

ORIENTAÇÕES SOBRE CARCINOMA NÃO INVASIVO DA BEXIGA

(Atualização limitada do texto em Março de 2009)

M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen,
A. Böhle, J. Palou

Eur Urol 2002;41(2):105-12

Eur Urol 2004;46(2):147-54

Eur Urol 2005;48(3):363-71

Eur Urol 2006;49(3):466-77

Eur Urol 2008;53(4):709-19

Eur Urol 2008;54(2):303-14

Introdução

O grupo de trabalho da Associação Europeia de Urologia para o carcinoma não invasivo da bexiga publicou as orientações para esta patologia em versão completa e versão abreviada, contendo o contexto, classificação, factores de risco, diagnóstico, factores de prognóstico e tratamento.

As actuais recomendações para o carcinoma não invasivo da bexiga são bastante concisas e são baseadas na literatura actual (até finais de 2007), com ênfase nos resultados (baseados na evidência) de ensaios clínicos aleatorizados e meta análises. Estas orientações podem ser usadas como uma referência rápida na abordagem de doentes com tumores vesicais não invasivos.

São usados três níveis de recomendação:

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

As recomendações deste grupo de trabalho aplicam-se a doentes com tumores papilares de estágio Ta e T1, bem como carcinoma *in situ* (CIS), uma neoplasia plana. A classificação dos tumores não músculo-invasivos (Ta, T1 e CIS) é apresentada na Classificação TNM de Tumores Malignos, 6ª Edição, 2002 (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação TNM 2002

Bexiga

T – 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 Músculo superficial (metade interna)
 - T2b Músculo profundo (metade externa)
- T3 Tumor que invade o tecido perivesical (para além do músculo)
 - T3a Microscopicamente
 - T3b Macroscopicamente (massa extravesical)
- T4 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
 - T4a Próstata, útero, ou vagina
 - T4b Parede pélvica ou parede abdominal

N - Gânglios Linfáticos Regionais

N0 Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais

N1 Único ≤ 2 cm

N2 Único > 2 até 5 cm, múltiplos ≤ 5 cm

N3 > 5 cm

M - Metástases à Distância

M0 Não

M1 Sim

Características dos Estádios Ta, T1 e CIS

Os tumores de estadios Ta estão limitados ao urotélio, possuem uma configuração papilar da sua porção exofítica e não atravessam o urotélio para a lâmina própria ou músculo detrussor.

Os tumores de estadios T1 têm origem no urotélio mas penetram a membrana basal que separa o urotélio das camadas mais profundas. Os tumores T1 invadem a lâmina própria, mas não de forma tão profunda que atinja o músculo detrussor.

O carcinoma *in situ* (CIS) é um carcinoma de alto grau (anaplásico) confinado ao urotélio, mas com uma configuração plana não papilar. O CIS pode ser localizado ou difuso e coexistir com tumores papilares. Ao contrário dos tumores papilares, o CIS surge como uma mucosa avermelhada e aveludada, ligeiramente elevada mas por vezes não visível.

Características de Grau

Classificação da OMS de 1973

Para além da sua arquitectura, as células individuais apresentam diferentes graus de anaplasia:

Grau 1: tumor bem diferenciado

Grau 2: tumor moderadamente diferenciado

Grau 3: tumor pouco diferenciado

Classificação da OMS de 2004

Um novo sistema de classificação foi proposto inicialmente pela OMS/ISUP em 1998 e actualizado pela OMS em 2004. Para os tumores papilares não invasivos, o sistema usa três categorias:

Tabela 2: Classificação da OMS de 2004

Papiloma urotelial

- Neoplasia papilar urotelial de baixo potencial maligno (PUNLMP)
- Carcinoma urotelial papilar de baixo grau
- Carcinoma urotelial papilar de alto grau

O sistema de classificação da OMS de 2004 classifica os tumores como neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno (PUNLMP) ou como carcinomas uroteliais, sendo o último subdividido em apenas dois graus: baixo grau e alto grau (Tabela 2).

O grupo intermédio foi eliminado; este grupo e o PUNLMP foram objecto de controvérsia na classificação da OMS de 1973. Defende-se o uso da classificação de 2004 da OMS, dado que deverá conduzir a um diagnóstico uniforme dos tumores, melhor estratificado de acordo com o potencial risco. No entanto, até que a classificação da OMS de 2004 seja validada por mais ensaios clínicos, os tumores devem ser classificados recorrendo a ambas classificações, de 1973 e de 2004.

