

A CISTECTOMIA RADICAL E OS TRATAMENTOS DE PRESERVAÇÃO DA BEXIGA PARA CÂNCER DE BEXIGA UROTELIAL

RADICAL CYSTECTOMY AND BLADDER PRESERVATION TREATMENTS FOR UROTHELIAL BLADDER CANCER

CAROLINA ROANNA DIAS DONA¹, RENNYSON SIQUEIRA DO AMARAL¹, KAROLINE GARRIDO VELA², DIEGO GARRIDO VELA², EDUARDO PIZAIA PREVIATO³, PEDRO HENRIQUE DE ALMEIDA GÓES³, MARIA LUIZA RONKOSKI³, MAXLÂNIO AZEVEDO BORGES^{4*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade de Maringá (UNICESUMAR); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Paranaense (UNIPAR); 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR); 4. Médico, residente de cirurgia geral do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

* Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR) – Rua Padre Anchieta, 2770. Bigorriho. Curitiba. Paraná. Brasil. CEP: 80730000. max.lanio.azevedoo@gmail.com

Recebido em 21/06/2021. Aceito para publicação em 03/08/2021

RESUMO

A cistectomia radical e a derivação urinária têm sido a base do tratamento para o câncer de bexiga urotelial invasivo muscular. A quimioterapia neoadjuvante à base de cisplatina resulta em melhores resultados de sobrevida para alguns pacientes em comparação com a cirurgia primária. Além de pacientes com um diagnóstico primário de câncer de bexiga invasivo muscular, a cistectomia radical também desempenha um papel em pacientes cuidadosamente selecionados com doença não invasiva muscular, bem como em pacientes com câncer de bexiga localmente avançado ou metastático que alcançam uma resposta clínica importante à cisplatina à base de quimioterapia. Os pacientes com câncer de bexiga invasivo muscular, recomenda-se cistectomia radical, especialmente se eles forem candidatos aceitáveis para cirurgia e estão dispostos a aceitar a probabilidade de que eles vão precisar de derivação urinária. Esses pacientes devem receber, de maneira ideal, três a quatro ciclos de quimioterapia de combinação à base de cisplatina neoadjuvante antes da cistectomia.

PALAVRAS-CHAVE: Cistectomia, bexiga urinária, neoplasias da bexiga urinária.

ABSTRACT

Radical cystectomy and urinary diversion have been the mainstay of treatment for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy results in better survival outcomes for some patients compared to primary surgery. In addition to patients with a primary diagnosis of muscle invasive bladder cancer, radical cystectomy also plays a role in carefully selected patients with non-muscle invasive disease, as well as in patients with locally advanced or metastatic bladder cancer who achieve an important clinical response to cisplatin-based chemotherapy. Patients with muscle-invasive bladder cancer are recommended radical cystectomy, especially if they are acceptable candidates for surgery and are willing to accept the likelihood that they will need urinary diversion. These

patients should ideally receive three to four cycles of neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy prior to cystectomy.

KEYWORDS: Cystectomy; urinary bladder; urinary bladder neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

A cistectomia radical e a derivação urinária têm sido a base do tratamento para o câncer de bexiga urotelial invasivo muscular (células de transição) por décadas e permanecem o padrão pelo qual outros tratamentos são avaliados. Além disso, estudos randomizados mostraram que a quimioterapia neoadjuvante à base de cisplatina (seguida por cirurgia da bexiga) resulta em melhores resultados de sobrevida para alguns pacientes em comparação com a cirurgia primária (e tratamento adjuvante). Além de pacientes com um diagnóstico primário de câncer de bexiga invasivo muscular, a cistectomia radical também desempenha um papel em pacientes cuidadosamente selecionados com doença não invasiva muscular, bem como em pacientes com câncer de bexiga localmente avançado ou metastático que alcançam uma resposta clínica importante à cisplatina à base de quimioterapia¹.

O presente artigo tem como objetivo abordar o papel da cistectomia radical como tratamento inicial e seu uso em conjunto com a quimioterapia neoadjuvante, juntamente com o papel de procedimentos cirúrgicos alternativos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação

subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste in vitro foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Cystectomy*; *Urinary Bladder*; *Urinary Bladder Neoplasms*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 16 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1999 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a cistectomia radical e tratamentos de preservação da bexiga para câncer de bexiga urotelial.

3. DESENVOLVIMENTO

Nos Estados Unidos, a abordagem padrão para câncer de bexiga não invasivo do músculo de alto grau (Ta, T1, carcinoma in situ [Tis]) é a ressecção transuretral (TUR) seguida de imunoterapia intravesical com Bacillus Calmette-Guerin (BCG). No entanto, existem várias indicações para uma cistectomia primária (às vezes denominada profilática), mesmo entre esses pacientes, devido ao risco aumentado de progressão para doença invasiva do músculo, que pode ser superior a 80%. Para pacientes com tumores de alto grau, a sobrevida específica do câncer relatada associada à cistectomia imediata varia de 85 a 90%².

