

BMJ Best Practice

Câncer de bexiga

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	12
Prevenção primária	12
Rastreamento	12
Prevenção secundária	12
Diagnóstico	13
Caso clínico	13
Abordagem passo a passo do diagnóstico	13
Fatores de risco	16
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	21
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	29
Abordagem passo a passo do tratamento	29
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	37
Novidades	55
Acompanhamento	56
Recomendações	56
Complicações	56
Prognóstico	57
Diretrizes	58
Diretrizes de diagnóstico	58
Diretrizes de tratamento	58
Recursos online	60
Referências	61
Imagens	70
Aviso legal	79

Resumo

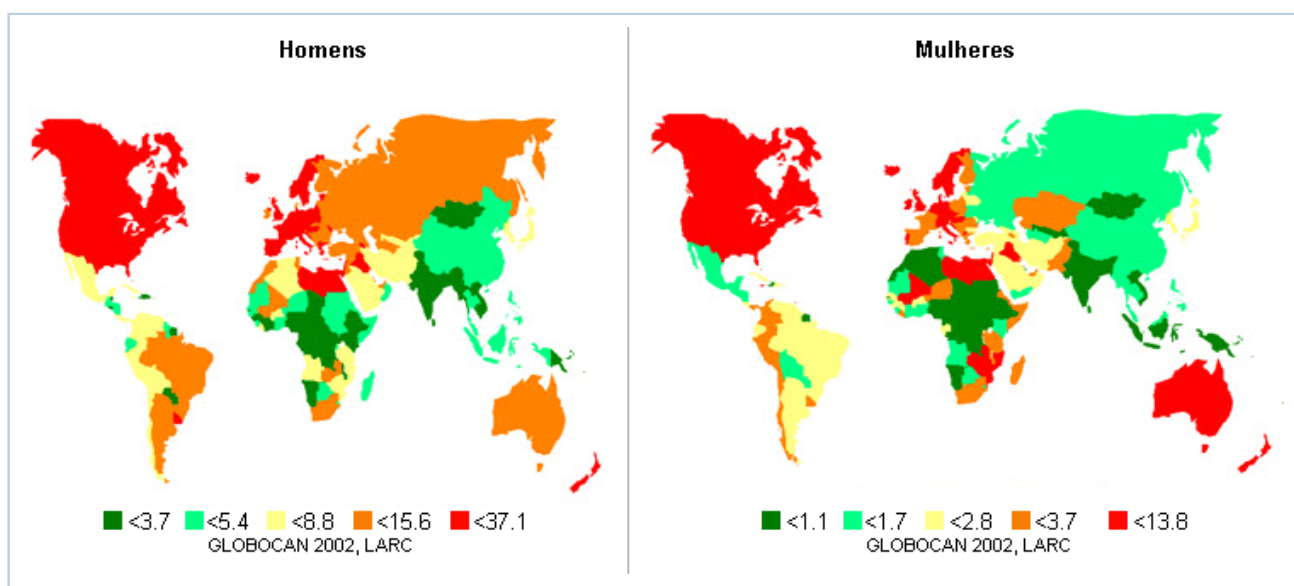
- ◇ Ocupa o nono lugar na lista de incidência de câncer mundial. O Egito, a Europa Ocidental e a América do Norte têm as maiores taxas de incidência e os países asiáticos têm as taxas mais baixas. Mais de 90% dos novos casos ocorrem em pessoas com idade ≥ 55 anos.
- ◇ Hematúria macroscópica ou microscópica é o sintoma primário de câncer de bexiga. O rastreamento de hematúria parece melhorar significativamente o prognóstico de câncer de bexiga.
- ◇ Cistoscopia e citologia urinária são fundamentais para fazer o diagnóstico. Tumores de baixo grau são papilares e fáceis de visualizar, mas geralmente têm citologia negativa. Tumores de alto grau geralmente são achatados ou in situ e difíceis de visualizar, mas tipicamente têm citologia positiva.
- ◇ A ressecção transuretral completa é o tratamento de primeira escolha para tumores que não invadiram o músculo detrusor, mas a recorrência é alta. A disseminação após cirurgia é reduzida pela instilação intravesical de quimioterapia.
- ◇ A doença de alto grau é possivelmente letal e requer tratamento agressivo e acompanhamento rigoroso. O tratamento de primeira escolha para carcinoma in situ e tumores de alto grau que não invadem o músculo é imunoterapia usando a vacina de tuberculose do bacilo de Calmette e Guérin.
- ◇ Tumores que invadem o músculo são tratados com quimioterapia neoadjuvante, cistoprostatectomia e linfadenectomia pélvica estendida. A quimioterapia neoadjuvante e a dissecação completa do linfonodo pélvico aumentam significativamente a sobrevida de 5 anos. Devem-se tomar precauções para evitar a disseminação da ferida durante a cistoprostatectomia.
- ◇ A quimioterapia combinada baseada em cisplatina como metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina produz resposta em $\geq 50\%$ dos casos. Combinações menos tóxicas, como cisplatina com gencitabina ou taxol, têm eficácia semelhante e menos toxicidade, e os 3 juntos parecem ter maior eficácia que cisplatina e gencitabina. Novas imunoterapias têm suscitado grande entusiasmo, pois prometem levar o benefício da imunoterapia a pacientes com doença avançada.

Definição

Mais de 90% dos casos de câncer de bexiga urinária são carcinomas uroteliais (anteriormente chamados de carcinomas de células transicionais [CCT]). Tumores não invasivos do músculo são mais comuns. Tumores de baixo grau são papilares e geralmente fáceis de visualizar. Tumores de alto grau geralmente são achatados ou in situ, e podem ser difíceis de visualizar. Se ocorrer invasão do músculo, a ressecção transuretral é insuficiente, e geralmente recomenda-se cistoprostatectomia radical.

Epidemiologia

O câncer de bexiga ocupa o nono lugar na lista de incidência de câncer mundial. É o sétimo câncer mais comum em homens e o 17º câncer mais comum em mulheres.[17] Globalmente, a incidência de câncer de bexiga varia muito, com o Egito, a Europa Ocidental e a América do Norte tendo as maiores taxas de incidência e os países asiáticos as taxas mais baixas.[18]



Taxas de incidência mundiais padronizadas por idade (a cada 100,000 casos) para câncer de bexiga (homens e mulheres)
De Eur Urol. 2004;46:170-176; usada com permissão

Na União Europeia, em 2012, a incidência anual bruta de câncer de bexiga invasivo era 20.4 a cada 100,000 ao ano, com uma mortalidade de 7.1 a cada 100,000 ao ano. Setenta por cento dos pacientes têm idade >65 anos.[19]

Nos EUA, o câncer de bexiga está em quarto lugar para os homens entre os 10 principais tipos de câncer para novos casos de câncer estimados para 2009. Estima-se que aproximadamente 74,000 pessoas (56,320 homens e 17,680 mulheres) desenvolverão câncer de bexiga; 16,000 pessoas (11,510 homens e 4490 mulheres) devem morrer dessa doença.[20]

O câncer de bexiga afeta principalmente os indivíduos com mais de 65 anos.[21] Mulheres, negros e idosos têm mortalidade mais alta por câncer de bexiga em comparação com outros grupos. As diferenças nas características do tumor e na idade da manifestação são responsáveis por algumas, mas não todas as mortalidades mais altas, sugerindo que outros fatores, como acesso a cuidados médicos, atraso

no diagnóstico e na terapia, escolha das opções de tratamento, fatores do hospedeiro e diferenças no subestadiamento do tumor, podem ter um papel importante.[22]

Etiologia

O tabagismo é o fator causador mais importante em câncer de bexiga, aumentando o risco de duas a quatro vezes e sendo responsável (estimativa) pela metade dos casos em homens e um terço em mulheres.[23]

O fumo passivo, a exposição ocupacional a carcinógenos químicos, como aminas aromáticas usadas nos setores de borracha e corante e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos usados nos setores de alumínio, carvão e revestimento, e exposição ao arsênico em água potável são responsáveis por um quarto ou mais dos casos.[24] Outros grupos ocupacionais com risco elevado incluem pintores, cabeleireiros e até mesmo equipes médicas e administrativas. A radiação pélvica, geralmente usada para câncer de próstata, e a quimioterapia, como ciclofosfamida, aumentam significativamente o risco de câncer de bexiga.[25] [26]

Pessoas com diabetes do tipo 2 podem ter um aumento moderado do risco de desenvolver câncer de bexiga.[27] [28] Algumas evidências sugerem que o uso de pioglitazona, uma tiazolidinediona, está associado a um aumento do risco de câncer de bexiga em adultos com diabetes do tipo 2.[29] Em contraste, diversos estudos sugerem que o tratamento de pré-diabetes ou diabetes do tipo 2 com metformina pode efetivamente reduzir a incidência de câncer e mortalidade e aumentar a eficácia tanto da quimioterapia quanto da radioterapia.[30]

Inflamação crônica, infecção por *Schistosoma* e cateteres de demora crônicos aumentam o risco de carcinoma de células escamosas da bexiga. Casos familiares de câncer de bexiga também ocorrem, mas nenhum gene específico foi identificado.

Fisiopatologia

Carcinógenos como nitrosaminas são concentrados e excretados na urina, o que os expõem às células que revestem o trato urinário. Essa exposição é prolongada na bexiga (onde surgem 95% dos carcinomas uroteliais), mas a transformação maligna pode surgir em qualquer lugar no trato urinário, desde o cálice renal até o meato uretral.[31]

Tumores multifocais e síncronos ocorrem em 70% dos casos recém-diagnosticados e >50% dos casos podem ser acompanhados por áreas de displasia até o carcinoma in situ, sejam áreas contíguas ou remotas. Recorrências metacrônicas ocorrem em >60% dos pacientes, geralmente em locais remotos com relação ao local primário. Esses achados levam ao conceito de "efeito de campo", no qual a exposição do urotélio a carcinógenos aproximadamente na mesma concentração forma um epitélio, do qual células ocasionais começam a surgir e produzem clones independentes de células transformadas. A promoção subsequente pode causar tumores multifocais, que podem ser síncronos ou metacrônicos.

Embora acredite-se que o efeito de campo explique a natureza multifocal do câncer de bexiga, estudos de desativação do cromossomo X sugerem uma única origem celular para a maioria dos tumores.[32] No entanto, os dois conceitos têm utilidade clínica: uma mutação pontual pode iniciar o processo, oferecendo uma vantagem de crescimento para as células que depois desenvolvem o fenótipo maligno, talvez explicando a proximidade dos novos tumores, e o fenômeno de implantação das células cancerígenas a jusante nos tumores do trato superior e de implantação pós-ressecção.

Os genes que participam da desintoxicação química, como glutatona S-transferase M1 e N-acetiltransferase, desempenham um papel importante no desenvolvimento de câncer de bexiga. A primeira demonstração de um oncogene (ras) em células humanas foi em uma linhagem celular de câncer de bexiga, mas ras e outros genes dominantes raramente são envolvidos. A perda de heterozigosidade no braço longo do cromossomo 9 (9q) é comum em tumores não invasivos que têm prognóstico favorável, enquanto a perda dos genes supressores de tumor Rb e p53 está associada a tumores invasivos e prognóstico desfavorável.[31] No carcinoma urotelial muscular invasivo, a expressão gênica luminal e basal não é diferente daquela observada no câncer de mama.[33]

Classificação

Classificação TNM[1]

Com base nos resultados da biópsia, no exame físico e nos estudos de imagem, os tumores da bexiga são estadiados de acordo com o nível de invasão. O sistema de estadiamento mais usado e universalmente aceito é o sistema TNM.

T: tumor primário

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- Ta: carcinoma papilar não invasivo
- Tis: carcinoma in situ: "tumor achatado"
- T1: o tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial (lâmina própria).
- T2: o tumor invade a muscular própria:
 - T2a: o tumor invade a muscular própria superficial (metade interna)
 - T2b: o tumor invade a muscular própria profunda (metade externa)
- T3: o tumor invade o tecido perivesical:
 - T3a: microscopicamente
 - T3b: macroscopicamente (massa extravesical)
- T4: o tumor invade qualquer um dos seguintes: estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
 - T4a: o tumor invade o estroma prostático, o útero ou a vagina
 - T4b: o tumor invade a parede pélvica ou a parede abdominal.

N: linfonodos

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase em um único linfonodo na pelve verdadeira (região hipogástrica, obturador, íliaca externa ou pré-sacral)
- N2: metástase em múltiplos linfonodos regionais na pelve verdadeira (região hipogástrica, obturador, íliaca externa ou pré-sacral)
- N3: metástase em linfonodo(s) ilíaco(s) comum(ns).

M: metástase à distância

- M0: sem metástase à distância
- M1a: linfonodos não regionais
- M1b: outra metástase à distância.

Segundo esse sistema, o câncer de bexiga não invasivo do músculo inclui:

- Tumores papilares confinados à mucosa epitelial (estádio Ta)
[Fig-1]
- Tumores que invadem o tecido subepitelial (isto é, lâmina própria; T1)
- Tis (carcinoma in situ).

Classificação da OMS[2]

Os tumores também devem ser classificados de acordo com suas características celulares. Anteriormente, os carcinomas de bexiga eram classificados de acordo com a classificação da OMS de 1973 de papiloma urotelial como bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) ou mal diferenciado (G3).

Em 2004, a OMS e a ISUP publicaram um novo sistema de classificação que emprega critérios específicos de citologia e arquitetura.[3] [4] [5] A nova classificação da OMS/ISUP diferencia entre neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno e carcinomas uroteliais de alto grau e baixo grau. Antigamente, muitos patologistas descreviam tumores de grau 1 em estágio Ta como carcinomas papilares não invasivos. Portanto, não se sabia ao certo se esses tumores eram malignos e benignos. Para criar mais consistência no mundo todo, a OMS agora descreve esses tumores como NUPBPM.

Assim como em 2004, a classificação da OMS de 2016 continua a recomendar o uso da classificação em graus que a ISUP publicou pela primeira vez em 1997.[2] Descrição e definição mais detalhadas são fornecidas para os graus de proliferação urotelial de potencial maligno incerto (hiperplasia) e displasia urotelial.[2] Ainda que o sistema de graduação da OMS tenha sido atualizado, os dois sistemas de graduação mais antigos continuam a ser usados.[6]

Comparação dos sistemas de classificação de 1973 e 2004:[3] [4] [5]

OMS 1973

- Papiloma urotelial
- Grau 1: bem diferenciado, tem arquitetura papilar existente, cromatina fina e uma pequena indicação de nucléolos ou mitoses
- Grau 2: moderadamente diferenciado, geralmente tem arquitetura papilar, cromatina granular e uma indicação mais forte de nucléolos e mitoses
- Grau 3: inadequadamente diferenciado, menor probabilidade de apresentar arquitetura papilar, tem cromatina grossa e muitos exemplos de nucléolos e mitoses.

OMS/ISUP 2004

- Papiloma urotelial
- NUPBPM
- Carcinoma urotelial papilar de baixo grau
- Carcinoma urotelial papilar de alto grau.

O uso da classificação da OMS/ISUP de 2004 deve resultar em diagnósticos mais uniformes de tumores que são mais bem estratificados de acordo com o potencial de risco. No entanto, as diretrizes da European Association of Urology para doença não invasiva do músculo aconselham que as classificações da OMS de 1973 e de 2004 devem ser usadas para classificação de tumor até o sistema de classificação de 2004 ser validado em mais protocolos clínicos.[7] [8]

Evidências sugerem que a classificação da OMS/ISUP de 2004 não aumenta a reprodutibilidade interobservadores de tumores não invasivos do músculo em comparação com a classificação da OMS de 1973.[9] A reprodutibilidade é baixa principalmente para a classificação de NUPBPM de 2004 (50%). No entanto, a diferenciação entre carcinoma urotelial de baixo grau e de alto grau usando a classificação de 2004 tem uma reprodutibilidade interobservador elevada (84% a 90%).[10] [11]

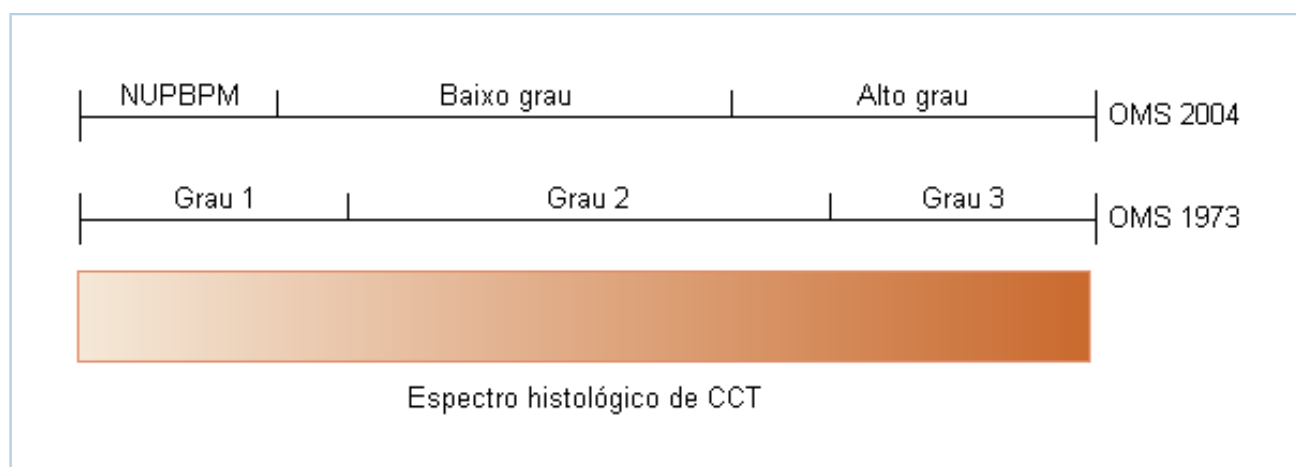
Alguns carcinomas de grau 1 da OMS de 1973 foram reatribuídos para a categoria de NUPBPM e outros para a categoria de carcinoma de baixo grau da OMS de 2004. De modo similar, alguns carcinomas de grau 2 da OMS de 1973 foram reatribuídos para a categoria de carcinoma de baixo grau da OMS de 2004 e outros para a categoria de carcinoma de alto grau. Todos os tumores de grau 3 da OMS de 1973 foram atribuídos para a categoria de carcinoma de alto grau da OMS de 2004.

O estadiamento e a classificação exatos do câncer de bexiga são essenciais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequados. O estágio e o grau do câncer fornecem uma indicação da probabilidade de recorrência e do risco de progressão para câncer invasivo.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]



*Comparação dos sistemas de classificação de 1973 e 2004 da Organização Mundial da Saúde (OMS).
NUPBPM, neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno; carcinoma de células transicionais (CCT)
Adaptado de Eur Urol. 2007;57:889-897; usada com permissão*

Escore da EORTC[12]

Aproximadamente 75% a 80% dos tumores de bexiga se manifestam como doença não invasiva do músculo e o restante como doença invasiva do músculo.[13] Em CBNIM, aproximadamente 70% se manifestam como lesões Ta, 20% como lesões T1 e 10% como carcinoma in situ (lesões Tis).[14]

CBNIM representa um grupo heterogêneo de tumores com desfechos oncológicos totalmente diferentes. Tumores de baixo grau, por exemplo, têm taxa de recorrência modesta, mas baixo risco de progressão. Por outro lado, tumores de alto grau são associados a recorrência, progressão e mortalidade significativas.

