

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**Carcinoma da bexiga não músculo-
invasivo: análise retrospectiva de todas as
resseções trans-uretrais realizadas nos
CHUC entre 2010 e 2013**

Joana Cristina Moreira Pereira
Joanacristinampereira@gmail.com

INTRODUÇÃO

Lista de Siglas e Abreviaturas	Página 3
Resumo	Página 4
Introdução	Página 5
Materiais e métodos	Página 9
○ Caracterização do estudo	Página 9
○ População, amostra e critérios de inclusão e exclusão	Página 9
○ Base de dados e variáveis	Página 9
○ O estudo estatístico	Página 11
Resultados	Página 13
Discussão	Página 33
○ A re-RTU: o impacto na recidiva e na progressão	Página 33
○ A instilação imediata de mitomicina	Página 37
○ Mitomicina e BCG	Página 37
○ Limitações do estudo	Página 37
Conclusão	Página 38
Agradecimentos	Página 40
Bibliografia	Página 41
Anexo I	Página 42
Anexo II	Página 43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CHUC	Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CMI	Carcinoma músculo-invasivo
CNMI	Carcinoma não músculo-invasivo
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
RTU	Resseção trans-uretral
TNM	Tumor, node, metastasis
WHO	World health organization

RESUMO

Introdução: O carcinoma da bexiga é uma das neoplasias mais diagnosticadas no mundo, constituindo a 14^a causa de morte por cancro. Cerca de 80% dos carcinomas da bexiga são não músculo-invasivos, estando confinados à mucosa (Ta e cis) ou à submucosa(T1). O presente estudo foca-se neste subgrupo de carcinomas da bexiga (Ta e T1) que, apesar de menos agressivos, apresentam altas taxas de recidiva e de progressão.

Materiais e métodos: O presente estudo retrospectivo utilizou como amostra todos os doentes diagnosticados com tumor Ta ou T1 nas Ressecções-transuretrais realizadas no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos CHUC, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013. Foram analisadas as características do tumor inicial, as estratégias terapêuticas adotadas e as recomendadas e a evolução da doença (recidiva e/ou progressão). A informação recolhida, organizada numa base de dados, foi submetida a uma cuidada análise estatística.

Resultados: A maioria dos doentes estudados foram homens (73%), com idade média de 71 anos. Cerca de 71,6% dos doentes tiveram indicação para fazer re-RTU, sendo que apenas 22,3% foram submetidos à técnica. Dos carcinomas diagnosticados, 30% recidivaram e 13% apresentaram progressão. Dos doentes submetidos a re-RTU, 36% obteve recidiva. Por outro lado, 34% dos carcinomas não submetidos a re-RTU (mesmo tendo indicação) recidivaram. De facto, não foi comprovada a relação entre a re-RTU e a diminuição da recidiva e progressão ($p=0,768$ e $p=0,089$, respetivamente). A instilação imediata de mitomicina tem impacto na diminuição das recidivas ($p=0,006$), enquanto que as terapias continuadas de mitomicina e BCG não demonstraram efeito na recidiva ou na progressão da doença.

Conclusão: A necessidade de realização da re-RTU pode ser ultrapassada pela correta realização da RTU e instilação imediata de mitomicina, com a ajuda de equipas cirúrgicas experientes.

INTRODUÇÃO

O carcinoma da bexiga é uma das neoplasias mais diagnosticadas do mundo, sendo o 11º cancro mais comum e a 7ª mais diagnosticada em homens (1). A incidência apresenta uma variação geográfica, sendo mais comum no mundo ocidental (2). De facto, a incidência tem vindo a aumentar, sendo que em 2008 foram diagnosticados globalmente 382 660 novos casos (2). No sexo masculino apresenta uma incidência três a quatro vezes superior à do sexo feminino. Contudo, na mulher é mais comum a apresentação inicial da doença num estágio mais avançado e, por isso mesmo, é associado a um prognóstico mais reservado (3). Apesar da mortalidade por cancro da bexiga ter vindo a diminuir, ainda morrem 5,5 homens em cada 100 000 e 1,2 mulheres por cada 100 000(dados de 2006)(4).

De entre a imensidão de agentes carcinogénicos envolvidos no desenvolvimento da presente neoplasia, é de salientar o papel do tabaco e da exposição ocupacional a amins aromáticas que estão presentes na maioria dos casos, em 50% e 10% respetivamente (1).

A grande maioria dos tumores vesicais são carcinomas uroteliais (carcinoma de células de transição), que perfazem mais de 90% de todas as neoplasias vesicais diagnosticadas (1).

O quadro clínico, dominado pela hematuria, deve colocar o médico na pista deste diagnóstico. De facto, este é o sintoma mais comum, sendo frequentemente microscópica e intermitente (1). A presença de sintomas irritativos, como urgência miccional e disúria, são mais comuns no carcinoma *in situ* (CIS) e em carcinomas da bexiga músculo-invasivos (CMI).

Segundo as *guidelines* em carcinoma não músculo-invasivo da bexiga (CNMI) da *European Association of Urology* (EAU), apesar da importância da história clínica e do exame físico, o diagnóstico deverá ser apoiado nos seguintes exames complementares(1):

- Cistoscopia;

- Ressecção Trans-uretral (RTU), caso hajam condições cirúrgicas, com avaliação histológica das peças biopsadas;
- Citologia urinária (mais útil em tumores de alto grau e CIS).

É de extrema importância enfatizar que a RTU não só tem um papel central no diagnóstico e no estadiamento como é o primeiro passo terapêutico em todos os carcinomas da bexiga juntamente com a instilação imediata de mitomicina (figura 1) (1), que reduz significativamente as taxas de recorrência (5).



Figura 1: O primeiro passo diagnóstico e terapêutico nos carcinomas da bexiga.

Os CNMI da bexiga apresentam uma sobrevivência alta em comparação com os CMI, bem como um risco muito mais reduzido de morte. Sendo assim, as estratégias terapêuticas são diferentes para estes dois grandes grupos. Posto isto, o estadiamento (classificação TNM 2009 – anexo I) e a classificação histológica (classificação WHO 1973- anexo I) terão um papel central na abordagem desta neoplasia. Cerca de 75% dos casos diagnosticados são CNMI, estando confinados à mucosa (estádio Ta e/ou CIS) ou à submucosa (T1) (1). O atual trabalho abordará apenas os carcinomas não músculo-invasivos Ta e T1.

Segundo as *guidelines* atuais de CNMI da EAU (1), para que seja possível escolher a melhor estratégia terapêutica (tabela 1), os doentes devem ser primeiro estratificados em 3 grandes grupos, segundo as tabelas de probabilidade de risco de recorrência e progressão da *European*

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): baixo risco, risco intermédio e alto risco (anexo II). É de notar que os CNMI têm uma alta taxa de recidiva, podendo ocorrer muitas das vezes progressão. O diagrama 1 mostra os principais mecanismos de recidiva após RTU, segundo o estudo de Brausi (6).

Estratégias terapêutica em CNMI após a primeira etapa:

- **Re-RTU;**
 - **Terapia continuada de BCG;**
 - **Instilação de mitomicina por um ano;**
 - **Cistectomia Radical**
-

Tabela 1: Opções terapêuticas no CNMI sugeridas pelas guidelines da EAU de 2015.