As principais indicações para uma cistectomia profilática incluem tumores T1 com outras características de alto risco com base no tamanho, multifocalidade, invasão linfovascular, Tis associado e/ou em pacientes com longa expectativa de vida, histologias variantes, incluindo micropapilares, células escamosas ou adenocarcinomas, tumores T1 de alto grau que foram ressecados incompletamente, ducto prostático/ Tis acinar e mulheres com colo da bexiga e/ou uretra Tis. Além disso, a cistectomia é frequentemente indicada para pacientes com tumores de alto grau que apresentam recorrência ou progressão,

especialmente se desenvolverem uma recorrência invasiva do músculo. Isso inclui pacientes com recorrência de Tis ou Ta, doença de alto grau após seis meses ou mais de terapia com BCG intravesical e aqueles com tumores T1 recorrentes após três meses ou mais de terapia com BCG^{1,2}.

Para pacientes com câncer de bexiga invasivo de músculo em que uma cistectomia radical é recomendada, a quimioterapia deve ser administrada antes da cirurgia (quimioterapia neoadjuvante). A quimioterapia neoadjuvante resulta em menor risco de recorrência e melhora na sobrevida geral em comparação com a cirurgia isolada. No entanto, a quimioterapia neoadjuvante pode não ter sido administrada em pacientes encaminhados para cistectomia por uma variedade de razões, tanto pelo paciente quanto pelo médico. Em alguns casos, pode-se recomendar aos pacientes que se submetam à cistectomia sem quimioterapia se tiverem contraindicações médicas importantes (como função renal insuficiente) ou se forem considerados doentes ou frágeis demais para recebê-la. Na ausência de quimioterapia neoadjuvante, os resultados após a cistectomia radical se correlacionam com a extensão da invasão local e com a presença ou ausência de envolvimento dos linfonodos³.

Os linfonodos ilíacos externos, hipogástricos e obturadores representam os locais primários de drenagem linfática da bexiga. Entre os pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo, os linfonodos nessas regiões podem estar aumentados devido a metástases ou devido a alterações reativas de RTU recente de tumor de bexiga. Os médicos devem considerar o tamanho e o número de linfonodos aumentados e o contexto clínico ao estimar a probabilidade de metástases linfonodais. Para pacientes com aumento duvidoso dos linfonodos suspeitos de doença metastática, uma biópsia percutânea guiada por imagem confirmando a presença ou ausência de metástases nos linfonodos pélvicos pode ser indicada antes da terapia. Quando a biópsia não for viável, a tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada (PET/ CT) pode ser útil, embora haja a possibilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos. Pacientes com metástase de linfonodo confirmada por biópsia ou linfonodos pélvicos volumosos (15 a 20 mm ou mais no diâmetro transaxial) que são altamente suspeitos de câncer de bexiga metastático são tratados com seis ciclos de quimioterapia^{2,3}.

Pacientes com aumento duvidoso dos linfonodos pélvicos nas imagens pré-operatórias que não são suspeitas de metástases (linfonodos na pelve verdadeira ou regiões ilíacas comuns de 10 mm ou menos no diâmetro transaxial) são normalmente recomendados para submeter-se à cistectomia radical combinada com quimioterapia neoadjuvante quando indicado.

Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com câncer de bexiga invasivo têm tumores localmente avançados e inoperáveis com base no envolvimento da parede

lateral pélvica ou vísceras adjacentes (estágio clínico T4B), ou metástase nodal volumosa (estágio clínico N1 a 3, tipicamente linfonodos ≥ 10 mm no diâmetro transaxial). O tratamento padrão para esses pacientes é a quimioterapia de indução com quimioterapia multiagente à base de cisplatina. A cistectomia pós-quimioterapia pode ser uma opção para pacientes cuidadosamente selecionados após três a seis ciclos de quimioterapia de indução, desde que haja evidências de uma resposta clínica importante à quimioterapia. Embora a caracterização precise de uma resposta clínica principal não tenha sido definida de maneira uniforme, os critérios razoáveis incluem pacientes que mantêm um bom estado de desempenho e são pT0 em repetir TUR, estão diminuídos em dois ou mais estágios clínicos e mostra uma resolução de 50% ou mais sem crescimento ou novas lesões quatro semanas após o último ciclo de tratamento³.

As indicações incomuns para cistectomia radical em pacientes sem câncer de bexiga invasivo do músculo incluem câncer de bexiga papilar difuso e de baixo grau (papilomatose) que não é passível de RTU completa. Além disso, uma cistectomia radical também pode ser indicada para pacientes com câncer de bexiga que causam sintomas (por exemplo, hemorragia, frequência urinária) que não podem ser tratados endoscopicamente ou clinicamente. A cistectomia radical envolve a remoção da bexiga, órgãos adjacentes e linfonodos regionais. Além disso, o procedimento cirúrgico também leva em consideração o sexo do paciente, nos homens, a cistectomia radical geralmente inclui a remoção da próstata, das vesículas seminais e da bexiga urinária. Essa ressecção extensa pode causar danos aos nervos, o que pode levar à disfunção erétil. Nas mulheres, o envolvimento dos órgãos reprodutivos femininos (ou seja, útero, colo do útero, ovários e vagina) pode ser identificado, embora não seja comum. Portanto, embora a remoção de alguns ou de todos esses órgãos possa ser necessária para obter a ressecção completa, a preservação de alguns órgãos pode ser apropriada em pacientes selecionados⁴.

