outro fator prognóstico importante na doença não musculoinvasora é o grau de diferenciação celular do tumor, representado pelo grau de diferenciação celular. O grau de diferenciação permite classificar os tumores em: papiloma urotelial, neoplasia papilar urotelial com baixo potencial maligno, carcinoma urotelial de baixo grau e carcinoma urotelial de alto grau (14).

Tratamento

Determina-se o tratamento de acordo com o grau de invasão muscular do tumor.

Doença não musculoinvasiva

Estão incluídos nessa parcela 70% dos tumores diagnosticados (3). São os tumores confinados à mucosa (Ta) ou que envolvem a lâmina própria (T1) (11). A classificação de risco desses pacientes está apresentada na tabela 3.

TABELA 3

Baixo risco
Primário, solitário, Ta, G1, "Neoplasia papilar urotelial com baixo potencial maligno, < 3cm, não CIS
Risco intermediário
Não se enquandro em baixo ou alto risco
Alto Risco
T1; alto grau; CIS; múltiplo E recorrente E Ta > 3 cm
Altíssimo Risco
T1 alto grau associado a CIS recorrente ou T1 alto grau grande e/ou recorrente
Falha com BCG

A RTU é capaz de remover completamente os tumores visíveis. Nos procedimentos em que o tumor não é ressecado completamente na primeira RTU, realiza-se nova RTU em 4-6 semanas (15). A presença, no histopatológico, de músculo detrusor é marcador da qualidade da ressecção e preditor de níveis de recorrência (16).

O tumor é altamente redicivante (50-70%) e as chances de evoluir para doença musculoinvasiva estão associadas ao grau de agressividade do tumor e a presença de carcinoma in situ associado (3). Nesse contexto, medidas preventivas e adjuvantes são essenciais. Como prevenção de recorrência, a cessação do tabagismo é ponto fundamental (17).

A instilação intravesical de quimioterápico ou imunoterápico tem papel essencial na prevenção de recorrência (11). Para tumor presumidamente de baixo risco (18), utiliza-se Mitomicina C ou Gemcitabina, dose única, em um intervalo de até 24 horas após a RTU. Já nos pacientes de risco intermediário ou alto risco recomenda-se BCG intravesical (18). Faz-se instilação semanal durante 6 semanas (indução). Terapia de manutenção com BCG também está indicada, porém ainda não está bem definida qual a frequência mais adequada (19).

Alguns tumores não musculoinvasivos, mas com comportamento agressivo, como os tumores T1 de alto grau, recidivados e com carcinoma in situ

associado, recomenda-se a cistectomia radical, pois o risco de progressão para doença musculoinvasiva ultrapassa 50 % (11,20).

O seguimento é importante pelo risco de recidiva do tumor. Paciente Ta/T1 devem ser submetidos a cistoscopia após 3 meses de RTU (11,18). A frequência de exames subsequentes vai depender do risco de recidiva e progressão estimado para o determinado tumor. Em tumores de alto risco, é realizada a cada três meses até o segundo ano e após, a cada 6 meses até o quinto ano (18).

Doença musculoinvasiva

Corresponde a 30% dos CUB e tem maior risco de metástase e óbito (3). A decisão do tratamento é multidisciplinar, baseando-se em características do tumor, condição clínica do paciente e preferências do paciente (10).

O tratamento padrão para essa condição é a terapia quimioterápica neoadjuvante (TQN) associada a cistectomia radical (CR) com linfadenectomia pélvica estendida bilateral (LPEB) (12,18); embora possa apenas garantir sobrevivência de cinco anos em 50% dos pacientes (12). Aqueles pacientes que não receberam essa terapia e que no momento da cistectomia forem T3/T4 e/ou N+ beneficiam-se de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema (12).

A CR com LPEB, apesar de ser o tratamento padrão-ouro para os pacientes com tumores musculoinvasivos de bexiga, tem alta taxa de complicação no transoperatório e em até trinta dias de pós-operatório (20-57%) (21).

Para reconstrução do trânsito urinário pode-se optar por derivação urinária incontinente ou realização de neobexiga, utilizando segmentos intestinais (10,22). Não há evidência de que as técnicas videolaparoscópicas ou robóticas sejam superiores à convencional no tratamento (12).