Dado o elevado risco de recidiva após RTU, 50 a 70%, a re-RTU é recomendada 2-6 semanas depois nos casos indicados na tabela 2 (1,6,7). A Re-RTU tem como objetivo primordial a ressecção de um eventual tumor residual (6,8), bem como a correção de possíveis erros diagnósticos no momento da RTU (1,6,9), levando a um prolongamento do intervalo livre sem doença (1).

Indicações para Re-RTU:

- **RTU incompleta**
 - **Sem presença de músculo na primeira peça operatória (exceto nos TaG1 e nos cis primários)**
 - **Todos os T1**
 - **todos os G3 (tumores de alto grau de malignidade, exceto CIS)**
-

Tabela 2: Indicações para realização de re-RTU em CNMI, segundo as guidelines EAU 2015.

Dados os riscos e complicações das propostas terapêuticas atualmente sugeridas nesta neoplasia, o presente estudo pretende avaliar o impacto e a verdadeira necessidade da realização de re-RTU nos CNMI (apenas os Ta e T1) e da quimioterapia intravesical e

Bacillus Calmette-Guérin (BCG), no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC).

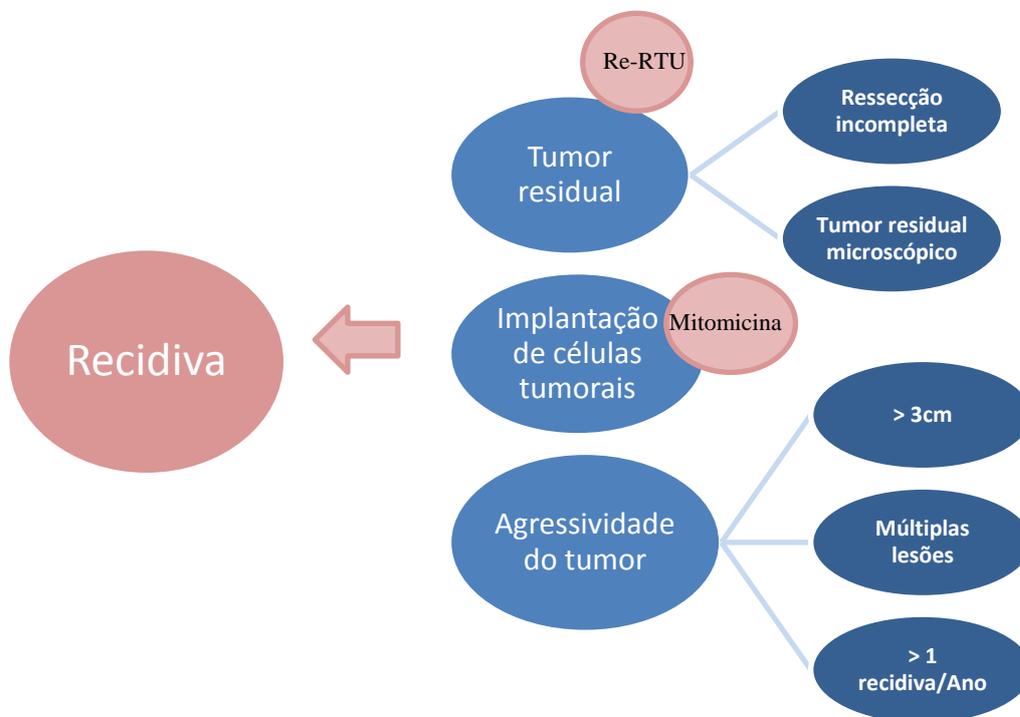


Diagrama 1: os principais mecanismos de recidiva após RTU e o papel da re-RTU e da mitomicina na prevenção da mesma.

MATERIAIS E MÉTODOS

A) Caracterização do estudo

O presente trabalho assenta num estudo observacional, do tipo coorte e retrospectivo.

B) População, Amostra e Critérios de inclusão e exclusão

A população do estudo estatístico é formada por todos os doentes que realizaram RTU no CHUC, entre o dia 1 de Janeiro de 2010 e o dia 31 de Dezembro de 2013.

Critérios de inclusão:

- Tumores Ta ou T1

Critérios de exclusão:

- Todos os doentes em que não foi possível apurar toda a informação necessária

Tabela 3: Critérios de inclusão e exclusão no presente estudo.

Senso assim, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (tabela 3), a amostra utilizada é composta por 257 doentes, dos 420 da população em estudo.

C) Base de dados e variáveis

Foi realizada uma base de dados cujas variáveis e o processo de seleção das mesmas serão discriminados na tabela 4.

Toda a informação foi obtida pelos processos hospitalares dos referidos doentes bem como através da informação fornecida pelo sistema eletrónico dos CHUC.

Conjunto de variáveis estudadas no presente trabalho

Características gerais do doente:

- Nome
- Sexo
- Profissão
- Data de nascimento
- Data da primeira RTU
- Idade do doente no momento da primeira RTU

Informação relativa à RTU:

- Ressecção completa (sim/não)
- Tamanho do tumor (<3cm / ≥3cm)
- Número de lesões (1/ 2 a 7/ ≥8)
- Classificação TNM (Ta, T1, T2, T3, T4, outros/sem tumor) da peça operatória;
- Grau histológico usando a classificação WHO 1973 (G1, G2, G3, outros/sem tumor) da peça operatória
- Presença de CIS (sim/ não)
- Presença de invasão vascular e/ou linfática na peça operatória (sim/ não)
- Administração de mitomicina per-operatória (sim/ não)

Estratificação dos doentes segundo o sistema de pontuação e tabelas de risco da EORTC:

- Grupo de risco de recidiva (baixo risco, risco intermédio, alto risco)
- Grupo de risco de progressão (baixo risco, risco intermédio, alto risco)

Estratégia terapêutica sugerida pelas *guidelines* atuais VS Estratégia terapêutica seguida pelo Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC:

- Indicação para realização de Re-RTU no momento do diagnóstico (sim/ não)
 - Realização de Re-RTU (sim/ não)
 - Tempo entre a primeira RTU e a Re-RTU (em dias)
 - Classificação TNM do tumor primário da peça operatória da Re-RTU (Ta, T1, T2, T3, T4, outros/sem tumor)
-

-
- Grau histológico usando a classificação WHO 1973 da peça operatória da Re-RTU (G1, G2, G3, outros/sem tumor)
 - Realização de cistectomia (sim/ não)
 - Indicação para terapia com BCG (sim/ não)
 - Realização de terapia de BCG/não (sim/ não)
 - Indicação para terapia com mitomicina (sim/ não)
 - Realização de terapia com mitomicina (sim/ não)

Recidiva e progressão da doença:

- Recidiva (sim/ não)
 - Progressão (sim/ não)
 - Classificação TNM do tumor primário da peça operatória da recidiva (Ta, T1, T2, T3, T4, outros/sem tumor)
 - Grau histológico usando a classificação WHO 1973 da peça operatória da Recidiva (G1, G2, G3, outros/sem tumor)
 - Tempo entre o diagnóstico e a recidiva (meses)
 - Categorização por sobrevivência (vivo, falecido, sem informação)
 - Seguimento do doente (sim, não, sem informação).
-

Tabela 4: Conjunto de variáveis em estudo.

D) O estudo estatístico

O estudo estatístico foi feito com o suporte do software IBM® SPSS® Statistics (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) versão 20.0.

