

Características clínico-patológicas dos pacientes submetidos à cistectomia radical por carcinoma de bexiga

Pathological and clinical characteristics of patients who underwent radical cystectomy for the treatment of bladder cancer

Rui Wanderley Mascarenhas Junior¹, Victor Pereira Paschoalin¹, Fernando Korkes², Ravendra Ryan Moniz², Marília Germanos de Castro³, Roni de Carvalho Fernandes⁴, Marjo Deninson Cardenuto Perez⁵

Resumo

Objetivo: Análise descritiva das características clínicas e anatomopatológicas dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de bexiga submetidos à cistectomia radical na Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo. **Método:** foi realizada análise retrospectiva de 100 prontuários de pacientes submetidos consecutivamente a cistectomia radical, no período de 2000 a 2006, para o tratamento da neoplasia de bexiga. **Resultados:** dos 100 pacientes estudados, 76 eram do sexo masculino e 24 do sexo feminino. O tipo histológico mais comum foi o carcinoma de células transitórias (urotelial), encontrado em 92% dos casos. O estadiamento patológico dos tumores foi: pTa em 3%, pT1 em 12%, pT2 em 28%, pT3 em 30% and pT4 em 27% dos casos. **Conclusão:** Os pacientes com carcinoma vesical submetidos à cistectomia radical foram homens, na sétima década de vida, com carcinoma urotelial e infiltrativo na maioria dos casos. A incidência de metástases foi elevada, sendo os sítios mais comuns fígado e pulmões. Os achados anatomo-patológicos demonstraram a multicentricidade

destas neoplasias, com lesões sincrônicas e carcinoma in situ associado em grande parte dos casos.

Descritores: Neoplasia da bexiga urinária, Cistectomia, Estudos retrospectivos

Abstract

Objective: analysis of the clinical and anatomopathological characteristics of bladder cancer patients, who underwent radical cystectomy at the Division of Urologic Surgery, Department of Surgery, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, Sao Paulo. **Method:** a retrospective analysis, between 2000 and 2006, of the records of 100 patients who consecutively underwent radical cystectomy for bladder cancer. **Results:** the study consisted of 100 patients, composed of 76 males and 24 females. The most common histological form was transitional cell carcinoma (urothelial), found in 92% of the cases. The pathological stagings of the tumor were: pTa in 3%, pT1 in 12%, pT2 in 28%, pT3 in 30% and pT4 in 27% of the cases. **Conclusion:** Patients with bladder cancer who underwent radical cystectomy were generally men, in their seventies, with infiltrating urothelial carcinoma in most cases. The incidence of metastasis was high and the most common sites were the liver and lungs. In most cases, the anatomopathological aspects demonstrated the multicentricity of these neoplasias with synchronic lesions and associated in situ carcinoma.

Key words: Urinary bladder neoplasms, Cystectomy, Retrospective studies.

Introdução

As neoplasias de bexiga correspondem, nos Estados Unidos, a cerca de 4% dos tumores malignos e constituem verdadeiros desafios biológicos e clínicos⁽¹⁻⁷⁾. Apesar dos esclarecimentos quanto a sua origem, do aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e terapêuticos, ainda são responsáveis por elevados ín-

¹ Residente do 2º Ano de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

² Residente do 5º Ano de Urologia do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

³ Médica segundo assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

⁴ Mestre em Cirurgia. Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Cirurgia

⁵ Doutor em Cirurgia. Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa - Departamento de Cirurgia

Trabalho realizado: Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Cirurgia. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas

Endereço para correspondência: Ravendra Ryan Moniz. Rua Fortunato, nº 252, apto. 13. - Vila Buarque - CEP 01224-030 - São Paulo - SP. E-mail: ravendrarm@yahoo.com.br

dices de morbi-mortalidade⁽⁴⁾. Além disso, a incidência vem aumentando regularmente nos últimos anos (mais de 57.000 novos casos por ano), relacionada, principalmente ao envelhecimento da população e ao desenvolvimento industrial⁽⁸⁾.

