

## CÂNCER DE BEXIGA — TRATAMENTO DO CARCINOMA INVASIVO E METASTÁTICO

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Patologia

**Participantes:** Antonio Carlos Lima Pompeo, Fabrício Borges Carrerette, Sidney Glina, Valdemar Ortiz, Ubirajara Ferreira, Carlos Eduardo Corradi Fonseca, et al.

**Descrição do método de coleta de evidência:** Revisão da literatura.

**Graus de recomendação e força de evidência:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### Objetivo:

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento do câncer de bexiga.

### Carcinoma invasivo

#### Cistectomia radical

O carcinoma urotelial invasivo de bexiga é uma doença potencialmente letal, requer tratamento agressivo e menos de 15% dos pacientes sobrevivem dois anos se não tratados. Os objetivos do tratamento são a prevenção de recorrência local ou distante e oferecer sobrevida longa, com boa qualidade de vida. A cistectomia radical permanece como a opção de escolha para tumor de bexiga com invasão da camada muscular. Confirmada a invasão muscular após a ressecção transuretral, a cistectomia deve ser realizada o mais breve possível. Há evidência de que uma demora maior do que três meses entre a ressecção transuretral e a cistectomia altera o estadiamento, piorando o prognóstico<sup>1</sup>(C).

As taxas de sobrevida total e livre de doença relacionam-se significativamente com o estadiamento patológico e a condição dos linfonodos pélvicos. A cistectomia radical em pT2-pT3a oferece controle local e aumento de sobrevida. Nestes estadiamentos, com linfonodos negativos, a sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos pode chegar, nas melhores séries, a 85% e 82%, respectivamente. Em pT3b e pT4, caem para 58% e 55%, respectivamente, e, havendo linfonodos comprometidos, para 35% e 34%. Nos casos de doença loco-regional ou metastática, a cistectomia pode ser indicada com finalidade paliativa.

O procedimento padrão consiste em linfadenectomia pélvica bilateral associada à cistoprostatovesiculectomia, no homem, e à exenteração pélvica anterior, na mulher, o que inclui útero, tubas uterinas, ovários, bexiga, uretra e parede vaginal anterior. O objetivo é realizar uma ampla ressecção,

incluindo toda a gordura perivesical e tecidos adjacentes, para se obter margens cirúrgicas negativas.

A linfadenectomia recomendada consiste na remoção de todos os linfonodos situados na porção distal das artérias ilíacas comuns, hipogástricas, obturadoras e ilíacas externas, o que resulta em 10 a 14 linfonodos. Há evidência fraca de que o resultado relacionado à recidiva local e sobrevida é proporcional ao número de linfonodos removidos, mesmo que não comprometidos<sup>2</sup>(C).

#### Cistectomia parcial

A cistectomia parcial pode ser feita em casos excepcionais e sempre acompanhada de linfadenectomia uni ou bilateral. Em série recente, foi realizada em 6,2% dos tumores invasivos de bexiga, sendo indicações restritas a tumor único, ausência de carcinoma *in situ*, não recidivados e em local passível de ressecção. Os resultados são semelhantes aos da cistectomia radical, com a vantagem da preservação da bexiga. É opção válida para tratamento de tumores em divertículos<sup>3</sup>(C).

#### Manuseio da uretra

Estudo recente mostrou que em homens o comprometimento da uretra pelo carcinoma urotelial da bexiga é de 6,2%, enquanto a taxa de recidiva de carcinoma urotelial na uretra após cistectomia ocorre em 8,1%<sup>4</sup>(C). A comparação de biópsia prévia da uretra prostática com biópsia de congelação intra-operatória da margem uretral indicou a última como melhor fator preditivo de recorrência uretral em homens<sup>5</sup>(C). Caso ela seja positiva, escolhe-se outro tipo de derivação e indica-se a uretrectomia total.

