

# DIRETRIZES PARA O CÂNCER DE BEXIGA NÃO MÚSCULO INVASIVO

(Texto atualizado em Dezembro de 2010)

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

Eur Urol 2011 Apr;59(4):584-94

## Introdução

O grupo de trabalho da Associação Europeia de Urologia (EAU) sobre o Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo publicou, anteriormente, uma versão extensa e outra resumida de recomendações sobre a natureza, a classificação, os fatores de risco, o diagnóstico, os fatores prognóstico e o tratamento desta doença.

As recomendações mais recentes sobre o Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo são muito reduzidas e baseadas na literatura existente até o final de 2010, com ênfase nos resultados fundamentados em evidências derivadas, principalmente, de estudos clínicos randomizados e de meta-análises. Tais recomendações podem ser utilizadas, portanto, como uma referência rápida para o tratamento dos pacientes com Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo.

As recomendações do grupo de trabalho se aplicam tanto aos pacientes com tumores papilares de estágio Ta e T1 quanto aos pacientes com carcinoma *in situ* (CIS), uma neoplasia plana.

A classificação dos tumores não músculo invasivos (Ta, T1 e CIS) está demonstrada na Classificação dos Tumores Malignos TNM, 7a. Edição, 2009 (Tabela 1).

**Tabela 1: classificação TNM para os tumores de bexiga, 2009**

<b>T – Tumor Primário</b>	
Ta	Carcinoma papilar não músculo invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : “tumor plano”
T1	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor invade a camada muscular
	T2a camada muscular superficial (interna)
	T2b camada muscular profunda (externa)
T3	Tumor invade o tecido perivesical (além da camada muscular)
	T3a invasão microscópica
	T3b invasão macroscópica (massa extravesical)
T4	Tumor invade quaisquer das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
	T4a Próstata, útero ou vagina
	T4b Parede pélvica ou parede abdominal
<b>N - Linfonodos</b>	

NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo na pelve (hipogástrico, obturador, ilíaco)
N2	Metástases em múltiplos linfonodos na pelve (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos ou pré-sacrais)
N3	Metástase(s) em linfonodo(s) ilíacos comun(s)
<b>M - Metástases à distância</b>	
MX	Metástases não avaliadas
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases à distância

## Características dos estágios Ta, T1 e CIS

Os tumores *Ta* são confinados ao urotélio, apresentam configuração papilar em sua porção exofítica e não invadem a lâmina própria do tecido conjuntivo urotelial, nem a musculatura detrusora.

Os carcinomas *in situ* (CIS) são carcinomas de alto grau (anaplásicos) confinados ao urotélio, mas com uma configuração plana, não papilar. Diferentemente dos tumores papilares, os CIS costumam aparecer sob a forma de uma mucosa avermelhada e aveludada, levemente elevada, mas frequentemente são invisíveis. O CIS pode ser local ou difuso. Há três tipos distinguíveis de CIS:

- CIS primário (sem tumores papilares prévios ou concomitantes);
- CIS secundário (história prévia de tumores papilares);
- CIS concomitante (na presença de tumores papilares).

## Grau histológico

### Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1973

Adicionalmente às características arquiteturais, as células individuais apresentam diferentes graus de anaplasia:

Grau 1: tumores bem diferenciados

Grau 2: tumores moderadamente diferenciados

Grau 3: tumores pouco diferenciados

### Classificação da OMS de 2004

Um novo sistema de classificação foi proposto pela Organização Mundial da Saúde e pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (OMS/ISUP) em 1998 e atualizado em 2004. Para as neoplasias uroteliais não músculo invasivas foram sugeridas as categorias demonstradas na Tabela 2.

**Tabela 2: Classificação de 2004 da OMS, neoplasias uroteliais não músculo invasivas**

Lesões planas
Hiperplasia (lesão plana ou papilar sem atipias)
Atipia reativa (lesão plana com atipias)
Atipia de significado desconhecido
Displasia urotelial
Carcinoma <i>in situ</i> (CIS) do urotélio
Lesões papilares
Papiloma urotelial (lesão completamente benigna)
Neoplasia urotelial de baixo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de baixo grau
Carcinoma urotelial de alto grau

O sistema da OMS de 2004 define o CIS como uma lesão não papilar, ou seja, plana, na qual o epitélio superficial apresenta células com citologia maligna. Os tumores papilares são classificados como neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno, ou como carcinomas uroteliais, sendo que as últimas podem ser subdivididas em dois graus: baixo grau e alto grau (Tabela 2).

