



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

DAVID RAMOS ABEGOARIA

***Quimioterapia Neoadjuvante seguida de Cistectomia vs Cistectomia  
Primária nos Tumores Músculo-invasivos da Bexiga***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR BELMIRO PARADA

DR. JOÃO LORIGO

03/2023

## Resumo

**Relevância:** A quimioterapia neoadjuvante (QTNeo) seguida de cistectomia radical (CR) parece melhorar a sobrevivência global dos tumores músculo-invasivos da bexiga (TMIB), em comparação com a cistectomia primária. Os benefícios ainda não são claros, apesar das recomendações pelas organizações internacionais (EAU, NCCN).

**Objetivo:** Avaliar a diferença dos resultados clínicos, cirúrgicos, oncológicos e patológicos entre doentes tratados para TMIB com QTNeo seguida de CR e doentes tratados com CR primária.

**Métodos:** Foi feita análise transversal retrospectiva a partir de uma coorte de 219 doentes com tumores vesicais tratados no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (SUTR-CHUC) entre 01/2017 e 07/2022. Após exclusão ficaram elegíveis 124 doentes. Os objetivos primários foram comparar a sobrevivência global (SG), sobrevivência livre de doença (SLD) e resposta patológica entre grupos de tratamento (QTNeo e CR). Usámos como controlo o grupo de CR. Recorremos a análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) com regressão Cox para estimar a diferença e sua dimensão. Para análise secundária, recorremos ao teste de Mann-Whitney e Qui-quadrado de acordo com a necessidade e natureza dos dados a tratar.

**Resultados:** Dos 124 doentes incluídos no estudo, 25 (20.2%) eram do sexo feminino e 99 (79.8%) do sexo masculino; a mediana (amplitude interquartil) das idades foi 68 anos (63-75) no grupo QTNeo e 75 anos (64.5-81.75) no grupo CR. Da amostra, 44 (35.5%) doentes fizeram QTNeo e 80 (64.5%) CR primária. O grupo de QTNeo teve maior SG (HR=0.479; IC 95% [0.284;0.809]; p=0.006), com um ganho em média de 16.7 meses, no tempo de estudo. Também demonstrou, em média, 9.2 meses maior SLD, mas não estatisticamente significativa (HR=0.615, IC 95% [0.35; 1.081]; p=0.083). O grupo tratado obteve percentagens de resposta completa em 36.4%, de resposta parcial em 54.5% e de ausência de resposta em 45.5% dos casos; o grupo de CR, pós-resseção transuretral vesical diagnóstica (RTU-V), obteve resposta completa em 5%, resposta parcial em 16.3% e resposta ausente em 83.8% dos casos.

**Conclusão:** O nosso estudo sugere que a QTNeo tem benefício em termos de SG, mas não de SLD, quando comparada com a CR primária. A percentagem de resposta completa e parcial é semelhante aos ensaios clínicos pré-existentes. Releva-se a necessidade de grandes estudos prospetivos para, de uma forma mais robusta, avaliar a eficácia da quimioterapia em contexto neoadjuvante.

## Palavras-Chave

*Bexiga, Tumores músculo-invasivos, Quimioterapia neoadjuvante, Cistectomia radical*

## Introdução

O cancro da bexiga é o 7º mais comum no homem, globalmente, e o 10º se tivermos em conta os dois sexos.<sup>(1)</sup> Em Portugal diagnosticam-se cerca de 2000 casos/ano, correspondendo ao 5º tipo de cancro mais frequente, afetando sobretudo homens (3:1).<sup>(2)</sup> A taxa de mortalidade é variável de acordo com os fatores de risco mais prevalentes em determinada área geográfica e as práticas de diagnóstico e tratamento. No entanto, tem-se mantido elevada nos últimos anos apesar dos desenvolvimentos na abordagem a esta doença.

Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento do cancro da bexiga. O mais bem estabelecido é o tabaco, dose-dependente, responsável por 50-65% dos casos em homens e 20 a 30% dos casos em mulheres.<sup>(3)</sup> Outros fatores importantes são a idade, exposição a aminas aromáticas (trabalhador da indústria têxtil, petroquímica), radioterapia pélvica e schistosomíase vesical<sup>(4)</sup>. Fatores dietéticos, metabólicos e genéticos foram propostos, mas carecem de maior estudo. A doença no sexo feminino parece, no entanto, estar associada a pior prognóstico.<sup>(5)</sup>

As diferenças na morbimortalidade associadas a esta doença estão relacionadas principalmente com o estadio ao diagnóstico. Cerca de 75% dos doentes são diagnosticados com tumores não músculo-invasivos (TNMIB), enquanto cerca de 20% se apresenta com tumores músculo-invasivos (TMIB) e 5% com tumores metastáticos.