Cerca de 95% dos tumores vesicais são de origem epitelial, sendo o restante representado por tumores mesenquimais⁽⁹⁾. A maioria dos tumores epiteliais correspondem aos carcinomas de células transicionais, seguidos, em ordem decrescente de frequência pelo carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado e rabiomiossarcoma^(1,10,11). A grande maioria destes tumores está localizada na base da bexiga (cerca de 80%) no momento do diagnóstico; 60% são únicos e 50% medem menos que 2,5 cm na cistoscopia⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Vários fatores são relacionados à carcinogênese desses tumores, como a exposição ocupacional à borraça, derivados de petróleo, corantes artificiais, infecção crônica, cálculos, instrumentação das vias urinárias, exposição da bexiga à radiação e, principalmente, o tabagismo⁽¹⁻⁵⁾. A patogênese desses tumores decorre da exposição prolongada do epitélio vesical à carcinógenos excretados na urina, principalmente aqueles encontrados no cigarro. Indivíduos tabagistas apresentam risco quatro vezes maior do que da população geral para o desenvolvimento de neoplasias vesicais, principalmente relacionados ao tempo e a carga tabágica. Aproximadamente um em cada três casos de câncer de bexiga estão diretamente relacionados ao tabagismo⁽¹⁵⁻²⁰⁾.

Os tumores vesicais são mais prevalentes em homens, sendo o quarto tumor mais freqüente nos homens e o segundo do trato genito-urinário.⁽²⁾ Além disso, a freqüência desses tumores aumenta em pacientes idosos, com pico na sétima década de vida e apresentam alta taxa de recidiva^(1,2). O sintoma mais comum é a hematúria. Freqüência, urgência e disúria ocasionalmente a acompanham. Quando o meato ureteral é envolvido pode ocorrer pielonefrite ou hidronefrose^(1,20).

O risco de recorrência vesical e da ocorrência de novos focos tumorais para neoplasias é elevado e está relacionado a diversos fatores, incluindo dimensão tumoral, estágio, grau histológico, multifocalidade, taxa de recorrência prévia e displasia ou carcinoma *in situ* associados na mucosa ao redor da lesão⁽²¹⁻²⁴⁾.

Já os fatores mais importantes para a sobrevida sem disseminação sistêmica são: o grau histológico, a presença de invasão da lâmina própria e carcinoma *in situ* associado. Os tumores confinados à lâmina própria, determinam 55-80% de sobrevida em 5 anos após tratamento inicial. A sobrevida em 5 anos é reduzida para 40% quando há invasão da muscular própria e para 20% com a invasão da gordura perivesical. A presença de metástases relaciona-se à sobrevida em cinco anos de 6%.^(25,26)

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo a análise descritiva das características clínicas e anatomopatológicas dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de bexiga submetidos a cistectomia radical na Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo, entre os anos 2000 e 2006.

Método

Foram avaliados 100 prontuários de pacientes submetidos consecutivamente a cistectomia radical por carcinoma de bexiga entre os anos de 2000-2006. Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários. As características anatomopatológicas avaliadas nas peças cirúrgicas de cistectomias radicais foram: tamanho tumoral, localização neoplásica, presença de multifocalidade, presença de invasão do trígono, presença de hidronefrose, associação com carcinoma *in situ*, tipo histológico, presença de diferenciação epidermóide, grau histológico, acometimento das margens cirúrgicas, estadiamento e presença de infiltração de órgãos adjacentes.

A análise estatística foi obtida através do programa SPSS 14.0, considerando significância estatística quando obtido $p < 0,05$.

Resultados

A média de idade dos pacientes submetidos à cistectomia radical foi de 65.4 ± 11.7 anos (36-91 anos). Dos 100 pacientes estudados 76 eram do sexo masculino e 24 do sexo feminino. O tamanho médio da neoplasia ressecadas foi de 5.4 ± 0.3 cm (1-18 cm). Lesões multicêntricas foram observadas em 47% dos espécimes cirúrgicos. Infiltração do trígono vesical foi observada em 57%, com subsequente hidronefrose em 47% (28% unilateral e 19% bilateral). Presença de carcinoma *in situ* na mucosa vesical ocorreu em 27% dos pacientes. O tipo histológico mais comum foi o carcinoma de células transicionais (urotelial), encontrado em 92% dos casos (tabela 1). Quanto ao grau histológico, 19% foram de baixo grau e 81% de alto

Tabela 1

Distribuição de 100 pacientes submetidos a cistectomia radical de acordo com o tipo histológico da neoplasia.

	%	F : M	idade ($\bar{x} \pm DP$)
carcinoma urotelial	92	19 : 73	66.6 \pm 11.2
adenocarcinoma	4	1 : 3	57.8 \pm 9.8
carcinoma espinocelular	3	3 : 0	46.0 \pm 10.5
carcinoma indiferenciado	1	1 : 0	49.0 \pm 0

Tabela 2

Distribuição de 100 pacientes submetidos a cistectomia radical de acordo com o grau de diferenciação histológica.

	n	diferenciação epidermóide n (%)	margens positivas n (%)	Carcinoma in situ n (%)
alto grau	81	11 (13,6)	24 (29,7)	26 (32,1)
baixo grau	19	1 (5,3)	0	1 (5,3)

Tabela 3

Distribuição de 100 pacientes submetidos à cistectomia radical de acordo com a infiltração de órgãos adjacentes e sexo.

