

ORIENTAÇÕES SOBRE CARCINOMA DA BEXIGA INVASIVO E METASTÁTICO

(Texto actualizado em Março de 2008)

A. Stenzl (Presidente), N.C. Cowan, M. De Santis, G. Jakse, M. Kuczyk, A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif, J.A. Witjes

Introdução

As publicações sobre o carcinoma da bexiga invasivo e metastático são na sua maioria baseadas em análises retrospectivas, incluindo alguns estudos multicêntricos de maior dimensão e estudos controlados bem conduzidos. Os estudos que sustentam as actuais orientações foram identificados através de uma pesquisa sistemática da literatura usando o Medline, o registo central de Cochrane de revisões sistemáticas, e as referências em publicações e artigos de revisão. Devido à natureza da doença e ao facto das decisões de tratamento se basearem em factores múltiplos, apenas alguns estudos randomizados estão disponíveis. Deste modo é difícil obter um alto nível de evidência para muitas recomendações.

Convém realçar que as presentes orientações contêm informação para o tratamento de cada doente de acordo com uma abordagem padronizada. O aparecimento de novos dados fomentará a contínua reavaliação do presente documento, por um painel de peritos da EAU.

São usados três níveis de recomendação:

As recomendações principais estão classificadas em três graus (A-C), dependendo da origem da evidência em que se baseiam. A página 3 desta publicação pode ser consultada para referência.

Sistema de estadiamento

Em relação ao estadiamento, usa-se o TNM (Classificação *Tumor, Nodes, Metastasis*) 2002 da UICC (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação do carcinoma vesical TNM de 2002

T - Tumor Primário

- TX Tumor primário não avaliável
- T0 Sem evidência de tumor primário
- Ta Carcinoma papilar não invasivo
- Tis Carcinoma *in situ* (“tumor plano”)
- T1 Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
- T2 Tumor que invade o músculo
 - T2a Tumor que invade a camada muscular superficial (metade interna)
 - T2b Tumor que invade a camada muscular profunda (metade externa)
- T3 Tumor que invade o tecido perivesical
 - T3a Microscopicamente
 - T3b Macroscopicamente (massa extravesical)
- T4 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
 - T4a Tumor que invade a próstata, útero ou vagina
 - T4b Tumor que invade a parede pélvica ou parede abdominal

N - Gânglios Linfáticos Regionais

- NX Gânglios linfáticos regionais não avaliáveis
- N0 Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
- N1 Metástases num único gânglio linfático menor ou igual a 2 cm de diâmetro máximo
- N2 Metástases num único gânglio linfático maior que 2 cm mas menor que 5 cm de diâmetro máximo ou em múltiplos gânglios, nenhum superior a 5 cm de dimensão
- N3 Metástases em gânglios linfáticos maiores que 5 cm de diâmetro máximo

M - Metástases à Distância

- MX Metástases à distância não avaliáveis
- M0 Sem metástases à distância
- M1 Metástases à distância

Tabela 2: Classificação da OMS de 1973 e 2004

(Usam-se ambas as classificações no presente texto uma vez que a maioria dos estudos retrospectivos são baseados no antigo sistema de classificação da OMS de 1973).

Classificação da OMS de 1973

- Papiloma urotelial
- Grau 1: bem diferenciado
- Grau 2: moderadamente diferenciado
- Grau 3: pouco diferenciado

Classificação da OMS de 2004

- Papiloma urotelial
- Neoplasia papilar urotelial de baixo potencial maligno
- Carcinoma urotelial papilar de baixo grau
- Carcinoma urotelial papilar de alto grau

Subtipos histológicos no carcinoma da bexiga invasivo:

- Carcinoma urotelial (mais de 90% de todos os casos, geralmente de alto grau)
- Carcinoma das células escamosas
- Adenocarcinoma
- Carcinomas das células de transição com diferenciação escamosa, glandular ou trofoblástica
- Carcinoma das pequenas células (muito raro)
- Carcinoma das células fusiformes (muito raro).