A grande divisão entre TNMIB e TMIB é feita tendo em conta o grau de invasão da parede vesical, segundo a classificação TNM.<sup>(6)</sup> Um TNMIB é um tumor que se apresenta como Ta, T1 ou *carcinoma in situ* (CIS), enquanto um TMIB é um tumor que se apresenta como T2, T3 ou T4. Esta divisão tem impacto prognóstico, dado que os diferentes estadios se associam a diferentes taxas de sobrevivência. Excetuando os casos com CIS (pior prognóstico), 96% dos doentes com doença confinada à mucosa estão vivos aos 5 anos, enquanto para doença localmente avançada 38% sobrevivem no mesmo intervalo de tempo; a doença metastática tem o pior prognóstico, com 6% de sobrevivência aos 5 anos.<sup>(7)</sup>

Em termos histológicos, o subtipo mais comum é o carcinoma de células uroteliais que corresponde a mais de 90% dos casos. Os restantes 10% devem-se a variantes histológicas mais raras como espinhocelular, adenocarcinoma, entre outros.<sup>(8)</sup>

A cistectomia radical (CR) é o tratamento base dos TMIB. Consiste na remoção total da bexiga, topo distal dos ureteres e ainda vesículas seminais, próstata e canais deferentes (no homem) ou uretra, útero e vagina adjacente (na mulher), com linfadenectomia e confecção de derivação urinária. A sobrevivência aos 5 anos nos doentes tratados com CR apenas é cerca de 50%.<sup>(9, 10)</sup> Na tentativa de melhorar esta estatística, nos tumores cNOM0, utiliza-se

quimioterapia neoadjuvante.<sup>(11)</sup> Em Portugal, o esquema mais utilizado é o de Gemcitabina + Cisplatina, em 3 ou 4 ciclos<sup>(12)</sup> de 21 dias. Esta combinação de fármacos provou ser igualmente eficaz a outros esquemas, com menores efeitos secundários.<sup>(13)</sup> Recentemente tem-se advogado o uso de esquemas com maior dose e menor duração (ddMVAC e ddGC), pois parecem ter melhor *downstaging*<sup>(14)</sup>, mas ainda sem grande expressão na prática clínica.

O uso de quimioterapia neoadjuvante (QTneo) tem vindo a crescer no tratamento dos TMIB, com ensaios clínicos a reportar um ganho de 6 a 8% na sobrevivência global aos 10 anos.<sup>(15)</sup> As principais organizações internacionais (NCCN, EAU) recomendam o seu uso como primeira linha para o tratamento de TMIB cN0M0. No entanto, a evidência de benefício não é clara. Ainda que os estudos o sugiram, permanecem dúvidas sobre os ganhos efetivos. A confirmar-se um benefício marginal, a questão que se afigura é se uma CR primária traria melhores resultados pelo facto de não atrasar o tratamento com medidas pouco eficazes. Para além disso, a reserva funcional, importante fator prognóstico, pode ainda ser agravada pelos esquemas de QTneo, com possível prejuízo nos resultados oncológicos e cirúrgicos.<sup>(16, 17, 18)</sup>

Sabe-se que o principal fator prognóstico pós-CR é o estadio do tumor e o envolvimento ganglionar<sup>(19)</sup>, pelo que a obtenção de boas respostas patológicas através de QTNeo faz supor melhor prognóstico. Atualmente não existem marcadores que predigam a resposta aos esquemas de QTNeo<sup>(20)</sup>, pelo que se torna difícil perceber quais os doentes que, inequivocamente, beneficiam desta modalidade. Acresce a isto o facto de a população real nem sempre ser a mais controlada e selecionada como em ensaios clínicos, pelo que importa perceber qual a verdadeira vantagem de ambas as modalidades terapêuticas na população em geral.