órgão	%	homens %	mulheres %
próstata	17,0	22,4	-
vesícula seminal	7,0	9,2	-
reto	1,0	1,3	0
parede abdominal	1,0	0	4,2
útero	3,0	-	12,5
vagina	4,0	-	16,7
tuba uterina	1,0	-	4,2
paramétrio	1,0	-	4,2

grau (tabela 2). A diferenciação epidermóide esteve presente em 12% e margens cirúrgicas estavam livres em 76% dos casos. A infiltração de órgão adjacentes estava presente em 29% (tabela 3). O estágio patológico tumoral foi de pTa em 3%, pT1 em 12%, pT2 em 28%, pT3 em 30% e pT4 em 27% dos casos.

Discussão

No presente estudo, observamos predomínio dos tumores vesicais em pacientes do sexo masculino (3M:1F), provavelmente por conta da maior exposição dos homens aos fatores envolvidos na carcinogênese da doença. Observou-se o acometimento predominante em idosos. Entretanto, devemos salientar que em nossa casuística também havia adultos jovens acometidos (um paciente com 31 anos no momento do diagnóstico), o que torna a detecção precoce um desafio ainda maior. Na literatura, também são relatados diversos casos de pacientes jovens com diagnóstico desses tumores, mas a prevalência em pacientes idosos é maior⁽²⁷⁻³¹⁾.

A multicentricidade das lesões foi observada em metade dos pacientes, como previamente observado em outros estudos.⁽¹⁻⁵⁾ Isto reforça a teoria de que o carcinoma urotelial é uma doença que surge em um epitélio doente, com alterações determinadas pela exposição por períodos prolongados aos carcinógenos citados.

A invasão do trígono assume importância na determinação da gravidade da lesão, com o comprometimento dos ureteres, assim como na programação da

forma de derivação urinária a ser confeccionada após a cistectomia. Em nossa casuística, este achado foi esteve presente em 57% dos casos.

O padrão histológico mais encontrado foi o de carcinoma de células transicionais, ocorrendo em mais de 90 % dos pacientes. É muito bem documentada na literatura a relação causal entre carcinoma urotelial e diversas substâncias como benzina, medicações (fenacetina e ciclosporina), ingestão de arsênico, o que poderia explicar sua prevalência em relação a outros padrões menos comuns^(1,12,17).

Em nosso estudo, a prevalência de carcinoma *in situ* associado foi aproximadamente três vezes maior àquela relatada em outros estudos. O carcinoma *in situ*, além de determinar um risco de progressão por si só, determina também um pior prognóstico. A ocorrência deste tipo de lesão demonstra que naquele indivíduo, além da lesão neoplásica principal, todo o urotélio é comprovadamente doente e já sofre efeitos carcinogênicos. Associa-se a um pior prognóstico de recorrência e sobrevida livre de doença⁽⁶⁾.

A alta prevalência de câncer urotelial invasivo, presente em nossa casuística (predomínio de pT2, pT3, pT4), mostra a dificuldade do diagnóstico precoce dos tumores vesicais, o que compromete o prognóstico e aumenta a morbi-mortalidade desses pacientes. Tal obstáculo também é retratado por diversos autores, cujos trabalhos mostram prevalência dos tumores invasivos, principalmente no estadiamento pT2 e pT3 no momento do diagnóstico^(15,23,25). A tendência nas últimas décadas de ampliar a indicação de cistectomia radical para casos de doença superficial (pT1) em condições selecionadas, como a multicentricidade e alto grau histopatológico, tem levado a uma melhora dos índices de sobrevida significativa. Em nossa casuística, as neoplasias pT1 representaram apenas 15% da amostra. Contudo, com a tendência atual de indicar precocemente um tratamento mais radical, acreditamos que estes números venham a aumentar. Na realidade, a maioria destas indicações ocorreram nos últimos anos de nossa casuística. O melhor conhecimento e seguimento dos pacientes com doença superficial, assim como melhores métodos diagnósticos, têm permitido este avanço terapêutico.

Conclusão

Os pacientes com carcinoma vesical submetidos à

cistectomia radical foram em geral homens, na sétima década de vida, com carcinoma urotelial e infiltrativo na maioria dos casos. Os fatores anátomo-patológicos demonstram a multicentricidade destas neoplasias, com lesões sincrônicas e carcinoma *in situ* associado em grande parte dos casos. Corroborando a teoria de que a exposição a agentes carcinógenos determina doença multifocal, agressiva e recidivante. Sendo fundamental considerar a cistectomia radical precocemente frente a história natural dessa doença.