Fizeram parte do estudo variáveis quantitativas e variáveis categóricas:

- Variáveis quantitativas:
 - Apenas fazem parte destas as variáveis: “idade no momento da RTU”, “tempo entre a RTU e a re-RTU” e “tempo de recidiva”;
 - Foram expressas em média \pm desvio padrão;

- Foram ilustradas através de histogramas.
- Variáveis categóricas:
 - Expressas em números absolutos e percentagens;
 - Ilustradas em gráficos circulares;
 - Foram usadas tabelas cruzadas para intersecção de valores absolutos e percentagens;
 - A análise da relação entre variáveis categóricas foi feita utilizando o teste do Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher, de acordo com as regras de Cochran;
 - Foram considerados estatisticamente relevantes os testes com valores de $p < 0,05$;

RESULTADOS

- Na amostra estudada, os doentes são maioritariamente homens (gráfico 1). A idade média de diagnóstico são 71,25 anos \pm 12,524 (gráfico 2).

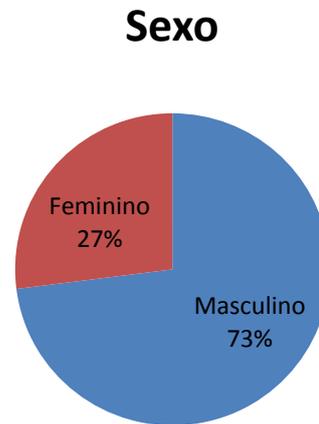


Gráfico 1: Percentagem do género na amostra.

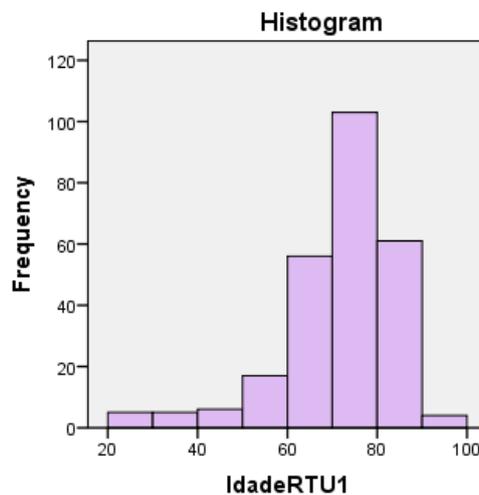


Gráfico 2: Distribuição da idade dos doentes no momento da RTU, em anos.

(espaçamento das colunas de 10 anos).

- A RTU:
 - A RTU foi completa em 227 doentes, dos 257 totais (88%). Sendo que em apenas 24 doentes não foi possível ressecar a lesão toda (gráfico 3);
 - O tumor era primário em 228 doentes. Apenas 29 fizeram RTU por recorrência, sendo que 2 destes tiveram mais do que uma recidiva por ano (gráfico 4);

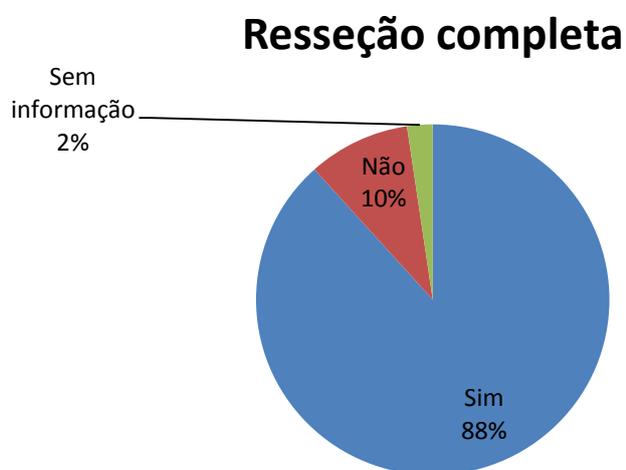


Gráfico 3: Percentagem dos doentes com Ressecção completa (sim/ não/ sem informação).

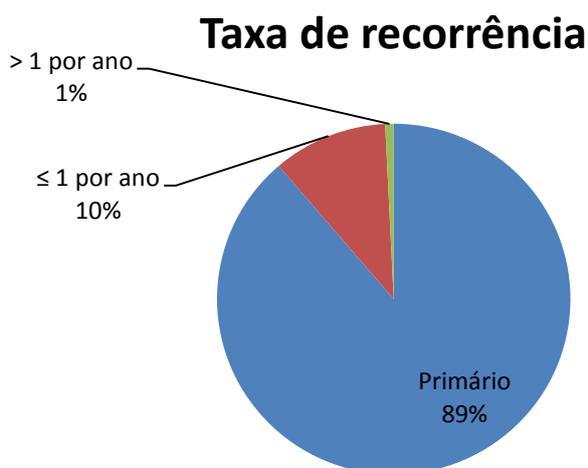


Gráfico 4: Percentagem da taxa de recorrência do tumor no momento da RTU

- Em 175 doentes o tumor apresentava uma lesão única. Em 76 dos doentes haviam entre 2 a 7 lesões, e apenas 6 apresentaram mais de 8 (gráfico 5);
- Em 141 doentes o tumor apresentava menos de 3 cm e em 116 apresentava 3 ou mais cm (gráfico 6);

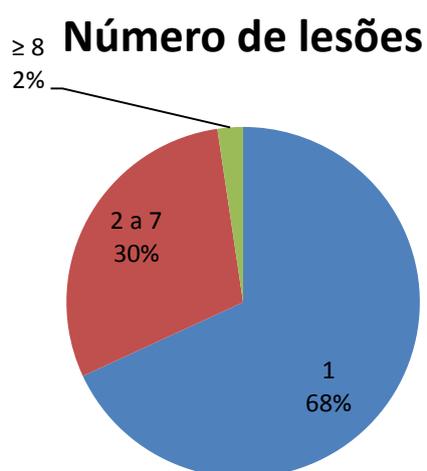


Gráfico 5: Percentagem do número de lesões no momento da RTU (1/ 2 a 7/ ≥8).

Tamanho do tumor

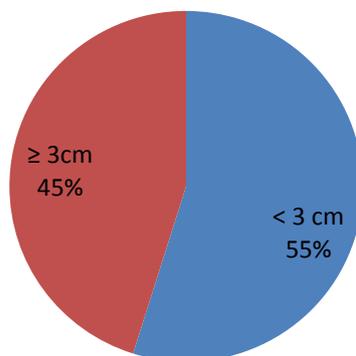


Gráfico 6: Percentagem dos diferentes tamanhos do tumor (<3cm/ ≥3cm).

- Na análise histológica:
 - 186 carcinomas eram T1 e 71 Ta (gráfico 7);
 - 130 carcinomas eram G1, 92 eram G2 e 35 eram G3 (gráfico 8);
 - Apenas 30 apresentavam CIS (gráfico 9);
 - Apenas 16 apresentavam invasão vascular e/ou linfática, sendo que em 7 doentes não foi possível obter informação (gráfico 10).

Histologia

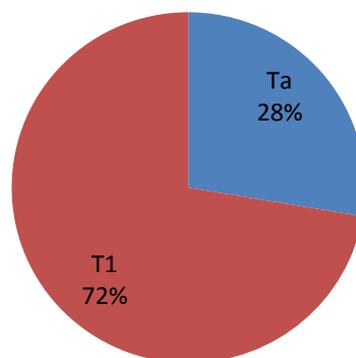


Gráfico 7: Percentagem dos diferentes estadios segundo a classificação TNM (Ta/ T1).