A extensão da dissecação dos linfonodos pélvicos é definida anatomicamente e é medida pelos limites anatômicos da drenagem nodal primária e secundária conhecida da bexiga. O número total de linfonodos removidos é frequentemente usado como um substituto para completar a linfadenectomia; é um importante preditor de sobrevivência em pessoas com linfonodos positivos e negativos. No entanto, muitas variáveis afetam o número de nós identificados pelo patologista, e a extensão anatômica e a integridade da dissecação do nó é uma importante métrica de qualidade cirúrgica. O prognóstico melhorado associado ao aumento da contagem de linfonodos pode ser devido à ressecção de metástases nodais histopatologicamente ocultas, ou pode ser um substituto para a qualidade da cirurgia.

A remoção da bexiga requer que o fluxo urinário seja redirecionado, o que pode resultar em um desvio não continente ou continente. A escolha da derivação urinária é baseada na preferência do paciente e do

cirurgião e pode ser influenciada pela extensão do câncer e outros fatores relacionados ao paciente. Os reservatórios de continente (que são criados a partir de alças intestinais destubularizadas) tornaram-se um procedimento de desvio urinário preferido para muitos homens e mulheres submetidos à cistectomia radical. Em pacientes adequadamente selecionados, a criação de uma neobexiga ortotópica permite a eliminação de um estoma externo e a preservação da imagem corporal sem comprometer a cirurgia do câncer. O paciente precisa ser totalmente instruído sobre o comprometimento necessário com o processo de reabilitação e precisa possuir destreza manual adequada para realizar o autocateterismo, se necessário^{3,4}.

Devido ao risco de complicações de saúde sexual com cirurgia pélvica, abordagens de preservação de nervos foram desenvolvidas para homens e mulheres. Em homens, a ressecção da próstata e das vesículas seminais em conjunto com a cistectomia frequentemente resulta em danos aos feixes neurovasculares, causando impotência. Homens com boa função erétil que desejam preservar sua potência após cistectomia radical podem ser candidatos à preservação dos nervos cavernosos, semelhante ao realizado durante a prostatectomia radical poupadora de nervo. A cistectomia poupadora de nervo requer dissecação próxima à bexiga urinária, expondo os pacientes aos riscos de margens cirúrgicas positivas dos tecidos moles. Assim, a seleção do paciente é crítica ao realizar a cistectomia poupadora de nervo, a preservação contralateral e unilateral do nervo pode ser uma opção em pacientes com tumores invasivos na região posterior, lateral ou trigonal, a preservação bilateral do nervo pode ser razoável em pacientes com doença invasiva não muscular ou tumores invasivos na parede anterior ou cúpula da bexiga.

Nas mulheres, as fibras eferentes parassimpáticas de S2 a 4 que viajam lateralmente à vagina são responsáveis pelo ingurgitamento vascular do clitóris e pela lubrificação vaginal durante a relação sexual. A preservação dessas fibras durante a cistectomia pode prevenir a secura vaginal e a dispareunia e manter a função sexual feminina. No entanto, a eficácia da cirurgia de preservação dos nervos para manter a saúde sexual em mulheres com câncer de bexiga não está estabelecida⁵. Tradicionalmente, a cistectomia radical tem sido realizada com uma abordagem cirúrgica aberta. A laparoscopia assistida por robô e a cistectomia radical laparoscópica convencional foram investigadas como alternativas minimamente invasivas com potencial para redução da morbidade e convalescença mais rápida sem comprometer a eficácia oncológica. A cistectomia robótica e laparoscópica agora está sendo realizada em muitos centros em todo o mundo e representa a maioria das operações de cistectomia realizadas nesses centros. Os relatórios desses locais demonstraram a viabilidade técnica e a segurança desse procedimento, embora seja necessária

uma vasta experiência com esses procedimentos para atingir os resultados ideais.

As causas mais comuns de complicações maiores incluem doenças cardiovasculares, complicações sépticas de urina ou vazamento intestinal, deiscência de feridas, embolia pulmonar e hemorragia. A frequência de complicações parece estar relacionada à experiência do cirurgião, volume hospitalar, idade e presença de comorbidades médicas. Pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo geralmente são mais velhos e frequentemente apresentam comorbidades substanciais. A idade média em grandes séries varia de 63 a 67 anos, com aproximadamente 5% acima de 80 anos⁶. Além disso, 34 a 50% são classificados como de alto risco perioperatório com base em uma pontuação da Sociedade Americana de Anestesiologistas de 3 ou mais. Melhorias na técnica cirúrgica e no cuidado perioperatório reduziram a morbidade e mortalidade da cistectomia radical, embora complicações de curto prazo e mortalidade perioperatória sejam relatadas em 28 a 57% e 2 a 5% dos pacientes, respectivamente, em instituição única e na população estudada.

O tipo de derivação urinária realizada e o uso de quimioterapia neoadjuvante não aumentam significativamente a morbidade da cistectomia. Apesar de adicionar até 60 minutos ao tempo operatório, a derivação urinária ortotópica pode ser realizada com taxas aceitáveis de morbidade e mortalidade perioperatória por cirurgiões com vasta experiência em cistectomia radical, incluindo em pacientes selecionados que são mais velhos ou têm comorbidades significativas⁶.

O risco de morbidade perioperatória associada à cistectomia radical e o impacto substancial da derivação urinária na qualidade de vida relacionada à saúde levaram ao uso de abordagens menos radicais para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga invasivo muscular. No entanto, uma limitação importante para todas as estratégias de preservação da bexiga é o risco de cânceres recorrentes envolvendo a bexiga (e uretra prostática em homens). Para pacientes com carcinoma urotelial, todo o urotélio (dos cálices renais à uretra) está em risco de desenvolver tumores recorrentes ao longo da vida do paciente, conhecido como o risco de carcinogênese de alteração de campo.