O objetivo principal deste estudo foi determinar as diferenças em termos de resultados clínicos, cirúrgicos, oncológicos e patológicos entre a CR primária e a QTneo seguida de CR no tratamento dos TMIB.

## **Material e Métodos**

O estudo elaborado seguiu a tipologia transversal retrospectiva. Por tratar de dados de saúde, foi sujeito a avaliação pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, e aprovado a 24/08/2022, com dispensa de consentimento informado.

### *Recrutamento e dados*

Foi feito o levantamento de todos os doentes submetidos a cistectomia radical entre 01/2017 e 07/2022 no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (SUTR-CHUC). Os dados foram obtidos a partir dos registos clínicos, imagiológicos e anatomopatológicos da atividade clínica rotineira. A extração dos dados ocorreu entre 07/11/2022 e 15/12/2022 e a sua análise entre 16/12/2022 e 30/12/2022.

Os critérios de inclusão foram: (1) ser submetido a Cistectomia radical entre 01/01/2017 e 23/7/2022; (2) ter MIBC documentado na RTUV (pT2); (3) suspeita clínica de TMIB na resseção endoscópica (pT1 c/ ausência de músculo detrusor na amostra) confirmada na peça de cistectomia (pT2-T4). Os critérios de exclusão foram: (1) variante histológica de TMIB; (2) doente com TNMIB; (3) tumor de outra origem; (4) cistectomia por causa não-oncológica. O número total de casos analisados foi 219. Após exclusão, ficaram elegíveis 124 doentes para o estudo. A deadline foi estabelecida para 10/2022.

Em relação às variáveis colhidas, a idade (em anos à data da CR), o sexo, os hábitos tabágicos, a data do óbito, óbito no pós-operatório, duração de internamento e progressão foram aferidos a partir do registo clínico, de consulta externa ou internamento, quando disponíveis; a data, esquema e nº de ciclos de QTneo foram colhidos a partir dos registos de Hospital de Dia, bem como dos da consulta de seguimento; a data da CR e a derivação urinária utilizada foram dadas pelo registo do Bloco Operatório Central; os dados do tamanho do tumor, existência de CIS, estadiamento TNM na peça de RTU-V e de CR foram obtidos pelos relatórios anatomopatológicos das peças operatórias.

A sobrevivência global (SG) foi medida desde a data de início da QTNeo ou da CR (o primeiro a acontecer) até à data do óbito ou deadline. A sobrevivência livre de doença (SLD) foi medida desde a data de início da QTNeo ou da CR até à data de progressão clínica, imagiológica ou necessidade de tratamento de salvação e, na ausência de progressão, até à deadline. A resposta patológica foi dividida em três grupos: resposta completa (ypT0), resposta parcial (downstaging da RTU-V para a CR) e não respondedor (ypT2, ypT3, ypT4 – correspondendo à manutenção de doença músculo-invasiva).

Utilizamos o grupo de doentes que fizeram apenas CR como grupo de controlo, de forma a poder comparar as SG, SLD e resposta patológica.

### *Objetivos*

Os objetivos primários foram a comparação de SG, SLD, morte e downstaging do tumor, tendo em conta a realização de QTNeo ou não. A análise secundária incluiu a comparação de SG, SLD ou morte tendo em conta: (1) tempo entre QTNeo até CR, (2) resposta patológica, (3)

status invasão ganglionar na linfadenectomia, (4) morbimortalidade pós-operatória, (5) existência de CIS na peça de CR, (6) hábitos tabágicos e (7) sexo.

### Análise estatística

A comparação das SG e SLD nos dois grupos em estudo foi feita através de análise de sobrevivência, com curvas Kaplan-Meier. A regressão de Cox permitiu obter um Hazard Ratio para a diferença. Os modelos não foram ajustados para idade e sexo.

A comparação de variáveis categóricas ou ordinais (tabagismo, sexo, estadió, óbito, resposta patológica, estadió) foi feita com recurso ao teste de Mann-Whitney e Qui-quadrado, de acordo com a necessidade e natureza dos dados a estudar. O nível de significância estatística considerado foi  $p=0.05$ . Análise dos dados com recurso a SPSS 28®.

### Resultados

A distribuição de frequências do conjunto de variáveis está representada na **Tabela 1**.