Grau

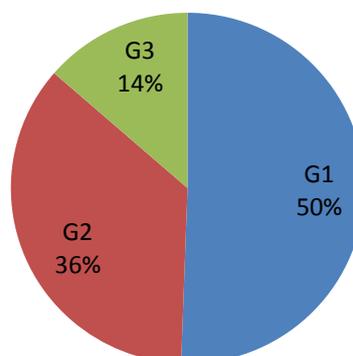


Gráfico 8: Percentagem dos diferentes graus histológicos, usando a classificação WHO 1973.

CIS



Gráfico 9: Percentagem dos tumores com CIS (sim/não).

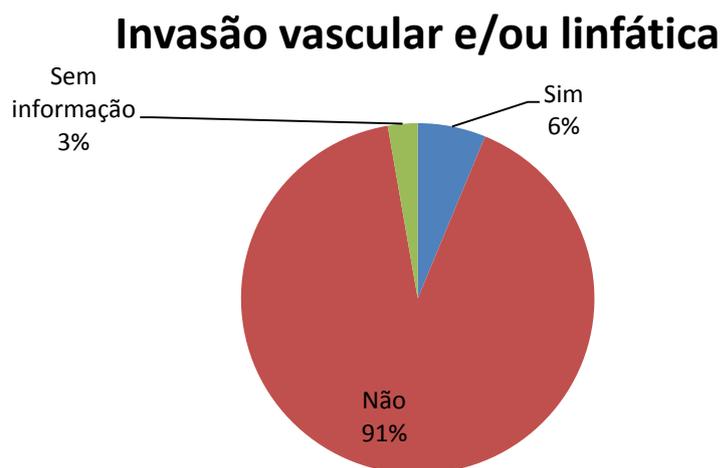


Gráfico 10: Percentagem dos tumores com invasão vascular e/ou linfática (sim/ não).

- Em relação ao grupo de risco de recidiva:
 - A maioria dos doentes estava no grupo intermédio (211 doentes), sendo que 38 eram de baixo risco e apenas 8 eram considerados de alto risco (gráfico 11).

- Em relação ao grupo de risco de progressão:
 - A maioria dos doentes estava no grupo de alto risco (145), sendo que 39 eram de baixo risco e 73 eram considerados de risco intermédio (gráfico 12).

Grupo de risco de recidiva

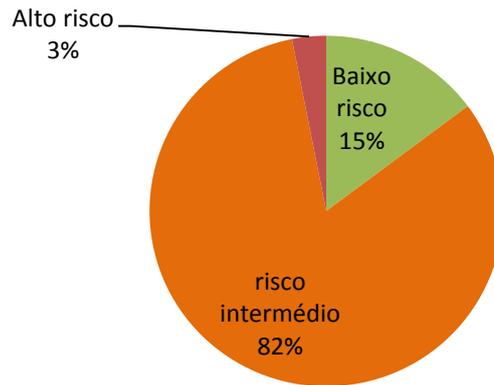


Gráfico 11: Percentagem dos doentes agrupados segundo o grupo de risco de recidiva (baixo risco/ risco intermédio/ alto risco)

Grupo de risco de progressão

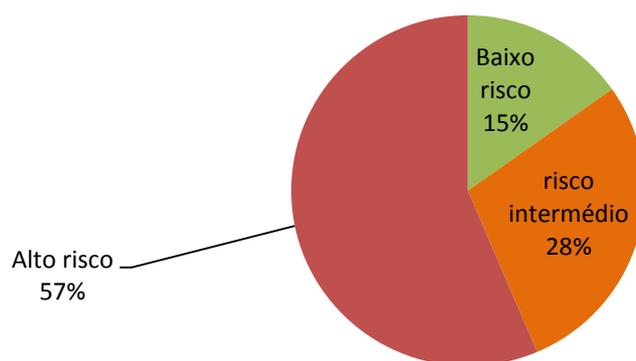


Gráfico 12: Percentagem dos doentes agrupados segundo o grupo de risco de progressão (baixo risco/ risco intermédio/ alto risco)

- Em relação à re-RTU:
 - 71,6% dos doentes tinham indicação para re-RTU;
 - Apenas 16% foram submetidos à intervenção;
 - Dos doentes com indicação para re-RTU:
 - 77,7% dos doentes não fizeram re-RTU;
 - 22,3% fizeram;
 - A diferença nas características entre os tumores que fizeram re-RTU e os que não fizeram encontra-se na tabela 6:
 - Nenhum doente submetido a re-RTU apresentava um tumor inicial com > 1 recidiva/ano;
 - Nenhum tumor submetido a re-RTU era Ta;
 - Apenas 1,4% dos tumores com indicação para re-RTU eram Ta, sendo que nenhum foi submetido à técnica;
 - Os tumores submetidos a re-RTU apresentam mais tumores sem ressecção completa e mais tumores G3.

		Re-RTU		Total
		Sim	Não	
Indicação re-RTU	Sim	41 (16%)	143 (55,6%)	184 (71,6%)
	Não	0 (0%)	73 (28,4%)	73 (28,4%)
Total		41 (16%)	216 (84%)	257 (100%)

Tabela 5: Tabela cruzada das variáveis indicação para re-RTU e elaboração da mesma.

- O tempo médio entre a RTU e a re-RTU foi de 38,28 dias \pm 42,505 (gráfico 13).

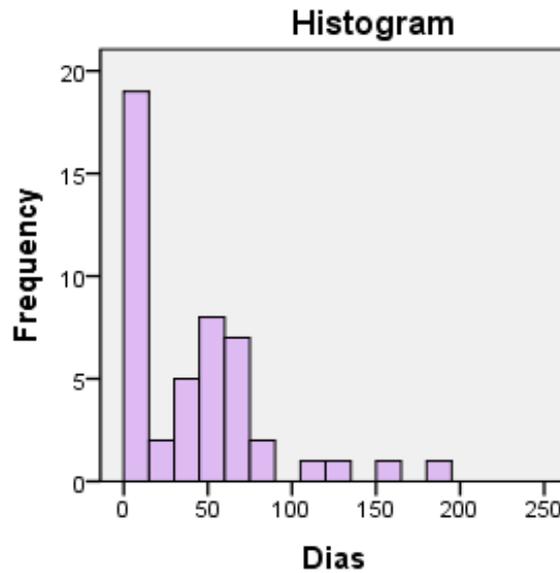


Gráfico 13: Distribuição do tempo médio entre a RTU e a re-RTU, em dias (espaçamento das colunas de 15 dias).

- Na análise histológica das peças operatórias da re-RTU:
 - 27 dos 41 doentes que fizeram re-RTU não tinham tumor, 6 carcinomas eram Ta e 7 eram T1. Apenas um carcinoma era T2 no momento da re-RTU (gráfico 14);
 - Das re-RTU com carcinoma, 3 eram G1, 7 eram G2 e 4 eram G3 (gráfico 15).