O risco de carcinoma novo ou recorrente é maior na bexiga retida, com estimativas de pelo menos 50% ou mais dentro de três a cinco anos de tratamento entre pacientes com doença invasiva muscular tratada por uma abordagem de preservação da bexiga. Em intervalos mais longos (mais de cinco anos), esses riscos podem ser substancialmente maiores. Dados sobre esses riscos futuros, os pacientes devem ser alertados sobre esses riscos potenciais com abordagens de preservação da bexiga, especialmente se eles têm uma expectativa de vida longa prevista com base na idade e saúde geral.

Essas opções estão disponíveis para pacientes mais velhos ou com comorbidades significativas que os tornam candidatos menos do que ideais para uma

cistectomia radical e para aqueles que desejam preservar suas bexigas. Para esses pacientes, as alternativas à cistectomia radical incluem ressecção transuretral radical (RTU), cistectomia parcial e técnicas de radioterapia (RT), incluindo RT externa definitiva sozinha, RT de feixe externo combinada com implantes de radiação intersticial (braquiterapia) e uma abordagem de modalidade combinada usando ressecção mais RT e quimioterapia concomitante^{5,6}.

Em geral, as abordagens de preservação da bexiga são consideradas por muitos como produzindo resultados oncológicos inferiores em comparação com a cistectomia radical, embora isso não tenha sido comprovado em estudos randomizados. Não há dados de grandes ensaios clínicos randomizados comparando estratégias de preservação da bexiga com cistectomia radical. Os candidatos ideais para abordagens de preservação da bexiga são aqueles com tumores invasivos musculares solitários clinicamente confinados à bexiga, sem carcinoma associado *in situ* (Tis) e sem evidência de hidronefrose. Para os pacientes que atendem a esses critérios, as taxas de sobrevida específica ao câncer de médio e longo prazo se aproximam daquelas alcançadas com a cistectomia radical, e 35 a 50% dos pacientes sobreviverão cinco anos com a bexiga intacta.

A cistectomia parcial é uma opção para pacientes cuidadosamente selecionados. Esses pacientes devem ter um tumor invasivo do músculo solitário localizado anteriormente, na cúpula da bexiga ou dentro de um divertículo da bexiga no qual uma margem de 2 cm de bexiga normal não distendida pode ser removida ao redor da base da lesão. A presença de tumores multifocais, Tis associada, envolvimento uretral prostático ou uma história anterior de bexiga recorrente ou tumores uroteliais do trato superior são contra-indicações para cistectomia parcial. A cistectomia parcial permite o estadiamento patológico completo do tumor primário e uma dissecação dos linfonodos pélvicos padrão ou estendida a ser realizada enquanto preserva a função urinária e sexual e evita a necessidade de desvio urinário. Pacientes submetidos à cistectomia parcial podem ser recomendados para receber quimioterapia neoadjuvante, como para pacientes com câncer de bexiga invasivo muscular submetidos à cistectomia radical. Semelhante à cistectomia radical, a cistectomia parcial pode ser realizada por meio de uma abordagem aberta ou minimamente invasiva (laparoscópica ou robótica). As desvantagens da cistectomia parcial são o potencial de perda significativa de sangue; o risco de recorrência do tumor na cicatriz da linha média ou cavidade abdominal do derramamento do tumor, visto que a bexiga é aberta durante o procedimento (ao contrário da cistectomia radical); e o risco de tumor recorrente na bexiga residual. A sobrevida em longo prazo após a cistectomia parcial é relatada em aproximadamente 70% dos pacientes, e 53 a 75% desfrutaram de sobrevida em longo prazo com a bexiga intacta⁷. No entanto, é importante reconhecer o viés de seleção

extremo nessas séries em relação a coortes submetidas a cistectomia ou quimiorradiação. Embora resultados favoráveis tenham sido relatados nessas séries, a adesão estrita aos critérios de seleção é obrigatória para evitar um resultado muito pior em longo prazo.

A RT de feixe externo definitivo é frequentemente recomendada para pacientes frágeis, idosos ou aqueles que são clinicamente inadequados para outras abordagens em um esforço para aliviar os sintomas locais. A recorrência local após a RT isolada (sem tratamento citotóxico concomitante) é relatada em até 70% dos pacientes, e a sobrevida em cinco anos varia de 20 a 40%. Assim, a RT de feixe externo definitivo não é considerada uma alternativa aceitável para a cistectomia radical em pacientes saudáveis.

Em pacientes com tumor de bexiga invasivo de músculo solitário pequeno (< 5 cm), a braquiterapia foi combinada com RT de feixe externo para fornecer um reforço de radiação para o tumor primário. Nessa população altamente selecionada, os resultados parecem ser semelhantes aos relatados com a cistectomia radical, embora isso não tenha sido demonstrado em estudos randomizados. Dada a escassez de dados, o uso de braquiterapia não deve ser oferecido rotineiramente a pacientes fora de centros selecionados.

