

DIRETRIZES PARA O CÂNCER DE BEXIGA MÚSCULO INVASIVO E METASTÁTICO

(Texto atualizado em Fevereiro de 2012)

A. Stenzl (presidente), J.A. Witjes (vice-presidente),
E. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk,
T. Le Bret, M.J. Ribal, A. Sherif

Introdução

As publicações sobre câncer de bexiga músculo-invasivo e metastático são, geralmente, baseadas em análises retrospectivas, incluindo estudos multicêntricos maiores e estudos de controle bem designados. Os estudos subjacentes às atuais diretrizes foram identificados através de uma revisão sistemática da literatura.

Evidentemente, as estratégias de tratamento ideais do CBMI requerem o envolvimento de uma equipe multidisciplinar especializada e um modelo de cuidados de integração para evitar a fragmentação dos cuidados do paciente.

Sistema de Estadiamento

A classificação TNM 2009 (UICC - Union for Cancer Control) é utilizada para estadiamento (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação TNM (2009) para Câncer de Bexiga

T – Tumor Primário

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : “tumor plano”
T1	Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor que invade o músculo
T3	T2a. Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna) T2b. Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)
T3	Tumor que invade o tecido perivesical T3a. Microscopicamente T3b. Macroscopicamente (massa extravescical)
T4	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal T4a. Tumor invade próstata, útero ou vagina T4b. Tumor invade parede pélvica ou abdominal

N - linfonodos regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em um único linfonodo na pelve (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou presacral)
N2	Metástase em múltiplos linfonodos na pelve (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou presacral)
N3	Metástase em linfonodo da ilíaca comum

M - Metástases à distância	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância

Tabela 2: Gradação (OMS) 1973 e 2004

(Ambas as classificações são usadas para as diretrizes atuais, visto que a maioria dos estudos retrospectivos foram baseados na OMS 1973)

Papiloma urotelial

Grau 1: bem diferenciado

Grau 2: moderadamente diferenciado

Grau 3: pouco diferenciado

2004 gradação OMS:

Papiloma urotelial

Neoplasias uroteliais papilíferas de baixo potencial maligno

Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau

Carcinoma urotelial papilífero de alto grau

Subtipos morfológicos podem ser importantes para ajudar no prognóstico e no tratamento. Atualmente, as seguintes diferenciações são usadas:

1. Carcinoma urotelial (mais de 90% de todos casos);
2. Carcinomas uroteliais com diferenciação parcial epidermoide e/ou glandular;
3. Carcinoma urotelial micropapilífero;
4. Carcinoma de pequenas células;
5. Alguns carcinomas uroteliais com diferenciação trofoblástica;

6. Carcinoma variante em “ninhos”;
7. Carcinoma de células fusiformes.

Recomendações específicas para avaliação primária de tumores presumivelmente músculo-invasivos

(informações gerais para avaliação de tumores vesicais, veja Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo - Diretrizes EAU)

Recomendações	GR
Cistoscopia deve descrever todas características macroscópicas do tumor (local, tamanho, número e aparência) e anormalidades da mucosa.	C
Um diagrama da bexiga é recomendado. Biópsia da uretra prostática é recomendada para casos de tumor de colo vesical, quando CIS da bexiga está presente ou suspeito, quando há citologia positiva sem evidência de tumor na bexiga, ou quando anormalidades da uretra prostática são visíveis. Se a biópsia não é realizada durante o procedimento inicial, ela deve ser realizada no momento da segunda ressecção.	C
Em mulheres que irão à subsequente neobexiga ortotópica, informações da ressecção são necessárias (incluindo avaliação histológica do colo vesical e margem uretral), quer antes, quer no momento da cistoscopia.	C
O relatório patológico deve especificar o grau, a profundidade da invasão tumoral e se a lâmina própria e tecido muscular estão presentes no espécime.	C

Recomendações para estadiamento de tumor de bexiga diagnosticado	GR
Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética é recomendada se há suspeita de doença localmente avançada ou metastática impedindo tratamento radical.	
Em pacientes considerados candidatos para tratamento radical, para estadiamento T, a ressonância magnética com contraste dinâmico ou a tomografia computadorizada com multidetector e realce do contraste são recomendadas.	B
Em pacientes com câncer de bexiga músculo invasivo confirmado, tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve é a forma ideal de estadiar, incluindo urotomografia para completa avaliação do trato urinário superior. Se a TC não está disponível, outras alternativas são a urografia excretora e o RX de tórax.	B
Em pacientes com lesão músculo invasiva confirmada (RTU), imagem do tórax, abdômen e pelve são mandatórias. TC e RNM são equivalentes no diagnóstico de metastases regionais e à distância.	C
Tomografia computadorizada é preferível à ressonância magnética para a detecção de metastases pulmonares.	C

RNM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada.