O grupo intermediário (G2) foi eliminado; tal grupo foi motivo de controvérsia na classificação da OMS de 1973. Recomenda-se o uso da classificação da OMS de 2004, pois isto deve resultar em uma menor variabilidade diagnóstica entre os patologistas. Entretanto, até a validação clínica da classificação da OMS de 2004, ambas as classificações podem ser utilizadas.

A maioria dos estudos clínicos publicados até então sobre tumores de bexiga Ta e T1 utilizaram a classificação da OMS de 1973; logo, as recomendações seguintes estão baseadas nessa classificação.

## **Diagnóstico e tratamento inicial**

O diagnóstico depende principalmente da cistoscopia, da biópsia e da citologia urinária. Até o momento, os marcadores moleculares urinários não se mostraram superiores à combinação de cistoscopia e citologia.

O tratamento inicial dos tumores papilares Ta e T1 consiste na ressecção transuretral (RTU) completa da lesão, incluindo parte do músculo subjacente. Uma segunda RTU deve ser considerada, caso se suspeite de uma ressecção incompleta,

por exemplo, quando tumores grandes ou múltiplos estiverem presentes, quando o patologista não descrever músculo nas amostras, na presença de tumores T1 ou de alto grau. A técnica de RTU está descrita nas recomendações da EAU sobre o carcinoma não músculo invasivo da bexiga (Eur Urol 2011 Jun; 59 (6): 997-1008).

O diagnóstico de CIS se baseia na histologia das biópsias vesicais retiradas de áreas suspeitas. Em pacientes com citologia urinária positiva e ausência de lesões papilares, recomenda-se a realização de múltiplas biópsias da mucosa vesical normal, incluindo áreas da uretra prostática (biópsias randomizadas).

A cistoscopia com fluorescência está indicada nestes casos, uma vez que melhora as taxas de detecção do CIS. A citologia urinária é uma ferramenta importante no diagnóstico e seguimento do CIS, devido a sua alta sensibilidade e especificidade (superiores a 90%).

O carcinoma *in situ* não pode ser erradicado pela RTU, sendo mandatório o tratamento suplementar.

## **Fatores prognósticos e tratamento adjuvante**

### **Tumores papilares Ta e T1**

Uma vez que os riscos de recorrência e de progressão dos tumores após a RTU são elevados, recomenda-se a terapia intravesical adjuvante para todos os estágios (Ta, T1 e CIS). Todos os pacientes devem receber uma instilação de quimioterapia intravesical no pós-operatório imediato em até 6 horas da RTU, exceto nos casos de suspeita de perfuração

vesical ou sangramento importante. Apesar da instilação imediata ser considerada mandatória, a escolha da droga (mitomicina C, epirubicina, ou doxorubicina) é opcional.

A opção por terapia intravesical adjuvante adicional depende dos riscos adicionais de recidiva e progressão, os quais podem ser avaliados utilizando-se o escore (Tabela 3) e as tabelas de risco (Tabela 4) da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC). Pacientes com tumores múltiplos, grandes (> 3 cm) e recorrentes (> 1 recorrência/ ano) apresentam os maiores riscos de recorrência enquanto que pacientes com tumores de estágio T1, tumores de alto grau e o CIS apresentam os riscos mais elevados de progressão.

A quimioterapia intravesical reduz os riscos de recorrência mas não os de progressão e está associada a efeitos colaterais menores. A imunoterapia intravesical com o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (de indução e de manutenção) é superior à quimioterapia intravesical em reduzir as recorrências e em evitar ou retardar a progressão para a doença músculo invasiva. No entanto, o BCG intravesical é mais tóxico.