O tratamento combinado que utiliza quimioterapia administrada concomitantemente com RT é recomendado para pacientes que são candidatos à preservação da bexiga, o que inclui pacientes que podem não ser candidatos ideais para cirurgia. A administração de quimioterapia radiosensibilizante usando cisplatina como agente único ou uma combinação de fluorouracil e mitomicina C demonstrou melhorar o controle local da RT em comparação com a RT isolada, sem aumento significativo dos riscos de toxicidade em longo prazo.

Os pacientes submetidos à terapia definitiva para câncer de bexiga correm o risco de desenvolver metástases à distância, bem como recorrência urotelial na pelve renal, ureter ou uretra. O risco de desenvolver metástases disseminadas é maior nos primeiros anos após o tratamento. Portanto, o acompanhamento deve incluir imagens de vigilância do tórax, abdômen e pelve e citologia da urina (incluindo citologia de lavagem uretral para aqueles com uretra retida após cistectomia radical) para evidências de recorrência. A frequência dos exames de imagem deve levar em consideração o risco individual de recorrência, mas, em geral, deve ser realizada a cada três a seis meses durante os primeiros dois anos, depois conforme clinicamente indicado, o que é consistente com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). No entanto, se a detecção precoce da doença disseminada melhora ou não a sobrevida permanece incerto⁸. Os pacientes que se submetem a tratamentos de preservação da bexiga também devem passar por vigilância endoscópica de rotina da bexiga e da uretra, pois o risco de recorrência local pode ser de 50% ou mais.

O câncer de bexiga está associado a um defeito de campo da mucosa urinária, com o resultado de que todo o revestimento do trato urinário pode estar em risco de desenvolver malignidade. Para pacientes com tumores recorrentes de alto grau e/ou invasivos após terapia de preservação da bexiga, a cistectomia radical de resgate é geralmente o tratamento preferido. A cistectomia radical neste cenário está associada a taxas de sobrevida geral de 40 a 50%, o que provavelmente representa uma redução de 10 a 20% na sobrevida em comparação com o tratamento com cistectomia radical imediata. O carcinoma urotelial recorrente em homens na uretra após cistoprostatectomia radical é incomum (4 a 8%), sendo a invasão estromal prostática do tumor primário um fator de risco significativo. As taxas de recorrência uretral são significativamente menores no desvio ortotópico em comparação com a forma de desvio do conduto ileal. A sobrevida subsequente após a uretrectomia foi de 54 meses, com uma taxa de sobrevida atuarial de cinco anos de 43 por cento na série da University of Southern California. A recorrência uretral após cistectomia radical e desvio urinário ortotópico em mulheres é rara, mas agressiva. As recorrências solitárias e não invasivas têm um prognóstico favorável; no entanto, a doença invasiva está associada a um prognóstico sombrio, com uma sobrevida média de apenas seis meses⁹.

A pandemia COVID-19 aumentou a complexidade do tratamento do câncer. Questões importantes incluem o equilíbrio entre o risco de atrasar o tratamento do câncer e os danos do COVID-19, minimizar o número de visitas clínicas e hospitalares para reduzir a exposição sempre que possível, mitigar os impactos negativos do distanciamento social na prestação de cuidados e alocar de forma adequada e justa cuidados de saúde limitados Recursos. Uma orientação específica para a tomada de decisões para cirurgia de câncer com base em doença por doença está disponível no *American College of Surgeons*, na *Society for Surgical Oncology* e em outros.

4. DISCUSSÃO

Para os pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, a extensão pós-quimioterapia da doença local residual também está fortemente associada à sobrevida, com aqueles pacientes alcançando uma resposta patológica completa (sem tumor residual na bexiga e nódulos linfáticos) tendo o prognóstico mais favorável. Dados de grande coorte mostram que em pacientes não tratados com quimioterapia neoadjuvante, aproximadamente 50 a 60% dos pacientes com câncer de bexiga invasivo (estágio clínico T2 a T4a) têm doença confinada ao órgão sem envolvimento de linfonodos (estágio patológico pTis a T2, pN0). Nesse grupo, a sobrevida em longo prazo é relatada em 75 a 85% dos casos. Em 20 a 30% dos casos, a extensão local para a gordura perivesical (pT3a a b) e/ou vísceras pélvicas adjacentes (pT4a) estará presente na amostra de cistectomia sem doença linfonodal (N0). A sobrevida em longo prazo nesse

cenário é de aproximadamente 45 a 55% desses pacientes. Em 20 a 30% dos pacientes, a metástase de linfonodo regional (pTany, pN1 a 3) é identificada, e isso está associado a um prognóstico substancialmente pior, com 25 a 35% dos pacientes permanecendo livres da doença. Para pacientes que recorrem após a cistectomia definitiva, seu prognóstico é ruim, com recorrência distante correlacionada com uma sobrevida pior e quimioterapia subsequente associada a uma pequena melhora no resultado. Para pacientes nos quais a quimioterapia neoadjuvante não foi administrada, a consideração da quimioterapia adjuvante é razoável com base no risco de recorrência e no prognóstico. Para pacientes encaminhados para cistectomia radical, a radioterapia pré-operatória (RT) não é recomendada porque não melhora os resultados em comparação com a cistectomia isolada. Além disso, a RT pré-operatória aumenta o risco de complicações operatórias e torna mais difícil a criação de um reservatório urinário interno usando o intestino irradiado¹⁰.