Variável/Grupo		QT Neoadjuvante	Cistectomia Radical	P
Total, nº (%)		44 (35.5)	80 (64.5)	
Sexo (%)	Masculino	33 (75)	66 (82.5)	0.319
	Feminino	11 (25)	14 (17.5)	
Idade, mediana (AIQ), anos		68 (63-75)	75 (64.5-81.75)	<b>0.002</b>
Tabagismo, nº (%)	Fumador	20 (62.5)	21 (45.7)	0.143
	Não-Fumador	12 (37.5)	25(54.3)	
Ciclos QTNeo, nº (%)	1	1 (2.3)		
	2	7 (15.9)		
	3	14 (31.8)		
	4	21 (47.7)		
	6	1 (2.3)		
Tempo fim QTNeo até CR, mediana (AIQ), semanas		4.86 (2.43-8.5)		
Tempo de internamento, mediana, dias (AIQ)		12 (9-18.75)	12(10-21)	0.377
Derivação urinária, nº (%)	Ureteroileostomia	32 (72.7)	33 (41.3)	<0.001
	Ureterostomia	6 (13.6)	36 (45)	
	Neobexiga	6 (13.6)	5 (6.3)	
	Outro	0 (0)	6 (7.5)	
Óbito pós-operatório, nº (%)	Sim	0 (0)	9 (11.3)	<b>0.026</b>
	Não	44 (100)	71 (88.8)	
Estadió RTU-V, nº (%)	pT2	41 (93.2)	79 (98.8)	0.094
	pT3	3 (6.8)	1 (1.2)	
	pT0	16 (36.4)	4 (5)	
	pTis	3 (6.8)	5 (6.3)	
Estadió cistectomia, nº (%)	pT1	1 (2.3)	4 (5)	<b>0.003</b>
	pT2	6 (13.6)	7 (8.8)	
	pT3	8 (18.2)	33 (41.3)	
	pT4	10 (22.7)	27 (33.8)	

<b>Estadio linfadenectomia, nº (%)</b>	pN0	30 (68.2)	51 (65.4)	0.992
	pN1	3 (6.8)	13 (16.7)	
	pN2	10 (22.7)	12 (15.4)	
	pN3	1 (2.3)	2 (2.6)	
<b>CIS, nº (%)</b>	CIS na peça	11 (25)	28 (35)	0.251
	S/ CIS na peça	33 (75)	52 (65)	
<b>Resposta Patológica, nº (%)</b>	Resposta Completa	16 (36.4)	4 (5)	0.023 <0.001
	Resposta Parcial	20 (45.5)	13 (16.3)	
	Não-resposta	24 (54.5)	67 (83.8)	
<b>Tamanho macroscopia, mediana (AIQ), mm</b>		16 (0-35)	40 (20-65)	<0.001
<b>Sobrevivência global, mediana (AIQ), meses</b>		20.50 (11-39.75)	11.50 (5-26)	0.004
<b>Sobrevivência livre de doença, mediana (AIQ), meses</b>		13 (8-37)	7 (2.75-22.5)	0.083
<b>Progressão, nº (%)</b>	Sim	18 (58.1)	37 (48.1)	0.514
	Não	25 (41.9)	40 (51.9)	
<b>Óbito, nº (%)</b>	Sim	19 (44.2)	26 (67.5)	0.012
	Não	24 (55.8)	54 (32.5)	

Tabela 1– Distribuição de frequências das variáveis analisadas. AIQ - Amplitude Interquartil; RTUV - Resseção Transuretral Vesical; CIS - carcinoma in situ; QT – Quimioterapia; QTNeo – Quimioterapia Neoadjuvante.

### SG, SLD e morte

Os nossos dados sugerem que os doentes que fizeram QTNeo tiveram maior SG (HR=0.479; p=0.004; IC 95% [0.284;0.809]) do que o grupo tratado apenas com CR (Figura 1A, Tabela 2). O ganho em média foi de 16.7 meses, durante o tempo de estudo. Em relação à SLD os nossos dados encontram uma diferença de 9.2 meses, mas não significativa (HR=0.615; p=0.083; IC95% [0.350;1.081]). (Figura 1B, Tabela 2).