Histologia re-RTU

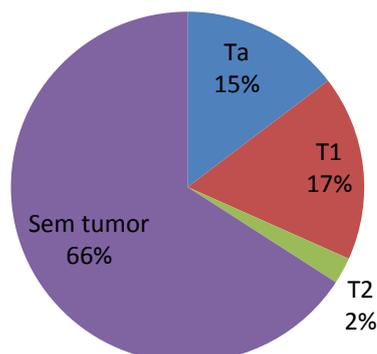


Gráfico 14: Percentagem dos tipos histológicos na re-RTU (Ta/ T1/T2/Outros)

Características RTU:		Fizeram re-RTU	Não fizeram re-RTU
Taxa de recorrência	Primário	97,6%	86%
	≤1 por ano	2.4%	13.3%
	>1 por ano	-	0.7%
Tamanho do tumor	< 3cm	36.6%	44.1%
	≥3cm	63.4%	55.9%
Número de lesões	1	61%	66.4%
	2 a 7	34.1%	30.8%
	≥8	4.9%	2.8%
CIS (sim/não)	sim	24.4%	12.6%
	não	75.6%	87.4%
Histologia	Ta	-	1.4%
	T1	100%	98.6%
Grau	G1	19.5%	42.7%
	G2	48.8%	42%
	G3	31.7%	15.4%
Ressecção completa	Sim	65.9%	88.8%
	Não	34.1%	7%
	Sem informação	-	4.2%
Grupo de risco de recidiva	Baixo	-	-
	Intermédio	95.1%	95.8%
	Alto	4.9%	4.2%
Grupo de risco de progressão	Baixo	-	-
	Intermédio	9.8%	25.9%
	Alto	90.2%	74.1%

Tabela 6: Comparação das principais características da RTU, em todos os doentes com indicação para re-RTU. Os doentes foram separados em dois grupos: os que foram submetidos a re-RTU e os que não. Vermelho: não existem doentes com a característica em causa; Verde: características mais comuns em comparação com o outro grupo.

Grau re-RTU

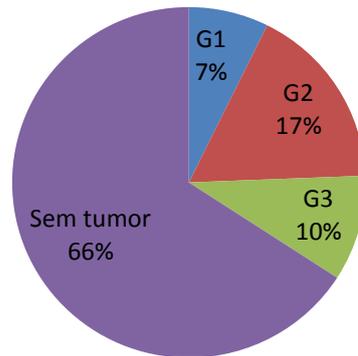


Gráfico 15: Percentagem dos Graus histológicos na re-RTU (G1/ G2/G3/Outros)

- Evolução do carcinoma entre RTU e a re-RTU (tabelas 7 e 8):
 - Estádio TNM:
 - 1 doente subiu de estágio T, passando de T1 para T2;
 - 6 doentes desceram de estágio T, passando a apresentar carcinoma Ta;
 - 7 carcinomas não mostraram alterações entre procedimentos;
 - 27 doentes não apresentavam tumor.
 - Grau Histológico:
 - Apenas dois doentes subiram de grau, sendo que um subiu para G2 e outro para G3;
 - 5 doentes desceram de grau;
 - 27 doentes não apresentavam tumor.

		Histologia na re-RTU				Total
		pTa	pT1	pT2	Sem tumor	
Histologia	pT1	6 (14,6%)	7 (17%)	1 (2,4%)	27 (65,9%)	41(100%)

Tabela 7: Evolução do estadiamento TNM entre a RTU e re-RTU; Verde: descida de T; Cor-de-laranja: manteve estadiamento ; Vermelho: subiu de T.

		Grau na re-RTU				Total
		G1	G2	G3	Sem tumor	
Grau	G1	2 (4,9%)	1 (2,4%)	0	5(12,2%)	8 (19,5%)
	G2	1(2,4%)	2 (4,9%)	1(2,4%)	16(39,1%)	20 (48,8%)
	G3	0	4 (9,8%)	3 (7,3%)	6(14,6%)	13 (31,7%)
Total		3 (7,3%)	7 (17,1%)	4 (9,7%)	27 (65,9%)	41 (100%)

Tabela 8: Evolução do grau histológico entre a RTU e re-RTU; Verde: descida de grau; Cor-de-laranja: manteve grau; Vermelho: subiu de grau.

- Recidiva:
 - 64 doentes apresentaram recidiva (25%), 20 (8%) doentes morreram, 19 (7%) perderam seguimento e em 3 doentes não obtivemos informação (gráfico 16);
 - Quando excluídos os casos em que houve perda de seguimento, em que o doente faleceu ou que não foi possível apurar se houve recidiva (gráfico 17):
 - A percentagem de doentes com recidiva da doença desceu para 30%.

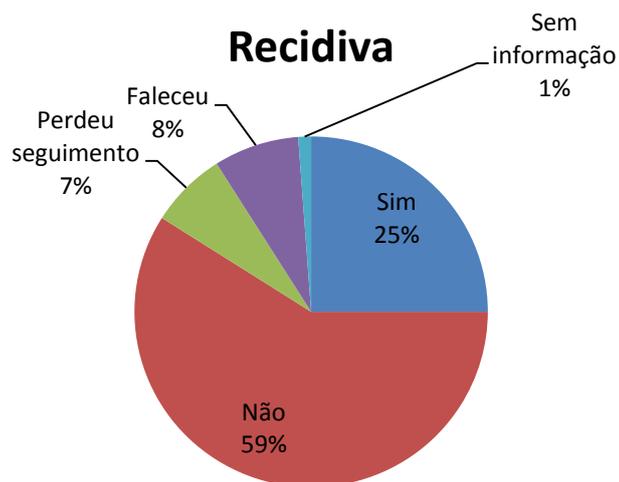


Gráfico 16: Percentagem dos doentes com recidiva.

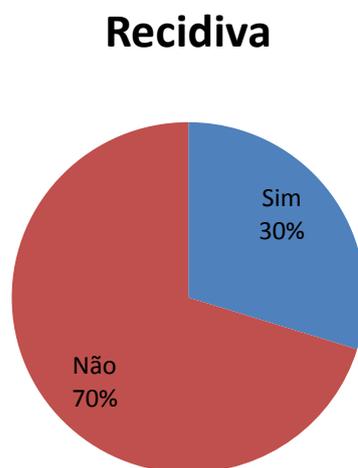


Gráfico 17: Percentagem dos doentes com recidiva.

- Progressão:
 - 20 carcinomas apresentaram progressão (8%) e em 103 (40%) doentes não foi possível averiguar se houve progressão ou não (gráfico 18);
 - Quando excluídos os casos em que não foi possível apurar se houve progressão (gráfico 19):
 - A percentagem de doentes com progressão da doença subiu para 13%.

- O tempo médio de recidiva é de 13,96 meses \pm 11,07 meses (gráfico 20).

Progressão



Gráfico 18: Percentagem dos doentes com progressão.

Progressão



Gráfico 19: Percentagem dos doentes com progressão.

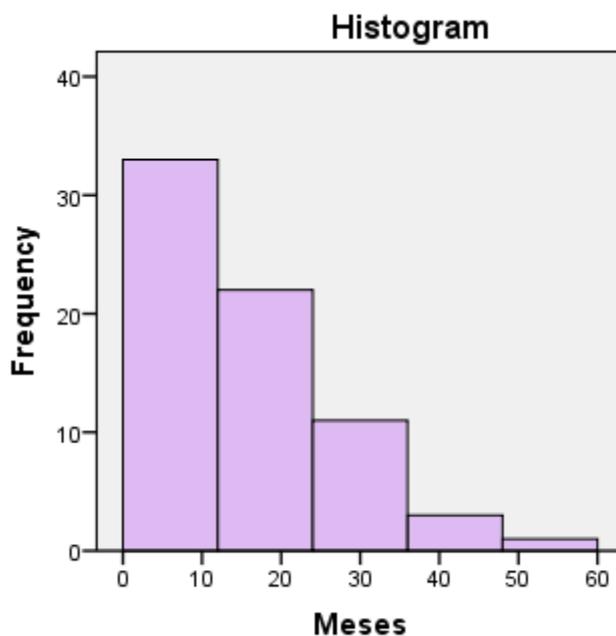


Gráfico 20: Distribuição do tempo médio entre a RTU e a recidiva, em meses. (espaçamento das colunas de 1 ano).