Essa heterogeneidade dos tumores de bexiga complica a capacidade de comparar a eficácia das diferentes modalidades de tratamento e, assim, estabelecer recomendações de tratamento unificadas. Portanto, a estratificação de risco é obrigatória para classificar os pacientes com riscos semelhantes de recorrência e progressão e ajuda a determinar as estratégias de tratamento apropriadas para cada categoria de risco.

Embora limitadas por tratamentos de quimioterapia mais antigos e alguns ensaios com o bacilo de Calmette e Guérin (BCG), o que pode aumentar demasiadamente o risco estimado, as tabelas de risco da EORTC são consideradas úteis para estimar a progressão e/ou recorrência de CBNIM. O escore da EORTC combina dados sobre taxa de recorrência de tumor prévia, número de tumores, diâmetro de tumor, categoria T e grau da OMS, e a presença ou ausência de carcinoma in situ concomitante, para estimar o risco de recorrência e progressão.[15]

[Fig-1]

Fator	Escore de recorrência	Escore de progressão
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
>8	6	3
Diâmetro do tumor		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Taxa de recorrência anterior		
Primária	0	0
≤1 recorrência/ano	2	2
>1 recorrência/ano	4	2
Categoria		
Ta	0	4
T1	1	4
CIS		
Não	0	0
Sim	1	4
Grau (OMS 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Escore total	0-17	0-23

Escore da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): peso usado para calcular os escores de recorrência e progressão. Carcinoma in situ (CIS)

De World J Urol. 2007;25:285-295; usado com permissão

Escore de recorrência	Probabilidade de recorrência em 1 ano (IC de 95%)	Probabilidade de recorrência em 5 anos (IC de 95%)
0	15% (10% a 19%)	31% (24% a 37%)
1-4	24% (21% a 26%)	46% (42% a 49%)
5-9	38% (35% a 41%)	62% (58% a 65%)
10-17	61% (55% a 67%)	78% (73% a 84%)

Escore de progressão	Probabilidade de progressão em 1 ano (IC de 95%)	Probabilidade de progressão em 5 anos (IC de 95%)
0	0,2% (0% a 0,7%)	0,8% (0% a 1,7%)
2-6	1% (0,4% a 1,6%)	6% (5% a 8%)
7-13	5% (4% a 7%)	17% (14% a 20%)
14-23	17% (10% a 24%)	45% (35% a 55%)

*Tabelas de risco da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): probabilidade de recorrência e progressão de acordo com o escore
De World J Urol. 2007;25:285-295; usado com permissão*

A principal limitação das tabelas de risco da EORTC é que os grupos de risco se basearam em pacientes que, na maioria, foram tratados com esquemas de quimioterapia intravesical mais antigos. O bacilo de Calmette e Guérin (BCG) raramente era usado. Com o aumento do uso do BCG, os dados mostram que as tabelas superestimam o risco de recorrência e progressão.^[16]

A calculadora de risco on-line da EORTC baseada nessas tabelas pode ser baixada e usada para determinar as estratégias de tratamento mais apropriadas de acordo com o risco de progressão e/ou recorrência. [\[European Organisation for Research and Treatment of Cancer \(EORTC\) scoring system and risk tables for stage Ta T1 bladder cancer\]](#)

Prevenção primária

Evitar o tabaco e a exposição ocupacional a carcinógenos como aminas aromáticas, nitrosaminas e acroleína, evitar água poluída com substâncias químicas como arsênico e, quando possível, limitar a irradiação pélvica.[41]

O tratamento imediato e a prevenção de infecção do trato urinário, a remoção de cálculos urinários e evitar o uso prolongado de cateteres de demora reduziram a inflamação como causa de câncer de bexiga, e minimizar a exposição da bexiga a quimioterapia com ciclofosfamida e radioterapia ajudaria a reduzir o câncer de bexiga iatrogênico.[42]

Metformina, que pode potencializar a eficácia anti-tumor tanto da quimioterapia quanto da radioterapia, foi relatada por reduzir significativamente a incidência de câncer de bexiga.[43]

Rastreamento

O rastreamento de câncer de bexiga ainda não é aceito. No entanto, em um estudo de 1575 homens com mais de 50 anos de idade triados com tira reagente de hemoglobina, 16% (258) foram positivos, dos quais 22 (8%) tinham câncer de bexiga. Comparando o estágio na apresentação em pacientes triados versus do registro, o estágio foi reduzido significativamente e a mortalidade foi 0% versus 20%.[41]

Prevenção secundária

O abandono do hábito de fumar é recomendado, pois o tabagismo ativo parece aumentar o risco de recorrência e progressão de tumor e prejudicar a resposta à imunoterapia.[6]

Há relatos de que altas doses de vitaminas A, B6, C e E reduzem a recorrência, e o aumento do consumo de frutas e vegetais é recomendado.[103]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 64 anos apresenta hematúria indolor. Ele teve um episódio semelhante há 1 ano, tomou antibióticos para uma suposta infecção urinária e o sangramento remitiu. Ele tem redução do fluxo urinário e noctúria duas vezes por noite. Ele fuma um maço de cigarros por dia há 45 anos. O exame físico mostra apenas aumento moderado da próstata. A urinálise é positiva para 10 a 15 eritrócitos e 5 a 10 leucócitos por campo de grande aumento sem nenhuma bactéria detectada.

Outras apresentações

Embora o câncer de bexiga seja 3 vezes mais frequente em homens, a vigilância e a investigação apropriadas dessa doença em mulheres é especialmente importante porque a sobrevida em mulheres é reduzida, talvez devido à demora no diagnóstico. A micro-hematúria pode ser o único sintoma manifesto. O carcinoma in situ geralmente se manifesta com disúria e polaciúria, e pode ser facilmente confundido com prostatite. Manifestações raras incluem novo episódio de polaciúria, desconforto pélvico, urina fétida, edema dos membros inferiores em metástase linfática e massa abdominal.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O câncer de bexiga geralmente se manifesta com hematúria macroscópica ou microscópica.[9] A hematúria macroscópica é caracteristicamente intermitente, o que costuma levar à conclusão incorreta de que uma intervenção, como administração de antibióticos, tenha sido eficaz. Também pode ocorrer polaciúria, em geral, mas não invariavelmente, associada à disúria.

Todos os pacientes com suspeita de câncer de bexiga precisam de uma história completa e exame físico, embora o exame físico geralmente não apresente nada digno de nota, principalmente em pacientes com doença inicial.

Avaliação da micro-hematúria

A hematúria microscópica, definida como ≥ 5 eritrócitos por campo de grande aumento é a manifestação mais comum de câncer de bexiga. O rastreamento de hematúria microscópica nas populações em risco, juntamente com a avaliação apropriada, melhora a sobrevida.[41] Ultrassonografia renal e vesical, urinálise, citologia urinária e cistoscopia serão indicadas se nenhuma causa benigna de hematúria for identificada. Em geral, o limite para citologia e cistoscopia deve ser baixo na ausência de uma causa clara e da resolução completa da hematúria. A duração exata do tempo que o médico pode aguardar pela resolução da hematúria antes de iniciar uma investigação adicional varia com a provável causa subjacente e o quadro clínico em questão. Por exemplo, com cistite hemorrágica, geralmente leva 6 semanas para a hematúria remitir por completo. Para causas infecciosas de hematúria, o médico quase sempre precisa fazer uma nova urinálise em 2 meses; se ainda houver >5 eritrócitos por campo de grande aumento nesse estágio, a urinálise poderá ser repetida após mais um mês. Se a hematúria persistir, a avaliação com citologia e cistoscopia será apropriada.

Avaliação da hematúria macroscópica

Na ausência de porfíria ou descoloração da urina na ingestão de beterraba, fenazopiridina ou rifampicina, sangue visível na urina, mesmo quando relacionado a excesso de anticoagulação, deve ser investigado. A interrupção espontânea completa do sangramento não exclui a possibilidade de malignidade com risco de vida.

Os sintomas orientam a investigação: a cólica renal deve suscitar estudos de imagens com tomografia computadorizada (TC) ou radiografias simples para calculose renal; o início agudo de polaciúria e disúria deve suscitar a cultura de urina (com antibioticoterapia, se indicado). A não confirmação desses diagnósticos deve resultar em avaliação quanto a câncer de bexiga com urinálise, citologia da urina e cistoscopia. A urografia por TC ou pielografia intravenosa é usada para avaliar os tratos superiores e, como a ultrassonografia da bexiga, esses exames podem demonstrar a presença de câncer de bexiga em muitos casos. No entanto, a sensibilidade desses exames não é suficiente para excluir o diagnóstico, de modo que a cistoscopia ainda é necessária.[9]

Avaliação de disúria

A ardência ao urinar não é incomum em carcinoma in situ e câncer de bexiga de alto grau. A disúria que não está associada à infecção do trato urinário ou não responde ao tratamento com antibióticos é suspeita e deve ser avaliada com cistoscopia e citologia urinária. A dor pélvica que mimetiza prostatite e não responde ao tratamento deve ser avaliada para micro-hematúria com ultrassonografia renal e vesical e urinálise. Isso precisa ser acompanhado por citologia urinária e cistoscopia caso nenhuma causa benigna seja identificada.

Avaliação de polaciúria

A polaciúria como sintoma isolado de câncer de bexiga é rara, mas ocorre. Hipertrofia prostática benigna e bexiga hiperativa são causas comuns, mas, se não forem identificadas e/ou não responderem ao tratamento, citologia urinária e cistoscopia serão indicadas.

Investigação diagnóstica subsequente

A cistoscopia é fundamental para fazer o diagnóstico. Tumores de baixo grau são papilares e fáceis de visualizar, mas tumores de alto grau geralmente são achatados ou in situ, e difíceis ou impossíveis de visualizar. A visualização na cistoscopia pode ser melhorada por imagem de feixe estreito ou cistoscopia por fluorescência em associação com luz branca. A cistoscopia por fluorescência parece melhorar a precisão diagnóstica e reduzir a recorrência do tumor pós-ressecção transuretral de um tumor da bexiga (RTTB).[44] Demonstrou-se que a cistoscopia de imagem de feixe estreito melhora a precisão diagnóstica da cistoscopia em comparação à luz branca.[45] Se um paciente for submetido à cistoscopia e uma lesão suspeita de tumor de bexiga urotelial for identificada, o paciente deverá programar uma RTTB, que permitirá confirmar o diagnóstico patologicamente e avaliar a extensão da doença.

- As características sugestivas de doença não invasiva incluem tumores papilares com um pedúnculo fino (Ta) ou um pedúnculo grosso (T1). Manchas eritematosas ásperas podem ser indicativas de Tis (carcinoma in situ), embora o urotélio geralmente pareça normal. Biópsias aleatórias ou biópsia de áreas coloridas com azul de metileno 0.2% são necessárias para diagnosticar Tis apropriadamente.
- As características sugestivas de doença invasiva do músculo incluem tumores multifocais que são sésseis. A vascularidade ao redor do tumor aumenta. Os tumores geralmente são grandes (>3 cm

de diâmetro), sólidos ou sésseis. O exame físico bimanual pode revelar a massa estendida além do lúmen da bexiga.

Se a aparência visual das lesões na cistoscopia sugerir doença não invasiva (Ta, T1, Tis), o paciente deverá ser submetido a um estudo de imagens do sistema coletor do trato superior caso ainda não tenha feito isso. Isso pode ser feito por pielograma intravenoso, urografia por TC, ultrassonografia renal com pielograma retrógrado ou urograma por ressonância nuclear magnética (RNM). Uma TC pélvica antes da RTTB é melhor realizada se o tumor for sésstil ou se houver suspeita de alto grau, pois as alterações cirúrgicas podem ser confundidas com extensão extravesical. Se os tumores tiverem uma aparência puramente papilar ou somente a mucosa parecer anormal (sugestiva de carcinoma in situ), uma TC não será recomendada antes da cirurgia, pois isso raramente altera o tratamento. No entanto, a metanálise demonstra que a tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC é útil em pacientes com alto risco de doença metastática (por exemplo, aqueles com invasão do músculo e invasão linfovascular).[46]

Se a aparência dos tumores na cistoscopia indicar que eles provavelmente são invasivos do músculo, os pacientes deverão fazer um hemograma completo, perfil bioquímico (incluindo fosfatase alcalina), radiografia torácica, imagens do sistema coletor do trato superior e TC ou RNM abdominal/pélvica antes da RTTB. Se a fosfatase alcalina estiver elevada ou o paciente tiver sintomas sugestivos de dor nos ossos, o paciente também deverá fazer uma cintilografia óssea.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

RTTB

Procedimento terapêutico e diagnóstico. A ressecção inicial permite a confirmação patológica do diagnóstico com avaliação de histologia, grau e profundidade da invasão. Os fragmentos devem ter tamanho e profundidade adequados para permitir a avaliação adequada da invasão do músculo detrutor. Os tumores invasivos do músculo não podem ser removidos via transuretral de modo confiável e geralmente são mais bem tratados por cistectomia radical.

Diversas biópsias da bexiga podem ser realizadas no momento da ressecção inicial para detectar carcinoma in situ, o que pode alterar o tratamento e aumentar o risco de carcinoma do trato superior e uretral. Carcinoma de uretra prostática, se não tratado, pode evoluir para doença invasiva agressiva. Invasão precoce da próstata pode ser manejada por ressecção transuretral da próstata se as margens da ressecção estiverem livres da doença, mas invasão profunda apresenta um prognóstico desfavorável mesmo com cistectomia radical.

As diretrizes internacionais agora recomendam que os pacientes com carcinoma urotelial de alto grau sejam submetidos a uma nova transecção, o que diminui a recorrência. A ressecção simultânea do tumor da bexiga e da próstata em pacientes com hiperplasia prostática benigna obstrutiva tem reduzido o risco de recorrência do tumor de bexiga.[47]

[Fig-8]

[Fig-9]

[Fig-10]

Marcadores urinários de câncer de bexiga

Embora a citologia continue sendo o marcador urinário padrão e mais aceito para câncer de bexiga, resultados falsos-negativos são comuns. Marcadores adicionais que aumentam a sensibilidade (por exemplo, tira reagente de hematúria) estão disponíveis. No entanto, a sensibilidade costuma aumentar à custa da especificidade. Os marcadores disponíveis incluem antígeno tumoral de bexiga (BTA), proteína de matriz nuclear 22 (NMP22), ImmunoCyt/uCyt+ (um teste diagnóstico imunocitológico por fluorescência que usa 3 anticorpos monoclonais relacionados ao tumor) e UroVysion (uma hibridização in situ fluorescente [FISH] dos centrômeros dos cromossomos 3, 7 e 17 e do locus 9p21 do cromossomo 9 associado ao câncer de bexiga). Em uma revisão da série publicada, a sensibilidade (SN) e a especificidade (SP) foram as seguintes:[48]

- Tira reagente de hematúria: SN de 47% a 93%, SP de 51% a 84%
- Citologia: SN de 12% a 85%, SP de 78% a 100% SP
- BTA Trak: SN de 51% a 100%, SP de 73% a 92% SP
- NMP22 BladderChek: SN de 50% a 65%, SP de 40% a 90% SP
- ImmunoCyt/uCyt+: SN de 81% a 89%, SP de 61% a 78% SP
- UroVysion FISH: SN de 69% a 100%, SP de 65% a 96% SP.

Nenhum marcador urinário pode substituir a cistoscopia, e a citologia continua sendo uma ferramenta diagnóstica importante, mas os marcadores podem ajudar a determinar a frequência mais apropriada para a cistoscopia de acompanhamento e auxiliar no diagnóstico em pacientes de alto risco.[6]

O papel dos marcadores mais novos ainda está sendo definido.[49] [50]

Fatores de risco

Fortes

exposição ao tabaco

- O tabagismo resulta em um risco de duas a quatro vezes maior de câncer de bexiga:[14] o risco aumenta com o aumento na intensidade e/ou duração do tabagismo.[34] O intervalo entre a exposição ao carcinógeno e o câncer é longo, geralmente mais de 15 anos. O abandono do hábito de fumar reduz o risco, embora não ao nível de não fumantes, e melhora o prognóstico da doença.[35]

exposição a carcinógenos químicos

- A exposição ocupacional a carcinógenos químicos, como aminas aromáticas usadas nos setores de borracha e corante e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos usados nos setores de alumínio, carvão e revestimento, e exposição ao arsênico em água potável são responsáveis por um quarto ou mais dos casos.[24] Outros grupos ocupacionais com risco elevado incluem pintores e cabeleireiros.

idade >55 anos

- O pico de ocorrência é no final da sétima década de vida. Mais de 90% dos pacientes manifestam a doença depois dos 55 anos. Idade avançada também piora o prognóstico de recorrência, progressão e morte pelo câncer de bexiga.[36]

radiação pélvica

- Radiação da área pélvica, geralmente usada para câncer de próstata, aumenta significativamente o risco de câncer de bexiga.[25] [26] [37]

quimioterapia sistêmica

- Quimioterapia com agentes como ciclofosfamida aumenta significativamente o risco de câncer de bexiga.[25] [26]

Infecção por Schistosoma

- Geralmente resulta em carcinoma de células escamosas da bexiga e está relacionado à inflamação crônica da bexiga causada pela infecção. O câncer de bexiga é a malignidade mais comum no Egito, onde é responsável por >25% de todas as malignidades.[39]

sexo masculino

- Existe um risco quatro vezes maior em homens que em mulheres, talvez relacionado ao tabagismo e à exposição ocupacional, mas, historicamente, as mulheres têm prognóstico pior.[22] [40]

inflamação crônica da bexiga

- Infecções urinárias, nefrolitíase e litíase vesical e outras causas de irritação crônica da bexiga foram associadas ao câncer de bexiga (especialmente o carcinoma de células escamosas da bexiga), mas elas não causam necessariamente câncer de bexiga.

história familiar positiva

- Casos familiares de câncer de bexiga ocorrem, mas nenhum gene específico foi identificado.

Fracos**diabetes mellitus, tipo 2**

- Pessoas com diabetes do tipo 2 podem ter um aumento moderado do risco de desenvolver câncer de bexiga.[27] [28] Algumas evidências sugerem que o uso de pioglitazona, uma tiazolidinediona, está associado a um aumento do risco de câncer de bexiga em adultos com diabetes do tipo 2.[29] [38]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco incluem exposição ao tabaco, sexo masculino, idade >55 anos, exposição a carcinógenos químicos, radiação pélvica, quimioterapia sistêmica e história familiar positiva de câncer de bexiga.

hematúria (macroscópica ou microscópica) (comum)

- A hematúria é o sintoma manifesto primário de câncer de bexiga e está presente em $\geq 80\%$ dos pacientes.
- A hematúria macroscópica indolor, que está presente em todo o fluxo urinário (isto é, total), é a mais comum. Mais importante, os episódios de hematúria costumam ser intermitentes e, portanto, a resolução não deve ser atribuída ao tratamento com antibióticos, por exemplo.