Tabela 3: Recomendações para o diagnóstico e estadiamento

Recomendações para avaliação primária de presumíveis tumores vesicais invasivos:

- Ecografia renal e vesical, UIV ou TAC antes de RTU (Grau de recomendação: B).
- Cistoscopia com descrição do tumor (localização, dimensão, número e aparência) e anomalias da mucosa. Recomenda-se um diagrama vesical (Grau de recomendação: C).
- RTU incluindo o músculo detrusor
- Biopsar o urotélio com aparência anormal.
- Biopsar a uretra prostática em caso de tumor do colo vesical, na presença ou suspeita de CIS vesical ou quando forem visíveis anomalias da uretra prostática (Grau de recomendação: C).
- Exame cuidadoso com avaliação histológica do colo vesical e margem uretral, antes ou na altura da cistectomia em mulheres posteriormente submetidas a neobexiga ortotópica (Grau de recomendação: C).

- O relatório patológico deve especificar o grau, a profundidade da invasão tumoral e se existe tecido muscular na amostra (Grau de recomendação: C).

UIV = urografia intravenosa; TAC = tomografia axial computadorizada; RTU = ressecção transuretral

Recomendações para o estadiamento:

- Para um estadiamento local ótimo, recomenda-se RMN com administração dinâmica de contraste ou MDCT com contraste, para doentes considerados adequados para tratamento radical (Grau de recomendação: B)
- Em doentes com confirmação de carcinoma vesical invasivo, a forma otimizada de estadiamento é a MDCT torácica, abdominal e pélvica, incluindo a urografia por MDCT para um exame completo do tracto urinário superior. Se a MDCT não estiver disponível, alternativas menores são a urografia intravenosa e a radiografia torácica (Grau de recomendação: B).

RMN = ressonância magnética; MDCT = tomografia computadorizada multicorte

Insucesso no Tratamento do Carcinoma da Bexiga Não Invasivo

Recomendações

- Em todos os tumores T1 considerados para tratamento conservador, recomenda-se uma segunda RTU antes de se decidir o tratamento definitivo (Grau de recomendação: B).
- Em todos os tumores T1 com risco elevado de progressão (tais como: alto grau, multifocalidade, existência de CIS, tamanho do tumor; tal como descrito nas orientações EAU referentes ao carcinoma da bexiga não invasivo), a cistectomia radical imediata é uma opção (Grau de recomendação: B).
- Em todos os doentes T1 com insucesso na terapêutica intravesical, a cistectomia é uma opção. O atraso na cistectomia aumenta o risco de progressão e morte específica por cancro (Grau de recomendação: B).

RTU = ressecção transuretral

Quimioterapia Neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante combinada contendo cisplatina melhora a sobrevida global em 5-7% aos 5 anos (Nível de evidência: 1a), independentemente do tipo de tratamento definitivo. Tem as suas limitações no que diz respeito à selecção de doentes, desenvolvimento actual da técnica cirúrgica, e combinações de quimioterapia.

Recomendações

- A quimioterapia neoadjuvante combinada com cisplatina deve ser considerada no carcinoma da bexiga invasivo independentemente do tratamento definitivo (Grau de recomendação: A).
- Não se recomenda quimioterapia neoadjuvante em doentes com $PS \geq 2$ e função renal comprometida (Grau de recomendação: B).

PS = escala de “performance status” (capacidade funcional)

Cirurgia Radical e Derivação Urinária

A cistectomia é o tratamento curativo preferencial para o carcinoma da bexiga invasivo localizado (Nível de evidência: 3).

- A cistectomia radical inclui a remoção dos gânglios linfáticos regionais cuja extensão ainda não foi completamente definida (Nível de evidência: 3).
- A cistectomia radical, em ambos os sexos, não deve englobar a remoção total da uretra em todos os casos, permitindo assim a substituição ortotópica da bexiga (Nível de evidência: 3).
- O íleo terminal e o cólon são os segmentos intestinais de escolha para a derivação urinária (Nível de evidência: 3).
- O tipo de derivação urinária não influencia o resultado oncológico (Nível de evidência: 3).

As contra-indicações para a substituição ortotópica da bexiga são margens positivas a nível da dissecação uretral, margens positivas em qualquer localização na amostra vesical (em ambos os sexos), se o tumor primário estiver localizado no colo vesical ou na uretra (nas mulheres), ou se o tumor invade extensivamente a próstata.