- Tabela cruzada: re-RTU e recidiva (tabela 9):
 - Foram apenas selecionados os doentes com indicação para re-RTU (184 doentes);
 - Dos doentes com indicação para re-RTU foram excluídos todos aqueles em que a variável recidiva apresentava valores diferentes de sim/não;
 - Todos os doentes que constam na tabela tinham indicação para re-RTU (152 doentes);
 - Dos que 33 doentes que foram submetidos a re-RTU:
 - 12 recidivaram (36%)
 - 21 não apresentaram recidiva (64%)
 - Dos 119 doentes que não fizeram re-RTU mesmo tendo indicação:
 - 40 recidivaram (34%);
 - 79 não recidivaram (66%).

		Recidiva		Total
		Sim	Não	
re-RTU	Sim	12 (7,9%)	21 (13,8%)	33 (21,7%)
	Não (com indicação)	40 (26,3%)	79 (52%)	119 (78,3%)
	Total	52 (34,2%)	100 (65,8%)	152 (100%)

Tabela 9: Tabela cruzada entre as variáveis re-RTU e recidiva, usando apenas doentes com indicação para re-RTU.

- Relação re-RTU e recidiva e re-RTU e progressão:
 - Teste do Qui-Quadrado não prova relação entre as variáveis recidiva e re-RTU ($p=0,768$);
 - Teste de Fisher não prova relação entre as variáveis progressão e re-RTU ($p=0,089$);
 - Fizeram parte do estudo apenas doentes com indicação para re-RTU;
 - Foram eliminados 32 e 65 doentes em cada teste, respetivamente, por valores diferentes de ‘sim’/‘não’ nas variáveis recidiva e progressão.
- Relação re-RTU e recidiva conforme as características da tabela 10:
 - Fizeram parte do estudo apenas doentes com indicação para re-RTU;
 - Foram eliminados todos os doentes que apresentavam valores diferentes de ‘sim’/‘não’ na variável recidiva;
 - Os testes de Fisher e do Qui-Quadrado, segundo as regras de Cochran, foram realizados individualmente para cada uma das características presentes nos 12 quadrados cor-de-laranja da tabela 10;
 - O teste de Fisher comprovou que a re-RTU não tem influência positiva nas taxas de recidiva em tumores de baixo grau ($p=0,038$) (tabela 11);

- Os restantes testes não foram estatisticamente significativos. Contudo, dois dos testes obtiveram valores de p muito aproximados de 0,05:
 - O teste de Fisher deu um valor p de 0,074 no estudo da relação entre a re-RTU e a recidiva, em tumores G3 (tabela 12);
 - O teste de Fisher deu um valor p de 0,075 no estudo da relação entre a re-RTU e a recidiva, em tumores CIS (tabela 13).

Fatores que predispõem à recidiva:

Ressecção completa:	Sim		Não	
Número de lesões:	1	2 a 7		≥8
Tamanho do tumor:	< 3cm		≥3cm	
Estádio:	Ta		T1	
Grau:	G1	G2		G3
Presença de CIS:	Sim		Não	
Instilação imediata de mitomicina:	Sim		Não	

Tabela 10: Sub-amostras utilizadas para o estudo da relação entre a re-RTU e a recidiva, conforme a presença/não de factores que predispõem à recidiva.

		Recidiva		Total
		Sim	Não	
Re-RTU	Sim	4	2	6
	Não	12	42	54
Total		16	44	60

Tabela 11: tabela cruzada re-RTU e recidiva, em doentes com indicação para re-RTU e com tumor inicial G1.

re-RTU		Recidiva		Total
		Sim	Não	
	Sim	2	8	10
	Não	11	9	20
	Total	13	17	30

Tabela 12: tabela cruzada re-RTU e recidiva, em doentes com indicação para re-RTU e com tumor inicial G3.

re-RTU		Recidiva		Total
		Sim	Não	
	Sim	2	5	7
	Não	12	5	17
	Total	14	10	24

Tabela 13: tabela cruzada re-RTU e recidiva, em doentes com indicação para re-RTU e com tumor inicial CIS.

- Instalação imediata de mitomicina:
 - Instalação imediata de mitomicina (gráfico 21):
 - 150 doentes (58%) foram submetidos a instilação imediata de mitomicina peri-operatória;
 - 39 (15%) doentes não receberam a instilação;
 - Em 68 doentes (27%) não foi possível obter informação.
 - Ignorando os doentes em que não foi possível obter informação (gráfico 22):
 - 79% dos doentes receberam mitomicina;
 - 21% dos doentes não receberam qualquer terapia imediata.
 - O teste do Qui-Quadrado provou a relação benéfica da instalação imediata de mitomicina na recidiva da doença ($p=0,06$) (tabela 14).

- Foram excluídos todos os doentes com valores de recidiva diferentes de ‘sim’/’não’.
- Não há relação entre a instalação imediata de mitomicina e a progressão da doença ($p=0,79$);
 - Foram excluídos todos os doentes com valores de progressão diferentes de ‘sim’/’não’.

Instalação imediata de mitomicina

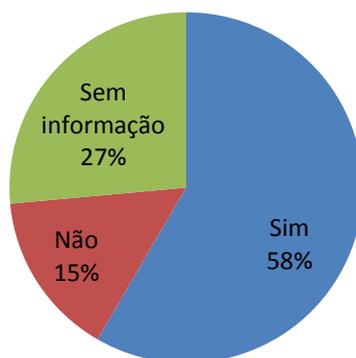


Gráfico 21: Percentagem dos doentes com instalação imediata de mitomicina.

Instalação imediata de mitomicina

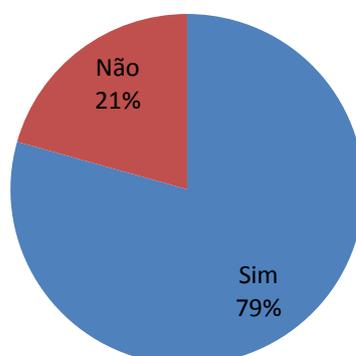


Gráfico 22: Percentagem dos doentes com instalação imediata de mitomicina.

		Recidiva		Total
		Sim	Não	
Mitomicina	Sim	30	94	124
	Não	16	17	33
Total		46	111	157

Tabela 14: Tabela cruzada entre a instilação imediata de mitomicina e a recidiva.

- Terapia continuada com Mitomicina e BCG:
 - Terapia continuada com mitomicina (gráfico 23):
 - 38 doentes (15%) foram submetidos ao tratamento com mitomicina;
 - 219 (85%) doentes não receberam o tratamento.
 - Terapia com BCG (gráfico 24):
 - 31 doentes (12%) foram submetidos a terapia com BCG;
 - 226 doentes (88%) não foram submetidos a terapia com BCG.
 - O teste do Qui-Quadrado e o teste de Fisher não provaram relação entre a terapia com mitomicina e a recidiva/progressão da doença ($p=0,922$ e $p=0,667$, respetivamente);
 - Foram excluídos todos os doentes com valores de recidiva/progressão diferentes de ‘sim’/’não’.
 - O teste do Qui-Quadrado não provou relação entre a terapia com BCG e a recidiva/progressão da doença ($p=0,316$ e $p=0,506$, respetivamente);
 - Foram excluídos todos os doentes com valores de recidiva/progressão diferentes de ‘sim’/’não’.