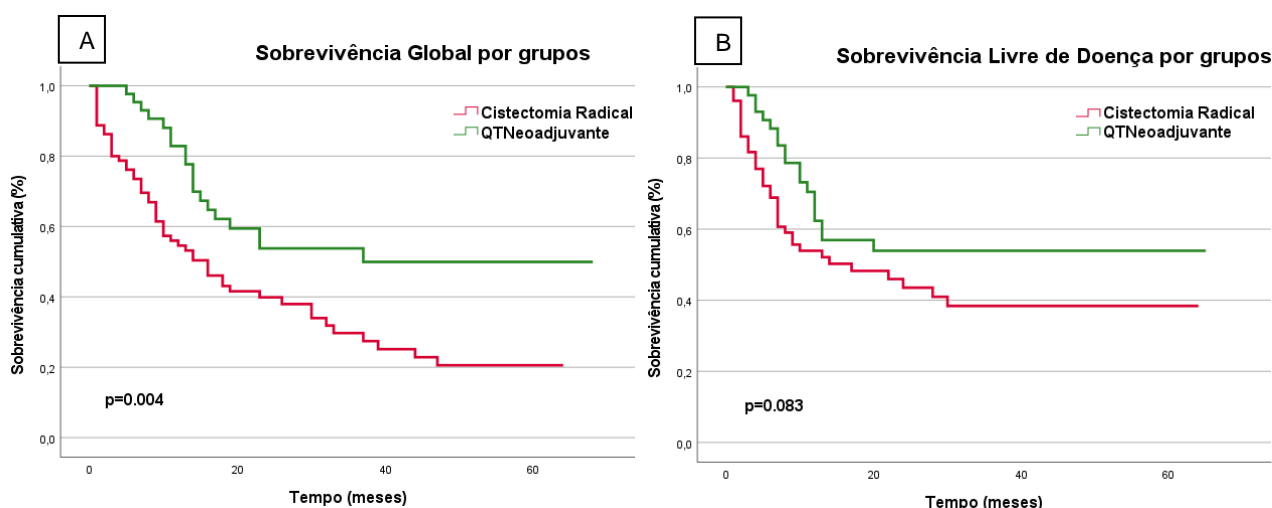


Figura 1 - [A] Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global dos grupos cistectomia radical ou quimioterapia neoadjuvante; [B] Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de doença dos grupos cistectomia radical ou quimioterapia neoadjuvante.

A maioria dos doentes (79.5%) realizou 3 ou 4 ciclos de GC (Tabela 1); 1 caso fez apenas 1 ciclo por má tolerância, e 1 caso fez 6 ciclos por má resposta. Não encontramos diferença em termos de SG e SLD de acordo com o tempo entre o final da QTNeo e a CR (Tabela 2); 8 casos atrasaram a QTNeo para além das 10S, enquanto a maioria (N=35) fez a CR dentro de 10S após o fim da quimioterapia.

		SG, média, meses		SLD, média, meses	
			P		P
<b>Tratamento</b>	QTNeo	41.6	<b>0.004</b>	39.4	0.083
	CR	24.9		30.2	
<b>Tempo QTNeo até CR</b>	>10 S	20	0.302	16.2	0.074
	≤ 10 S	42.3		42.8	
<b>CIS na patologia</b>	Sim	32.13	0.930	31.34	0.861
	Não	29.78		34.59	
<b>Resposta Patológica</b>	QTNeo	Parcial	48.53	50.31	<b>0.002</b>
		Ausente	31.35		
	CR	Parcial	43.15	48.09	
		Ausente	20.01		
<b>Sexos</b>	Masculino	31.49	0.832	34.8	0.634
	Feminino	25.66		25.82	
<b>Tabagismo</b>	Sim	32.8	0.101	38.12	0.057
	Não	27.305		15.8	

Tabela 2- Comparação da sobrevivência global e sobrevivência livre de doença tendo em conta o tratamento, tempo desde QTNeo até CR, CIS na peça de anatomia patológica, resposta patológica, sexo e tabagismo. Considera-se doença confinada ao órgão se  $\leq ypT2$ . Valores de p obtidos com recurso a análise de sobrevivência; 10S -10 semanas.

Dos doentes que fizeram QTNeo, os grupos com e sem resposta patológica mostraram diferenças de SG e SLD entre si. Os doentes com qualquer resposta patológica tiveram, em média, mais 16.98 e 23.66 meses de SG e SLD, respetivamente (Tabela 2). O número reduzido de casos impossibilitou a comparação entre os grupos de downstaging não-ypT0 e resposta completa.

