

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
17

Câncer de Bexiga
Pta, Ptis e Pt1

Wagner Eduardo Matheus

INTRODUÇÃO

Cerca de 70% dos tumores vesicais apresentam-se como tumores PTa, PTis ou PT1 que, no passado, eram classificados como superficiais. No entanto, devido ao aspecto heterogêneo desse grupo e ao comportamento invasivo do PT1, a nomenclatura “superficial” foi abandonada por muitos autores e tem-se dado preferência à denominação específica de cada subgrupo: PTa, PTis e PT1.

Com relação à epidemiologia, câncer de bexiga é a segunda neoplasia maligna mais frequente do trato genitourinário e corresponde a aproximadamente 6% de todos os tumores malignos. Atualmente, é a quarta neoplasia mais prevalente no sexo masculino e a oitava no feminino. Além disso, é mais frequente na raça branca, mais comum em homens que mulheres (proporção 3:1), com maior incidência na sexta década de vida.

Esse grupo de tumores apresenta alta taxa de recorrência após ressecção completa do tumor, podendo chegar a 90% caso não seja realizado tratamento complementar intravesical.

CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE BEXIGA

Carcinoma urotelial

Em nosso meio, mais de 90% dos tumores de bexiga são carcinomas uroteliais, que difere do urotélio normal por apresentar mais camadas epiteliais, alteração na maturação celular, nucléolos proeminentes e mais mitoses.

A forma de apresentação macroscópica do carcinoma urotelial pode ser papilífero (mais frequente), séssil, infiltrativo (característica maligna), nodular, misto e carcinoma *in situ*.

No exame de cistoscopia, carcinoma *in situ* (CIS) pode aparecer como área de hiperemia e plana, ou frequentemente passar despercebido. Consiste em tumor de células uroteliais pouco diferenciado e confinado ao epitélio, podendo ocasionar sintomas de polaciúria, disúria e urgência miccional. Ultrassonografia (US) e outros métodos de imagem não conseguem identificar CIS por causa de seu aspecto plano. Nesse caso, os melhores exames para diagnóstico e acompanhamento são cistoscopia, citologia urinária e biópsia vesical.

Carcinoma de Células Escamosas (CCE)

Prevalência de carcinoma de células escamosas (CCE) varia de acordo com as regiões de ocorrência, correspondendo a cerca de 3 a 7 % dos casos de tumores de bexiga nos Estados Unidos e 80 % no Egito. Sua alta prevalência em países mediterrâneos pode ser explicada pela infecção crônica da bexiga por *S. haematobium*, endêmico nessas regiões. Nesses casos, os ovos do *Schistosoma* podem atingir a parede vesical e causar processo inflamatório crônico, metaplasia escamosa e, por último, CCE.

Casos não relacionados ao *S. haematobium*, que são mais comuns em nosso meio, ocorrem principalmente por irritação da parede vesical provocada por cálculos, infecção urinária e cateter vesical de demora.

Cerca de 80% dos pacientes paraplégicos em uso de cateter de demora, por longos períodos, apresentam metaplasia escamosa na bexiga e, desses, 5% desenvolvem CCE.

CCEs geralmente ocorrem entre 50 a 60 anos de idade, sendo que a maior parte desses apresenta prognóstico ruim, frequentemente com doença avançada no momento do diagnóstico.

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma de bexiga representa menos de 2% dos tumores vesicais e pode ser classificado em primário, de uraco ou não uraco, e secundário ou metastático com etiologia de: reto, estômago, endométrio, mama, próstata e ovário.

Em geral, adenocarcinomas ocorrem na cúpula vesical, são tumores pouco diferenciados e mais frequentes em pacientes com extrofia vesical. Normalmente, são diagnosticados em estágio avançado, com pior prognóstico e sobrevida de 11 a 55% em cinco anos.

Carcinomas de uraco são extremamente raros, podendo ocasionar descarga mucoide ou sanguinolenta no umbigo e, eventualmente, massa abdominal palpável. Em alguns casos, quando o tumor invade a parede vesical, pode ocorrer hematúria e eliminação de muco na urina. Adenocarcinomas de uraco tem pior prognóstico que não-uraco e podem apresentar metástases precocemente para linfonodos ilíacos inguinais, omento, fígado, pulmões e ossos.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

No passado, carcinomas uroteliais eram representados pela classificação de Koss em graus 1, 2 e 3. Por esse método, quanto maior o grau, maior o padrão de indiferenciação celular.