A maioria dos ensaios clínicos publicados até à data sobre tumores da bexiga TaT1 têm sido efectuados usando a classifi-

cação de 1973 e, portanto, as orientações que se seguem são baseadas nessa classificação.

Diagnóstico Histológico

O diagnóstico depende principalmente da cistoscopia vesical, biópsia e citologia urinária. Até à data, os marcadores urinários moleculares não trouxeram vantagens à associação da cistoscopia e da citologia urinária.

A terapêutica habitual para os tumores papilares Ta e T1 da bexiga é a erradicação macroscópica completa por ressecção transuretral (RTU), incluindo parte do músculo subjacente. Deverá considerar-se a realização de uma segunda RTU se houver suspeita de que a ressecção inicial foi incompleta, por exemplo, na presença de tumores múltiplos ou volumosos, quando o patologista não refere tecido muscular na amostra ou quando é detectado um tumor de alto grau ou um tumor T1. A técnica de ressecção transuretral é descrita nas orientações da EAU sobre carcinoma vesical não invasivo (Eur Urol 2008;54 (2):303-14).

O CIS não pode ser erradicado por ressecção transuretral. O diagnóstico de CIS é efectuado através de biópsias múltiplas da parede da bexiga, juntamente com citologia urinária. A cistoscopia de fluorescência melhora a taxa de detecção de CIS.

Factores de Prognóstico e Tratamento Adjuvante

Uma vez que existe um risco considerável de recorrência e/ou progressão dos tumores após ressecção transuretral, recomenda-se a terapêutica adjuvante intravesical para todos os estádios (Ta, T1 e CIS). Todos os doentes devem receber uma instilação de quimioterapia intravesical no pós-operatório imediato,

no espaço de 6 horas após a RTU. A instilação no pós-operatório imediato é considerada padrão, sendo a escolha do fármaco (mitomicina C, epirrubicina ou doxorubicina) opcional. A escolha de terapêutica adjuvante intravesical adicional depende do risco de recorrência e/ou progressão do doente, que pode ser avaliado através do sistema de pontuação da EORTC (Tabela 3) e de tabelas de risco (Tabela 4). Os doentes com tumores múltiplos, tumores grandes (> 3 cm), e tumores altamente recidivantes (> 1 recidiva/ano) estão em maior risco de recorrência, enquanto que os doentes com tumores de estágio T1, tumores de alto grau, e CIS têm maior risco de progressão.

A quimioterapia intravesical reduz o risco de recorrências mas não a progressão e está associada a efeitos secundários *minor*. A imunoterapia intravesical com BCG (indução e manutenção) é superior à quimioterapia intravesical na redução de recorrências e na prevenção ou atraso da progressão a carcinoma vesical músculo-invasivo. No entanto, o BCG intravesical é mais tóxico.

Recomendações para Tumores de Baixo Risco

Doentes com um tumor Ta único, de baixo grau, pequeno, sem CIS, apresentam baixo risco tanto de recorrência como de progressão. Deverão receber:

1. RTU completa (Grau de recomendação: A)
2. Instilação intravesical única no pós-operatório imediato com agente de quimioterapia (fármaco opcional) (Grau de recomendação: A)
3. Não se recomendam tratamentos adicionais até ao aparecimento de recorrência.

Recomendações para Tumores de Alto Risco

Doentes com tumores TaT1 de alto grau, com ou sem carcinoma *in situ*, e os que têm apenas carcinoma *in situ*, apresentam risco elevado de progressão. O tratamento deverá consistir em:

1. RTU completa dos tumores papilares, seguida de instilação intravesical única no pós-operatório imediato com agente de quimioterapia (fármaco opcional) (Grau de recomendação: A)
2. Uma segunda RTU após 4-6 semanas (Grau de recomendação: B)
3. Imunoterapia adjuvante intravesical com BCG (dose completa ou dose reduzida em caso de efeitos secundários). É necessária terapêutica de manutenção durante pelo menos 1 ano, embora o esquema de manutenção ideal ainda não tenha sido determinado (Grau de recomendação: A)
4. A cistectomia imediata pode ser considerada para os doentes com maior risco de progressão tumoral. Em caso de doentes que não respondem ao BCG, recomenda-se a cistectomia (Grau de recomendação: C)

Recomendações para Tumores de Risco Intermédio

Nos restantes doentes de risco intermédio, é necessária terapêutica adjuvante intravesical mas não existe consenso sobre o fármaco e o esquema ideais.