- A ausência de sintomas ou achados no exame físico é comum e ilustra a importância do rastreamento da urina para micro-hematúria.

disúria (comum)

- Típico de carcinoma in situ, mas também observado em carcinoma urotelial de alto grau. A disúria é associada a câncer de bexiga agressivo.
- Na ausência de infecção urinária responsável pela disúria, a citologia urinária é fundamental para fazer o diagnóstico de câncer de bexiga nesses pacientes e é positiva em até 90% dos pacientes.

Outros fatores de diagnóstico

polaciúria (incomum)

- Raramente é o sintoma isolado de câncer de bexiga, mas ocorre. Hipertrofia prostática benigna e bexiga hiperativa são causas comuns, mas, se não responderem ao tratamento, citologia urinária e cistoscopia serão indicadas.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
urinálise <ul style="list-style-type: none"> • Cilindros eritrocitários e glóbulos vermelhos crenados são observados com sangramento glomerular. • Cerca de 80% dos pacientes apresentam hematúria macroscópica ou microscópica. 	a hematúria é típica, mas pode estar ausente; a piúria também pode ser observada, resultando em confusão com a infecção urinária

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
citologia da urina <ul style="list-style-type: none"> • A urina fresca preservada do segundo jato ou do jato subsequente é melhor para evitar a deterioração celular. 	positiva em até 90% dos pacientes com carcinoma in situ ou tumores de alto grau; positiva em <33% dos pacientes com câncer de células transitórias de baixo grau
ultrassonografia renal e vesical <ul style="list-style-type: none"> • A ultrassonografia tem a vantagem de evitar a exposição à radiação, mas fornece menos detalhes que o urograma por tomografia computadorizada (TC) ou pielograma intravenoso. 	tumores de bexiga e/ou obstrução do trato superior podem ser observados
urograma por tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> • Urografia por TC, que gera imagens do trato urinário com contraste durante a fase excretora, exibe bem o trato urinário e apresenta a vantagem de melhores imagens do parênquima renal, e tecidos moles do abdome e pelve, incluindo linfonodos. 	tumores de bexiga, tumores do trato urinário superior e/ou obstrução podem ser observados

Exame	Resultado
cistoscopia <ul style="list-style-type: none"> Os tumores de baixo grau são papilares e imediatamente visíveis, enquanto os tumores de alto grau podem ser achatados e mais difíceis de ver. O carcinoma in situ não costuma ser visível. A visualização na cistoscopia pode ser melhorada por imagem de feixe estreito ou cistoscopia por fluorescência em associação com luz branca. A cistoscopia por fluorescência talvez não melhore a precisão diagnóstica, mas parece reduzir a recorrência do tumor pós-ressecção transuretral de um tumor da bexiga (RTTB).[44] Demonstrou-se que a cistoscopia de imagem de feixe estreito melhora a precisão diagnóstica da cistoscopia em comparação à luz branca.[45] A ressecção endoscópica fornece diagnóstico patológico e tratamento primário em uma etapa. 	visualiza os tumores de bexiga e permite fazer o diagnóstico patológico
urograma intravenoso <ul style="list-style-type: none"> Pequenos tumores de bexiga geralmente não são visíveis no pielograma intravenoso. A técnica oferece boas imagens dos tratos urinários superiores, mas atualmente foi amplamente substituída pela urografia por TC. 	pode mostrar falhas de enchimento indicativas de tumor de bexiga
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Se a aparência dos tumores na cistoscopia indicar que eles provavelmente são invasivos do músculo, os pacientes deverão fazer um hemograma completo como parte da investigação antes da ressecção transuretral de um tumor de bexiga. Os níveis de hemoglobulina geralmente serão normais ou levemente reduzidos se a hematúria tiver sido agressiva e/ou prolongada. 	anemia normal ou leve
perfil bioquímico (incluindo fosfatase alcalina) <ul style="list-style-type: none"> Se a aparência na cistoscopia indicar que os tumores provavelmente são invasivos do músculo, os pacientes deverão fazer um perfil bioquímico (incluindo fosfatase alcalina) como parte da investigação antes da ressecção transuretral de um tumor de bexiga. Se a fosfatase alcalina estiver elevada ou o paciente tiver sintomas sugestivos de dor nos ossos, o paciente também deverá fazer uma cintilografia óssea. 	normal ou pode mostrar fosfatase alcalina elevada
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Se a aparência dos tumores na cistoscopia indicar que eles provavelmente são invasivos do músculo, os pacientes deverão fazer uma radiografia torácica como parte da investigação antes da ressecção transuretral de um tumor de bexiga. 	geralmente normais

Exame	Resultado
TC abdominal e de pelve <ul style="list-style-type: none"> Usada na avaliação de hematúria macroscópica em pacientes com sintomas de cólica renal. Pode revelar calculose renal do trato urinário superior e/ou inferior. Uma TC pélvica antes da RTTB é melhor realizada se o tumor for sésil ou se houver suspeita de alto grau, pois as alterações cirúrgicas podem ser confundidas com extensão extravesical. Se os tumores tiverem uma aparência puramente papilar ou somente a mucosa parecer anormal (sugestiva de carcinoma in situ), uma TC não será recomendada antes da cirurgia, pois isso raramente altera o tratamento. No entanto, a metanálise demonstra que a tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC é útil em pacientes com alto risco de doença metastática (por exemplo, aqueles com invasão do músculo e invasão linfovascular).[46] 	negativa para calculose renal; pode revelar evidências de câncer de bexiga primário e/ou doença metastática
ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal e pélvica <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada como uma alternativa à TC em pacientes com tumores que provavelmente se mostrem como invasivos do músculo na cistoscopia. 	negativa para calculose renal; pode revelar evidências de câncer de bexiga primário e/ou doença metastática
urograma por ressonância magnética (RM) <ul style="list-style-type: none"> Se a aparência visual das lesões da bexiga na cistoscopia sugerir doença não invasiva (Ta, T1, Tis), o paciente deverá ser submetido a um estudo de imagens do sistema coletor do trato urinário superior caso ainda não tenha feito isso. Isso pode ser feito por pielograma intravenoso, urografia por TC, ultrassonografia renal com pielograma retrógrado ou urograma por ressonância nuclear magnética (RNM). 	normal ou pode indicar a presença de lesões do trato urinário superior
cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Se a fosfatase alcalina estiver elevada ou o paciente tiver sintomas sugestivos de dor nos ossos, o paciente também deverá fazer uma cintilografia óssea. 	normal ou pontos de hipercaptação indicativos ou depósitos ósseos
marcadores urinários <ul style="list-style-type: none"> Os marcadores disponíveis incluem antígeno tumoral de bexiga (BTA), proteína de matriz nuclear 22 (NMP22), ImmunoCyt/uCyt + (um teste diagnóstico imunocitológico por fluorescência que usa 3 anticorpos monoclonais relacionados ao tumor) e UroVysion (uma hibridização in situ fluorescente [FISH] dos centrômeros dos cromossomos 3, 7 e 17 e do locus 9p21 do cromossomo 9 associado ao câncer de bexiga). Nenhum marcador urinário pode substituir a cistoscopia, e a citologia continua sendo uma ferramenta diagnóstica importante, mas os marcadores podem ajudar a determinar a frequência mais apropriada para a cistoscopia de acompanhamento, bem como auxiliar no diagnóstico em pacientes de alto risco.[6] [49] [50] 	positiva

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperplasia prostática benigna	<ul style="list-style-type: none"> • Pode causar hematuria e ocorre na mesma faixa etária e no mesmo sexo do câncer de bexiga. • A hiperplasia prostática benigna (HPB) está associada a força reduzida de fluxo, polaciúria, urgência e noctúria, bem como ao aumento da próstata no exame de toque retal. No entanto, a HPB é tão comum que esses sinais e sintomas não fornecem basicamente nenhuma ajuda na diferenciação clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> • A citologia urinária deve ser normal com HPB, mas também costuma ser normal com tumores de bexiga de baixo grau. • Cistoscopia com biópsia das lesões suspeitas: HPB e tumores de baixo grau estão visíveis; carcinoma in situ e tumores sólidos de alto grau, que talvez não sejam visíveis, devem ter citologia positiva. • Os estudos de imagem podem mostrar uma massa vesical inferior.
Cistite hemorrágica	<ul style="list-style-type: none"> • O início agudo de polaciúria grave e disúria em uma mulher jovem, principalmente se associado a lombalgia e mal-estar, sugere cistite hemorrágica. No entanto, pode ser difícil diferenciá-la de câncer de bexiga apenas pelas características clínicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • A cultura de urina deve ser positiva com cistite. A resolução da hematuria não é um indicativo de doença benigna. A cistoscopia é indicada para hematuria na ausência de uma origem bacteriana, mesmo quando a citologia é normal.
Prostatite	<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente ocorre em homens com idade <55 anos. A prostatite tende a ser mais persistente que as causas malignas de disúria e dor pélvica. 	<ul style="list-style-type: none"> • A citologia é fundamental para diferenciar prostatite e carcinoma de bexiga ou próstata. • Cistoscopia e biópsia também podem ser necessárias.
Infecção do trato urinário	<ul style="list-style-type: none"> • Uma nova infecção do trato urinário (ITU) é um fator de risco para câncer de bexiga. Os sintomas de urgência, polaciúria, disúria e hematuria são compartilhados por ITU e câncer de bexiga e não ajudam na diferenciação clínica. Dorsalgia, febre e calafrios são comuns com ITU, mas raros com câncer de bexiga. 	<ul style="list-style-type: none"> • A citologia e a cistoscopia são fundamentais para o diagnóstico de câncer de bexiga. A cultura de urina positiva diminui a probabilidade de câncer de bexiga, mas não exclui o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Nefrolitíase	<ul style="list-style-type: none"> Uma causa comum de hematúria macroscópica e microscópica, a nefrolitíase pode ser diferenciada pelos sintomas típicos de cólica renal quando presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) sem contraste demonstrará cálculos, inclusive cálculos de ácido úrico. Uma radiografia simples pode ser diagnóstica para cálculos radiopacos. A inflamação de corpos estranhos e cálculos crônicos promove carcinoma urotelial (CU); os tumores da bexiga e do trato superior podem se calcificar, mas as imagens geralmente revelam a massa associada.
Carcinoma de células renais	<ul style="list-style-type: none"> Os cilindros ureterais podem causar coágulos vermiformes para indicar hemorragia do trato superior. Os sintomas vesicais são raros. Raramente, uma massa renal pode ser palpável. A dor no flanco é incomum, mas pode ocorrer com obstrução de coágulos, sangramento na massa ou infiltração das estruturas perirrenais. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC abdominal e pélvica com e sem contraste geralmente revela carcinoma de células renais. Anemia e velocidade de hemossedimentação elevada são comuns, e testes da função hepática anormais, mesmo na ausência de metástase, ocorrem com certa frequência.
Carcinoma urotelial renal	<ul style="list-style-type: none"> Os CCTs ureterais e pélvicos renais têm etiologia e sintomas semelhantes ao CCT da bexiga: hematúria e, com muito menos frequência, disúria. Os coágulos vermiformes indicam sangramento do trato superior. 	<ul style="list-style-type: none"> A urografia por TC ou pielograma intravenoso pode mostrar tumor do trato superior. Cistoscopia, ureteroscopia e citologia e biópsia da bexiga e do trato superior podem diferenciar o local da malignidade.
Câncer ginecológico ou outros tipos de câncer pélvico	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas de dor e massa pélvicas são raros com câncer de bexiga, e um pouco mais comuns com outros tumores. O exame físico pélvico pode revelar massa cervical, uterina ou pélvica em mulheres. O exame de toque retal pode detectar carcinoma retal ou, em homens, induração prostática sugestiva de câncer de próstata. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC e, se necessário, cistoscopia com citologia e biópsia podem diferenciar esses cânceres.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cistite por radiação	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas são idênticos aos de câncer de bexiga. Requer história de exposição à radiação. 	<ul style="list-style-type: none"> A cistoscopia mostra aumento da vascularidade com vasos irregulares e tortuosos e inflamação. Biópsia e citologia, às vezes repetida, são necessárias para diferenciação.
Diverticulite	<ul style="list-style-type: none"> A diverticulite sigmoide pode causar inflamação da bexiga com sintomas irritativos e hematúria. A fístula colovesical costuma ocorrer com mais frequência como complicação da diverticulite, o que pode causar pneumatúria, com uma possível descoloração e mau cheiro da urina. O exame físico pode mostrar uma massa pélvica. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC pode mostrar diverticulite, e é o estudo preferido para demonstrar fístula com ar na bexiga. A massa vesical sugestiva de câncer de bexiga invasivo de alto grau pode ser observada na TC e na cistoscopia, tornando a biópsia extremamente importante antes do tratamento de suspeita de câncer de bexiga.

Critérios de diagnóstico

Determinação do grau e do estágio com a biópsia

• Grau

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1973 classificavam o carcinoma urotelial como bem diferenciado (grau 1), moderadamente diferenciado (grau 2) e inadequadamente diferenciado (grau 3). Em 2004, a OMS e a International Society of Urological Pathology (ISUP) mudaram o sistema de classificação e criaram 3 graus: i) neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno (NUPBPM), ii) carcinoma urotelial de baixo grau e iii) carcinoma urotelial de alto grau. As diretrizes da European Association of Urology e outras recomendam usar os dois sistemas de classificação ao mesmo tempo. Os tumores de alto grau (incluindo todos os de grau 3 e carcinoma in situ [CIS] e alguns de grau 2 da OMS de 1973) são tumores agressivos que, se não forem controlados por terapia intravesical, causam risco de vida.

• Estágio

O sistema de estadiamento tumor-nodo-metástases (TNM) é o mais usado.^[1] O câncer de bexiga não invasivo do músculo (CBNIM) inclui CIS e tumores papilares ou sólidos confinados ao urotélio (Ta) e que invadem a lâmina própria (T1). Aproximadamente 75% a 80% dos tumores de bexiga se manifestam como doença não invasiva do músculo e os restantes como doença invasiva do músculo.^[51] No caso de doença não invasiva do músculo, aproximadamente 70% se manifestam como lesões Ta, 20% como lesões T1 e 10% como SCI ou lesões Tis.^[51]

A terminologia anterior que se referia aos tumores invasivos do músculo (T2) como invasivos e o CBNIM como superficial é incorreta e deve ser evitada. Os tumores que se estendem na gordura perivesical são T3 e os que estão em órgãos adjacentes são T4. Metástase nodal (estádio N) e metástase extrapélvica (M) completam o sistema.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Classificação TNM^[1]

Com base nos resultados da biópsia, no exame físico e nos estudos de imagem, os tumores da bexiga são estadiados de acordo com o nível de invasão. O sistema de estadiamento mais usado e universalmente aceito é o sistema TNM.

T: tumor primário

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- Ta: carcinoma papilar não invasivo
- Tis: carcinoma in situ: "tumor achatado"
- T1: o tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial (lâmina própria).
- T2: o tumor invade a muscular própria:
 - T2a: o tumor invade a muscular própria superficial (metade interna)
 - T2b: o tumor invade a muscular própria profunda (metade externa)
- T3: o tumor invade o tecido perivesical:
 - T3a: microscopicamente
 - T3b: macroscopicamente (massa extravesical)
- T4: o tumor invade qualquer um dos seguintes: estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
 - T4a: o tumor invade o estroma prostático, o útero ou a vagina
 - T4b: o tumor invade a parede pélvica ou a parede abdominal.

N: linfonodos

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase em um único linfonodo na pelve verdadeira (região hipogástrica, obturador, íliaca externa ou pré-sacral)
- N2: metástase em múltiplos linfonodos regionais na pelve verdadeira (região hipogástrica, obturador, íliaca externa ou pré-sacral)
- N3: metástase em linfonodo(s) ilíaco(s) comum(ns).

M: metástase à distância

- M0: sem metástase à distância
- M1a: linfonodos não regionais
- M1b: outra metástase à distância.

Segundo esse sistema, o câncer de bexiga não invasivo do músculo inclui:

- Tumores papilares confinados à mucosa epitelial (estádio Ta)

[Fig-1]

- Tumores que invadem o tecido subepitelial (isto é, lâmina própria; T1)
- Tis (carcinoma in situ).

Classificação da OMS[2]

Os tumores também devem ser classificados de acordo com suas características celulares. Anteriormente, os carcinomas de bexiga eram classificados de acordo com a classificação da OMS de 1973 de papiloma urotelial como bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) ou mal diferenciado (G3).

Em 2004, a OMS e a ISUP publicaram um novo sistema de classificação que emprega critérios específicos de citologia e arquitetura.[3] [4] [5] A nova classificação da OMS/ISUP diferencia entre neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno e carcinomas uroteliais de alto grau e baixo grau. Antigamente, muitos patologistas descreviam tumores de grau 1 em estágio Ta como carcinomas papilares não invasivos. Portanto, não se sabia ao certo se esses tumores eram malignos e benignos. Para criar mais consistência no mundo todo, a OMS agora descreve esses tumores como NUPBPM.

Assim como em 2004, a classificação da OMS de 2016 continua a recomendar o uso da classificação em graus que a ISUP publicou pela primeira vez em 1997.[2] Descrição e definição mais detalhadas são fornecidas para os graus de proliferação urotelial de potencial maligno incerto (hiperplasia) e displasia urotelial.[2] Ainda que o sistema de graduação da OMS tenha sido atualizado, os dois sistemas de graduação mais antigos continuam a ser usados.[6]

Comparação dos sistemas de classificação de 1973 e 2004:[3] [4] [5]

OMS 1973

- Papiloma urotelial
- Grau 1: bem diferenciado, tem arquitetura papilar existente, cromatina fina e uma pequena indicação de nucléolos ou mitoses
- Grau 2: moderadamente diferenciado, geralmente tem arquitetura papilar, cromatina granular e uma indicação mais forte de nucléolos e mitoses
- Grau 3: inadequadamente diferenciado, menor probabilidade de apresentar arquitetura papilar, tem cromatina grossa e muitos exemplos de nucléolos e mitoses.

OMS/ISUP 2004

- Papiloma urotelial
- NUPBPM
- Carcinoma urotelial papilar de baixo grau
- Carcinoma urotelial papilar de alto grau.