Recomendações

- A cistectomia radical é o tratamento escolhido para T2-T4a, N0-NX, M0 e carcinoma da bexiga não invasivo de alto risco, tal como acima mencionado (Grau de recomendação: B).
- A radioterapia pré-operativa não demonstrou benefícios em termos de sobrevivência e não é recomendada (Grau de recomendação: A).
- A linfadenectomia deverá ser parte integral da cistectomia; a extensão da dissecação ganglionar não está completamente estabelecida (Grau de recomendação: B).
- A preservação da uretra é razoável se as margens forem negativas. Se não for efectuada a substituição da bexiga, a uretra deve ser verificada regularmente (Grau de recomendação: B).
- A cistectomia laparoscópica e a cistectomia laparoscópica assistida por robô poderão ser opção. No entanto, os dados actuais não permitem comprovar as vantagens ou desvantagens (Grau de recomendação: C).

Recomendações para derivação urinária

- Recomenda-se o tratamento em centros com experiência nos principais tipos de técnicas de derivação e cuidados pós-operatórios (Grau de recomendação: B).
- Antes da cistectomia, o doente deve ser adequadamente aconselhado sobre todas as alternativas possíveis, e a decisão final deve ser baseada num consenso entre doente e cirurgião (Grau de recomendação: B).
- A substituição ortotópica da bexiga deve ser apresentada a doentes do sexo masculino e feminino sem contra-indicações e sem tumor na uretra e ao nível da dissecação uretral (Grau de recomendação: B).

Cistectomia Paliativa para Carcinoma da Bexiga Invasivo

A cistectomia radical primária em carcinomas da bexiga T4b não é uma opção curativa. Se existirem sintomas, a cistectomia radical poderá ser uma opção terapêutica/paliativa. Podem ser usadas formas de derivação urinária intestinal ou não intestinal com ou sem cistectomia paliativa.

Recomendações

- Nos doentes com tumores não operáveis localmente avançados (T4b), a cistectomia radical primária não é uma opção curativa (Grau de recomendação: B).
- O alívio dos sintomas é a indicação para realização de cistectomia paliativa.
- A morbilidade da cirurgia e qualidade de vida devem ser ponderadas em relação a outras opções (Nível de evidência: 3; Grau de recomendação: B/C).

Radioterapia Neoadjuvante em Carcinoma da Bexiga Invasivo

Não está comprovado que a radioterapia pré-operatória no carcinoma da bexiga invasivo operável aumenta a sobrevivência (Nível de evidência: 2). Está demonstrado que a radioterapia pré-operatória em carcinoma da bexiga invasivo operável, com doses de 45-50 Gy em fracções de 1,8-2 Gy resulta no sub-estadiamento após 4-6 semanas (Nível de evidência: 2). A radioterapia pré-operatória com uma dose de 45-50 Gy/1,8-2 Gy parece não aumentar significativamente a toxicidade após cirurgia (Nível de evidência: 3). Na literatura mais antiga, existem indicações de que a radioterapia pré-operatória diminui a

recorrência local do carcinoma da bexiga invasivo (Nível de evidência: 3).

Recomendações

- Não se recomenda a radioterapia pré-operatória para aumentar a sobrevida (Grau de recomendação: B).
- A radioterapia pré-operatória no carcinoma da bexiga invasivo operável resulta no sub-estadiamento após 4-6 semanas (Grau de recomendação: A/B).

Tratamentos com Preservação da Bexiga

Radioterapia Externa

A radioterapia externa isolada apenas deverá ser considerada como opção terapêutica quando o doente não tiver condições operatórias para cistectomia ou para uma abordagem multimodal de preservação da bexiga (Nível de evidência: 3). A radioterapia pode também ter indicação no tratamento da hemorragia tumoral quando esta não é possível controlar localmente por via transuretral, devido ao crescimento extenso do tumor (Nível de evidência: 3).

Quimioterapia

Embora a quimioterapia com base na cisplatina, enquanto terapêutica primária para tumores localmente avançadas em doentes muito seleccionados, tenha conduzido a resposta local completa e parcial, a taxa de sucesso a longo prazo é baixa (Nível de evidência: 2b).