Falha de tratamento dos tumores de bexiga não músculo invasivos

Recomendações para falha de tratamento do câncer de bexiga não músculo invasivo	GR
Em todos os tumores T1 com alto risco de progressão (alto grau, multifocal, CIS e tamanho do tumor como observado nas diretrizes/ EAU para câncer de bexiga não músculo invasivo), a cistectomia radical imediata é uma opção.	B
Em todos os pacientes T1 que falham à terapia intra-vesical, cistectomia deve ser realizada.	B

Câncer de bexiga músculo invasivo - tratamento padrão

Cirurgia radical e derivação urinária

Conclusões	GR
Para câncer de bexiga músculo invasivo, a cistectomia é o tratamento curativo de escolha.	3
Um maior número de casos reduz a morbidade e a mortalidade da cistectomia.	3
Cistectomia radical inclui a remoção dos linfonodos regionais; a extensão anatômica da mesma ainda não foi adequadamente definida.	3
Cistectomia radical em ambos sexos não deve incluir a remoção completa da uretra em todos os casos, a qual pode ser utilizada na reconstrução urinária da neobexiga ortotópica.	3
Íleo terminal e cólon são os segmentos intestinais de escolha para a reconstrução urinária.	3

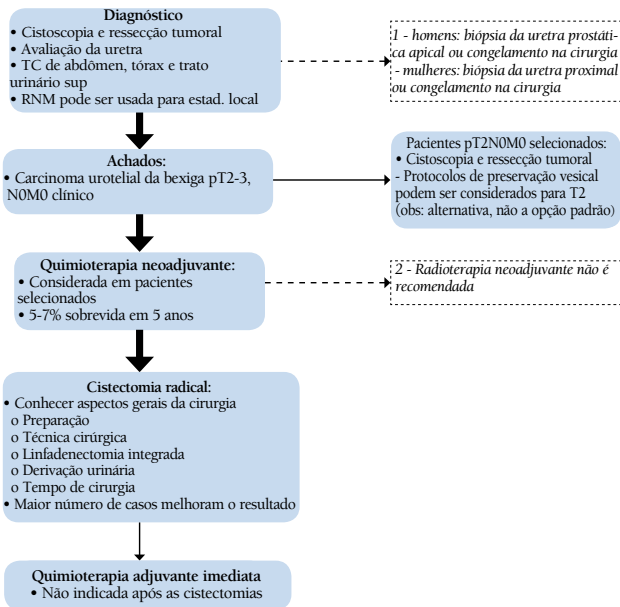
O tipo de derivação urinária não afeta o resultado oncológico.	3
Cistectomia laparoscópica e robô-assistida são factíveis, mas ainda experimentais.	3
Em pacientes com câncer de bexiga invasivo, com mais de 80 anos, a cistectomia é uma opção.	3
Comorbidade, idade, tratamentos prévios para câncer ou outras doenças pélvicas, cirurgião, hospital, volume de cistectomias e tipo de derivação urinária influenciam o resultado cirúrgico.	2
Complicações cirúrgicas da cistectomia e derivação urinária devem ser relatadas em sistema uniforme de classificação. Atualmente, o sistema de classificação para cistectomia mais adaptado é o de Clavien.	2

Contraindicações para neobexiga ortotópica são margens positivas ao nível da dissecação uretral, e também em qualquer local da peça da bexiga (ambos os sexos), se o tumor primário é localizado na colo vesical ou na uretra (em mulheres), ou se o tumor infiltra extensamente a próstata (homens).

Conclusões	GR
Não há dados que comprovem que a radioterapia pré-operatória para câncer de bexiga músculo-invasivo operável aumente a sobrevida.	2
Radioterapia pré-operatória para câncer de bexiga músculo-invasivo operável, usando dose de 45-50Gy em frações de 1.8-2Gy resultam em subestadiamento depois de 4-6 semanas.	2

Radioterapia pré-operatória com uma dose de 45-50Gy em frações de 1.8-2Gy não aumenta, significativamente, a toxicidade depois da cirurgia.	3
Existem sugestões na literatura pregressa de que a radioterapia pré-operatória diminui a recorrência local do câncer de bexiga músculo invasivo.	3

Figura 1: Fluxograma para o manejo de câncer urotelial de bexiga T2-T4a N0M0



Preservação vesical para doença localizada

Ressecção transuretral do tumor de bexiga (RTU-b).

RTU-b isolada é possível como opção terapêutica apenas se o crescimento tumoral é limitado à camada muscular superficial e se a biópsia de reestadiamento é negativa para tumor residual.