O papel da cistectomia de resgate em pacientes com uma resposta importante à quimioterapia foi ilustrado por uma análise retrospectiva de 203 pacientes tratados no Memorial Sloan Kettering Cancer Center¹¹. No geral, 50 pacientes foram operados por suspeita de doença residual após a quimioterapia. Destes, 30 foram submetidos à ressecção completa de toda doença residual, enquanto 17 não apresentavam tumor viável na cirurgia. Três eram irressuscitáveis e morreram de câncer. Dos 30 que foram submetidos à cistectomia de resgate, 10 (33%) estavam vivos em cinco anos. Este resultado foi semelhante aos 46 pacientes que obtiveram uma resposta completa à quimioterapia (seja por critérios clínicos ou confirmação cirúrgica), 41% dos quais estavam vivos em cinco anos.

Os pacientes que não apresentam uma resposta clínica importante e aqueles que progridem na quimioterapia neoadjuvante têm um prognóstico ruim, e não defendemos a cistectomia nesses pacientes, a menos que seja indicada para palição e/ ou controle local. Pacientes com doença residual que não são submetidos à cistectomia têm uma sobrevida média de um a dois anos¹¹. O manejo desses pacientes é semelhante ao de pacientes com câncer de bexiga metastático.

O acúmulo de evidências sugere que uma dissecação do molde estendida pode ser indicada no momento da cistectomia radical. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma linfadenectomia pélvica bilateral, que inclui os linfonodos ilíacos externos e internos e obturadores. O molde estendido inclui os linfonodos ilíacos pré-sacrais e comuns até a bifurcação aórtica e pode incluir a remoção do linfonodo retroperitoneal proximal à bifurcação aórtica ao nível da artéria mesentérica inferior. O significado potencial da dissecação estendida foi ilustrado por um estudo de mapeamento no qual 290 pacientes foram submetidos a uma linfadenectomia estendida com remoção de todas as regiões nodais distais à bifurcação aórtica e remoção de linfonodos retroperitoneais abaixo da artéria

mesentérica inferior¹². Linfonodos positivos foram identificados em 28% dos casos, dos quais apenas 25% tinham linfonodos positivos restritos ao molde padrão (que normalmente é limitado aos nódulos ilíacos comuns distais, obturadores, hipogástricos e ilíacos externos). No entanto, 25% envolveram nós localizados fora, mas não dentro, do modelo padrão. Apesar dessas descobertas, não está claro se isso influencia os resultados de sobrevivência.

Em 2019, os resultados de um ensaio randomizado de dissecação de linfonodo pélvico estendida versus padrão (PLND) não mostraram um impacto significativo do primeiro na sobrevida livre de recorrência (RFS), sobrevida específica do câncer (CSS) e sobrevida geral (OS) em 401 pacientes com carcinoma urotelial cT1-4aN0M0 da bexiga que não haviam recebido quimioterapia anterior. Ao longo de um acompanhamento médio de 43 meses, o RFS, CSS e OS de cinco anos nos braços PLND estendido versus padrão foram 65 versus 59% ($p = 0,4$), 76 versus 65% ($p = 0,10$) e 59 versus 50% ($p = 0,12$), respectivamente. Em comparação com aqueles submetidos a PLND padrão, os pacientes no braço PLND estendido tiveram mais linfonodos removidos (mediana 31 versus 19) e eram mais propensos a ter metástases em linfonodos (28 versus 20%). Os investigadores relataram que um PLND padrão deixaria para trás metástases nas regiões do modelo estendido em 11% dos pacientes. As complicações linfáticas foram ligeiramente maiores no braço PLND estendido (9 versus 3%; $p = 0,04$). A falta de diferenças significativas de sobrevivência pode ser atribuída, em parte, à falta de poder estatístico, pois o RFS, CSS e OS no braço PLND padrão foram maiores do que o esperado. O *Southwest Oncology Group* (SWOG) está conduzindo um estudo semelhante (SWOG 1011) entre pacientes submetidos à cistectomia radical aberta para resolver esse problema.

Com a seleção cuidadosa do paciente, a recorrência local após cistectomia com preservação do nervo é relatada em 3 a 5% dos pacientes do sexo masculino, o que é semelhante ao de séries comparáveis de pacientes tratados sem preservação do nervo. Ereções suficientes para a relação sexual são relatadas em 31 a 50% dos pacientes dentro de um a dois anos após a cistectomia poupadora de nervo, embora a maioria dos pacientes necessite de assistência com inibidores da fosfodiesterase-5, como sildenafil, vardenafila ou tadalafila. Embora os dados sejam limitados, parece que a cirurgia de preservação dos nervos aumenta as chances de manter a potência. Embora os resultados funcionais e oncológicos de curto prazo tenham sido encorajadores após os procedimentos cirúrgicos de preservação da próstata, as preocupações persistem em relação à eficácia oncológica desta abordagem com base no risco substancial de longo prazo de câncer urotelial recorrente na uretra prostática, bem como no risco de desenvolvimento subsequente de adenocarcinomas de próstata¹³. Portanto, este procedimento deve ser restrito a pacientes altamente

selecionados, incluindo homens sem envolvimento do colo da bexiga ou uretra prostática, homens sem Tis associado e homens sem evidência de câncer de próstata. No pré-operatório, pacientes com nível sérico elevado de antígeno prostático específico (PSA) ou nódulo prostático devem ser submetidos a biópsia de próstata guiada por ultrassom transretal para descartar a presença de adenocarcinoma de próstata coexistente.