### **Recomendações para tumores de baixo risco**

Pacientes com tumores únicos, pequenos, Ta de baixo grau sem CIS, com baixo risco de recorrência e de progressão devem receber:	<b>GR</b>
1. Uma RTU completa	A
2. Uma instilação imediata de quimioterapia intravesical (a escolha da droga é opcional)	A
3. Não se recomenda nenhum tratamento adicional antes da recorrência	A

## Recomendações para tumores de alto risco

Pacientes com tumores papilares Ta ou T1 de alto grau, com ou sem CIS concomitante, e pacientes com CIS isolado apresentam elevados riscos de progressão. O tratamento deve consistir de:	GR
1. RTU completa dos tumores papilares seguida por instilação vesical de um agente quimioterápico no pós-operatório imediato (a escolha da droga é opcional)	C
2. Uma segunda RTU após 4-6 semanas	B
3. Imunoterapia intravesical com BCG (dose completa ou reduzida no caso de efeitos colaterais). Terapia de manutenção por, pelo menos, 1 ano se faz necessária, embora ainda não esteja definido qual o melhor esquema para manutenção.	A
4. Pode-se oferecer cistectomia imediata aos pacientes com risco mais elevado de progressão.	C
5. Recomenda-se cistectomia a pacientes com falha terapêutica ao BCG.	B

BCG=Bacilo de Calmette-Guérin; CIS=carcinoma in situ;  
RTU=ressecção transuretral.

### Tumores de risco intermediário

Nos pacientes de risco intermediário, a terapia intravesical adjuvante se faz necessária, mas não há consenso sobre a melhor droga e sobre o melhor esquema de tratamento. O BCG é mais eficaz do que a quimioterapia, tanto na redução das taxas de recorrência, quanto na redução das taxas de progressão, mas apresenta maiores efeitos colaterais locais e sistêmicos.



## Recomendações para tumores de risco intermediário

O principal objetivo no tratamento dos tumores de risco intermediário é a prevenção da recorrência e da progressão, sendo que a recorrência clínica é a mais frequente. O tratamento inclui:	GR
1. RTU completa, seguida pela instilação pós-operatória imediata de um agente quimioterápico (a escolha da droga é opcional).	A
2. Uma segunda RTU após 4-6 semanas, quando a ressecção inicial for incompleta.	B
3a. Quimioterapia intravesical adjuvante (a escolha da droga é opcional), com programação opcional, embora a duração do tratamento não deva exceder 1 ano.	A
Ou	
3b. Imunoterapia intravesical com BCG (dose plena ou reduzida no caso de efeitos colaterais). A terapia de manutenção por ao menos 1 ano é necessária, apesar de não estar determinado o melhor esquema de manutenção.	A

BCG=Bacilo de Calmette-Guérin; CIS=carcinoma in situ;

RTU=resseção transuretral.

**Tabela 3: Cálculo dos escores de recorrência e de progressão**

Fator	Recorrência	Progressão
Número de tumores		
Único	0	0
2 a 7	3	3
> 8	6	3

Diâmetro do tumor índice		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Taxas de recorrências prévias		
Nenhuma	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
Escore total	0 - 17	0 - 23

CIS=carcinoma in situ; OMS=Organização Mundial da Saúde.

**Tabela 4: Probabilidade de recorrência e de progressão de acordo com o escore**

Escore de recorrência	Probabilidade de recorrência em 1 ano	Probabilidade de recorrência em 5 anos	Grupo de risco de recorrência
0	15%	31%	Baixo risco
1-4	24%	46%	Risco inter- mediário
5-9	38%	62%	
10-17	61%	78%	Alto risco

Escore de progressão	Probabilidade de progressão em 1 ano	Probabilidade de progressão em 5 anos	Grupo de risco de progressão
0	0,2%	0,8%	Baixo risco
2-6	1%	6%	Risco intermediário
7-13	5%	17%	Alto risco
14-23	17%	45%	

*Nota: as calculadoras eletrônicas para as Tabelas 3 e 4 encontram-se disponíveis em <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>*

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

### **Carcinoma *in situ***

O Carcinoma *in situ* apresenta um elevado risco de progressão para doença músculo invasiva, que excede 50% em alguns estudos.

A imunoterapia com BCG intravesical (de indução e de manutenção) é superior à quimioterapia na obtenção de respostas completas e na proporção de pacientes que permanecem livres de doença. Além disso, o BCG é superior à quimioterapia intravesical quanto à redução dos riscos de progressão, em comparação com as quimioterapias intra-vesicais e com outros tipos de imunoterapia. A cistectomia radical é precoce quando do diagnóstico fornece uma sobrevida livre de doença excelente, mas acaba sendo um tratamento excessivo (“over-treatment”) em até 50% dos pacientes.