Referências Bibliográficas

1. Lamm DL, Torti FM. Bladder cancer, 1996. [Review] CA Cancer J Clin. 1996; 46:93-112.
2. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. [Review] Cancer Pract. 2002; 10:311-22.
3. Greenle RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000; 50:7-33.
4. Droller MJ. Bladder cancer: state of the art care. [Review] CA Cancer J Clin. 1998; 48:269-84.
5. See WA, Williams RD. Tumors of the kidney, ureter and bladder. [Review] West J Med. 1992; 156:523-34.
6. Van der Meijden AP. Bladder cancer. [Review] BMJ. 1998; 317:1366-9.
7. Hayes R, Vineis P. Time dependency in human cancer. Tumori. 1989; 75:189-95.
8. Tiraboschi RB, Dias-Neto JA, Martins ACP, Cologna AJ, Suad HJ, Tucci Junior S. Fatores de risco em carcinomas de células transicionais da bexiga. Acta Cir Bras. 2002; 17(supl.3):20-3.
9. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. From the Archives of the AFIP: neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. [Review] Radiographics. 2006; 26:553-80.
10. Roy C, Merran S. Imagerie et pathologie tumorale de la vessie. [Revue] J Radiol. 2002; 83: 843-59.
11. Whitmore WF Jr. Bladder cancer: an overview. [Review] CA Cancer J Clin. 1988; 38: 213-23.
12. Delomez J, Claudon M, Darmaillacq C, Hubert J, Lemaitre L. Imagerie des Tumeurs de la voie excrétrice supérieure. [Revue] J Radiol. 2002; 83: 825-38.
13. Barentz JO, Ruijs SH, Strik SP. The role of MR imaging of the urinary bladder. [Review] AJR Am J Roentgenol. 1993;160: 937-47
14. Khaled, H.M. Systemic management of bladder cancer in Egypt: revisited. [Review] J Egypt Natl Canc Inst. 2005; 17:127-31.
15. Clavel J. Progress in the epidemiological understanding of gene-environment interactions in major diseases: cancer. [Review] C R Biol. 2007; 330:306-17.
16. Pisitkun T, Johnstone R, Knepper MA. Discovery of urinary biomarkers. [Review] Mol Cell Proteomics. 2006; 5:1760-71.
17. Hein DW. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. [Review] Oncogene. 2006; 25:1649-58.
18. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. [Review] JAMA. 2006; 295: 403-15.
19. Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR. Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85:9788-91.
20. Narayana AS, Loening SA, Slymen DJ, Culp DA. Bladder cancer: factors affecting survival. J Urol. 1983; 130:56-60.
21. Willians C. Treatment of superficial bladder cancer. Can Med Assoc J. 1980; 122: 1133-8.
22. Lin HC, Chang CH, Li WM, Hsiao HL, Chang TH, Wu WJ, et al. Orbital metastasis from urothelial carcinoma of the urinary bladder. Kaoshing J Med Sci. 2007; 23: 84-8.
23. Colombo Júnior JR, Haber GP, Rubinstein M, Gill IS. Laparoscopic surgery in urological oncology: brief overview. [Review] Int Braz J Urol. 2006; 32: 504-12.
24. Sternberg CN. Muscle invasive and metastatic bladder cancer. [Review] Ann Oncol. 2006; 17(suppl.10): x23-30.
25. Mhawech-Fauceglia P, Cheney RT, Schwaller J. Genetic alterations in urothelial bladder carcinoma: an updated review. [Review] Cancer. 2006; 106:1205-16.
26. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D, et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. [Review] Health Technol Assess. 2006; 10: iii-iv, xi-259.
27. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Dawar R. Fertility preserving radical cystectomy in a young female with malignant mesenchymal tumour of urinary bladder. Int Urol Nephrol. 2003; 35:501-2.
28. Kaufman DS, Shipley WU, McDougal WS, Young RH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 3-2004 a 57-year-old man with invasive transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med. 2004; 350:394-402.
29. Heney NM, Young RH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-2003. A 33-year-old woman with gross hematuria. N Engl J Med. 2003; 349: 2442-7.
30. Gyftopoulos K, Serafetinidis E, Sambaziotis D, Archondakis A. Pseudomalignant spindle cell proliferation of the urinary bladder: an unusual cause of voiding symptoms in a young patient. Urology. 2002; 60: 698.
31. Boddie DE, Couper GW, Koruth N.M. An unusual malignancy in a young female; urachal adenocarcinoma. Int J Surg Investing. 2001; 2:503-6.

Trabalho recebido: 07/12/2007

Trabalho aprovado: 15/05/2008