Não encontramos diferença na SG, SLD ou mortes tendo em conta a existência de CIS na patologia (OR= 0.978 para óbito;  $p=0.954$ ), o sexo (OR=1.189 para óbito;  $p=0.702$ ) ou tabagismo (OR=0.842 para óbito  $p=0.708$ ).

A mortalidade pós-operatória foi menor no grupo que fez QTNeo (Tabela 1) (OR=0.89 CI95% [0.821;0.960]). O grupo que fez CR primária registou uma mortalidade pós-operatória de 11.3%, enquanto o grupo QTNeo não registou nenhum caso. Não houve, no entanto, diferença em termos de tempo de internamento (Tabela 1).



Em relação ao tamanho do tumor, há diferenças entre os grupos (Tabela 1). Conseguimos estabelecer duas associações fracas com a SG ( $p < 0.001$ ,  $r^2 = 0.414$ ) e SLD ( $p < 0.001$ ,  $r^2 = 0.463$ ). Com efeito, tumores maiores na peça de cistectomia estiveram relacionados com mais mortes ( $p < 0.001$ ). Não foi significativa a associação com o tempo de internamento ( $p = 0.072$ ).

#### *Downstaging e análise patológica*

Os dados sugerem um maior *downstaging* para o grupo tratado com QTNeo ( $p < 0.001$ ). Doentes que fizeram QTNeo, segundo o nosso estudo, tiveram uma resposta completa em 36.4% dos casos, parcial em 45.5% e ausente em 54.5%. Os que fizeram CR primária tiveram uma resposta completa em 5% dos casos, parcial em 16.2% e ausente em 83.8% (Figura 2, Tabela 1).

A invasão ganglionar na linfadenectomia dos grupos em estudo não revelou diferenças ( $p = 0.992$ , Tabela 1).

Tendo em conta o sexo, não há diferenças no estadiamento diagnóstico ( $p = 0.132$ ) na nossa amostra.