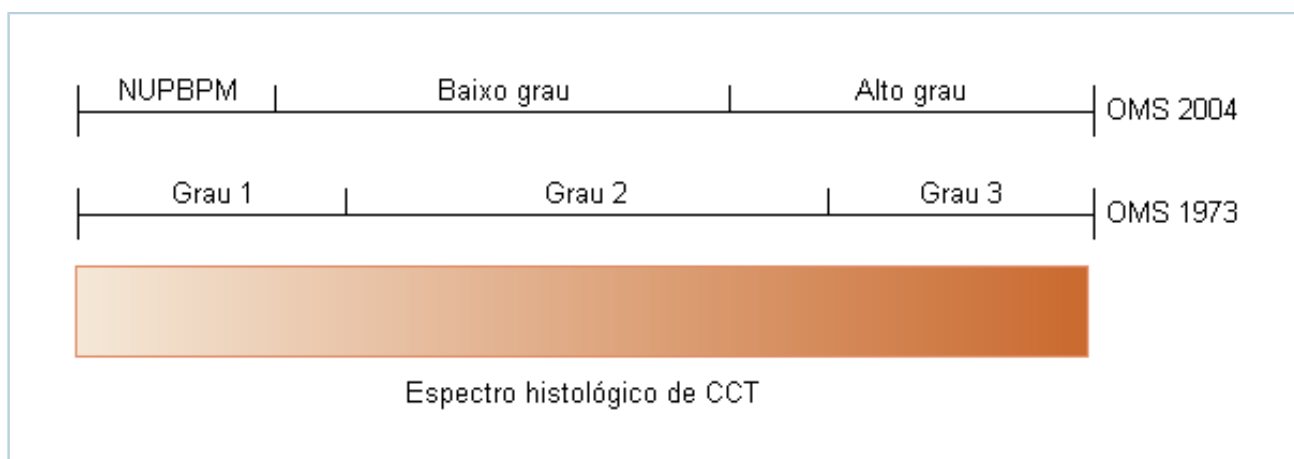
O uso da classificação da OMS/ISUP de 2004 deve resultar em diagnósticos mais uniformes de tumores que são mais bem estratificados de acordo com o potencial de risco. No entanto, as diretrizes da European Association of Urology para doença não invasiva do músculo aconselham que as classificações da OMS de 1973 e de 2004 devem ser usadas para classificação de tumor até o sistema de classificação de 2004 ser validado em mais protocolos clínicos.[7] [8]

Evidências sugerem que a classificação da OMS/ISUP de 2004 não aumenta a reprodutibilidade interobservadores de tumores não invasivos do músculo em comparação com a classificação da OMS de 1973.[9] A reprodutibilidade é baixa principalmente para a classificação de NUPBPM de 2004 (50%). No entanto, a diferenciação entre carcinoma urotelial de baixo grau e de alto grau usando a classificação de 2004 tem uma reprodutibilidade interobservador elevada (84% a 90%).[10] [11]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]



*Comparação dos sistemas de classificação de 1973 e 2004 da Organização Mundial da Saúde (OMS).
NUPBPM, neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno; carcinoma de células transitórias (CCT)
Adaptado de Eur Urol. 2007;57:889-897; usada com permissão*

Alguns carcinomas de grau 1 da OMS de 1973 foram reatribuídos para a categoria de NUPBPM e outros para a categoria de carcinoma de baixo grau da OMS de 2004. De modo similar, alguns carcinomas de grau 2 da OMS de 1973 foram reatribuídos para a categoria de carcinoma de baixo grau da OMS de 2004 e outros para a categoria de carcinoma de alto grau. Todos os tumores de grau 3 da OMS de 1973 foram atribuídos para a categoria de carcinoma de alto grau da OMS de 2004.

O estadiamento e a classificação exatos do câncer de bexiga são essenciais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequados. O estágio e o grau do câncer fornecem uma indicação da probabilidade de recorrência e do risco de progressão para câncer invasivo.

Escore da EORTC[12]

Aproximadamente 75% a 80% dos tumores de bexiga se manifestam como doença não invasiva do músculo e o restante como doença invasiva do músculo.[13] Em CBNIM, aproximadamente 70% se manifestam como lesões Ta, 20% como lesões T1 e 10% como carcinoma in situ (lesões Tis).[14]

CBNIM representa um grupo heterogêneo de tumores com desfechos oncológicos totalmente diferentes. Tumores de baixo grau, por exemplo, têm taxa de recorrência modesta, mas baixo risco de progressão. Por outro lado, tumores de alto grau são associados a recorrência, progressão e mortalidade significativas.

Essa heterogeneidade dos tumores de bexiga complica a capacidade de comparar a eficácia das diferentes modalidades de tratamento e, assim, estabelecer recomendações de tratamento unificadas. Portanto, a estratificação de risco é obrigatória para classificar os pacientes com riscos semelhantes de recorrência e progressão e ajuda a determinar as estratégias de tratamento apropriadas para cada categoria de risco.

Embora limitadas por tratamentos de quimioterapia mais antigos e alguns ensaios com o bacilo de Calmette e Guérin (BCG), o que pode aumentar demasiadamente o risco estimado, as tabelas de risco da EORTC são consideradas úteis para estimar a progressão e/ou recorrência de CBNIM. O escore da EORTC combina dados sobre taxa de recorrência de tumor prévia, número de tumores, diâmetro de tumor, categoria T e grau da OMS, e a presença ou ausência de carcinoma in situ concomitante, para estimar o risco de recorrência e progressão.[15]

[Fig-1]

Fator	Escore de recorrência	Escore de progressão
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
>8	6	3
Diâmetro do tumor		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Taxa de recorrência anterior		
Primária	0	0
≤1 recorrência/ano	2	2
>1 recorrência/ano	4	2
Categoria		
Ta	0	4
T1	1	4
CIS		
Não	0	0
Sim	1	4
Grau (OMS 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Escore total	0-17	0-23

*Escore da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): peso usado para calcular os escores de recorrência e progressão. Carcinoma in situ (CIS)
De World J Urol. 2007;25:285-295; usado com permissão*

Escore de recorrência	Probabilidade de recorrência em 1 ano (IC de 95%)	Probabilidade de recorrência em 5 anos (IC de 95%)
0	15% (10% a 19%)	31% (24% a 37%)
1-4	24% (21% a 26%)	46% (42% a 49%)
5-9	38% (35% a 41%)	62% (58% a 65%)
10-17	61% (55% a 67%)	78% (73% a 84%)

Escore de progressão	Probabilidade de progressão em 1 ano (IC de 95%)	Probabilidade de progressão em 5 anos (IC de 95%)
0	0,2% (0% a 0,7%)	0,8% (0% a 1,7%)
2-6	1% (0,4% a 1,6%)	6% (5% a 8%)
7-13	5% (4% a 7%)	17% (14% a 20%)
14-23	17% (10% a 24%)	45% (35% a 55%)

*Tabelas de risco da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): probabilidade de recorrência e progressão de acordo com o escore
De World J Urol. 2007;25:285-295; usado com permissão*

A principal limitação das tabelas de risco da EORTC é que os grupos de risco se basearam em pacientes que, na maioria, foram tratados com esquemas de quimioterapia intravesical mais antigos. O BCG raramente era usado. Com o aumento do uso do BCG, os dados mostram que as tabelas superestimam o risco de recorrência e progressão.[16]

A calculadora de risco on-line da EORTC baseada nessas tabelas pode ser baixada e usada para determinar as estratégias de tratamento mais apropriadas de acordo com o risco de progressão e/ou recorrência. [European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scoring system and risk tables for stage Ta T1 bladder cancer]

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento é orientado principalmente pelo grau e pelo estágio do tumor determinados na ressecção inicial, junto com o achado de investigações laboratoriais e imagiológicas adicionais. O estadiamento preciso, que requer ressecção no músculo detrutor, é fundamental. As opções de tratamento e os objetivos terapêuticos variam com o grau e o estágio da doença. O tratamento de tumores não invasivos do músculo baseia-se na categoria de risco e tem o objetivo de reduzir a recorrência e evitar a progressão da doença. Em muitos casos, o tratamento envolve a instilação da vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG). É preparada a partir de *Mycobacterium bovis* vivo atenuado. O mecanismo de ação é complexo e não esclarecido por completo, mas a indução de uma reação imune celular local contra as células de tumor da bexiga parece ser mais importante. Para tumores invasivos do músculo, o tratamento muda drasticamente porque o tumor não pode ser confiavelmente removido de modo transuretral e o risco de linfonodos e outras metástases é significativamente elevado. O tratamento padrão para doença invasiva do músculo é cistectomia radical e dissecação do linfonodo. Os candidatos não cirúrgicos são tratados com quimioterapia e radiação, e alguns com doença de pequeno volume podem ser tratados com cistectomia parcial. A imunoterapia com inibidores de checkpoints imunológico tem suscitado grande entusiasmo, pois promete levar o benefício da imunoterapia a pacientes com doença avançada.

[Fig-8]

[Fig-9]

Tumores não invasivos do músculo

Baixo risco

- As diretrizes de câncer de bexiga da American Urological Association (AUA) definem o câncer de bexiga de baixo risco como doença de pequeno volume, de baixo grau e em estágio Ta (Ta = carcinoma papilar não invasivo).^[21] A recomendação de tratamento é uma única instilação de quimioterapia intravesical em 6 horas de ressecção transuretral. A instilação não deverá ser feita se houver suspeita de perfuração da bexiga. A mitomicina mantida por 30 minutos a 2 horas costuma ser usada. Tiotepa e doxorrubicina também podem ser usadas.^[52]

[Fig-1]

Médio risco

- Os pacientes de médio risco da AUA são aqueles com doença de grande volume ou multifocal, de baixo grau e em estágio Ta (Ta = carcinoma papilar não invasivo).^[21] Esses pacientes têm um alto risco de recorrência, mas um baixo risco de progressão da doença. A ressecção transuretral é a terapia de primeira linha. As diretrizes da AUA recomendam imunoterapia com BCG ou quimioterapia de mitomicina a cada semana por 6 semanas, começando 2 semanas após a ressecção transuretral com terapia de manutenção como opção. Além dessa recomendação, a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicou um grande ensaio clínico randomizado e controlado com pacientes de médio risco que encontrou uma redução significativa em recorrência, metástase, mortalidade global e mortalidade específica do câncer com manutenção de 3 semanas com BCG.^[53] Embora as diretrizes especifiquem o uso da manutenção com BCG por no mínimo 1 ano, um estudo da EORTC que examina a dose e a duração ideais do tratamento de tumores não invasivos do músculo constatou que a manutenção de 3 semanas com BCG usando um terço da dose por 1 ano é inferior à dose máxima de BCG por 3 anos.^[54] Embora seus benefícios ainda não tenham sido confirmados em doença de médio e

alto risco, a quimioterapia intravesical pós-operatória imediata costuma ser usada em associação com imunoterapia tardia ou quimioterapia intravesical nesses grupos de pacientes.

Alto risco

- Definido como carcinoma in situ, de alto grau em estágio Ta ou carcinoma urotelial em estágio T1 (Ta = carcinoma papilar não invasivo; T1 = o tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial, isto é, a lâmina própria). A ressecção transuretral é a terapia de primeira linha. As diretrizes da AUA recomendam uma nova ressecção transuretral caso o músculo não esteja presente na amostra de ressecção inicial, seguida por indução e imunoterapia de manutenção com BCG.[21] Embora seus benefícios ainda não tenham sido confirmados em doença de médio e alto risco, a quimioterapia intravesical pós-operatória imediata costuma ser usada em associação com imunoterapia tardia ou quimioterapia intravesical nesses grupos de pacientes.
- A conclusão da ressecção do tumor, a recorrência em 3 meses e a presença de doença residual na nova ressecção têm importância prognóstica significativa. Em câncer de bexiga Ta e T1, a recorrência em 3 meses varia muito de 8% a 40% e a recorrência pode ser significativamente reduzida pela atenção detalhada à conclusão de ressecção.[55] A recorrência em 3 meses tem uma forte correlação com a recorrência e a progressão da doença.[56] As diretrizes atuais sugerem que os pacientes com câncer de bexiga T1 de alto grau sem músculo na amostra devem fazer uma nova ressecção transuretral. A nova ressecção revelará o tumor residual em aproximadamente 25% dos pacientes. Um ensaio clínico randomizado constatou que a nova ressecção, mesmo quando a quimioterapia perioperatória é administrada, reduziu significativamente a recorrência subsequente.[57] [58] A nova ressecção pode ser útil mesmo quando o músculo está presente na amostra. A nova ressecção mostrando doença T1 residual em 92 pacientes foi associada a uma incidência de 82% da invasão do músculo em 5 anos, em comparação com 19% de progressão quando nenhuma doença T1 residual foi encontrada.[59]
- A imunoterapia com BCG costuma ser administrada por via intravesical ≥ 2 semanas após a ressecção transuretral e mantida por 2 horas. A indução é BCG semanal por 6 semanas. A redução da progressão da doença, de metástase e de morte por câncer requer manutenção de 3 semanas com BCG. Outras programações de manutenção (uma vez por mês ou trimestre, ou instilações repetidas a cada 6 semanas) são ineficazes. A programação de manutenção mais eficaz até o momento são instilações semanais por 3 semanas em 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses. A redução da dose para 1/3, 1/10, 1/30 e 1/100 da dose de BCG em 50 mL de soro fisiológico isotônico é recomendada para evitar a progressão dos efeitos adversos de BCG, mas a maioria dos efeitos adversos ocorre durante a indução.[60] A indução é definida como os 6 primeiros tratamentos. A redução da dose na programação de manutenção de 3 semanas pode começar no início da manutenção. Em pacientes de alto risco, o BCG de 3 anos em dose máxima reduz as recorrências em comparação com BCG em dose máxima por 1 ano.[54] Novas reduções de um terço da dose são feitas somente quando necessário devido ao aumento dos sintomas: febre, disúria e polaciúria graves, sintomas vesicais irritativos, mal-estar, artralgia ou outros sintomas que duram ≥ 5 dias.
- Se vários fatores de risco como recorrência, vários tumores T1 de alto grau ou doença T1 primária de alto grau associada a carcinoma in situ difuso ou invasão linfovascular estiverem presentes, a cistectomia poderá ser uma opção de tratamento apropriada. No entanto, a cistectomia seria um tratamento excessivo na maioria dos pacientes de alto risco. É necessária cautela ao selecionar pacientes para cistectomia, principalmente naqueles sem invasão muscular. A mortalidade geral em 90 dias para a cistectomia é de 9%, e envelhecimento, escore da American Society of Anesthesiology, e a presença de linfonodo ou metástase distante aumentam a mortalidade.[61]

Pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) obstrutiva coexistente

- Os pacientes com tumores de bexiga não invasivos do músculo e HPB obstrutiva coexistente podem fazer ressecção transuretral da próstata no momento da ressecção transuretral de um tumor de bexiga (RTTB). A metanálise demonstra que a realização dos procedimentos ao mesmo tempo, antes temida devido a preocupações sobre implantação do tumor na uretra prostática, reduz o risco de recorrência do tumor de bexiga.[47] Essa abordagem é apropriada para tumores de bexiga não invasivos do músculo, de baixo, médio e alto risco.

Tumores localmente invasivos

Doença confinada ao órgão: estágio T2a ou T2b

- Geralmente, esses pacientes precisam se submeter a uma cistoprostatectomia (em homens) ou cistectomia frequentemente acompanhada com histerectomia (em mulheres). Isso é seguido pela formação de uma derivação urinária por meio de um canal ileal na pele ou pela criação de um reservatório interno que pode ser drenado por cateter ou pela uretra. As contraindicações relativas à drenagem uretral incluem Tis (carcinoma in situ) nos dutos prostáticos ou uma margem uretral positiva. Uma neobexiga ortóptica fornece alguma função semelhante a uma bexiga nativa, mas tem um risco elevado de incontinência noturna e retenção que requer autocateterismo intermitente.
- A implantação por semente ocorre dentro da bexiga após a ressecção transuretral e fora da bexiga após a cirurgia por via aberta.[62] Deve-se tomar muito cuidado para evitar o derramamento de urina durante a cistectomia. A mitomicina ou formalina a 2% intravesical pode ser gotejada na bexiga para reduzir ainda mais o risco de disseminação.[62]
- Em casos selecionados, uma cistectomia parcial pode ser viável. Isso requer que um tumor solitário, localizado em uma área da bexiga onde haja uma margem livre mínima de 2 cm do urotélio não envolvido, possa ser alcançado e a presença de tecidos moles suficientes para permitir a remoção do tumor sem reduzir significativamente a capacidade da bexiga ou causar incontinência. Esse procedimento costuma ser reservado para tumores no topo da bexiga que não têm Tis (carcinoma in situ) associado em outras áreas da bexiga. As contraindicações relativas são lesões no trígono ou colo vesical.
- Novos dados apoiam a função da quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para lesões T2 e T3. Ensaios clínicos randomizados mostraram benefícios de sobrevida, principalmente em pacientes com doença T3 clínica (massa palpável no exame físico sob anestesia ou massa inequívoca na tomografia computadorizada [TC]).[63] [64] Os esquemas do ensaio clínico envolviam 3 ciclos de metotrexato associado à vimblastina associada à doxorubicina associada à cisplatina (MVAC). Uma metanálise de 11 séries mostrou que a quimioterapia neoadjuvante combinada baseada em platina, mas não cisplatina ou carboplatina isoladamente, reduz o risco de mortalidade em 14%, sem aumentar as complicações perioperatórias ou a mortalidade.[65] [66]
- Se nenhuma quimioterapia pré-operatória for administrada, a quimioterapia pós-operatória será considerada com base no risco patológico, como linfonodos positivos e/ou tumores que foram definidos patologicamente como lesões T3. Como alternativa, a quimioterapia e radioterapia pós-operatórias podem ser administradas. Embora o valor da quimioterapia adjuvante tenha sido questionado anteriormente, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados mostrou redução significativa da mortalidade geral (alto risco 0.77) e específica ao câncer (alto risco 0.66).[67] Os tumores que são patológicos em estágio T2 ou menos e não têm nenhum comprometimento nodal ou invasão linfovascular têm um risco menor e não precisam necessariamente de quimioterapia adjuvante.

- As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[69] No entanto, revisões iniciais de dois ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

Doença não confinada ao órgão: estágio T3a ou T3b

- Geralmente requer cistoprostatectomia (em homens) ou cistectomia com histerectomia associada (em mulheres). Além disso, a dissecação dos linfonodos pélvicos (DLP) é realizada. A inclusão dos linfonodos ilíacos, para-aórticos e paracavais comuns, além dos linfonodos pélvicos (ilíaco externo, ilíaco interno e obturador), é associada à melhora da sobrevida e à taxa de recorrência pélvica mais baixa. Uma cicatrização grave por causa de cirurgia ou de tratamentos prévios, idade avançada ou comorbidades graves podem excluir a DLP.
- Novos dados apoiam a função da quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para lesões T2 e T3. Dois ensaios clínicos randomizados mostraram benefícios de sobrevida, principalmente em pacientes com doença T3 clínica (massa palpável no exame físico sob anestesia ou massa inequívoca na tomografia computadorizada [TC]).[63] [64] Os esquemas do ensaio clínico envolviam 3 ciclos de MVAC.
- Se nenhuma quimioterapia pré-operatória for administrada, a quimioterapia pós-operatória será considerada com base no risco patológico, como linfonodos positivos e/ou doença patológica T3. Como alternativa, a quimioterapia e radioterapia pós-operatórias podem ser administradas. Os dados são conflitantes sobre a função da quimioterapia adjuvante (pós-operatória) em câncer de bexiga invasivo porque não existem ensaios clínicos randomizados com tamanho de amostra adequado que demonstrem definitivamente um benefício de sobrevida. Muitos ensaios clínicos que mostram um benefício de sobrevida não eram randomizados. No entanto, os dados disponíveis sugerem que a quimioterapia adjuvante pode protelar a recorrência e melhorar a sobrevida geral e específica ao câncer, o que agora parece justificar a administração da quimioterapia naqueles com alto risco de recidiva, principalmente naqueles com doença nodal.[67] Podem ser usados no mínimo 3 ciclos de quimioterapia combinada baseada em cisplatina como gencitabina associada à cisplatina ou MVAC.
- As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[69] No entanto, revisões iniciais de dois

ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

Doença não confinada ao órgão: T4a ou T4b

- A doença irresssecável (definida por massa vesical fixa ou linfonodos positivos evidentes antes da laparotomia) geralmente é tratada apenas com quimioterapia ou com quimioterapia associada à radioterapia. Para pacientes que não mostram doença nodal na TC, a recomendação de tratamento são 2 ou 3 ciclos de quimioterapia com ou sem radioterapia seguidos por cistoscopia e uma nova TC. A radiação costuma ser reservada principalmente para pacientes que não são candidatos à cistectomia com base na idade, nas comorbidades clínicas e na extensão da doença. As contraindicações à radiação incluem radiação pélvica prévia, bexiga contraída ou sintomas vesicais irritativos.
- A radiação e a quimioterapia também podem ser usadas para tentar diminuir o tamanho do tumor. Se o tumor responder, as opções incluirão cistectomia ou quimioterapia de consolidação com ou sem radioterapia. Se não houver resposta, quimioterapia com radioterapia ou um novo esquema de quimioterapia poderá ser usado.
- As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[69] No entanto, revisões iniciais de dois ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

Doença metastática

Os pacientes que apresentam doença metastática ou desenvolvem posteriormente doença metastática geralmente são tratados com quimioterapia sistêmica. Radioterapia, geralmente em combinação com quimioterapia, pode ser usada para reduzir os sintomas ou melhorar o controle local. O esquema de quimioterapia usado pode variar de acordo com fatores como presença e gravidade das comorbidades (por exemplo, doença cardíaca ou disfunção renal), junto com uma avaliação de risco baseada na extensão da doença.