Em mulheres, a incidência de carcinoma urotelial em uretra, na peça da cistectomia, gira em torno de 2%, sendo o tumor em colo vesical o fator prognóstico mais importante, com incidência em 40% dos casos<sup>6</sup>(D). Há uma tendência atual em se utilizar a biópsia de congelação da margem do colo vesical como critério para a preservação da uretra<sup>4</sup>(C)<sup>6</sup>(D). Caso não haja indicação de neobexiga ortotópica, a uretra deve ser ressecada.

A cistectomia com preservação da próstata (cápsula) e vesículas seminais ou dos órgãos genitais internos na mulher tem sido proposta recentemente<sup>7,8</sup>(C). Os resultados funcionais e oncológicos são controversos e não há base segura para recomendar sua aplicação.

#### Reconstrução urinária

Das diversas opções possíveis, as mais utilizadas são neobexiga ortotópica, conduto ileal e derivação urinária cutânea continente. Atualmente, a primeira opção tem sido a neobexiga ortotópica, que oferece melhor qualidade de vida. É contraindicada em casos de comprometimento da margem cirúrgica uretral, função renal alterada com creatinina >2,5 mg/dl, doença intestinal inflamatória ou condições gerais que dificultem o cateterismo intermitente, se necessário.

## Quimioterapia perioperatória

O carcinoma urotelial de bexiga tem uma alta taxa de resposta a vários esquemas de quimioterapia combinada tendo por base a cisplatina. Tais esquemas têm sido largamente usados em doença avançada e sua aplicação antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) a cistectomia objetiva melhorar os índices de recidiva local e sobrevida. A quimioterapia neoadjuvante tem como vantagens o tratamento de micrometástases, a avaliação objetiva da quimiossensibilidade do tumor, a administração de citostáticos na ausência da morbidade pós-operatória e o potencial de rebaixar o estadiamento tumoral. Nos casos de resposta completa (pT0), há aumento da sobrevida global<sup>9</sup>(C).

Constitui desvantagem submeter os pacientes a cistectomia em condições clínicas desfavoráveis, pelos efeitos tóxicos da QT, além de retardar o tratamento cirúrgico.

Revisão sistemática, envolvendo 2.605 pacientes em 11 estudos, demonstrou que a quimioterapia neoadjuvante resultou em vantagem na sobrevida global de 6,5% (IC 95% 2-11%)<sup>9</sup>(C).

Outra revisão mostrou-se inconclusiva quanto aos benefícios do tratamento adjuvante<sup>10</sup>(C).

Há uma tendência a oferecer quimioterapia perioperatória a pacientes com T3-T4 e/ou N+, considerando-se a faixa etária, a condição física geral, as funções cardiovascular e renal e o desejo do paciente. Entretanto, esta conduta não tem benefício estabelecido. A quimioterapia neoadjuvante tem indicação particular em casos de doença localmente avançada, como tentativa para viabilizar a cistectomia.

## Radioterapia perioperatória

A radioterapia pré-cistectomia foi muito utilizada na década de 70, mas não mostrou vantagens quanto ao controle local e à sobrevida<sup>11</sup>(A).

A radioterapia pré e pós-cistectomia, "em sanduíche", ou somente pós-operatória promoveu melhor controle local em doença localmente avançada (pT3b ou pT4), porém à custa de importante toxicidade gastrointestinal<sup>12</sup>(A). Atualmente, a radioterapia perioperatória não tem sido usada. Aguardam-se resultados com as novas técnicas radioterápicas. A radioterapia exclusiva pode ser utilizada em pacientes com indicação de cistectomia radical sem condições clínicas de serem submetidos à cirurgia<sup>12</sup>(A).

## Protocolos de conservação vesical

Regimes terapêuticos empregando ressecção transuretral isolada ou conjugada à radioterapia e quimioterapia têm sido usados como tentativa de preservação da bexiga. Existe evidência de que este tipo de tratamento possa ser utilizado em casos selecionados com tumores favoráveis, tais como pacientes sem condições de cistectomia, idosos ou os que recusam o tratamento padrão<sup>13</sup>(B)<sup>14</sup>(C).