Quando não é possível indicar CR (seja por desejo pessoal, seja por condições clínicas do paciente), restam duas opções de preservação vesical (10): (a) terapia trimodal: ressecção endoscópica máxima do tumor, seguida de quimioterapia e radioterapia e radioterapia (10,12,18,23). Esses pacientes devem ser cautelosamente acompanhados com tomografia, cistoscopia e

citologia urinária (10); e (b) cistectomia parcial: utilizada somente quando o tumor se encontra na área móvel da bexiga e sem CIS associado (10).

Doença metastática

Cerca de 5% dos pacientes podem apresentar metástases a distância no momento diagnóstico (24). São marcadores de pior prognóstico nessa situação: hemoglobina < 10 g/dL, presença de metástases hepáticas, ECOG *performance status* ≥ 1 (25).

Pacientes com doença metastática disseminada são candidatos a terapia sistêmica (18). Para pacientes com possibilidade de receber cisplatina, os regimes preferidos são Gencitabina associada a Cisplatina ou MVA-C (Metotrexato, Vimblastina, Adriamycina associadas a Cisplatina) (18). Naqueles inelegíveis a cisplatina, deve-se optar por Gencitabina associada à Carboplatina (18).

Os últimos dois anos foram marcantes na terapia do CA metastático. Foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) cinco imunoterapias: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab e Durvalumab – sendo as três últimas também aprovadas na União Europeia (24). O Atezolizumab é promissor em paciente que tiveram progressão da doença após tratamento e pacientes inelegíveis à terapia com MVA-C (18,26). Mais estudos ainda são necessários para tornar essas drogas a primeira escolha – até o presente momento MVA-C ou Gencitabina/Cisplatina seguem sendo a primeira linha de tratamento.

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce e preciso é chave no estadiamento e tratamento do CUB. A adequada classificação do tumor quanto ao seu estágio e potencial de agressividade é decisiva na escolha do melhor tratamento a ser realizado.

Vislumbra-se, em um futuro próximo, melhores terapias de preservação vesical e drogas imunoterápicas como forma de melhor tratar os pacientes com o menor dano à qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. INCA - Câncer - Tipo - Bexiga.
2. Miyata Y, Sakai H. Predictive Markers for the Recurrence of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Treated with Intravesical Therapy. *Dis Markers*. 2015;2015:857416.
3. Sun M, Trinh Q-D. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Apr;29(2):205–18.
4. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*. 2009 Jan;115(1):68–74.
5. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2009 Jan;16(1):64–9.
6. Malats N, Real FX. Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Apr;29(2):177–89.
7. Jones TD, Wang M, Eble JN, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep;11(18):6512–9.
8. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):458–66.
9. Chen C-H, Shun C-T, Huang K-H, Huang C-Y, Tsai Y-C, Yu H-J, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2007 Aug;100(2):281–6; discussion 286.

10. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):552–9.
11. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):447–61.
12. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebrét T, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2016;
13. McAninch JW, Lue TF. *Urologia Geral de Smith e Tanagho (LANGE)*. 18th ed. 2014.
14. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106–19.
15. Lazica DA, Roth S, Brandt AS, Böttcher S, Mathers MJ, Ubrig B. Second Transurethral Resection after Ta High-Grade Bladder Tumor: A 4.5-Year Period at a Single University Center. *Urol Int*. 2014;92(2):131–5.
16. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):843–9.
17. Li HM, Azhati B, Rexiati M, Wang WG, Li XD, Liu Q, et al. Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2017 Jan;49(1):69–76.
18. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer. *Medicine*. 2018.
19. Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, Konety B, Lamm D, O'Donnell MA, et al. Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2015 Apr;12(4):225–35.

20. Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JWF. Comparative Outcomes of Primary, Recurrent, and Progressive High-risk Non–muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):145–54.
21. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):164–76.
22. Nagele U, Anastasiadis AG, Stenzl A, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results. *World J Urol*. 2012 Dec;30(6):725–32.
23. Cao Y, He Y, Chen H, He S, Gu Y, Wang X, et al. Phase I study of gemcitabine–cisplatin versus pemetrexed cisplatin for patients with advanced or metastatic bladder cancer. *J BUON*. 2018;23(2):475–81.
24. Godwin JL, Hoffman-Censits J, Plimack E. Recent developments in the treatment of advanced bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018 Mar;36(3):109–14.
25. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FAB, Salhi Y, Winkvist E, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol*. 2010 Apr;28(11):1850–5.
26. Crist M, Balar A. Atezolizumab in invasive and metastatic urothelial carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Dec;10(12):1295–301.