Em 1998, uma nova classificação foi proposta pela *World Health Organization* (WHO) e pela *International Society of Urological Pathology* (ISUP) e permanece até os dias atuais. Entre outras mudanças, a principal diferença foi o agrupamento dos tumores: grau 1 – carcinoma urotelial papilífero de baixo grau e graus 2 e 3 – carcinoma papilífero de alto grau (Tabela 1).

Com relação ao prognóstico, tumores de alto grau apresentam maior possibilidade de recidiva e progressão e, portanto, de piores prognósticos quando comparados aos de baixo grau histológico.

Tabela 1 – Comparação da classificação histológica da <i>World Health Organization</i> (WHO) de 1973 e 2004	
WHO classificação 1973	WHO classificação 2004
Grau 1: bem diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau
Grau 2: moderadamente diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau
Grau 3: pouco diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau

ETIOLOGIA

Agentes carcinogênicos podem atuar de diversas formas no DNA da célula urotelial, causando alterações genéticas, descontrole nos mecanismos de proliferação celular e apoptose, todos relacionados ao surgimento do processo neoplásico.

Dentre os agentes estudados, com certeza tabagismo é o mais importante e o que apresenta maior relação com aparecimento de câncer de bexiga. Além disso, fumantes apresentam risco quatro vezes maior para desenvolvimento dessa doença, que está diretamente relacionada ao tempo de tabagismo e à quantidade de cigarros consumidos.

Aminas aromáticas e anilinas relacionam-se ao câncer de bexiga em até 20% dos casos de carcinoma urotelial de bexiga, com longos períodos de latência. Essa correlação pode ser observada, principalmente, em trabalhadores de indústrias relacionadas a produtos químicos aromáticos, como corantes, borracha,

tecidos, tintas, solventes, couros, papéis, carvão, produtos de combustão do diesel, alguns metais etc.

Alguns produtos farmacêuticos e modalidades terapêuticas também parecem estar relacionados à maior incidência do tumor de bexiga, como analgésicos contendo fenacetina, acetaminofen, citostáticos, ciclofosfamida e radioterapia pélvica.

Por último, alterações genéticas no P53, assim como de outros genes supressores, também têm sido associadas ao surgimento, desenvolvimento e ao prognóstico de câncer de bexiga.

ESTADIAMENTO

Estadiamento histopatológico é determinado pela profundidade de invasão tumoral da parede vesical e dependerá da ressecção transuretral (RTU) do tumor, por via endoscópica, para seu diagnóstico correto. Fragmentos de ressecção superficiais e profundos devem ser analisados separadamente (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação TNM 2002 do câncer de bexiga
<p>Tumor primário (T) TX: Tumor primário não pode ser avaliado 0: Nenhuma evidência de tumor primário Ta: Carcinoma papilar não invasivo (restrito a mucosa) Tis: Carcinoma <i>in situ</i> T1: Tumor com invasão subepitelial (invasão da lâmina própria) T2: Tumor com invasão da muscular pT2a: Superficial (metade interna) pT2b: Profunda (metade externa) T3: Tumor invade tecido perivesical pT3a: Microscopicamente pT3b: Macroscopicamente (massa extravesical) T4: Tumor invade qualquer dos órgãos adjacentes pT4a: Tumor invade a próstata, útero ou vagina pT4b: Tumor invade a parede pélvica-abdominal</p>
<p>Linfonodos regionais (N) NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados N0: Nenhuma metástase para linfonodo regional N1: Metástase linfonodos ≤ 2 cm N2: Metástase linfonodos ≤ 5 cm N3: Metástase linfonodos > 5 cm</p>
<p>Metástases a distância (M) MX: Metástases a distância não podem ser avaliadas M0: Nenhuma metástase a distância M1: Metástases a distância</p>

Ainda para estadiamento, recomenda-se sempre radiografia de tórax (RX) para investigação de metástases pulmonares. Em caso de lesões suspeitas, tomografia computadorizada (TC) de tórax poderá complementar a RX.

Por causa da possibilidade de lesão urotelial no trato urinário superior concomitante ser de 5%, justifica-se sua investigação com exame de urografia excretora ou TC de abdome. Atualmente, essa investigação tem sido restrita aos tumores grau 3 ou de alto grau.