## Tratamento do câncer de bexiga metastático

A quimioterapia citotóxica é a única modalidade terapêutica capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes portadores de câncer de bexiga metastático. O tratamento combinando metotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> dias 1, 15, 22, vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup>, dias 2, 15, 22 e doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> dia 2, cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> dia 2, a cada 28 dias (MVAC), produz taxa de resposta de 72%, acarretando sobrevida mediana em torno de 13 meses, sendo que somente 4% dos pacientes alcançam sobrevida em cinco anos. A desvantagem desse esquema é a alta taxa de toxicidade, que inclui vômitos, mucosite e neutropenia febril, acarretando 3% de mortalidade. A presença de metástases viscerais em pulmões, fígado e ossos, juntamente com índice Karnofsky abaixo de 80%, são fatores preditivos de baixa resposta e menor sobrevida com tratamento com VAC<sup>15</sup>(B)<sup>16</sup>(C).

Um esquema de quimioterapia mais recente envolve o uso de gencitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dias 1, 8 e 15 e cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> dia 2 a cada 28 dias (GC). Este esquema foi comparado ao MVAC e mostrou melhor perfil de toxicidade com mesma sobrevida na avaliação de longo prazo<sup>17</sup>(A). Este estudo de fase III randomizou 405 pacientes para MVAC ou GC e mostrou sobrevida global de 14,8 meses versus 13,8 meses, para MVAC e GC, respectivamente (p=0,75). Devido à menor toxicidade, o GC tem sido o esquema preferencial no tratamento do câncer de bexiga<sup>17</sup>(A). Deve-se ressaltar, entretanto, que este estudo foi desenhado para detectar superioridade do GC e não equivalência entre ambos.

## Recomendações

### Tumores invasivos

1. Cistectomia radical com linfadenectomia pélvica ampliada é o tratamento recomendado para o câncer de bexiga com invasão de camada muscular.
2. Uretrectomia total está indicada em ambos os sexos, durante a cistectomia, quando a margem uretral estiver comprometida na congelação.
3. Cistectomia parcial pode ser indicada em tumor único, não-recidivado, na ausência de carcinoma *in situ* e em local passível de ressecção.
4. QT perioperatória pode ser oferecida a pacientes com câncer de bexiga em casos selecionados com estadiamento clínico T3, T4 e/ou N+ (neoadjuvante).
5. Ressecção transuretral isolada ou conjugada à radioterapia, com ou sem quimioterapia, pode ser utilizada em casos selecionados, como tentativa de preservação da bexiga.

### Tumor metastático

1. O tratamento padrão para o câncer metastático é a quimioterapia com os esquemas MVAC ou GC.

## Referências

1. Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1999;86:2337-45.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:666-75.
3. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*. 2003;170:1085-7.
4. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology*. 2003;61:105-8.
5. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*. 2004;172:878-81.
6. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol*. 2002;41:124-31.
7. Lebre T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatic cystectomy. *Eur Urol*. 1998;33:170-4.
8. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, et al. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology*. 1998;51:951-5.
9. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*. 2002;168:2413-7.
10. Ruffion A, Manel A, Massoud W, Decaussin M, Berger N, Paparel P, et al. Preservation of prostate during radical cystectomy: evaluation of prevalence of prostate cancer associated with bladder cancer. *Urology*. 2005;65:703-7.
11. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004;171:561-9.
12. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemo therapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*. 2005;48:189-201.
13. Skinner DG, Lieskovsky G. Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol*. 1984;131:1069-72.
14. Reisinger SA, Mohiuddin M, Mulholland SG. Combined pre- and postoperative adjuvant radiation therapy for bladder cancer: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:463-8.
15. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*. 2001;19:89-93.
16. Roosen JU, Geertsens U, Jahn H, Weinreich J, Nissen HM. Invasive, high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. A survival analysis focusing on TUR as monotherapy. *Scand J Urol Nephrol*. 1997;31:39-42.
17. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Longterm survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4602-8.

O texto completo da Diretriz: Câncer de bexiga (Parte II) está disponível nos sites: [www.projetoDiretrizes.org.br](http://www.projetoDiretrizes.org.br) e [www.amb.org.br](http://www.amb.org.br).