Mitomicina



Gráfico 23: Percentagem dos doentes que foram submetidos a tratamento com mitomicina.

BCG



Gráfico 24: Percentagem dos doentes que foram submetidos a tratamento com BCG.

DISCUSSÃO

O carcinoma da bexiga é uma das neoplasias mais comuns e representa a 14ª causa de morte por cancro (1). Dada a incidência e a morbi-mortalidade da neoplasia (2), é inquestionável a importância da pesquisa científica nesta área. A sua incidência varia conforme o sexo e a idade dos doentes, sendo mais comum no sexo masculino e em idosos (1). Posto isto, é possível afirmar que o presente trabalho utilizou uma amostra cujas características gerais dos doentes com CNMI são similares à da população mundial (ver gráfico 1 e 2).

A) A re-RTU: o impacto na recidiva e na progressão da doença

O Plano terapêutico atualmente sugerido pelas *guidelines* em CNMI da EAU (1), sugere a elaboração de uma re-RTU, 2 a 6 semanas após RTU, em casos selecionados (tabela 2). De facto, está demonstrado que este procedimento pode aumentar o tempo livre de recorrência e pode dar importante informação prognóstica (1), uma vez que a presença de tumor na re-RTU está associada a maior risco de recorrência e progressão (sendo necessário uma estratégia terapêutica mais agressiva e tempos de *follow-up* mais apertados) (10).

Contudo, a técnica não é isenta de riscos e é extremamente relevante avaliar a verdadeira necessidade de realização da mesma (tabela 15).

O tempo entre a RTU e a Re-RTU no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC, ao contrário do sugerido pelas *guidelines* da EAU, ocorre essencialmente nas duas primeiras semanas (1,11) (gráfico 13).

Desvantagens da realização da re-RTU (11):

Complicações inerentes à técnica, em cerca de 5% (11):

- Hemorragia (2,8 na RTU, pode ser mais elevada na Re-RTU devido à fragilidade da parede vesical)
- Perfuração (1,3%)
- Complicações associadas à anestesia

Impacto na qualidade de vida do doente:

- Necessidade de internamento

Orçamento Hospitalar

Tabela 15: Desvantagens da realização da re-RTU.

A.1) Re-RTU e recidiva

A recidiva do CNMI após RTU é comum e pode estar relacionada não só com as características do tumor mas também com fatores externos (6–8) (ver tabela 16). Todos os fatores descritos na tabela foram passíveis de avaliação neste estudo, exceto a experiência do cirurgião.

Fatores que influenciam a recorrência do tumor após RTU:

- **Estádio do tumor**
- **Grau do tumor**
- **Número de lesões à apresentação**
- **Tamanho do tumor**
- **Presença de cis**
- **Execução correta da técnica (resseção completa/não)**
- **Sub-estadiamento**
- **Experiência do cirurgião**
- **Administração de mitomicina pós-operatória/não**

Tabela 16: Factores que influenciam a recorrência do tumor após RTU.

Com o objetivo de compreender se as características iniciais do tumor (estádio, grau, cis, número de lesões, tamanho do tumor) e a instilação da mitomicina têm influencia nos *outcomes* da recidiva após re-RTU, os testes estatísticos foram elaborados da seguinte forma (ver tabela 17):

1. Utilizando a amostra em estudo (ver critérios de inclusão no estudo);
2. Segregando os doentes conforme as características da tabela 17.

Conjunto de doentes estudados nos testes estatísticos para avaliar o impacto da re-RTU na recidiva da doença							
Amostra inicial (Todos os Ta e T1)	Segregação da amostra inicial conforme os fatores que predispõem à recidiva						
	Estádio (Ta/T1)	Grau (G1/G2/G3)	Ressecção completa (sim/não)	CIS (sim/não)	Número de lesões	Tamanho do tumor	Mitomicina pós-operatória (sim/não)
Interpretação dos resultados							
Amostra Inicial				Segregação de doentes			
<ul style="list-style-type: none"> Não foi possível comprovar que a realização de uma segunda RTU esteja associada a menor frequência de recidivas ($p > 0,05$). 				<ul style="list-style-type: none"> Fazer re-RTU em doentes com grau baixo (G1) não traz benefício nas taxas de recidiva, mesmo que sejam T1 ($p < 0,05$). Poderá haver impacto positivo na recidiva quando se faz re-RTU para doentes com tumores T1G3 e para doentes com tumores T1cis. Em ambas as situações os valores de p foram bastante aproximados de 0,05 e uma amostra maior provavelmente comprovaria esta relação. 			

Tabela 17: Tabela descritiva do estudo estatístico feito para avaliar o impacto da re-RTU na recidiva na amostra global e em grupos específicos de doentes.

De facto, o benefício da re-RTU em tumores de alto grau foi apoiado por Divrik no seu estudo prospetivo (7), em que o autor evidenciou que havia maior percentagem de tumor residual na re-RTU de tumores de alto grau e acredita que a uma segunda intervenção tem mais impacto nestes.

Diversos artigos publicados afirmam que a recorrência após uma única RTU se deva essencialmente a RTU's incompletas e a sub-estadiamento (6,8,9), diretamente relacionados com experiência do cirurgião. Sendo assim, acredito que as equipas cirúrgicas do Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos CHUC possam ser a razão do sucesso da primeira RTU e da possível irrelevância da re-RTU.

De facto, no presente estudo:

- De todas as RTU, apenas 9% das ressecções foram incompletas;
- Em 34,1% das re-RTU foi encontrado tumor residual;
- Apenas um doente foi sub-estadiado na primeira RTU (T1 na primeira que passou a T2) (2,4%)

Ao comparar estas percentagens com os estudos de Miladi (11) e de Brausi (6), em que a taxa de tumores sub-estadiados variou entre os 9-49% e 14% das ressecções foram incompletas, é possível comprovar as altas taxas de sucesso da técnica no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC.

Esta teoria é apoiada pelo estudo retrospectivo de Sfakianos (12) e pelo de Grimm (8) (tabela 18).

A.2) Progressão

O presente estudo não provou o impacto positivo da re-RTU na progressão da doença ($p>0,05$). Tabela De facto, a literatura atual acredita que a re-RTU não tem impacto na progressão da mesma (7,11).

Estudo retrospectivo de Sfakianos

Demonstrou que se excluídos os doentes com recidiva aos 3 meses, a recidiva aos 5 anos era idêntica em doentes com uma única RTU e em doentes com Re-RTU.

Estudo retrospectivo de Grimm

Eliminou da amostra todos os doentes cujas cirurgias consideraram a RTU incompleta, encontrando tumor residual num terço das re-RTU, sendo que 80% se encontravam no local da primeira.

Tabela 18: Estudos que suportam este estudo.

B) A instalação imediata de mitomicina

O valor da instalação imediata de mitomicina na diminuição de recidiva foi, uma vez mais, comprovado por este estudo ($p = 0,006$).