No caso de tumores invasivos, realiza-se sempre TC abdominal completa para avaliação de acometimento muscular e/ou extravascular, pesquisa de adenomegalia pélvica e retroperitoneal. Ressonância magnética (RM) não acrescenta informações à estes casos e fica reservada para situações de contra-indicação da TC.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os principais fatores relacionados com o prognóstico do tumor de bexiga são:

- grau histológico;
- estadiamento;
- carcinoma *in situ* (CIS);
- multifocalidade (mais de três lesões);
- tamanho de lesões (>3 cm);
- aspecto endoscópico da lesão tumoral (sésil ou sólido é pior);
- tempo de recidiva após tratamento (menos de um ano, pior prognóstico);
- outros fatores menos importantes: invasão linfovascular, idade, sexo, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante RTU e invasão prostática.

TRATAMENTO

Ressecção transuretral (RTU) de bexiga

A RTU é o procedimento inicial de escolha para diagnóstico e tratamento das lesões tumorais, sendo indicada para todos os casos de tumores ou de lesões vesicais suspeitas. Re-RTU é indicada para casos de estágio PT1 e na ausência de camada muscular própria nos fragmentos analisados 4 a 6 semanas após a primeira ressecção.

Tratamento complementar intravesical, após ressecção completa da lesão

Na tentativa de diminuir as taxas de recidivas, vários agentes de uso intravesical foram utilizados e hoje fazem parte do arsenal terapêutico para o carcinoma urotelial de bexiga. Esses medicamentos podem ser divididos em quimioterápicos e imunoterápicos.

Dentre o grupo de quimioterápicos, os principais são mitomicina C, doxorubicina e epirrubina. Mitomicina é a que apresenta melhores resultados terapêuticos, com baixa incidência de efeitos colaterais.

Utilização de mitomicina C intravesical em dose única nas primeiras 24 horas após RTU pode diminuir as taxas de recidivas em lesões de baixo grau e tem sido amplamente utilizada com essa finalidade.

Dos imunoterápicos, bacilo Calmette-Gúerin (BCG) é o agente de maior eficácia e preço mais acessível, no entanto, vários relatos ressaltam seus efeitos colaterais.

BCG é preparado a partir do *Micobacterium bovis* atenuado e reduz de forma significativa as taxas de recidiva tumoral, sendo terapia intravesical de escolha em pacientes com tumores superficiais de alto risco (Tabela 2).

Tabela 2 – Risco de carcinoma urotelial	
Risco	Definição
Baixo	PTA baixo grau <3cm
Intermediário	PTA alto grau ou >3 cm PT1 baixo grau Risco baixo multifocais ou recidivados
Alto	PT1 alto grau Presença de CIS Risco intermediário multifocais ou recidivados

BCG pode apresentar efeitos colaterais, como febre, prostatite granulomatosa, pneumonite, hepatite, artralgia, hematuria, *nash*, obstrução ureteral, epididimite, bexiga contraída, abscesso renal, septicemia e mesmo óbito em casos mais graves. Em 1992, Lamm et al. mostraram taxa de efeitos colaterais abaixo de 5% em 2.602 pacientes tratados com BCG.

Aplicação intravesical de BCG deve ser iniciada 30 dias após RTU, com dose ideal de 5×10^8 a 5×10^9 ufc por aplicação. O melhor esquema de ataque ou de indução e de manutenção ainda são controversos. Os mais utiliza-

dos são indução semanal: 6 a 8 semanas, e manutenção; mensal ou série de miniciclos de três semanas, repetidos aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses, após o término do ciclo de indução (Esquema SWOG).

Com exceção dos pacientes portadores de tumores de baixo risco, os demais casos apresentam 60 a 80% de chance de apresentarem recidivas em 5 anos, portanto devem receber tratamento complementar com BCG (Tabela 2).

São contraindicações absolutas ao uso do BCG: tuberculose ativa, leucemias, linfoma de Hodgkin, infecção urinária, gravidez, pacientes transplantados e lactação.

Cistectomia

Cistectomia radical é o tratamento mais eficiente para tumor invasivo de bexiga. No entanto, alguns autores têm preconizado sua indicação em tumores superficiais de mau prognóstico.

O principal argumento favorável a essa indicação são as taxas de sobrevida em 5 anos, que diminuem de 90% para 50% se o tratamento radical for realizado antes da recorrência ou progressão tumoral.

No entanto, como os índices de progressão desses tumores de alto risco são de 25% com RTU + BCG, cistectomia traria de maneira exagerada 75% desses pacientes. Outro aspecto importante a ser considerado, são as taxas de morbidade (30%) e de mortalidade (1 a 4%) associadas à cistectomia, nos melhores centros de tratamentos, que não são desprezíveis e deverão ser levadas em conta com impacto na qualidade de vida.