<b>Recomendações para o tratamento do CIS</b>	<b>GR</b>
1. Na presença de CIS concomitante, a estratégia inicial de tratamento (RTU, instilação intravesical precoce, segundo RTU) baseia-se nas características do tumor papilar.	
2. Imunoterapia com BCG intravesical incluindo um mínimo de 1 ano de terapia de manutenção	A
3. Após 6 semanas de indução, um segundo curso de 6 semanas de BCG ou ciclos de manutenção de 3 instilações semanais podem ser considerados não respondentes, uma vez que cerca de 40-60% destes pacientes responderão ao tratamento adicional com BCG	B
4. Em pacientes que não respondem ao BCG em 6 meses, recomenda-se a cistectomia radical.	B

BCG=Bacilo de Calmette-Guérin; CIS=carcinoma in situ;

RTU=resseção transuretral.

## Seguimento dos pacientes com tumores de bexiga não músculo invasivos

Os pacientes com tumores não músculo invasivos devem ser acompanhados regularmente, devido aos riscos de recorrência e de progressão. Entretanto, a frequência e a duração das cistoscopias de controle devem se adequar aos riscos específicos dos pacientes. Usando as tabelas de risco (Tabelas 3 e 4), pode-se prever os riscos de recorrência e de progressão no curto e no longo prazo, adequando-se o seguimento aos mesmos:

- a. A detecção rápida de recorrências de doença músculo invasiva e de doença não músculo invasiva de alto grau é muito importante, uma vez que o retardo no diagnóstico

destas condições pode apresentar consequências para a sobrevida do paciente.

- b. As recorrências nos pacientes do grupo de baixo risco são quase sempre tumores de baixo grau e estadio. Recorrências de tumores pequenos, não invasivos (Ta) e papilares de baixo grau não apresentam perigos imediatos para o paciente e sua detecção precoce não é essencial para o sucesso de tratamentos futuros.
- c. O resultado da primeira cistoscopia de controle aos 3 meses após a RTU é um fator prognóstico muito importante dos riscos de recorrência e de progressão. A primeira cistoscopia aos 3 meses pós-RTU deve ser realizada em todos os pacientes com tumores não músculo invasivos de bexiga.

As recomendações a seguir são baseadas somente em estudos retrospectivos.

<b>Recomendações para cistoscopias de seguimento</b>	<b>GR</b>
Pacientes com tumores de baixo risco de recorrência e de progressão devem realizar uma cistoscopia aos 3 meses. Caso negativa, a próxima cistoscopia estaria indicada para 9 meses e, após isto, anualmente, por 5 anos.	C
Os pacientes com tumores de alto risco de progressão devem realizar cistoscopias e citologia urinária aos 3 meses. Caso negativas, as cistoscopias e citologias seguintes devem ser repetidas a cada 3 meses por um período de 2 anos, a cada 4 meses no terceiro ano, e a cada 6 meses após 5 anos e, então, anualmente. Uma investigação anual do trato urinário superior está recomendada.	C

<p>Pacientes com risco intermediário de progressão (cerca de um terço dos pacientes) devem utilizar um esquema intermediário de seguimento com cistoscopias e citologia, adaptado a fatores pessoais e subjetivos</p>	<p>C</p>
<p>Pacientes com CIS devem ser seguidos por toda a vida devido ao elevado risco de recorrência e de progressão, tanto na bexiga quanto em tecidos extravesicais. A citologia urinária é essencial para a monitorização do tratamento e deve ser solicitada em conjunção com as cistoscopias (com biópsias de bexiga nos casos de citologia positiva). O esquema de seguimento recomendado é idêntico ao dos pacientes com tumores de alto risco.</p>	<p>C</p>

## **Tradução para o Português:**

**Dr. Gustavo Franco Carvalhal**

**MD, PhD, Professor da FM e PG em Medicina e  
Ciências da Saúde, PUCRS.**

### **Revisão:**

**Dr. Marcelo Quintanilha Azevedo - TISBU**

*O processo de tradução para a Língua Portuguesa foi realizado sob supervisão da Sociedade Brasileira de Urologia. A European Association of Urology - EAU, juntamente com a “Guidelines Office”, não se responsabiliza pela correção das traduções disponibilizadas.*

*Este texto resumido está baseado nas recomendações da EAU (ISBN 978-90-79754-96-0), disponíveis aos membros da Associação Europeia de Urologia no seu website, <http://www.uroweb.org>.*