Em geral, a sobrevida em longo prazo após a quimioterapia combinada foi reportada somente em pacientes com boa capacidade funcional, sem nenhuma doença no fígado, nos pulmões ou nos ossos e fosfatase alcalina normal. Os pacientes de alto risco geralmente têm tolerância muito baixa a esquemas com vários agentes e algumas remissões completas.

Nenhuma combinação foi comprovadamente superior ao MVAC, mas cisplatina associada à gencitabina ou cisplatina associada à gencitabina associada ao taxano geralmente é recomendado porque eles são menos tóxicos. A combinação de cisplatina associada à gencitabina associada ao paclitaxel tem sido superior à cisplatina associada à gencitabina, aumentando a taxa de resposta em 12%.^[73] Outras combinações que têm sido usadas incluem cisplatina/paclitaxel, gencitabina/paclitaxel, gencitabina/docetaxel e cisplatina/gencitabina/docetaxel. O pemetrexede poderá ser usado se os pacientes forem refratários aos agentes que contêm platina. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/minuto, a carboplatina pode substituir a cisplatina nos esquemas, embora os dados sugiram que a carboplatina é inferior à cisplatina em câncer de bexiga. Após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia, os pacientes são reavaliados e o tratamento é continuado por mais 2 ciclos se a doença tiver respondido ou se mantido estável.

A cirurgia ou radioterapia pode ser considerada em pacientes que mostram uma resposta parcial importante em um tumor primário irresssecável ou têm um local solitário de doença residual que é ressecável após a quimioterapia. Em algumas séries, isso tem produzido um benefício de sobrevida. Se a doença for completamente removida, 2 ciclos adicionais de quimioterapia podem ser administrados se tolerados pelo paciente.

As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.^[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.^[69] No entanto, revisões iniciais de dois ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.^{[70] [71]} A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.^[72]

Imunoterapia para doença localmente invasiva ou metastática

A imunoterapia foi direcionada contra inibidores de checkpoints de proteínas que contribuem para a evasão de células tumorais. A pesquisa foi mais produtiva contra os inibidores da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1).^[74] Atualmente, vários medicamentos aprovados que prolongam a sobrevida são eficazes e costumam ser bem tolerados; esses medicamentos incluem atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe e avelumabe.

O atezolizumabe, um anticorpo monoclonal contra o PD-L1 em células T, é aprovado para pacientes com doença localmente avançada ou metastática após a quimioterapia baseada em platina ou em pacientes que não receberam platina. Respostas objetivas ocorreram em mais de 15% dos pacientes

que progrediram após a quimioterapia e aproximadamente 30% deles com 5% ou mais expressão de PD-L1 em células tumorais imunes infiltrantes; as respostas tiveram uma duração significativa.[75] [76]

O nivolumabe, um anticorpo monoclonal contra o PD1, apresentou uma resposta objetiva semelhante (20%) em pacientes com doença avançada após a quimioterapia.[77] Em combinação com o ipilimumabe, o inibidor da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), mais respostas podem ser observadas.

O durvalumabe, um anticorpo que se liga ao PD-1 e PD-L1, produz respostas objetivas semelhantes em pacientes com câncer de bexiga urotelial avançado (17%), novamente com duração significativa.[78]

O avelumabe, um anticorpo IgG1 contra o PD-L1, também produz uma taxa de resposta objetiva de 16-17% com controle da doença, incluindo doença estável, semelhante a outros anticorpos contra PD-1 e PD-L1, superior a 40%.[79]

O pembrolizumabe, um anticorpo inicialmente usado para tratar melanoma metastático, é direcionado ao PD-1 e demonstrou prolongar a sobrevida em comparação à quimioterapia de escolha no câncer de bexiga recorrente e avançado.[80] Relatou-se resposta objetiva de 24%.[81] É aprovado não somente para pacientes com câncer de bexiga recorrente e avançado, mas também para aqueles com tumores sólidos irresssecáveis e metastáticos com deficiências de reparo de erro de pareamento de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou instabilidade de microssatélite que progrediram após o tratamento prévio. O pembrolizumabe é aprovado para todos os tumores que demonstram essa mutação genética.[82]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
tumores não invasivos do músculo		
■ baixo risco	1a	ressecção transuretral
	mais	quimioterapia intravesical pós-operatória imediata
■ médio risco	1a	ressecção transuretral
	mais	quimioterapia intravesical pós-operatória imediata
	mais	imunoterapia intravesical com bacilo de Calmette e Guérin (BCG) ou quimioterapia intravesical tardia
■ alto risco	1a	ressecção transuretral
	mais	quimioterapia intravesical pós-operatória imediata
	mais	imunoterapia intravesical com bacilo de Calmette e Guérin (BCG) tardia

Agudo			(resumo)	
		2a	cistectomia radical	
tumores localmente invasivos				
<div><div></div><div></div><div></div></div>	■	confinado ao órgão: T2a ou T2b	1a	cistectomia radical ou parcial com dissecação dos linfonodos pélvicos
			adjunto	quimioterapia pré-operatória
			adjunto	quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia pós-operatórias
			2a	imunoterapia
	■	não confinado ao órgão: T3a ou T3b	1a	cistectomia radical com dissecação dos linfonodos pélvicos
			adjunto	quimioterapia pré-operatória
			adjunto	quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia pós-operatórias
			2a	imunoterapia
	■	não confinado ao órgão: T4a ou T4b	1a	quimioterapia
			adjunto	radioterapia
			adjunto	cistoprostatectomia radical
			2a	imunoterapia
doença metastática				
		1a	quimioterapia	
		adjunto	cirurgia ou radioterapia	
		2a	imunoterapia	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

tumores não invasivos do músculo

baixo risco

1a

ressecção transuretral

» As diretrizes de câncer de bexiga da American Urological Association definem o câncer de bexiga de baixo risco como doença de pequeno volume, de baixo grau e em estágio Ta (carcinoma papilar não invasivo).^[21]

» A ressecção transuretral de um tumor de bexiga (RTTB) de baixo risco geralmente é um tratamento bem-sucedido. Os tumores de baixo grau não invasivos têm baixo risco de progressão do estágio, mas a recorrência continua sendo alta. A cistoscopia de acompanhamento é necessária.

» Depois da RTTB, os pacientes devem fazer a cistoscopia em 3 meses. Na ausência de recorrência em 3 meses, a cistoscopia com citologia pode ser feita a cada 6 meses por 2 anos e, depois, uma vez ao ano indefinidamente.^[83]

» Os pacientes com tumores de bexiga não invasivos do músculo e HPB obstrutiva coexistente podem fazer ressecção transuretral da próstata ao mesmo tempo em que a ressecção transuretral de um tumor de bexiga. A metanálise demonstra que a realização dos procedimentos ao mesmo tempo, antes temida devido a preocupações sobre implantação do tumor na uretra prostática, reduz o risco de recorrência do tumor de bexiga.^[47]

mais

quimioterapia intravesical pós-operatória imediata

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» mitomicina

Opções secundárias

» tiotepa

OU

Agudo

» doxorubicina

» A American Urological Association e a European Association of Urology têm recomendado uma única instilação de quimioterapia intravesical em 6 horas de ressecção transuretral.

» A mitomicina mantida por 30 minutos a 2 horas costuma ser usada. Tiotepa e doxorubicina também podem ser usadas.[52]

» Mitomicina e doxorubicina não deverão ser gotejadas se houver suspeita de perfuração da bexiga. A tiotepa pode ser usada em caso de perfuração, pois não é vesicante.

» Uma dose de quimioterapia intravesical é eficaz para redução da recorrência da doença em 1 a 5 anos após a ressecção.

» O bacilo de Calmette e Guérin nunca é apropriado imediatamente após a operação devido ao risco de sepse.[83]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ médio risco

1a

ressecção transuretral

» Os pacientes de médio risco da American Urological Association são aqueles com doença de grande volume ou multifocal, de baixo grau e em estágio Ta (carcinoma papilar não invasivo).[21] Esses pacientes têm um alto risco de recorrência, mas um baixo risco de progressão da doença.

» A ressecção transuretral de um tumor de bexiga é a terapia de primeira linha.

» Os pacientes com tumores de bexiga não invasivos do músculo e HPB obstrutiva coexistente podem fazer ressecção transuretral da próstata ao mesmo tempo em que a ressecção transuretral de um tumor de bexiga. A metanálise demonstra que a realização dos procedimentos ao mesmo tempo, antes temida devido a preocupações sobre implantação do tumor na uretra prostática, reduz o risco de recorrência do tumor de bexiga.[47]

mais

quimioterapia intravesical pós-operatória imediata

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» mitomicina

Opções secundárias

» tiotepa

OU

» doxorubicina

» Embora seus benefícios ainda não tenham sido confirmados em doença de médio e alto risco, a quimioterapia intravesical pós-operatória imediata costuma ser usada em associação com imunoterapia tardia ou quimioterapia intravesical nesses grupos de pacientes.

» A mitomicina mantida por 30 minutos a 2 horas costuma ser usada. Tiotepa e doxorubicina também podem ser usadas.[52]

» Mitomicina e doxorubicina não deverão ser gotejadas se houver suspeita de perfuração da bexiga. A tiotepa pode ser usada em caso de perfuração, pois não é vesicante.

» Uma dose de quimioterapia intravesical é eficaz para redução da recorrência da doença em 1 a 5 anos após a ressecção.

» O bacilo de Calmette e Guérin nunca é apropriado imediatamente após a operação devido ao risco de sepse.[83]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

imunoterapia intravesical com bacilo de Calmette e Guérin (BCG) ou quimioterapia intravesical tardia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» BCG vivo intravesical

Opções secundárias

» mitomicina

» As diretrizes da American Urological Association recomendam imunoterapia com BCG ou quimioterapia de mitomicina a cada semana por 6 semanas, começando 2 semanas após a ressecção transuretral com terapia de manutenção como opção.

Agudo

■ alto risco

1a

» Além dessa recomendação, a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicou um grande ensaio clínico randomizado e controlado de pacientes de médio risco que encontrou uma redução significativa em recorrência, metástase, mortalidade global e mortalidade específica do câncer com manutenção de 3 semanas com BCG.[53]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

ressecção transuretral

» Definido como tumores de carcinoma in situ multifocal, de alto grau e em estádios Ta e T1 associados a Tis, e tumores que reaparecem rapidamente após a RTTB.[21] Observação: Ta = carcinoma papilar não invasivo; T1 = o tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial (lâmina própria); Tis = carcinoma in situ, "tumor achatado".

» As diretrizes da American Urological Association recomendam repetir a ressecção se o músculo não estiver presente na amostra. A nova ressecção pode revelar doença invasiva do músculo e mudar drasticamente o tratamento. A ressecção deve remover todo o tumor visível mais uma margem do tecido de aspecto normal. As biópsias do leito do tumor devem ser realizadas e enviadas separadamente para avaliação patológica da conclusão da ressecção.[84]

» Os pacientes com tumores de bexiga não invasivos do músculo e HPB obstrutiva coexistente podem fazer ressecção transuretral da próstata ao mesmo tempo em que a ressecção transuretral de um tumor de bexiga. A metanálise demonstra que a realização dos procedimentos ao mesmo tempo, antes temida devido a preocupações sobre implantação do tumor na uretra prostática, reduz o risco de recorrência do tumor de bexiga.[47]

mais

quimioterapia intravesical pós-operatória imediata

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» mitomicina

Opções secundárias

Agudo

» tiotepa

OU

» doxorrubicina

» Embora seus benefícios ainda não tenham sido confirmados em doença de médio e alto risco, a quimioterapia intravesical pós-operatória imediata costuma ser usada em associação com imunoterapia tardia ou quimioterapia intravesical nesses grupos de pacientes.

» A mitomicina mantida por 30 minutos a 2 horas costuma ser usada. Tiotepa e doxorrubicina também podem ser usadas.^[52]

» Mitomicina e doxorrubicina não deverão ser gotejadas se houver suspeita de perfuração da bexiga. A tiotepa pode ser usada em caso de perfuração, pois não é vesicante.

» Uma dose de quimioterapia intravesical é eficaz para redução da recorrência da doença em 1 a 5 anos após a ressecção.

» O bacilo de Calmette e Guérin nunca é apropriado imediatamente após a operação devido ao risco de sepse.^[83]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

imunoterapia intravesical com bacilo de Calmette e Guérin (BCG) tardia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» BCG vivo intravesical

» As diretrizes da American Urological Association recomendam que a ressecção transuretral seja seguida por indução e imunoterapia de manutenção com BCG.^[21]

» A imunoterapia com BCG costuma ser administrada por via intravesical ≥ 2 semanas após a ressecção e mantida por 2 horas. A indução é BCG semanal por 6 semanas.

» A programação de manutenção mais estudada e mais eficaz até o momento são instilações semanais por 3 semanas em 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses. A redução da dose para 1/3, 1/10, 1/30 e 1/100 da dose de BCG em 50 mL de soro fisiológico isotônico é recomendada para evitar

Agudo

a progressão dos efeitos adversos de BCG, mas a maioria dos efeitos adversos ocorre durante a indução.[60]

» A indução é definida como os 6 primeiros tratamentos. A redução da dose na programação de manutenção de 3 semanas pode começar no início da manutenção. Novas reduções de um terço da dose são feitas somente quando necessário por causa do aumento dos sintomas: febre, disúria e polaciúria graves, sintomas vesicais irritativos, mal-estar, artralgia ou outros sintomas que duram ≥ 5 dias.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a cistectomia radical

» Se vários fatores de risco como recorrência, vários tumores T1 de alto grau, doença T1 primária de alto grau associada a carcinoma in situ difuso ou invasão linfovascular estiverem presentes, a cistectomia será uma opção de tratamento apropriada. No entanto, a cistectomia seria um tratamento excessivo na maioria dos pacientes de alto risco que não têm invasão muscular.

» Observação: T1 = o tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial (lâmina própria).

tumores localmente invasivos

■ confinado ao órgão: T2a ou T2b

1a cistectomia radical ou parcial com dissecação dos linfonodos pélvicos

» A cistoprostatectomia radical (em homens) ou cistectomia radical frequentemente acompanhada por histerectomia (em mulheres) geralmente é necessária, e acredita-se que proporcione a melhor chance de cura. A dissecação dos linfonodos pélvicos bilateral é uma parte fundamental do procedimento, e a dissecação estendida dos linfonodos melhora a sobrevida. Isso é seguido pela formação de uma derivação urinária por meio de um canal ileal ou direcionando a urina para um reservatório interno com drenagem na parede abdominal ou uretra. As contraindicações relativas à drenagem uretral incluem Tis (carcinoma in situ) nos dutos prostáticos ou uma margem uretral positiva. A derivação ortóptica ou uma neobexiga fornece alguma função vesical semelhante a uma bexiga nativa com risco elevado de incontinência

Agudo

noturna ou retenção que requer autocateterismo intermitente.

» Em casos selecionados, uma cistectomia parcial pode ser viável. Isso requer que um tumor solitário, localizado em uma área da bexiga onde haja uma margem livre mínima de 2 cm do urotélio não envolvido, possa ser alcançado e a presença de tecidos moles suficientes para permitir a remoção do tumor sem reduzir significativamente a capacidade da bexiga ou causar incontinência. Isso costuma ser reservado para tumores no topo da bexiga que não têm Tis (carcinoma in situ) associado em outras áreas da bexiga. As contraindicações relativas são lesões no trigono ou colo vesical.

» Assim como acontece com a cirurgia transuretral, a disseminação do tumor pode ocorrer e deve-se tomar muito cuidado para evitar o derramamento de urina e a disseminação da ferida durante a cirurgia.

adjunto **quimioterapia pré-operatória**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

MVAC

» metotrexato
-e-
» vimblastina
-e-
» doxorubicina
-e-
» cisplatina

OU

» cisplatina
-e-
» gencitabina
-e-
» paclitaxel

» Novos dados apoiam a função da quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para lesões T2 e T3. Uma metanálise de 11 séries mostrou que a quimioterapia neoadjuvante combinada baseada em platina, mas não cisplatina apenas, reduz o risco de mortalidade em 14%.^[65] Ensaios clínicos randomizados mostraram benefícios de sobrevida, principalmente em pacientes com doença T3 clínica (massa palpável no exame físico sob anestesia ou massa inequívoca na tomografia computadorizada [TC]).^{[63] [64]}

Agudo

adjunto

Os esquemas do ensaio clínico envolviam 3 ciclos de metotrexato associado à vimblastina associada à doxorrubicina associada à cisplatina (MVAC).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia pós-operatórias

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

MVAC

» metotrexato
-e-
» vimblastina
-e-
» doxorrubicina
-e-
» cisplatina

Opções secundárias

» cisplatina
-e-
» gencitabina
-e-
» paclitaxel

OU

» radioterapia

» Se nenhuma quimioterapia pré-operatória for administrada, a quimioterapia pós-operatória será considerada com base no risco patológico, como linfonodos positivos e/ou tumores que foram definidos patologicamente como lesões T3.