Os resultados disponíveis indicam que a técnica laparoscópica está associada a menos sangramento, mas requer um tempo cirúrgico mais longo para ser concluída. No entanto, dados limitados sugerem que não há melhora nos resultados pós-operatórios importantes em comparação com a cistectomia aberta. Um ensaio clínico randomizado de centro único conduzido em um centro de alto volume comparou a cistectomia aberta com a cistectomia robótica em 118 pacientes. As taxas de complicações de grau 3 a 5 nos primeiros 90 dias foram semelhantes em ambos os procedimentos (22 contra 21%, respectivamente). Da mesma forma, não houve diferenças significativas no tempo de hospitalização ou na qualidade de vida relatada pelo paciente entre os pacientes nos braços aberto e robótico, embora o procedimento robótico tenha sido associado a um custo substancialmente maior. Outro estudo de fase 3 (RAZOR) relatou essencialmente as mesmas descobertas¹⁴.

O estudo RAZOR foi um estudo multicêntrico nos Estados Unidos com um desenho de não inferioridade. Ele designou aleatoriamente 350 pacientes, a maioria dos quais com doença clinicamente localizada (13% T3 ou T4), para cistectomia aberta ou robótica. A sobrevida livre de progressão de dois anos foi comparável entre os dois grupos (72,3% aberto versus 71,6% robótico)¹⁴. Portanto, a evidência disponível sugere que o uso de cistectomia minimamente invasiva para pacientes selecionados em centros de alto volume por cirurgiões urológicos experientes em técnicas robóticas está associado a morbidade e mortalidade perioperatória semelhantes em comparação com a cirurgia aberta. Embora a sobrevida livre de progressão de dois anos seja semelhante entre as duas técnicas, as taxas comparativas de controle do câncer em longo prazo não foram avaliadas. O custo da cistectomia robótica é mais alto e os resultados do paciente não são necessariamente melhores do que com a cirurgia aberta, provavelmente devido ao fato de que a maioria das complicações pós-operatórias são causadas por desvio urinário em vez da cistectomia.

O estágio do tumor está entre os fatores mais importantes para prever recidiva e sobrevida após cistectomia radical. Isso é ilustrado em um estudo retrospectivo envolvendo 2.090 pacientes tratados entre 1971 e 2005 (22% dos quais recaíram). Em comparação com o câncer de bexiga confinado ao órgão (pT0 a T2, N0), a extensão do tumor extravesical (pT3 / 4) foi associada a um risco significativamente aumentado de morte (razão de risco [HR] 1,80, IC 95% 1,26-2,57). Além disso, o envolvimento patológico do

nó (pN1 a 3) foi associado a um risco aumentado de morte (HR 1,29, IC 95% 0,93-1,78), embora não tenha sido estatisticamente significativo. Vários outros fatores incluem, qualidade da cirurgia, a importância da qualidade da cirurgia foi ilustrada por uma análise secundária de um estudo randomizado no qual pacientes com câncer de bexiga invasivo do músculo foram submetidos à cistectomia radical com ou sem quimioterapia neoadjuvante. Em comparação com oncologistas urológicos não treinados na bolsa, a cirurgia realizada por um cirurgião oncológico especificamente treinado foi associada a um risco significativamente menor de margens positivas (4 versus 16%), uma taxa de recorrência local mais baixa (6 versus 23%) e uma taxa mais alta de sobrevida em cinco anos (58 contra 48%). Margens cirúrgicas de tecido mole positivas foram relatadas em 4 a 6% dos pacientes em duas grandes séries. Em ambas as séries, a presença de margens positivas foi associada a uma diminuição significativa na sobrevida específica do câncer em cinco anos. Invasão linfovascular - A invasão linfática ou vascular é um preditor independente de progressão em câncer de bexiga T1 e músculo-invasivo e linfonodo negativo em várias coortes. Os marcadores moleculares, como p53, p21, p27kip1, pRB e p16, são preditores independentes de sobrevida pós-cistectomia em várias séries¹⁵. Vários estudos sugeriram que os painéis de tais marcadores podem ser melhores na previsão da recorrência e / ou sobrevida após o tratamento inicial¹⁵. No entanto, esses marcadores não são avaliados rotineiramente em espécimes de cistectomia e requerem validação adicional antes de serem adotados para uso rotineiro.

A probabilidade de recorrência após a cistectomia pode ser prevista com precisão por nomogramas que consideram vários fatores prognósticos, como estágio patológico, envolvimento nodal regional, grau e histologia do tumor, invasão linfovascular e idade do paciente. Tais modelos predizem a recorrência com mais precisão do que o estágio patológico sozinho. Os candidatos ideais para RTU radical são aqueles com tumores solitários no trígono, parede posterior ou lateral com invasão focal na muscular própria. Os pacientes não devem ter nenhuma evidência de câncer residual na repetição da RTU e não devem ter nenhuma evidência de Tis associada ou envolvimento uretral prostático.