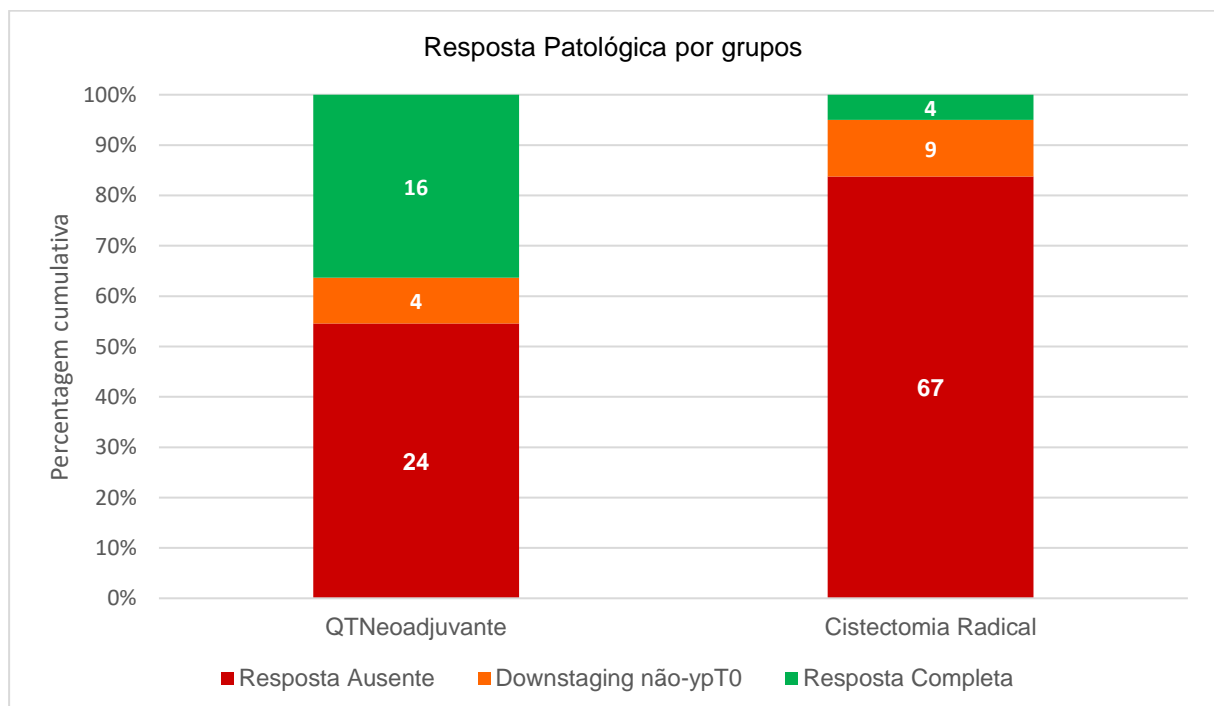


Figura 2 - Resposta patológica de quimioterapia neoadjuvante vs cistectomia radical. A resposta parcial é considerada a soma entre a resposta completa e o downstaging não-ypT0.

## Discussão

### *SG e SLD*

Os estudos indicam um ganho de 6-8% na sobrevida com a QTNeo aos 10 anos<sup>(15, 21)</sup>. O nosso trabalho incidiu sobre um intervalo de tempo mais reduzido, o que impede estabelecer comparações com a estimativa dada. No entanto, no nosso intervalo de tempo, é evidente a diferença de SG entre os grupos.

É necessário contextualizar a diferença, tendo em conta a atribuição não aleatória aos grupos em análise, pela natureza retrospectiva e transversal do nosso trabalho. Por esta razão, é possível que tenha ocorrido um viés de seleção, dado que os doentes mais aptos e com maior capacidade funcional são geralmente os propostos para QTNeo. Para além disso, não foram colhidos dados sobre tratamentos adjuvantes, com efeito na SG.<sup>(22)</sup> Ainda assim, supomos que, não os tendo em conta, pode haver um viés de benefício para o grupo de controlo, o que releva ainda mais diferença de resultados no grupo de QTNeo.

Em relação à SLD, não houve diferença entre os grupos. Tendo em conta o benefício na SG, tal poderia ser explicado se a QTNeo, ainda que não alterasse significativamente a SLD, atenuasse a doença, com conseqüente ganho em SG; o incremento em SG justifica a sua utilização. Supomos que, com amostras maiores, poder-se-ia constatar uma diferença significativa em termos de SLD também.

### *Downstaging*

Aplicada à nossa população, a QTNeo tem percentagens de resposta total e parcial (36.4% e 45.5%, respetivamente) semelhantes aos estudos controlados<sup>(23, 24)</sup> (36 e 50%, respetivamente). Estes achados sugerem que a taxa de resposta no ambiente selecionado de ensaio clínico pode ser extrapolada para a população em estudo.

Nos doentes que fizeram CR, o downstaging deve-se aos casos em que a RTU-V foi terapêutica, sendo uma minoria. Na diminuição da carga tumoral vesical, a QTNeo foi superior, o que faz jus ao seu propósito.

A doença confinada à bexiga ( $\leq$ pT2) está associada a um menor risco de morte.<sup>(25)</sup> Por esta razão, a obtenção de um downstaging de qualidade é importante para melhorar a sobrevida dos doentes. Neste aspeto, a QTNeo apresenta-se como eficaz, sobretudo na redução da doença pTxN0M0.

### *Tempo entre o fim da QTNeo e CR*

A evidência atual parece apontar para piores resultados se o tempo entre o final da QTNeo e a CR for superior a 10 semanas.<sup>(26, 27)</sup> A grande maioria dos doentes que fizeram QTNeo tiveram um intervalo de tempo até à cirurgia menor do que 10S. O número de doentes no grupo com atraso é, assim, pequeno para se poder tirar conclusões robustas sobre os efeitos na SG e SLD. Um estudo retrospectivo com amostra maior poderá conseguir ultrapassar esta limitação.

Apesar de, como os nossos dados indicam, a maioria dos doentes tolerar bem a QTNeo, alguns não conseguem completar o esquema de 3 a 4 ciclos, o que protela a cirurgia. Como supracitado, o atraso nestes doentes pode determinar piores resultados do tratamento. A seleção cuidadosa de acordo com as características do doente (co-morbilidades) é, de momento, essencial para garantir o tratamento em tempo correto e otimizar os resultados. É de salientar que os registos clínicos não dispõem, na maioria dos casos, de informação acerca do status funcional do doente. Sendo este um importante preditor de mortalidade<sup>(16)</sup>, seria relevante sistematizar, na prática clínica, a colheita e registo destes dados.