Tratamento Multimodal (RTU, quimioterapia e radioterapia)

Em estudos com doentes muito seleccionados, nos casos bem sucedidos de tratamento multimodal existem taxas de sobre-

vida a longo prazo comparáveis às séries com cistectomia. O atraso na terapêutica cirúrgica pode comprometer as taxas de sobrevida (Nível de evidência: 2b).

Recomendações

- A RTU isolada não é uma opção de tratamento curativo na maioria dos doentes (Grau de recomendação: B).
- A radioterapia isolada é menos eficaz do que a cirurgia (Grau de recomendação: B).
- Não se recomenda a quimioterapia isolada enquanto terapêutica primária para carcinoma da bexiga localizado (Grau de recomendação: B).
- O tratamento multimodal é uma alternativa em doentes seleccionados, bem informados e colaborantes, em que não se considera a cistectomia por razões clínicas ou pessoais (Grau de recomendação: B).

Quimioterapia Adjuvante

A quimioterapia adjuvante está em debate. Não existem dados suficientes de ensaios randomizados nem de meta-análises para sustentar o uso corrente de quimioterapia adjuvante (Nível de evidência: 1a).

Recomendação

A quimioterapia adjuvante é aconselhada no âmbito de ensaios clínicos, mas não para uso corrente dado que não foi suficientemente estudada (Grau de recomendação: A).

Doença Metastática

O carcinoma urotelial é um tumor quimiossensível. “Performance status” (PS) e a presença ou ausência de metástases viscerais são factores de prognóstico independentes para a sobrevida. Estes factores são pelo menos tão importantes como o tipo de quimioterapia administrada (Nível de evidência: 3). A quimioterapia combinada contendo cisplatina permite alcançar uma sobrevida média até 14 meses, com uma sobrevida livre de doença a longo prazo reportada em cerca de 15% dos doentes com invasão ganglionar e PS favorável (Nível de evidência: 1b). A quimioterapia com agente único proporciona taxas de resposta baixas e normalmente de curta duração (Nível de evidência: 2a). A cirurgia depois de uma resposta parcial ou completa à quimioterapia, pode contribuir para a sobrevida livre de doença a longo prazo (Nível de evidência: 3).

Recomendações

- Os factores de prognóstico orientam a selecção do tratamento (Grau de recomendação: B).
- No tratamento de primeira linha para doentes com condições, usar quimioterapia combinada contendo cisplatina: GC, MVAC, preferencialmente com GCSF, ou HD-MVAC com GCSF (Grau de recomendação: A).
- Em doentes com condições para tratamento com cisplatina, não se recomendam outras alternativas de quimioterapia combinada contendo carboplatina ou sem platina, enquanto tratamento de primeira linha (Grau de recomendação: B).
- Tratamento de primeira linha para doentes sem condições para cisplatina: usar quimioterapia combinada contendo carboplatina ou agentes únicos (Grau de recomendação: C).

- Tratamento de segunda linha: considerar agentes únicos ou paclitaxel/gemcitabina se o doente tiver um bom PS (Grau de recomendação: C).

GC = gemcitabina/cisplatina; MVAC = metotrexato/vimblastina/doxorubicina/cisplatina; HD-MVAC = MVAC em altas doses e intensificado; GCSF = Factor de estimulação das colónias de granulocitos

Recomendações para o seguimento geral

O seguimento é baseado no estadio inicial do tumor após cistectomia. Em cada visita, devem realizar-se as seguintes avaliações:

- história
- exame objectivo
- cintigrafia óssea apenas quando indicada.

Foram preparadas tabelas (ver as Orientações EAU versão 2008, que são baseadas no parecer de peritos e não incluem acompanhamento não oncológico). Incluem um conjunto mínimo de testes que devem ser efectuados durante o seguimento (Grau de recomendação: C; Nível de evidência: 4). Após 5 anos de seguimento, terminar a vigilância oncológica e continuar com vigilância funcional.

O texto deste folheto é baseado nas Orientações EAU (ISBN 978-90-70244-91-0), disponíveis para todos os membros da Associação Europeia de Urologia no sítio – <http://www.uroweb.org>