O papel da RTU definitiva foi ilustrado por uma série retrospectiva de 432 pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo que foram encaminhados para tratamento definitivo. Dos 151 pacientes que não tinham evidência de câncer (T0) ou apenas tumores T1 após o reestadiamento da RTU, 99 foram tratados apenas pela RTU e 52 foram submetidos à cistectomia radical. Daqueles tratados apenas por TUR, a sobrevida específica ao câncer em 10 anos foi de 76% e 57% sobreviveram com a bexiga intacta. Esses resultados são semelhantes à sobrevida específica do câncer de 71% em 10 anos nos 52 pacientes que foram T0 a T1 no reestadiamento da RTU que foram

submetidos à cistectomia imediata. Resultados semelhantes foram observados em outra série de 133 pacientes que ficaram livres do tumor após TUR de câncer de bexiga invasivo do músculo, a sobrevida específica do câncer e a sobrevida livre de progressão com preservação da bexiga foram de 77 e 58%, respectivamente, aos 15 anos. No entanto, a RTU radical é aplicável apenas a uma pequena minoria de pacientes com doença invasiva do músculo. Em uma série de 327 pacientes tratados no MD Anderson Cancer Center de 1997 a 2002, apenas 35 (11%) foram considerados elegíveis para RTU seguido por vigilância, e apenas 27 destes realmente optaram por tratamento com esta abordagem em vez de cistectomia imediata¹⁶. O acompanhamento cistoscópico intensivo de longo prazo nesses pacientes é obrigatório devido ao risco de tumores de bexiga recorrentes.

5. CONCLUSÃO

De acordo com o assunto abordado ao longo do estudo, conclui-se que para pacientes com câncer de bexiga invasivo muscular, recomenda-se cistectomia radical, especialmente se eles forem candidatos aceitáveis para cirurgia e estão dispostos a aceitar a probabilidade de que eles vão precisar de derivação urinária. Esses pacientes devem receber, de maneira ideal, três a quatro ciclos de quimioterapia de combinação à base de cisplatina neoadjuvante antes da cistectomia. A cistectomia radical também é usada para pacientes cuidadosamente selecionados com doença menos avançada, em casos de tumores de estágio baixo ou não invasivos musculares que recorreram apesar do tratamento com Bacillus Calmette-Guerin intravesical e T1 de alta qualidade lesões associadas a carcinoma in situ. Para pacientes inicialmente inoperáveis (estágio clínico T4b e / ou estágio clínico volumoso N1 a 3) que foram completamente ressecáveis após uma resposta importante à quimioterapia, recomenda-se a cistectomia radical.

As opções para desvio urinário incluem um desvio não continente (conduto ileal), um reservatório cateterizável continente ou uma neobexiga ortotópica. A escolha deve ser determinada pelo paciente e pelo médico e com base na consideração dos benefícios potenciais, complicações e efeitos colaterais de cada abordagem. O estágio do tumor está entre os fatores mais importantes para prever a recidiva e a sobrevida após a cistectomia radical. As estratégias de preservação da bexiga são uma abordagem alternativa para pacientes cuidadosamente selecionados. As opções incluem quimiorradiação, ressecção transuretral radical e cistectomia parcial. Essas abordagens podem oferecer vantagens significativas em termos de qualidade de vida relacionada à saúde, mas sua equivalência na produção de controle do tumor em longo prazo não foi estabelecida. A radioterapia primária com quimioterapia é uma alternativa para pacientes candidatos a uma abordagem de preservação da bexiga. Isso inclui pacientes que são clinicamente

inadequados para cistectomia ou que se recusam a cistectomia. Após a cistectomia radical, os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem de rotina do tórax, abdômen e pelve em busca de evidências de recorrência. Em geral, deve ser realizado a cada três a seis meses nos primeiros dois anos, conforme indicação clínica. Os pacientes que recebem terapia de preservação da bexiga também devem ser submetidos a vigilância endoscópica regular da bexiga e da uretra.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*. 2006; 176:486.
- [2] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19:666.
- [3] Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI, et al. Characteristics and outcomes of patients with pT4 urothelial carcinoma at radical cystectomy: a retrospective international study of 583 patients. *J Urol*. 2010; 183:87.
- [4] Chang SS, Cole E, Smith JA Jr, Cookson MS. Pathological findings of gynecologic organs obtained at female radical cystectomy. *J Urol*. 2002; 168:147.
- [5] Schilling D, Horstmann M, Nagele U, et al. Cystectomy in women. *BJU Int*. 2008; 102:1289.
- [6] Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*. 2005; 104:36.
- [7] Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, 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.
- [8] Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol*. 2009; 181:1587.
- [9] Hrbáček J, Macek P, Ali-El-Dein B, et al. Treatment and outcomes of urethral recurrence of urinary bladder cancer in women after radical cystectomy and orthotopic neobladder: a series of 12 cases. *Urol Int*. 2015; 94:45.
- [10] Wammack R, Wricke C, Hohenfellner R. Long-term results of ileocecal continent urinary diversion in patients treated with and without previous pelvic irradiation. *J Urol*. 2002; 167:2058.
- [11] Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2546.
- [12] Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2004; 171:139.
- [13] Saad M, Abdel-Rahim M, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Concomitant pathology in the prostate in cystoprostatectomy specimens: a prospective study and review. *BJU Int*. 2008; 102:1544.
- [14] Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted

radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2018; 391:2525.

- [15] Youssef RF, von Rundstedt FC, Kapur P, et al. Utility of biomarkers in the prediction of oncologic outcome after radical cystectomy for squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2015; 193:451.
- [16] Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology.* 2007; 70:473.