Radioterapia externa

Radioterapia externa como monoterapia deve ser considerada como opção terapêutica apenas quando o paciente é impróprio para cistectomia ou protocolo de preservação vesical. Radioterapia também pode ser utilizada para conter sangramentos do tumor quando o controle local não pode ser alcançado com manipulação transuretral, em função do extenso crescimento local da neoplasia (NE: 3).

Tumores cirurgicamente não curáveis

Cistectomia paliativa para doença metastática

Cistectomia radical primária em câncer de bexiga T4b não é uma opção curativa. Se existem sintomas, a cistectomia radical pode ser uma opção terapêutica/ paliativa. Derivações urinárias utilizando ou não intestino podem ser usadas, com ou sem cistectomia paliativa.

Recomendações	NE	GR
Em pacientes com tumores localmente avançados e inoperáveis (T4b), a cistectomia radical primária é uma opção paliativa e não pode ser oferecida como tratamento curativo.		A
Em pacientes com sintomas, a cistectomia paliativa pode ser indicada.		
Previamente à qualquer intervenção, a morbidade cirúrgica e a qualidade de vida relacionada devem ser discutidas com o paciente.	3	B

Quimioterapia e melhores cuidados de suporte

Carcinoma urotelial é um tumor quimiossensível. Com a quimioterapia com cisplatina como terapia primária para tumor-

res localmente avançados em pacientes bem selecionados, respostas completas e parciais locais têm sido relatadas.

Recomendação	GR
Quimioterapia como monoterapia não é recomendada como terapia primária para o câncer localizado de bexiga.	A

Quimioterapia adjuvante

A quimioterapia adjuvante está sendo discutida. Nem ensaios randomizados nem meta-análises têm apresentado informações que apoiem a quimioterapia adjuvante como rotina.

Recomendação	GR
Quimioterapia adjuvante é aconselhada em ensaios clínicos, mas não como opção terapêutica de rotina.	A

Tratamento multimodal

Conclusões	NE
Em grupos de pacientes muito bem selecionados, as taxas de sobrevida do tratamento multimodal são comparáveis às da cistectomia precoce.	3
Retardo no tratamento cirúrgico pode comprometer as taxas de sobrevida.	2b

Recomendações	GR
Ressecção transuretral de tumor vesical (RTU-b) isolada não pode ser oferecida como opção de tratamento curativo padrão na maioria dos pacientes.	B

Radioterapia isolada é menos efetiva do que cirurgia e é apenas recomendada como opção terapêutica quando o paciente é impróprio para cistectomia ou para protocolo de preservação vesical multimodal.	B
Quimioterapia isolada não é recomendada como terapia primária para câncer de bexiga músculo invasivo.	A
Intervenção cirúrgica ou tratamento multimodal são as abordagens terapêuticas curativas preferidas, visto que elas são mais efetivas do que a radioterapia exclusiva.	B
Tratamento multimodal pode ser oferecido como uma alternativa em pacientes selecionados, bem informados, e aderentes, especialmente àqueles para os quais a cistectomia não é uma opção.	B

Doença metastática

Conclusões para doença metastática	NE
Condições clínicas e a presença ou ausência de metástases viscerais são fatores prognósticos independentes para sobrevida. Estes fatores são, pelo menos, tão importantes quanto o tipo de quimioterapia prescrita.	3
Quimioterapia combinada com cisplatina é capaz de alcançar uma sobrevida média acima de 14 meses com sobrevida livre de doença longa relatada em cerca de 15% dos pacientes com doença linfonodal e boas condições clínicas.	1b
Quimioterapia com droga única tem baixas taxas de resposta, geralmente, de curta duração.	2a
Quimioterapia combinada com carboplatina é menos efetiva que a baseada em cisplatina, em termos de resposta completa e sobrevida.	2a

Quimioterapia sem platina tem produzido respostas substanciais no uso de primeira e segunda linha, mas não tem sido testada contra a quimioterapia padrão em pacientes apropriados ou em grupos de pacientes puramente inapropriados.	2a
Até o momento, não há quimioterapia padrão definida para pacientes não apropriados com câncer urotelial avançado ou metastático.	2b
Vinflunine alcançou o mais alto nível de evidência relatado para uso em segunda linha.	1b
Cirurgia pós-quimioterapia, depois de uma resposta parcial ou completa, pode contribuir para sobrevida livre de doença mais longa.	3
Ácido zoledrônico e denusomab têm sido estudados e aprovados para todos os tipos de câncer, incluindo o urotelial, tendo eles mostrado redução e retardo nos eventos esqueleto-relacionados em doença óssea metastática.	1