Dessa forma, cistectomia no carcinoma vesical superficial está reservada a pacientes de alto risco após segunda falha no tratamento intravesical, sempre considerando taxas de morbi-mortalidades relacionadas à cirurgia.

Tópicos importantes do carcinoma de bexiga, inclusive com grau de recomendação (baseado nos guidelines da AUA e EUA):

I - Cistoscopia: durante cistoscopia, toda área suspeita deve ser biopsiada (grau B).

II - Citologia urinária: citologia urinária tem papel importante na detecção de CIS e de tumores de alto grau (grau B).

III - Biópsias randomizadas: biópsias randomizadas de áreas normais são indicadas somente para pacientes de alto risco (PT1 alto grau, tumores múltiplos, recorrentes ou CIS) (grau C).

IV - Investigação do trato urinário superior (TUS):

1) recomenda-se investigação do TUS somente para tumores de alto grau ou PT1 (grau B) e na ausência de tumores vesi-

cais, pacientes sintomáticos ou com citologia urinária positiva deverão ser submetidos a investigação do TUS (grau A).

V - Fatores prognóstico e seguimento no PTa baixo grau:

1) embora tumores PTa G1 apresentem taxas de progressão muito baixas, o número de recorrências continuam altas (grau B).

2) número e tamanho das lesões são fatores prognósticos mais importantes do PTa G1 (grau B).

3) recorrência na primeira cistoscopia ou no primeiro ano de acompanhamento também são fatores de mau prognóstico (grau B).

VI - Re-resssecção (Re-RTU): pacientes com tumores PT1 estão indicados para re-RTU (grau B).

VII - Quimioterapia intravesical no PO imediato de RTU:

1) instilação de mitomicina C em dose única reduz recorrência de tumores de bexiga, principalmente os de baixo grau (grau A).

2) recomenda-se realizar instilação intravesical no mesmo dia da RTU, no máximo até 24 horas (grau B).

VIII - Cigarro:

1) cigarro aumenta risco de tumor de bexiga (Grau A).

2) pacientes tabagistas apresentam eventos adversos piores quando comparados a não fumantes (grau B).

IX - Quimioterapia e imunoterapia intravesical para tumores PTa baixo grau:

1) recomenda-se quimioterapia intravesical como primeira linha de tratamento para tumores PTa baixo grau; a duração do tratamento deverá ser menor de seis meses (grau B).

2) BCG intravesical deverá ser reservada como segunda linha de tratamento (grau A).

X - Tratamento e seguimento de CIS:

1) indica-se tratamento de CIS com BCG, pois apresenta altas taxas de resposta completa, assim como sobrevida livre de doença (grau A).

2) se após seis meses de tratamento com BCG não houver resposta completa, indica-se cistectomia radical (grau B).

3) pacientes com CIS deverão ser acompanhados por longos períodos por causa do risco elevado de recorrência e de progressão (grau A).

XI - BCG:

1) terapia com BCG intravesical não deve ser iniciada antes de duas semanas pós-RTU (grau B).

2) deve-se sempre adotar tratamento de manutenção com BCG para pacientes com tumor vesical PT1. Enquanto estudos comparativos não definem o melhor esquema, o recomendado é o do SWOG (grau A).

LEITURA RECOMENDADA

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP. (eds). Campbell-Walsh Urology. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Urologia oncológica (COBEU): melhores evidências para a decisão clínica. São Paulo: Planmark; 2007.
3. Sociedade Brasileira de Urologia. I Consenso Brasileiro de Tumores de Bexiga, 1999.
4. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. In: World Health Organization international histologic classification of tumours. 2. ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
5. Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. Br J Urol 1998;82(2):213-23.
6. American Joint Committee on Cancer. Urinary bladder. In: Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. AJCC cancer staging manual. 6. ed. New York: Springer; 2002. p.335-40.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp. Acesso: maio de 2009.
8. Soloway M, Carmarck A, Khoury S. Bladder tumors. 1st International Consultation on Bladder Tumors. Co-sponsored by UICC, ICUD, SIU and EORTC-GU. 2006.
9. American Urological Association. Clinical guidelines - Bladder cancer 2007. Disponível em: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bc>. Acesso: dezembro de 2009.
10. European Association of Urology. Guidelines - guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer 2009. Disponível em: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/TaT1_BC.pdf. Acesso: dezembro de 2009.