» Embora o valor da quimioterapia adjuvante tenha sido questionado anteriormente, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados mostrou redução significativa da mortalidade geral (alto risco 0.77) e específica ao câncer (alto risco 0.66).[67] Pode ser usada uma quimioterapia combinada baseada em cisplatina como MVAC ou gencitabina associada à cisplatina associada ao paclitaxel.[65]

» Os tumores que são patológicos em estágio T2 ou menos e não têm nenhum comprometimento nodal ou invasão linfocascular

Agudo

têm um risco menor e não precisam necessariamente de quimioterapia adjuvante.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a imunoterapia

Opções primárias

» **Atezolizumabe**: 1200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **pembrolizumabe**: 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

Opções secundárias

» **nivolumabe**: 240 mg por via intravenosa a cada 2 semanas, ou 480 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **Durvalumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **avelumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

» As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[68] No entanto, revisões iniciais de dois

Agudo

■ não confinado ao órgão:
T3a ou T3b

1a

ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[69] [70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pemprolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

cistectomia radical com dissecação dos linfonodos pélvicos

» Geralmente isso envolve cistoprostatectomia radical (em homens) ou cistectomia radical com histerectomia associada (em mulheres). Além disso, a dissecação dos linfonodos pélvicos (DLP) bilateral é realizada. A inclusão dos linfonodos ilíacos, para-aórticos e paracavais comuns é associada à melhora da sobrevida e à taxa de recorrência pélvica mais baixa. Uma cicatrização grave por causa de cirurgia ou de tratamentos prévios, idade avançada ou comorbidades graves podem excluir a DLP.

adjunto

quimioterapia pré-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

MVAC

» metotrexato
-e-
» vimblastina
-e-
» doxorrubicina
-e-
» cisplatina

OU

» cisplatina
-e-
» gencitabina
-e-
» paclitaxel

» Novos dados apoiam a função da quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para lesões T2 e T3. Uma metanálise de 11 séries mostrou que a quimioterapia

Agudo

neoadjuvante combinada baseada em platina, mas não cisplatina apenas, reduz o risco de mortalidade em 14%.^[65] Dois ensaios clínicos randomizados mostraram benefícios de sobrevida, principalmente em pacientes com doença T3 clínica (massa palpável no exame físico sob anestesia ou massa inequívoca na tomografia computadorizada [TC]).^[63] ^[64] Os esquemas do ensaio clínico envolviam 3 ciclos de metotrexato associado à vimblastina associada à doxorrubicina associada à cisplatina (MVAC).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia pós-operatórias**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

MVAC

» metotrexato
-e-
» vimblastina
-e-
» doxorrubicina
-e-
» cisplatina

Opções secundárias

» cisplatina
-e-
» gencitabina
-e-
» paclitaxel

OU

» radioterapia

» Se nenhuma quimioterapia pré-operatória for administrada, a quimioterapia pós-operatória será considerada com base no risco patológico, como linfonodos positivos e/ou tumores que foram definidos patologicamente como lesões T3.

» Os dados são conflitantes sobre a função da quimioterapia adjuvante (pós-operatória) em câncer de bexiga invasivo porque não existem ensaios clínicos randomizados com tamanho de amostra adequado que demonstrem definitivamente um benefício de sobrevida.

Agudo

Muitos ensaios clínicos que mostram um benefício de sobrevida não eram randomizados.

» No entanto, os dados disponíveis sugerem que a quimioterapia adjuvante pode protelar a recorrência e melhorar a sobrevida geral e específica ao câncer, o que agora parece justificar a administração da quimioterapia naqueles com alto risco de recidiva, principalmente naqueles com doença nodal.^[67]

» Podem ser usados no mínimo 3 ciclos de uma quimioterapia combinada baseada em cisplatina como MVAC ou gencitabina associada à cisplatina associada ao paclitaxel.^[65]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a imunoterapia

Opções primárias

» **Atezolizumabe**: 1200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **pembrolizumabe**: 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

Opções secundárias

» **nivolumabe**: 240 mg por via intravenosa a cada 2 semanas, ou 480 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **Durvalumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **avelumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

» As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe,

Agudo

durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[68] No entanto, revisões iniciais de dois ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[69] [70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

»

■ não confinado ao órgão:
T4a ou T4b

1a

quimioterapia

Opções primárias

MVAC

- » metotrexato
- e-
- » vimblastina
- e-
- » doxorrubicina
- e-
- » cisplatina

Opções secundárias

- » cisplatina
- e-
- » gencitabina
- e-
- » paclitaxel

» A doença irressecável (definida como uma massa vesical fixa ou linfonodos positivos evidentes antes da laparotomia) é considerada para quimioterapia apenas ou para quimioterapia associada à radioterapia.

Agudo

» Para pacientes que não mostram doença nodal na TC, a recomendação de tratamento são 2 ou 3 ciclos de quimioterapia com ou sem radioterapia seguidos por cistoscopia e uma nova TC. Se o tumor responder ao tratamento, as opções incluirão cistectomia ou quimioterapia de consolidação com ou sem radioterapia. Se não houver resposta, quimioterapia com radioterapia ou um novo esquema de quimioterapia poderá ser usado.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **radioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A não ser que existam contraindicações à radiação, como radiação pélvica prévia, bexiga contraída ou sintomas vesicais irritativos, o uso de radiação geralmente em combinação com quimioterapia, é uma boa opção.

adjunto **cistoprostatectomia radical**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cistectomia radical é apropriada para doença T4b quando o tumor responde à quimioterapia e uma massa fixa não é mais palpável. Ela também é apropriada para pacientes com radiação pélvica prévia e outros que não podem receber irradiação.

2a **imunoterapia**

Opções primárias

» **Atezolizumabe**: 1200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **pembrolizumabe**: 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

Opções secundárias

» **nivolumabe**: 240 mg por via intravenosa a cada 2 semanas, ou 480 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

Agudo

OU

» **Durvalumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **avelumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

» As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[68] No entanto, revisões iniciais de dois ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[69] [70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

doença metastática

1a

quimioterapia

Opções primárias

» **cisplatina**

-e-

» **gencitabina**

-e-

» **paclitaxel**

Opções secundárias

MVAC

Agudo

» metotrexato
-e-
» vimblastina
-e-
» doxorubicina
-e-
» cisplatina

Opções terciárias

» cisplatina
-e-
» paclitaxel

OU

» gencitabina
-e-
» paclitaxel

OU

» gencitabina
-e-
» docetaxel

OU

» cisplatina
-e-
» gencitabina
-e-
» docetaxel

» pemetrexede

» Os pacientes que apresentam doença metastática ou desenvolvem posteriormente doença metastática geralmente são tratados com quimioterapia sistêmica.

» O esquema de quimioterapia específico usado dependerá de fatores como presença e gravidade das comorbidades como doença cardíaca ou disfunção renal, junto com a classificação de risco baseada na extensão da doença.

» Cisplatina, taxanos e gencitabina são os 3 tipos de medicamento geralmente usados para essa indicação. Contrário aos relatórios anteriores, a adição de paclitaxel parece melhorar os resultados ainda mais que cisplatina associada à gencitabina.[65] Cisplatina associada à gencitabina ainda é preferida em

Agudo

relação ao MVAC, principalmente pelo fato de ter atividade semelhante e menos toxicidade.

» Outras combinações que têm sido usadas incluem cisplatina/paclitaxel, gencitabina/paclitaxel, gencitabina/docetaxel e cisplatina/gencitabina/docetaxel.

» O pemetrexede poderá ser usado se os pacientes forem refratários aos agentes que contêm platina. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/minuto, a carboplatina é comumente substituída por cisplatina, mas dados sugerem que a carboplatina é inferior e preferível quando possível para hidratar os pacientes com 3 litros de pós-infusão para pacientes com TFG de 50-60 mL/minuto e administração de cisplatina em dose fracionada para aqueles com TFG de 40-50 mL/minuto.[85]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **cirurgia ou radioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia ou radioterapia, frequentemente em combinação com quimioterapia, pode ser considerada em pacientes que mostram uma resposta parcial significativa em um tumor primário irresssecável, ou que tenham um local solitário de doença residual que seja ressecável após a quimioterapia. Em algumas séries, isso tem produzido um benefício de sobrevida. Se a doença for completamente removida, 2 ciclos adicionais de quimioterapia podem ser administrados se tolerados pelo paciente.

2a **imunoterapia**

Opções primárias

» **Atezolizumabe**: 1200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **pembrolizumabe**: 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

Opções secundárias

Agudo

» **nivolumabe**: 240 mg por via intravenosa a cada 2 semanas, ou 480 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **Durvalumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

OU

» **avelumabe**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até a progressão da doença ou a toxicidade inaceitável

» As imunoterapias (por exemplo, atezolizumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, durvalumabe, avelumabe) podem ser usadas como tratamentos de segunda linha em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que apresentam progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina ou em até 12 meses após a quimioterapia baseada em platina neoadjuvante ou adjuvante.[68] A FDA aprovou o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamentos de primeira linha em pacientes que não são elegíveis para terapias baseadas em platina, independentemente do status de PD-L1.[68] No entanto, revisões iniciais de dois ensaios clínicos em andamento descobriram que a monoterapia com esses agentes esteve associada a uma taxa de sobrevida menor comparada à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer urotelial metastático elegíveis para quimioterapia à base de platina, que não receberam quimioterapia prévia e têm baixa expressão de PD-L1.[69] [70] [71] A European Medical Agency (EMA) restringiu o uso de atezolizumabe e pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer urotelial localmente avançado ou metastático que não são elegíveis para terapias baseadas em platina àqueles cujos tumores têm alta expressão de PD-L1.[72]

Novidades

Imunoterapia sistêmica

A terapia foi direcionada contra inibidores de checkpoints de proteínas que contribuem para a evasão de células tumorais. A pesquisa foi mais produtiva contra os inibidores da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1).^[74] Estão em andamento ensaios clínicos sobre novos anticorpos contra o PD-1/PD-L1, inibidores da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), inibidores de checkpoint combinados e combinação de inibidores de checkpoint com agentes quimioterápicos padrão.^[86] Uma nova classe de agentes são os antagonistas do receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR-2). Um estudo com ramucirumabe associado ao docetaxel demonstrou uma sobrevida livre de progressão superior à do docetaxel isolado em pacientes com carcinoma urotelial avançado refratário à platina.^[87] Também estão em andamento ensaios de imunoterapia sistêmica sobre câncer de bexiga invasivo não muscular.

Valrubicina

Essa doxorrubicina derivada é o único tratamento intravesical aprovado para carcinoma in situ não responsivo ao BCG. Ela foi retirada do mercado em 2002 por causa das impurezas em sua formulação original. Esses problemas foram resolvidos, e ela foi reintroduzida ao mercado.^[88] Em pacientes com risco muito alto, até um terço dos pacientes podem se beneficiar.^[89]

Hipertermia por micro-ondas

A mitomicina administrada com hipertermia por micro-ondas é superior à mitomicina apenas em ensaios clínicos randomizados e produziu resposta completa em 94% dos pacientes com carcinoma in situ. Ela está disponível na Europa, mas ainda não foi aprovada nem está disponível nos EUA.^{[90] [91] [92]}

Docetaxel

Embora não tenha sido aprovado para uso intravesical, o docetaxel é bem tolerado por via intravesical e é efetivo isoladamente e em combinação com mitomicina e doxorrubicina.^{[13] [51] [93]}

Gencitabina

Embora não tenha sido aprovada para uso intravesical, a gencitabina é bem tolerada por via intravesical e é efetiva isoladamente e em combinação com mitomicina e doxorrubicina.^{[13] [51] [93] [94]}

Gencitabina associada a docetaxel intravesical

Os pacientes que não respondem à vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG) ou à quimioterapia intravesical padrão são, com frequência, recuperados de maneira efetiva com gencitabina seguida imediatamente por docetaxel intravesical.^[95]

Recomendações

Monitoramento

O risco vitalício de recorrência do tumor requer monitoramento pela vida toda, principalmente por cistoscopia. Os pacientes de alto risco fazem cistoscopia a cada 3 meses durante 2 anos, depois a cada 6 meses por 2 a 3 anos e, finalmente, uma vez por ano caso não haja recorrência. Os pacientes de baixo risco se submetem à cistoscopia em 3 meses, pois tal recorrência precoce é um sinal de prognóstico desfavorável, mas podem evoluir rapidamente para exames anuais se os exames a cada 3 e 9 meses forem negativos.^[42]

Instruções ao paciente

O abandono do hábito de fumar é mais importante e reduz a recorrência e a progressão. Há relatos de que altas doses de vitaminas A, B6, C e E reduzem a recorrência,^[103] mas com imunoterapia de manutenção ideal à base de bacilo de Calmette e Guérin (BCG) não apresentou nenhum benefício adicional.^[104] De forma semelhante, o aumento do consumo de frutas e vegetais é recomendado, mas há relatos conflitantes.^[103] Há informações disponíveis para o paciente. [\[NHS choices: bladder cancer\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
carcinoma urotelial prostático	longo prazo	média
O risco de carcinoma urotelial da uretra prostática é relativamente baixo em doença de baixo risco que é controlada por terapia intravesical, mas até um quarto dos pacientes de alto risco desenvolverão CCT da próstata em 15 anos quando a manutenção com bacilo de Calmette e Guérin não for administrada. Nesses pacientes, o CCT uretral prostático tem uma alta mortalidade (>40%) mesmo com um tratamento agressivo como cistoprostatectomia. ^[12]		
CCT do trato superior	longo prazo	média
O CCT do trato superior (ureteral ou pélvico renal) pode ocorrer em doença de baixo ou alto grau, mas é perigoso em pacientes de alto risco e requer monitoramento dos tratos superiores. Até um quarto dos pacientes de alto risco desenvolverá CCT do trato superior em 15 anos e a mortalidade é alta (>30%). ^[101] A maioria dos tumores do trato superior é diagnosticada por sintomas (hematúria, dor no flanco). A vigilância por citologia detecta somente 7%, e as imagens 29%. ^[102]		
hidronefrose	longo prazo	média
O tumor do trígono, do orifício ureteral ou do ureter pode obstruir e causar danos renais.		
retenção urinária	longo prazo	baixa
Os tumores no colo vesical podem causar obstrução na saída. O sangramento do tumor ou após a ressecção do tumor pode causar retenção de coágulos.		

Prognóstico

A maioria dos pacientes apresenta câncer de bexiga não invasivo do músculo (CBNIM) de baixo grau. Esses pacientes correm alto risco de recorrência do tumor, mas baixo risco de progressão da doença e morte. O CBNIM de alto grau, especialmente se invasivo da lâmina própria ou associado a carcinoma in situ (CIS), é um risco de recorrência e progressão e será tratado com cistectomia se a terapia intravesical falhar. Assim que a invasão do músculo ocorre, a sobrevida global está na casa dos 50% mesmo com cistectomia. A quimioterapia combinada baseada em cisplatina produz respostas objetivas frequentes, mas <10% dos pacientes com doença metastática são curados com os medicamentos atuais.[96]

Câncer de bexiga de baixo risco

O câncer de bexiga solitário, de baixo grau e não invasivo tem um risco de recorrência de 15 anos de 65%, mas a progressão ocorre em <5% dos pacientes. O tratamento com quimioterapia intravesical reduz o risco de recorrência de 2 anos em até 20%.[97] O efeito da quimioterapia intravesical não é reproduzido em pacientes com câncer de bexiga de médio ou alto risco.[98]

Câncer de bexiga de médio risco

O câncer de bexiga extenso, multifocal ou de baixo grau recorrente em estágio Ta possui aumento do risco de recorrência e progressão. Sem tratamento, o risco de recorrência em 15 anos é quase 90%. A quimioterapia intravesical reduz a recorrência em até 20% em curto prazo, mas tem pouco efeito sobre a recorrência em longo prazo e não reduziu a progressão. A imunoterapia com bacilo de Calmette e Guérin (BCG) usando a manutenção de 3 semanas, embora seja mais tóxica que a quimioterapia, reduziu significativamente a recorrência, a metástase e a morte em câncer de bexiga em um grande ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC).[53] [99]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Câncer de bexiga de alto risco

O câncer de bexiga CIS, de alto grau e invasivo em estágio T1 é a categoria mais perigosa de CBNIM, e tem um alto risco de progressão da doença e morte por câncer de bexiga. Esses pacientes têm aproximadamente 50% de risco de falha no tratamento e 15% de risco de progressão.[42] Pacientes com alto risco de recorrência e/ou progressão apresentam resultados insatisfatórios no período de 1 a 3 anos atualmente recomendado de esquemas de BCG de manutenção, e tratamentos alternativos são urgentemente necessários.[100] Na presença de vários fatores de risco como recorrência, vários tumores T1 de alto grau ou doença T1 primária de alto grau associada a CIS difuso e invasão linfvascular, a cistectomia é uma opção de tratamento apropriada. No entanto, a cistectomia seria um tratamento excessivo na maioria dos pacientes de alto risco.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer

Publicado por: European Association of Urology

Última publicação em:
2018

Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer

Publicado por: European Association of Urology

Última publicação em:
2018

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Bladder cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Bladder cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2014

América do Norte

Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer

Publicado por: American College of Physicians

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer

Publicado por: European Association of Urology

Última publicação em:
2018

Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer

Publicado por: European Association of Urology

Última publicação em:
2018

Europa

SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer

Publicado por: Spanish Society of Medical Oncology; Spanish Oncology Genitourinary Group

Última publicação em: 2016

Bladder cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2015

Bladder cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em: 2014

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em: 2018

Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline

Publicado por: American Urological Association

Última publicação em: 2017

Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline

Publicado por: American Urological Association; Society of Urologic Oncology

Última publicação em: 2016

Recursos online

1. [European Organisation for Research and Treatment of Cancer \(EORTC\) scoring system and risk tables for stage Ta T1 bladder cancer](#) (*external link*)
 2. [NHS choices: bladder cancer](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2017;119:371-80. [Resumo](#)
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466-477. [Texto completo](#)
- Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013;63:462-472. [Resumo](#)
- Chism DD. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:1277-1284.
- Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:58-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet.* 2009;374:239-249. [Resumo](#)

Referências

1. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2017.
2. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol.* 2016;70:106-19. [Resumo](#)
3. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. *WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10:311-322. [Resumo](#)
5. Gonul II, Poyraz A, Unsal C, et al. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classification for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder: pathological evaluation of 258 cases. *Urol Int.* 2007;78:338-344. [Resumo](#)
6. Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2017;119:371-80. [Resumo](#)

7. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1435-1448. [Resumo](#)
8. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*. 2007;57:889-897. [Resumo](#)
9. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al; European Association of Urology. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. 2018. <http://www.uroweb.org/> [Texto completo](#)
10. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Global cancer observatory. <http://gco.iarc.fr/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
11. Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, et al. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch*. 2003;443:734-740. [Resumo](#)
12. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466-477. [Texto completo](#)
13. Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, et al. Bacillus Calmette-Guérin failures and beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Rev Urol*. 2008;10:281-289. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(Suppl 1):4-34. [Resumo](#)
15. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumour development to patient's death. *World J Urol*. 2007;25:285-295. [Resumo](#)
16. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*. 2011;60:423-430. [Resumo](#)
17. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol*. 2002;168:968-972. [Resumo](#)
18. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004;46:170-176. [Resumo](#)
19. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii40-iii48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)

21. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. J Urol. 2016;196:1021-1029. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer. 2009;115:68-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer. 2000;89:630-639. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. Cancer Causes Control. 2003;14:907-914. [Resumo](#)
25. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. Int J Cancer. 1995;63:1-6. [Resumo](#)
26. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:524-530. [Resumo](#)
27. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33:1674-1685. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2006;49:2819-2823. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ. 2012;184:E675-E683. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Lutz SZ, Staiger H, Fritsche A, et al. Antihyperglycaemic therapies and cancer risk. Diab Vasc Dis Res. 2014;11:371-389. [Resumo](#)
31. Rozanski TA, Grossman HB. Recent developments in the pathophysiology of bladder cancer. Am J Radiol. 1994;163:789-792. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Sidranski D, Frost P, Von Eschenback A, et al. Clonal origin of bladder cancer. N Engl J Med. 1992;326:737-740. [Resumo](#)
33. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111:3110-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, et al. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
35. Serretta V, Altieri V, Morgia G, et al; Gruppo Studi Tumori Urologici (GSTU) Foundation. Cigarette smoking status at diagnosis and recurrence in intermediate-risk non-muscle-invasive bladder carcinoma. Urology. 2013;81:277-281. [Resumo](#)

36. Shariat SF, Lee R, Lowrance WT, et al. The effect of age on bladder cancer incidence, prognosis and therapy. *Aging health*. 2010;6:649-659.
37. Suriano F, Altobelli E, Sergi F, et al. Bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Rev Urol*. 2013;15:108-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Tawfik HN. Carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis in Egypt: the possible causal relationship. *Princess Takamatsu Symp*. 1987;18:197-209. [Resumo](#)
40. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, et al. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med*. 2008;5:385-394. [Resumo](#)
41. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer*. 2006;107:2173-2179. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*. 1997;158:62-67.
43. Tseng CH. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51:295-303. [Resumo](#)
44. Shen P, Yang J, Wei W, et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2012;110:E209-E215. [Resumo](#)
45. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2012;110:E680-E687. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:2411-2416. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Li S, Zeng XT, Ruan XL, et al. Simultaneous transurethral resection of bladder cancer and prostate may reduce recurrence rates: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012;4:685-692. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2008;2:212-221. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Mohammed AA, El-Tanni H, El-Khatib HM, et al. Urinary bladder cancer: biomarkers and target therapy, new era for more attention. *Oncol Rev*. 2016;10:320. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. D'Costa JJ, Goldsmith JC, Wilson JS, et al. A systematic review of the diagnostic and prognostic value of urinary protein biomarkers in urothelial bladder cancer. *Bladder Cancer*. 2016;2:301-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)

51. Colombel M, Soloway M, Akazac H, et al. Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder Cancer. Eur Urol Suppl. 2008;7:618-626. [Texto completo](#)
52. Witjes JA, Kolli PS. Apaziquone for non-muscle invasive bladder cancer: a critical review. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17:1085-1096. [Resumo](#)
53. Lamm DL, Torti F. Bladder cancer, 1996. CA Cancer J Clin. 1996;46:93-112. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
54. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol. 2013;63:462-472. [Resumo](#)
55. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol. 2002;41:523-531. [Resumo](#)
56. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol. 2002;167:1634-1637. [Resumo](#)
57. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol. 2004;45:539-546. [Resumo](#)
58. Divrik T, Yildirim U, Eroğlu AS, et al. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? J Urol. 2006;175:1258-1261. [Resumo](#)
59. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? J Urol. 2007;177:75-79. [Resumo](#)
60. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000;163:1124-1129. [Resumo](#)
61. Aziz A, May M, Burger M, et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. Eur Urol. 2014;66:156-163. [Resumo](#)
62. Peress JA, Waterhouse K, Cole AT. Complications of partial cystectomy in patients with high grade bladder carcinoma. J Urol. 1977;118:761. [Resumo](#)
63. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349:859-866. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol. 2004;45:297-303. [Resumo](#)

65. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD005246. [Texto completo](#)
66. Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study. Eur Urol. 2014;66:561-568. [Resumo](#)
67. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol. 2014;66:42-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Chism DD. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:1277-1284.
69. US Food and Drug Administration. FDA Alerts health care professionals and oncology clinical investigators about an efficacy issue identified in clinical trials for some patients taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as monotherapy to treat urothelial cancer with low expression of PD-L1. May 2018. <http://www.fda.gov/> [Texto completo](#)
70. ClinicalTrials.gov. A study of atezolizumab compared with chemotherapy in participants with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer [IMvigor211]. NCT02302807. May 2018. <https://clinicaltrials.gov/> [Texto completo](#)
71. ClinicalTrials.gov. Study of pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy versus chemotherapy alone in urothelial carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). NCT02853305. May 2018. [Texto completo](#)
72. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
73. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol. 2012;30:1107-1113. [Resumo](#)
74. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now. Cancer Treat Rev. 2017;54:58-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1909-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Ning YM, Suzman D, Maher VE, et al. FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Oncologist. 2017;22:743-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

77. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:312-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3119-25. [Resumo](#)
79. Powles T, Grivas P, Aragon-Ching JB, et al. A multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial of avelumab + best supportive care (BSC) vs BSC alone as maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced urothelial cancer (JAVELIN bladder 100). *Ann Oncol.* 2016; 27:842TIP.
80. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376:1015-26. [Resumo](#)
81. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: results from the total KEYNOTE-052 study population. Presented at ASCO-GU 2017; abstract 284.
82. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. May 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
83. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet.* 2009;374:239-249. [Resumo](#)
84. Carrion R, Seigne J. Surgical management of bladder carcinoma. *Cancer Control.* 2002;9:284-292. [Resumo](#)
85. Siefker-Radtke A. Systemic chemotherapy options for metastatic bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:877-885. [Resumo](#)
86. Farina MS, Lundgren KT, Bellmunt J. Immunotherapy in urothelial cancer: recent results and future perspectives. *Drugs.* 2017;77:1077-89. [Resumo](#)
87. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al; RANGE study investigators. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Nov 18;390(10109):2266-2277. [Resumo](#)
88. FDA. Manufacturing issues remain for Indevus' Valstar. January 2008. <http://fdanews.com/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
89. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 2000;163:761-767. [Resumo](#)

90. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:4270-4276. [Resumo](#)
91. Witjes JA, Hendricksen K, Gofrit O, et al. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol*. 2009;27:319-324. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Sylvester RJ, Brausi MA, Hoelti W, et al. Long-term efficacy results of EORTC GU Group study 30911 comparing epirubicin, bacillus Calmette-Guérin (BCG), and BCG plus isoniazid in patients with intermediate and high-risk stage TaT1 papillary carcinoma of the bladder. *Eur Urol Suppl*. 2008;7:298.
93. Barlow L, McKiernan J, Saawczuk I, et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to Bacille Calmette-Guérin therapy. *BJU Int*. 2009;104:1098-1102. [Resumo](#)
94. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2013;190:1200-4. [Resumo](#)
95. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA, et al. Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel for the salvage treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer*. 2015;1:65-72. [Texto completo](#)
96. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CT, et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1995;153:1444-50. [Resumo](#)
97. Lamm D, Colombel M, Persad R, et al. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008;7:651-666.
98. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol*. 2009;55:773-780. [Resumo](#)
99. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;56:247-256. [Resumo](#)
100. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2016;69:60-9. [Resumo](#)
101. Golijanin DJ, Kakiashvili D, Madeb RR, et al. Chemoprevention of bladder cancer. *World J Urol*. 2006;24:445-472. [Resumo](#)

102. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol. 2012;188:2046-2054. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
103. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. J Urol. 1994;151:21-26. [Resumo](#)
104. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, et al. Bacillus Calmette-Guérin with or without interferon α -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2010;184:1915-1919. [Resumo](#)

Imagens

IMAGES

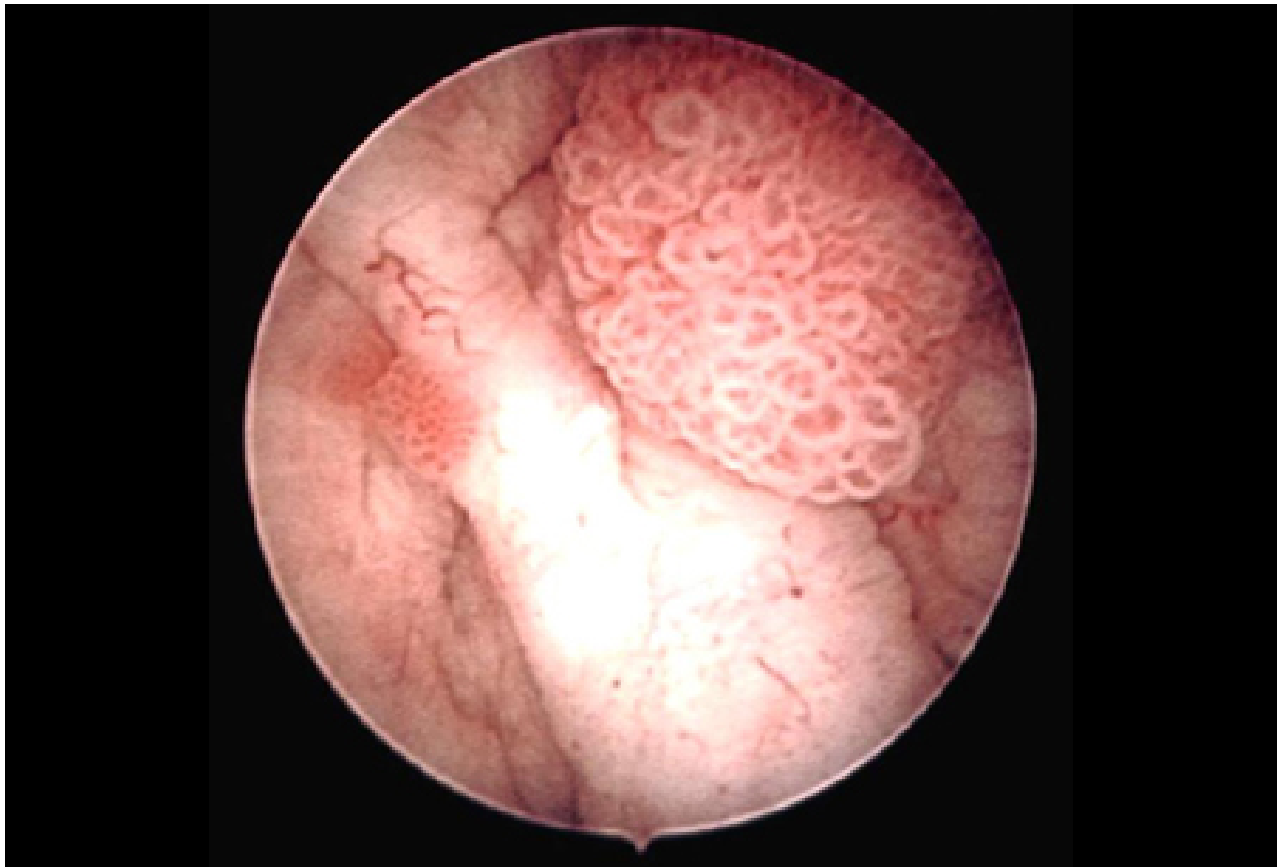


Figura 1: Carcinoma urotelial papilar não invasivo (Ta) de baixo grau; observe o tumor satélite adjacente, ilustrando o efeito de campo

Do acervo de Donald Lamm, MD, FACS

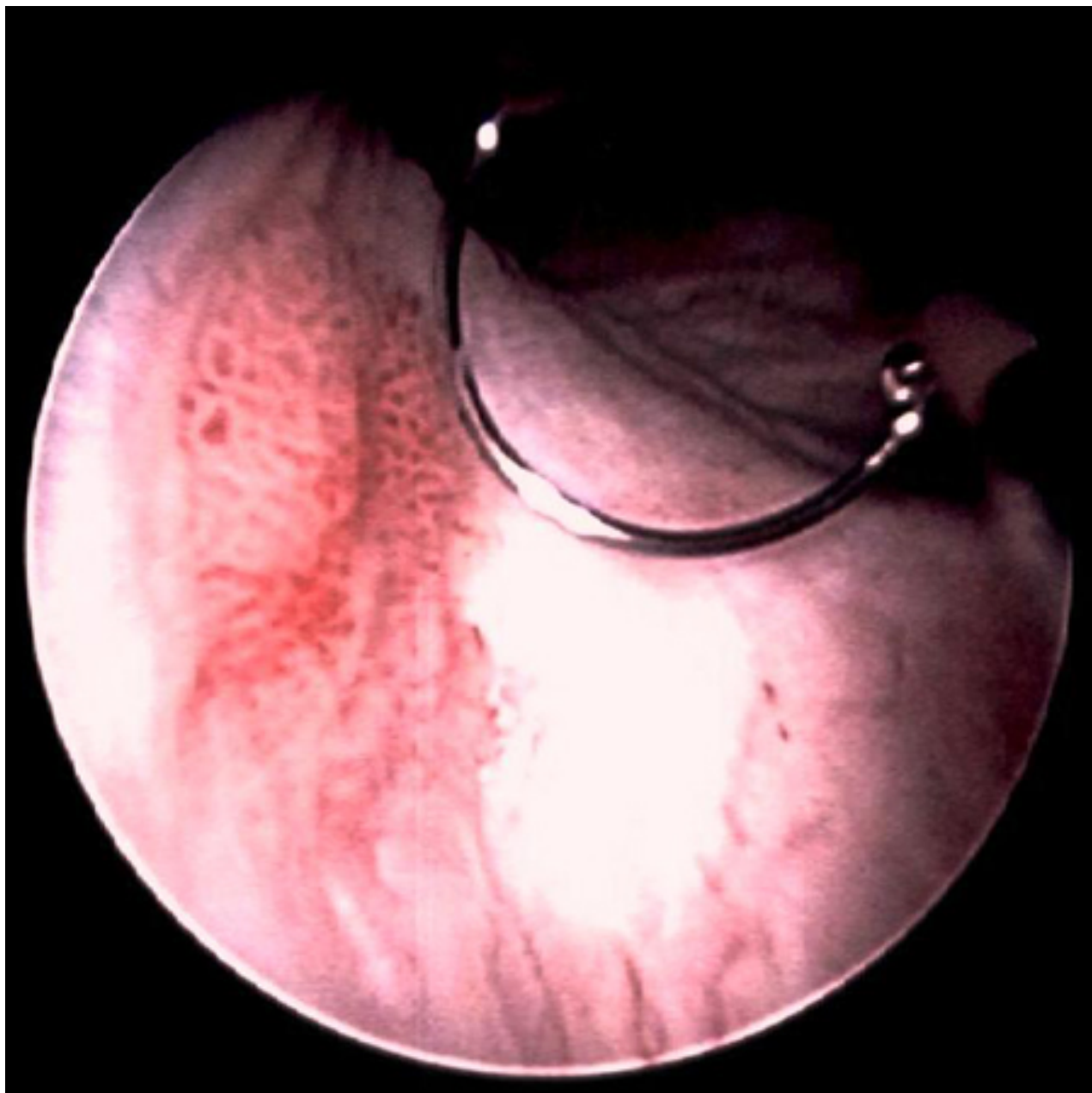


Figura 2: Carcinoma urotelial de baixo grau disseminado na uretra prostática; a ilustração mostra o eletrodo de alça usado para remover tumores de bexiga

Do acervo de Donald Lamm, MD, FACS

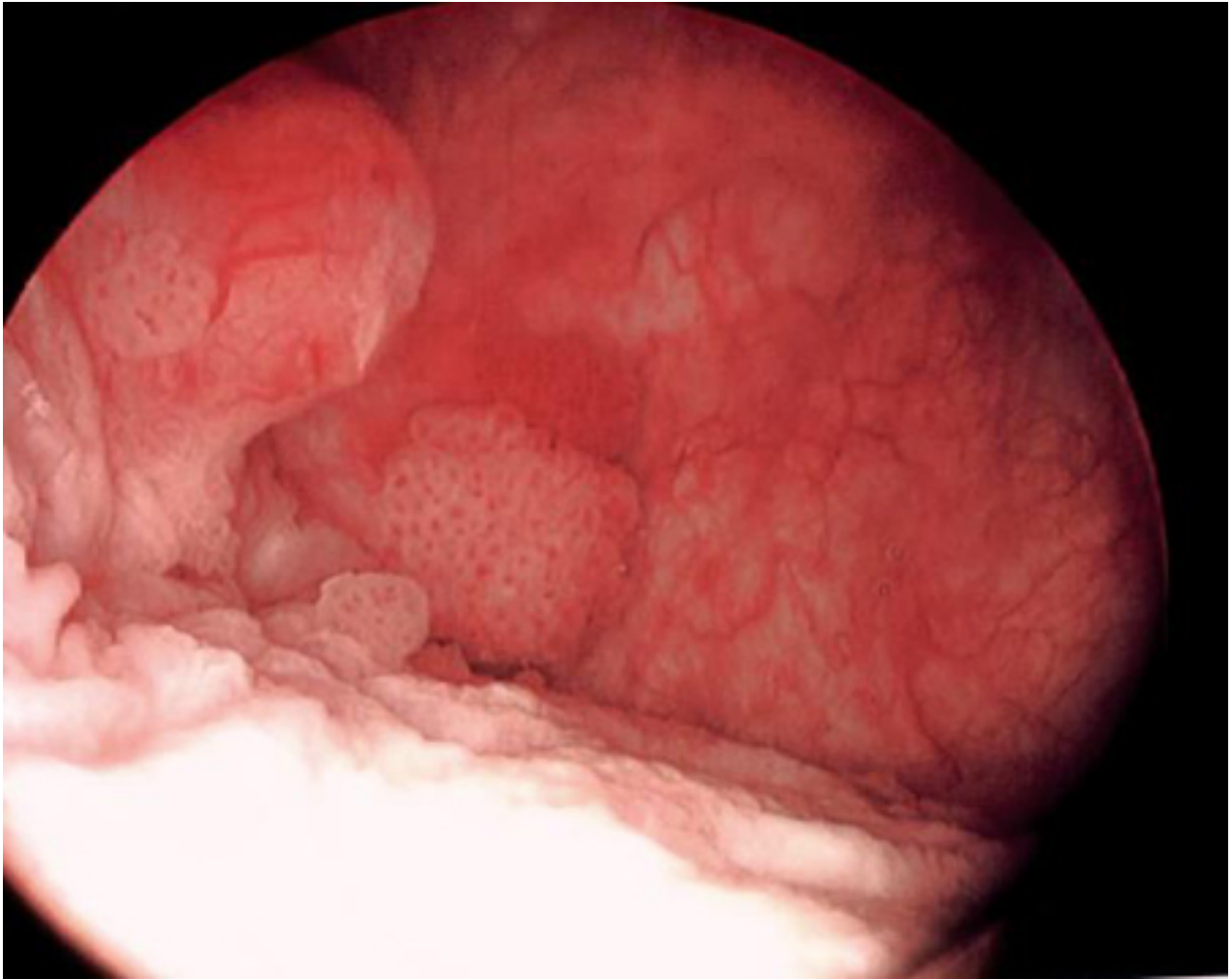


Figura 3: Tumores de baixo grau rodeados por pequenos tumores satélites com pequenas frondes uniformes. Em primeiro plano, um tumor sólido em uma base ampla, uma aparência típica de tumores de alto grau. Tumores de baixo e alto grau geralmente ocorrem no mesmo paciente