Recomendações para doença metastática	GR
A seleção dos pacientes deve ser guiada pelos fatores prognósticos.	B
<i>Tratamento de primeira linha para pacientes elegíveis.</i>	
Uso de quimioterapia com cisplatina combinada com GC, MVAC, preferivelmente com GCSF, ou HD-MVAC com GCSF.	A
Quimioterapia combinada com carboplatina e sem-platina não são recomendadas.	B

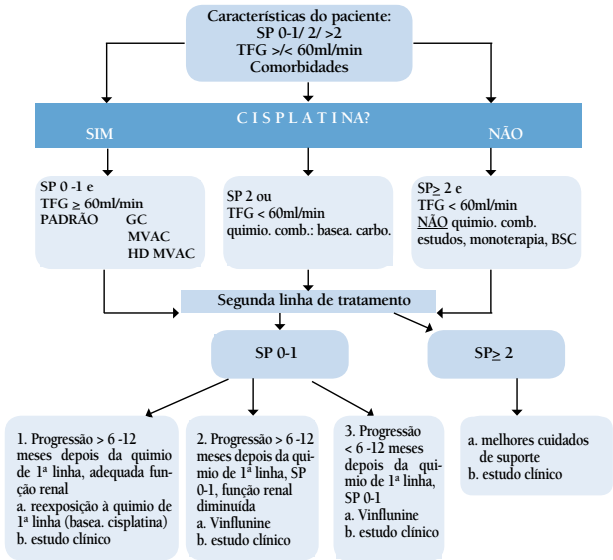
Tratamento de 1ª linha em pacientes ineleáveis para cisplatina:	
Uso de quimioterapia combinada com carboplatina ou agente único.	C
Para pacientes ineleáveis à cisplatina com SP 2 ou função renal diminuída, ou com pobres fatores prognósticos de Bajorin de 0-1, o tratamento de primeira linha é quimioterapia combinada, contendo carboplatina, preferencialmente, com gemcitabina/carboplatina.	A
Segunda linha de tratamento:	
Em pacientes progredindo após quimioterapia combinada baseada em platina para doença metastática, vinflunine deve ser oferecido. Alternativamente, tratamento em protocolo de ensaio clínico pode ser oferecido.	A*
Ácido Zoledrônico ou denosumab são recomendados para o tratamento de metástases ósseas.	B

* O grau A de recomendação é fraco por um problema de significância estatística.

Recomendação para uso de biomarcadores	GR
Atualmente, nenhum biomarcador pode ser recomendado na prática diária clínica, visto que eles não mostraram nenhum resultado na predição do desfecho, decisões terapêuticas ou acompanhamento no câncer invasivo.	A

*Atualizado seguindo o consenso do painel.

Figura 2: Fluxograma para o manejo do câncer urotelial metastático



Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL)

Para avaliar a qualidade de vida, nenhum estudo prospectivo e randomizado tem avaliado os diferentes tratamentos para o câncer de bexiga músculo invasivo. Determinantes da qualidade de vida são a personalidade do paciente, a forma de encarar a doença e o apoio social.

Recomendações para HRQoL	GR
O uso de questionários validados é recomendado para avaliar HRQoL em pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo.	B
Exceto em comorbidades, variáveis tumorais e falta de habilidades demonstrando claras contraindicações, uma derivação urinária deve ser oferecida.	C
Informação pré-operatória ao paciente, seleção do paciente, técnicas cirúrgicas, e cuidadoso seguimento pós-operatório são as “chaves” para alcançar bons resultados a longo prazo.	C
Paciente deve ser encorajado a tomar parte ativa no processo de decisão. Clara e exaustiva informação com todos potenciais benefícios e efeitos colaterais deve ser provida, permitindo aos pacientes tomar decisões baseadas em informações.	C

Recomendações para o seguimento geral
<p>O seguimento é baseado no estágio do tumor inicial depois da cistectomia. Em cada visita, o seguinte deve ser realizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • história; • exame físico; • cintilografia óssea quando necessário.

Tabelas têm sido criadas (veja “Guidelines EAU 2012”), baseadas na opinião de especialistas as quais, entretanto, não incluem o seguimento não oncológico. Elas compreendem um mínimo de testes, que devem ser realizados durante o seguimento (GR: C; NE: 4). Depois de 5 anos de seguimento, interrompem a vigilância oncológica e continuam com a vigilância funcional.

Tradução para o Português:

Marcelo Duarte Bicca

Médico Urologista

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia

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.

O texto deste livreto é baseado nas orientações mais abrangentes da EAU (ISBN: 978-90-79754-96-0), disponível a todos os membros do Associação Europeia de Urologia em seu site, <http://www.uroweb.org>.