C) Mitomicina e BCG

Em relação ao esquema terapêutico adicional com mitomicina ou BCG, os testes estatísticos não provaram o impacto benéfico destas sobre a recidiva ou progressão. Contudo, é de notar que apenas 27% dos doentes foram submetidos a estas.

Para além disso, este estudo foi incompleto no que compete à avaliação dos efeitos da mitomicina ou BCG:

- Número escasso de doentes;
- Não foi avaliado a dose utilizada (em ambas);
- Não foi avaliado o tempo de tratamento e a frequência de administração (em ambas).

D) Limitações do estudo

É de extrema importância apontar que o presente estudo apresenta limitações a que o leitor deve estar atento:

- Estudo retrospectivo;
- Número limitado de casos;
- Não apresenta doentes que fizeram re-RTU com tumor Ta na RTU;
- Tempo de *follow-up* pode ser demasiado curto para avaliar a recidiva e progressão da doença.

CONCLUSÃO

O carcinoma da bexiga é uma das neoplasias mais comuns no mundo ocidental, representando taxas de incidência e de morbi-mortalidade importantes. Daí que toda a investigação nesta área seja crucial e imprescindível.

Apesar de o CMI ser mais agressivo e apresentar taxas de mortalidades mais elevadas, o CNMI é mais frequente e apresenta altas taxas de recorrência e progressão.

O presente trabalho comprova que:

- Não há evidência estatística do efeito benéfico da re-RTU na recidiva ou na progressão dos CNMI. Contudo, uma amostra maior poderia evidenciar uma diminuição das taxas de recidiva apenas em tumores de alto grau (G3) e CIS;
- A recidiva após RTU está estreitamente relacionada com a taxa de sucesso da técnica e, conseqüentemente, com a experiência do cirurgião;
- O Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos CHUC apresenta altas taxas de sucesso na primeira RTU, com número limitado de ressecções incompletas e de sub-estadiamento;
- A instilação imediata de mitomicina continua a ser um forte aliado terapêutico;
- Não há evidência estatística do efeito benéfico da mitomicina ou da terapia com BCG na recidiva e progressão da doença;

Contudo, o presente trabalho apresenta limitações que devem ser consideradas pelo leitor:

- O estudo é retrospectivo;
- Número bastante limitado de casos;
- Número limitado de doentes que realizaram Re-RTU, mitomicina em esquema de 1 ano e terapia com BCG, mesmo havendo indicação para tal;

- O tempo de seguimento é demasiado curto para avaliar as variantes: recidiva a longo prazo e progressão;
- O estudo da terapia com mitomicina por um ano e da terapia com BCG não incluiu variáveis como: dose, tempo de tratamento, frequência de administração e efeitos secundários.

Posto isto, creio que as taxas de recidiva após a RTU estejam estreitamente relacionadas com a presença de tumor residual, sub-estadiamento e implantação de células tumorais no tecido urotelial lesado após a técnica. Sendo assim, uma equipa cirúrgica experiente e a perfeita execução da RTU, aliadas à instalação imediata de mitomicina, são suficientes para diminuir drasticamente as taxas de recidiva. Desta forma, protegemos o doente das complicações inerentes à técnica e à anestesia, bem como do desconforto do internamento, reduzindo o tempo de baixa do paciente e melhorando o orçamento hospitalar.

O estudo das terapias adicionais com mitomicina e BCG foram insuficientes para poder tirar conclusões aplicáveis à prática clínica. O número escasso de pacientes aliado ao curto espaço de tempo de *follow-up* e à falta de informação essencial (doses, frequência de administração e tempo de tratamento) fazem com que seja imperativa a continuação e a melhoria deste estudo.

Por fim, sublinho a importância da continuação deste estudo de forma prospetiva, alargando a base de dados e o tempo de *follow-up* e adicionando as variáveis: experiência do cirurgião, dose utilizada de mitomicina/BCG bem como o tempo de tratamento e a frequência de administração.

Toda a descoberta que possa proteger o doente, mesmo que da forma mais remota possível, deve ser esmiuçada, só assim daremos o nosso melhor pela medicina.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Belmiro Parada, que em todas as aulas e durante todo o processo deste trabalho, mostrou uma dedicação singular à arte de ensinar. Faço minhas as suas palavras, no momento em que aceitou orientar a presente tese: “O dever de um médico passa também pelo ensino.”

A todo o serviço de urologia e transplantação renal dos CHUC, que mostraram as portas do serviço abertas todos os dias, prontificando-se para ajudar na mais simples das dúvidas.

Ao Francisco Gante, o apaixonado pela eficiência, que me mostrou o quão simples a estatística, e a própria vida pode ser.

Aos meus pais e aos meus amigos, que mesmo não tendo uma influência directa nestas páginas, conseguem ser o pilar de tudo o que vou construindo.

BIBLIOGRAFIA

1. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. Guidelines on Bladder Cancer. 2015;1–38.
2. Parada B. Mecanismos Patológicos e Prevenção Farmacológica da Carcinogénese Urotelial : Estudo Experimental Mecanismos Patológicos e Prevenção Farmacológica da Carcinogénese Urotelial : Estudo Experimental. 2014.
3. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and Bladder Cancer : A Collaborative Review of Etiology , Biology , and Outcomes. Eur Urol. European Association of Urology; 2015;1–11.
4. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La C, Levi F. Trends in Mortality From Urologic Cancers in Europe , 1970 – 2008. 2011;60:1–15.
5. Sylvester RJ, Oosterlink W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. 2004;171(6):2186–90.
6. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes J a., 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(5):523–31.
7. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The Effect of Repeat Transurethral Resection on Recurrence and Progression Rates in Patients With T1 Tumors of the Bladder Who Received Intravesical Mitomycin: A Prospective, Randomized Clinical Trial. J Urol. 2006;175(5):1641–4.
8. Grimm M, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vo TA. Effect of Routine Repeat Transurethral Resection for Superficial Bladder Cancer: A Long term Observational Study. 2003;170(August):433–7.
9. Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical Value of Transurethral Second Resection of Bladder Tumor: Systematic Review. Urology. 2014;881–5.
10. Cao M, Yang G, Pan J, Sun J, Chen Q, Chen Y, et al. Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer. 2015;8(June 2009):1416–9.
11. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol. 2003;43(3):241–5.
12. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The Effect of Restaging Transurethral Resection on Recurrence and Progression Rates in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Treated with rin Intravesical Bacillus Calmette-Gu e. J Urol. Elsevier Ltd; 2014;191(2):341–5.

ANEXO I

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue Tumour invades muscle
T2	T2a Tumour invades superficial muscle (inner half) T2b Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue T3a Microscopically T3b Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall T4a Tumour invades prostate, uterus or vagina T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in common iliac lymph node(s)
M - Distant metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Figura I.1:Classificação TNM do carcinoma da bexiga.

<p>1973 WHO grading <i>Urothelial papilloma</i> Grade 1: well differentiated Grade 2: moderately differentiated Grade 3: poorly differentiated</p>
<p>2004 WHO grading system [papillary lesions] <i>Urothelial papilloma (completely benign lesion)</i> Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) Low-grade (LG) papillary urothelial carcinoma High-grade (HG) papillary urothelial carcinoma</p>

Figura I.2:Classificação WHO para o grau do carcinoma da bexiga.

ANEXO II

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total Score	0-17	0-23

Figura II.1: Tabela de probabilidade de risco de recorrência e progressão da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Figura II.2: Tabela de probabilidade de risco de recorrência e progressão da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