Do acervo de Donald Lamm, MD, FACS

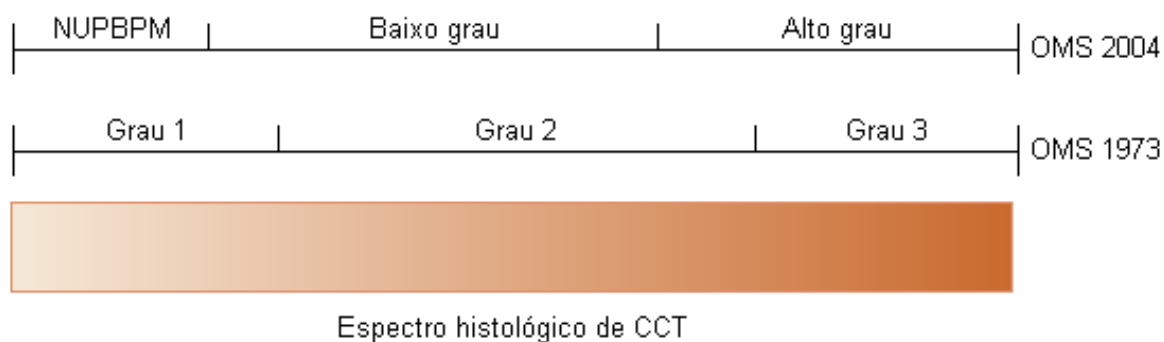


Figura 4: Comparação dos sistemas de classificação de 1973 e 2004 da Organização Mundial da Saúde (OMS). NUPBPM, neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno; carcinoma de células transicionais (CCT)

Adaptado de Eur Urol. 2007;57:889-897; usada com permissão

Fator	Escore de recorrência	Escore de progressão
Número de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
>8	6	3
Diâmetro do tumor		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Taxa de recorrência anterior		
Primária	0	0
≤1 recorrência/ano	2	2
>1 recorrência/ano	4	2
Categoria		
Ta	0	4
T1	1	4
CIS		
Não	0	0
Sim	1	4
Grau (OMS 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Escore total	0-17	0-23

Figura 5: Escore da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): peso usado para calcular os escores de recorrência e progressão. Carcinoma in situ (CIS)

De World J Urol. 2007;25:285-295; usado com permissão

Escore de recorrência	Probabilidade de recorrência em 1 ano (IC de 95%)	Probabilidade de recorrência em 5 anos (IC de 95%)
0	15% (10% a 19%)	31% (24% a 37%)
1-4	24% (21% a 26%)	46% (42% a 49%)
5-9	38% (35% a 41%)	62% (58% a 65%)
10-17	61% (55% a 67%)	78% (73% a 84%)

Escore de progressão	Probabilidade de progressão em 1 ano (IC de 95%)	Probabilidade de progressão em 5 anos (IC de 95%)
0	0,2% (0% a 0,7%)	0,8% (0% a 1,7%)
2-6	1% (0,4% a 1,6%)	6% (5% a 8%)
7-13	5% (4% a 7%)	17% (14% a 20%)
14-23	17% (10% a 24%)	45% (35% a 55%)

Figura 6: Tabelas de risco da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): probabilidade de recorrência e progressão de acordo com o escore

De World J Urol. 2007;25:285-295; usado com permissão

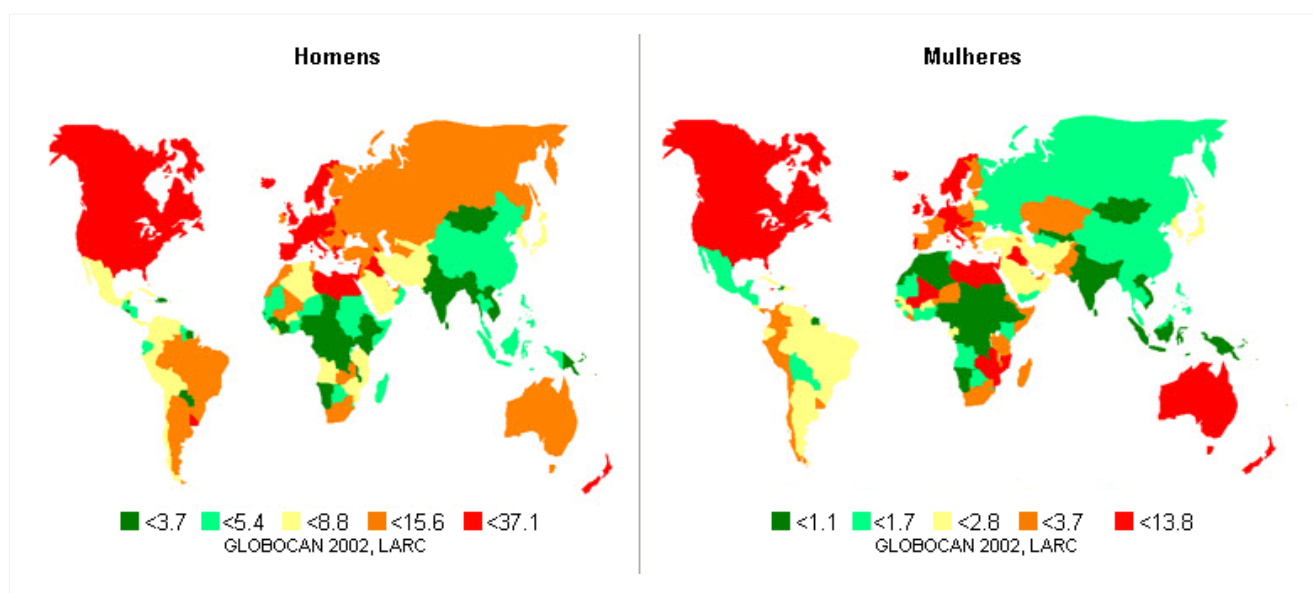


Figura 7: Taxas de incidência mundiais padronizadas por idade (a cada 100,000 casos) para câncer de bexiga (homens e mulheres)

De Eur Urol. 2004;46:170-176; usada com permissão

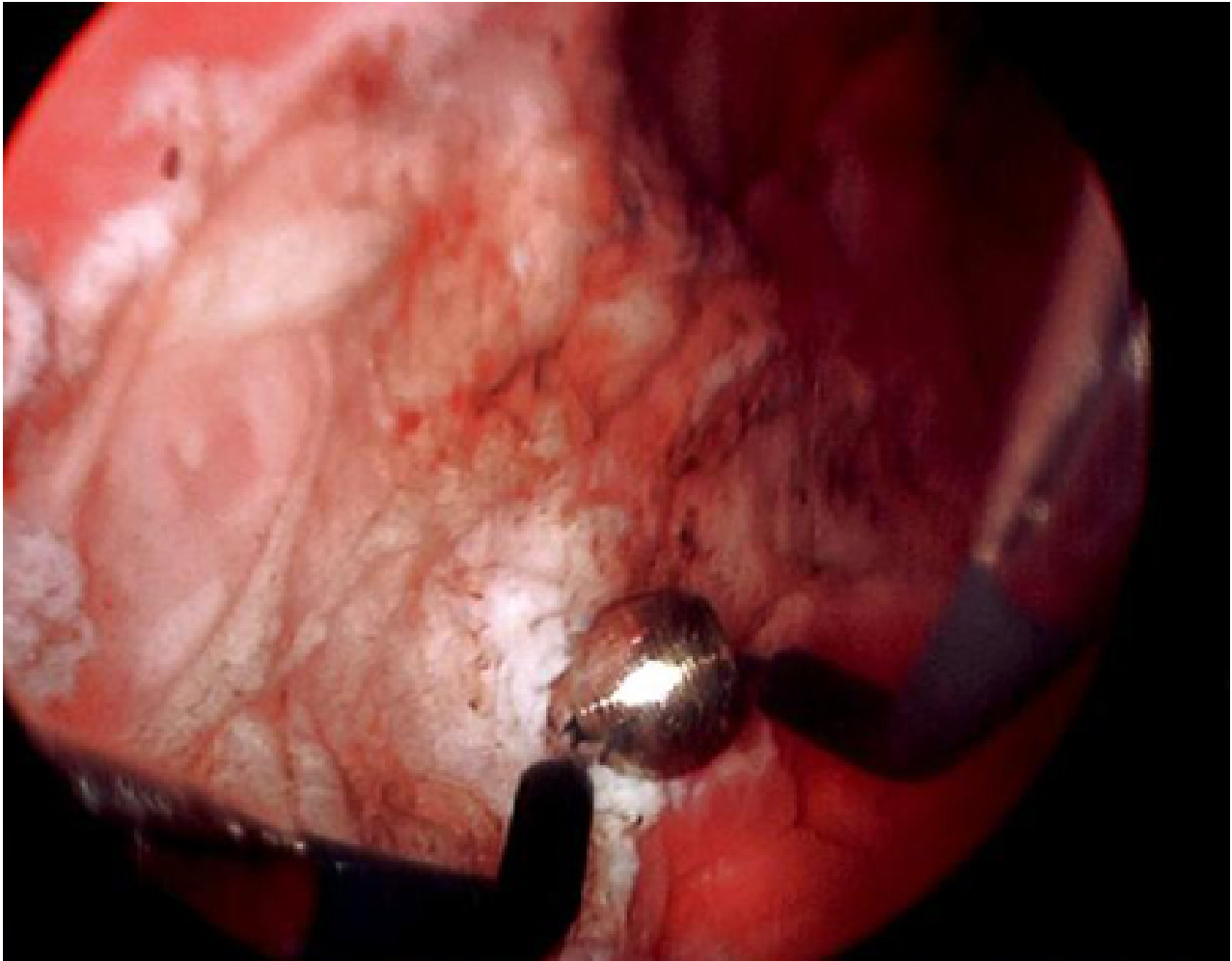


Figura 8: Tumores após a ressecção mostrando dissecção profunda no músculo detrusor (muscular própria). A cauterização da base e da margem do tumor com um eletrodo esférico estende a margem da ressecção eficaz

Do acervo de Donald Lamm, MD, FACS

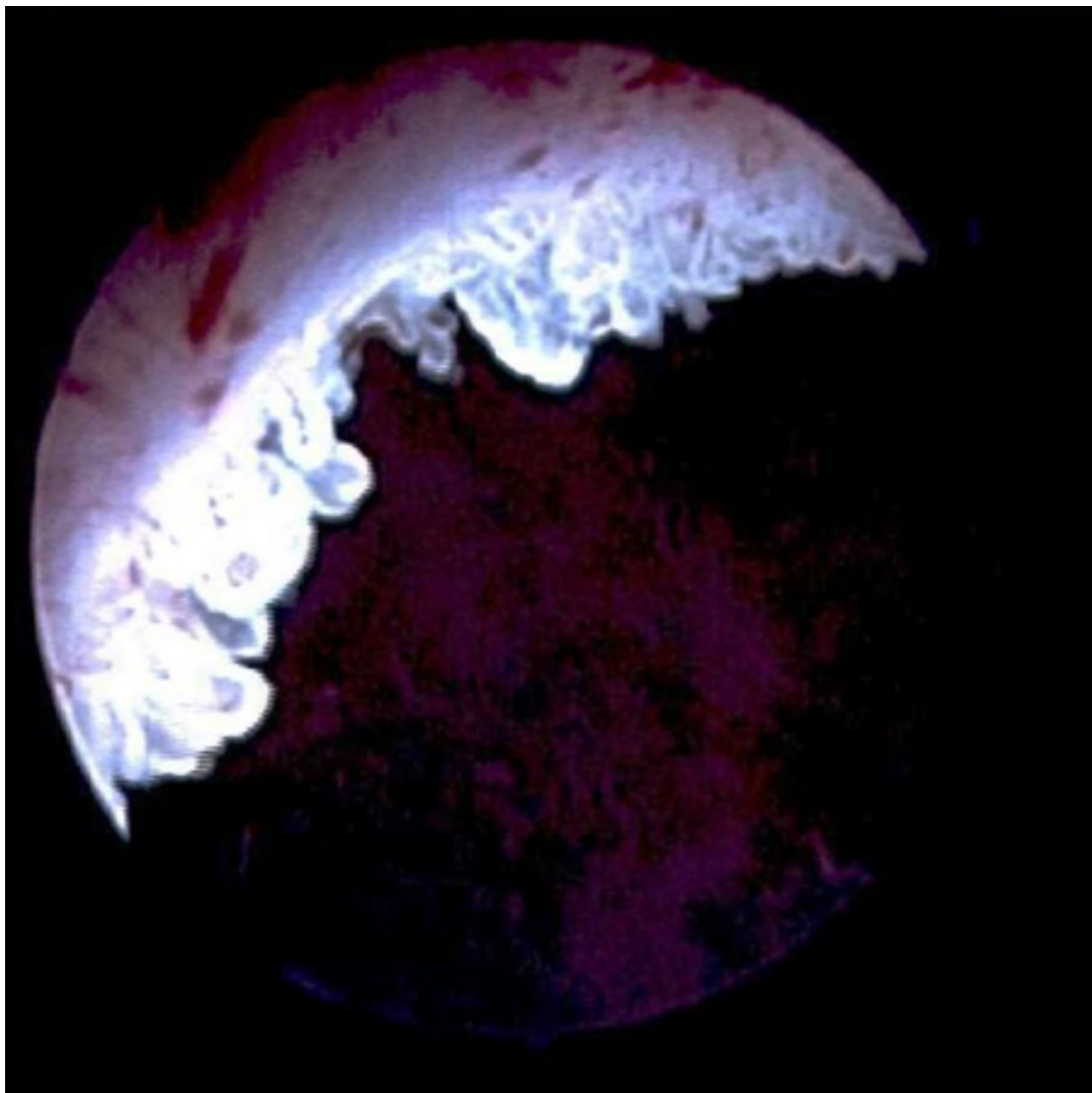


Figura 9: Tumor tingido com azul de metileno no colo vesical direito. A coloração com azul de metileno a 0.2% (ou o uso de cistoscopia por fluorescência azul clara com hexaminolevulinato) pode ajudar a identificar tumores não observados de outra forma

Do acervo de Donald Lamm, MD, FACS

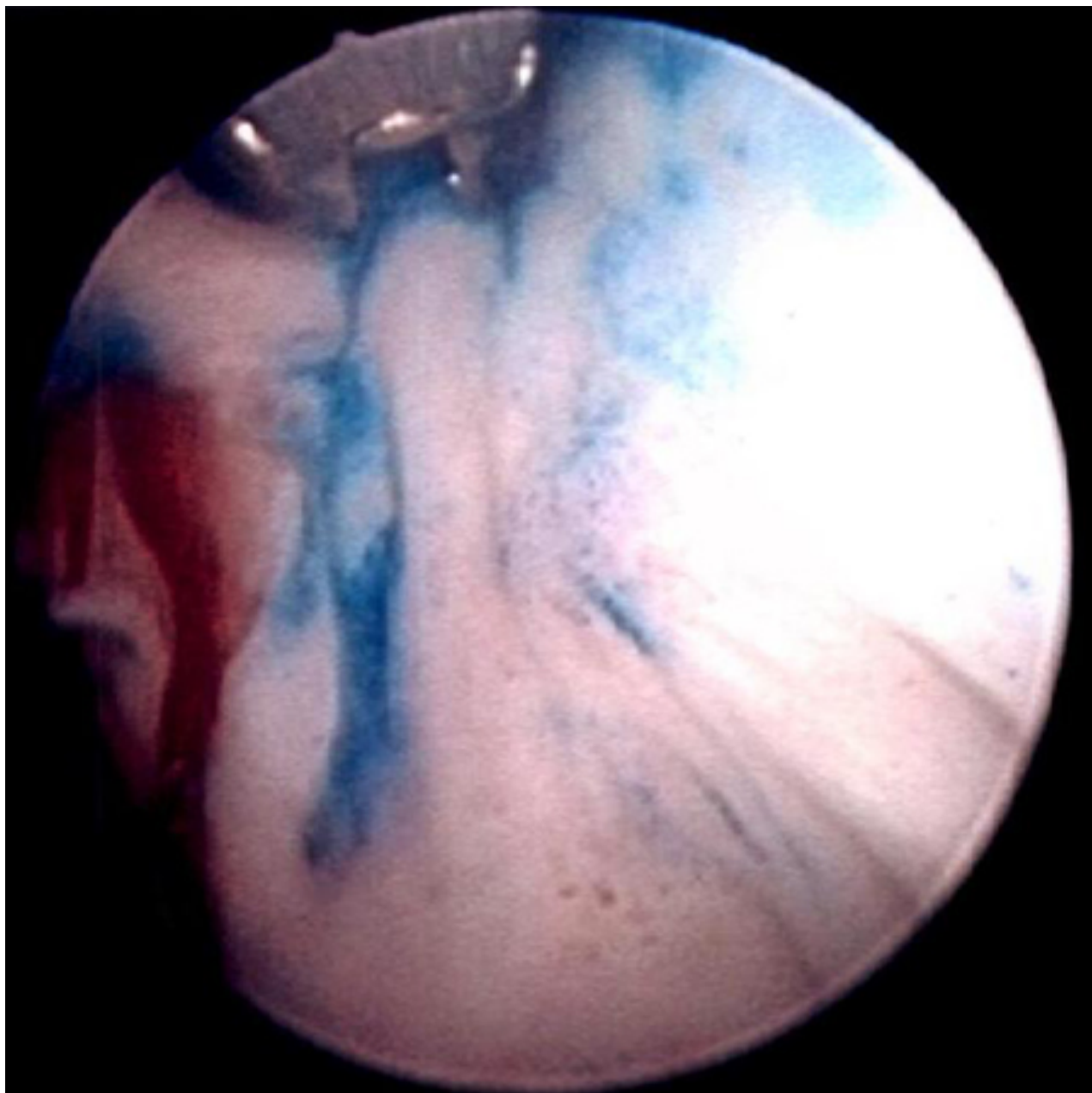


Figura 10: Carcinoma in situ da bexiga; pode parecer uma mancha eritematosa áspera na bexiga, mas o urotélio costuma parecer normal; a biópsia aleatória ou biópsia das áreas tingidas com azul de metileno a 0.2%, ilustrada aqui, é necessária para fazer o diagnóstico

Do acervo de Donald Lamm, MD, FACS

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 13, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Donald Lamm, MD, FACS

Director

BCG Oncology, Clinical Professor, University of Arizona, Phoenix, AZ

DIVULGAÇÕES: DL is an author of a number of references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Donald Lamm would like to gratefully acknowledge Dr Mary Heeley, the previous contributor to this monograph. MH declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Junaid Masood, MBBS, FRCS (Eng), MSc (Urol), FRCS (Urol)

Consultant Urological Surgeon

Homerton University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: JM declares that he has no competing interests.

Hugh Mostafid, MD

Consultant Urologist

North Hampshire Hospital, Basingstoke, UK

DIVULGAÇÕES: HM has received honoraria from GE Healthcare and Kyowa Kirin UK.

Thomas Guzzo, MD

Clinical Instructor of Urology

The James Buchanan Brady Urologic Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: TG declares that he has no competing interests.

Amir Kaisary, MD, MA, ChM, FRCS

Consultant Urological Surgeon

Honorary Senior Lecturer, Department of Urology, The Royal Free & University College Medical School, London, UK

DIVULGAÇÕES: AK declares that he has no competing interests.