A questão mais importante nos tumores de risco intermédio é prevenir a recorrência e a progressão, das quais a recorrência é a clinicamente mais frequente. O tratamento deverá incluir:

1. RTU completa seguida de instilação intravesical única no pós-operatório imediato com agente de quimioterapia (fármaco opcional) (Grau de recomendação: A)

2. Uma segunda RTU após 4-6 semanas, quando a ressecção inicial for incompleta (Grau de recomendação: B)
- 3A Quimioterapia adjuvante intravesical (fármaco opcional),; opcional, embora a duração do tratamento não deva exceder 1 ano.

Ou

- 3B Imunoterapia adjuvante intravesical com BCG (dose completa ou dose reduzida em caso de efeitos secundários). É necessária terapêutica de manutenção durante pelo menos 1 ano, embora o esquema ideal de manutenção ainda não tenha sido determinado (Grau de recomendação: A).

Tabela 3: Cálculo de Recorrência e Progressão

Factor	Recorrência	Progressão
Número de tumores		
Único	0	0
2 a 7	3	3
≥8	6	3
Diâmetro do Tumor		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Taxa de recorrência anterior		
Primária	0	0
≤ 1 recorrência/ano	2	2
> 1 recorrência/ano	4	2
Categoria		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS Concomitante		
Não	0	0
Sim	1	6

Grau (OMS 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Pontuação Total	0-17	0-23

Tabela 4: Probabilidade de recorrência e progressão de acordo com a pontuação total

Pontuação da recorrência	Prob. de recorrência 1 ano	Prob. de recorrência 5 anos	Grupo de risco recorrência
0	15%	31%	Baixo risco
1-4	24%	46%	Risco intermédio
5-9	38%	62%	
10-17	61%	78%	Risco elevado
Pontuação da progressão	Prob. de Progressão 1 ano	Prob. de Progressão 5 anos	Grupo de risco progressão
0	0,2%	0,8%	Baixo risco
2-6	1%	6%	Risco intermédio
7-13	5%	17%	Risco elevado
14-23	17%	45%	

Nota: as calculadoras electrónicas para as Tabelas 3 e 4 estão disponíveis em <http://www.eortc.be/tools/bexigacalculator/>

Eur Urol 2006;49(3):466-77.

Seguimento dos tumores vesicais não invasivos

Devido ao risco de recorrência e progressão, os doentes com tumores vesicais não invasivos necessitam de seguimento; no entanto, a frequência e duração das cistoscopias devem reflectir o risco individual de cada doente. Através das tabelas de risco (ver Tabelas 3 e 4), podemos prever em cada doente os riscos de recorrência e progressão a curto e longo prazo, adaptando o plano de seguimento em conformidade:

- a. A detecção rápida de recorrências músculo invasivas e não invasivas de alto grau é fundamental, uma vez que atrasos no diagnóstico e terapêutica colocam a vida do doente em risco.
- b. A recorrência tumoral no grupo de baixo risco é quase sempre de baixo estadió e de baixo grau. A recorrência papilar pequena, não invasiva (Ta), de baixo grau, não representa perigo imediato para o doente e a detecção precoce não é essencial para o sucesso da terapêutica.
- c. O resultado da primeira cistoscopia após RTU aos 3 meses é um factor de prognóstico muito importante quanto à recorrência e à progressão. A primeira cistoscopia deve por isso ser sempre efectuada 3 meses após RTU, em todos os doentes com tumor vesical não invasivo.

As seguintes recomendações são baseadas apenas em experiência retrospectiva.

Recomendações para cistoscopia de acompanhamento

- Os doentes com tumores de baixo risco de recorrência e de progressão devem efectuar uma cistoscopia aos 3 meses. Se for negativa, aconselha-se a cistoscopia seguinte aos 9 meses e daí em diante anualmente durante 5 anos. (Grau de recomendação: C)
- Os doentes com tumores de risco elevado de progressão devem efectuar uma cistoscopia e uma citologia urinário aos 3 meses. Se negativa, as cistoscopias e citologias seguintes devem ser repetidas de 3 em 3 meses durante um período de 2 anos, de 4 em 4 meses no terceiro ano, subsequentemente de 6 em 6 meses até aos 5 anos e daí em diante anualmente. Recomenda-se um exame anual do tracto urinário superior. (Grau de recomendação: C)
- Os doentes com risco intermédio de progressão (cerca de um terço de todos os doentes) devem efectuar um esquema de acompanhamento intermédio, recorrendo a cistoscopia e citologia, adaptado de acordo com factores pessoais e subjectivos. (Grau de recomendação: C)

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>.