### *Invasão ganglionar na linfadenectomia*

As guidelines da EAU recomendam o uso de QTNeo para tumores T2-4, N0, M0. De acordo com a nossa análise, a QTNeo parece não ter influência na metastização ganglionar, uma vez que o estadiopNx na peça de cistectomia dos grupos em estudo não mostrou diferenças. Há uma maior regressão do parâmetro T, mas sem influência no N. Tal sugere um maior controlo da doença confinada à bexiga, mas uma parte significativa dos doentes ainda surge com doença ganglionar residual na linfadenectomia.

Há evidência robusta do valor prognóstico da invasão linfovascular no TMIB, que indicia doença mais agressiva.<sup>(28)</sup> A metastização pode até ocorrer antes do diagnóstico<sup>(29)</sup>, e não ser clinicamente detetável. Nos casos de não respondedores à QTNeo ou ineficácia deste esquema no controlo da doença localmente avançada, poderá ter mais benefício realizar uma CR primária. Entendemos que só se clarificará a questão quando se desenvolverem marcadores de resposta.

A nossa análise sugere que um tratamento precoce é a principal arma para obtenção de tratamentos verdadeiramente curativos, quando ainda não há doença extra-vesical.

### *Derivação Urinária*

Os estudos que avaliam os resultados das diferentes derivações urinárias para uma CR apontam para bons resultados para neobexigas<sup>(30)</sup>, em doentes selecionados, sugerindo que seja a derivação de escolha, tanto em homens como mulheres.<sup>(31)</sup> Um grupo chegou a reportar

58% de neobexigas em cistectomizados.<sup>(32)</sup> O problema destes estudos é serem feitos com doentes altamente selecionados, nos quais os critérios de inclusão são rígidos, incluindo apenas os doentes mais aptos, com melhor status funcional, mais capazes de aguentar a agressão cirúrgica de uma reconstrução vesical. É importante selecionar a derivação de acordo com as características do doente e experiência do centro. Não existem, ainda, indicações claras para o uso de neobexiga.<sup>(33)</sup>

A experiência do nosso centro (SUTR-CHUC) leva a crer que as neobexigas têm, geralmente, maior morbidade no pós-operatório, pelo que apenas são equacionadas em doentes mais jovens e aptos. Por esta razão, e dado que a idade média e estado de apresentação dos doentes com TMIB não é a ótima para esta abordagem, justifica-se o número reduzido de derivações com reconstrução vesical (8.9%). Não concluímos sobre maior morbidade no pós-operatório com neobexigas a partir da comparação do tempo de internamento por amostra insuficiente para o efeito, embora uma meta-análise de 2021 não encontre diferenças na morbimortalidade pós-operatória entre neobexigas e condutos ileais.<sup>(30)</sup>

As derivações mais frequentes são a ureteroileostomia cutânea e ureterostomia cutânea. As diferenças registadas em termos de frequência destas duas derivações, tendo em conta o grupo de estudo, devem-se essencialmente às complicações de cada uma. As ureteroileostomias cutâneas estão associadas a maiores complicações no pós-operatório, mas menores a longo prazo; as ureterostomias cutâneas estão associadas a mais complicações a longo prazo e menos a curto prazo, pelo que são preferidas quando os doentes têm menor esperança de vida. Os doentes que se apresentam candidatos para CR primária estão, geralmente, em pior estado, com menor sobrevida esperada, razão pela qual é mais frequente esta última derivação; os doentes candidatos a QTNeo têm, por outro lado, muito melhor status funcional e sobrevida esperada, pelo que a derivação mais comum é a ureteroileostomia.

#### *Tempo de Internamento e Mortalidade Pós-operatória*

Como anteriormente referido, os doentes candidatos a CR primária estão, no geral, em pior estado funcional e com maior estadio ao diagnóstico. Tal faria supor que tivessem maior tempo de internamento, por maior complexidade da abordagem cirúrgica. No entanto, o nosso estudo não encontrou diferenças no tempo de internamento entre os grupos.

Por outro lado, o elevado fardo fisiológico que a quimioterapia condiciona nos doentes do grupo de QTNeo faria crer que este tivesse pior capacidade de aguentar a CR. No entanto, e de acordo com a evidência atual, os nossos dados indicam que estes doentes não têm maior tempo de internamento nem maior morbimortalidade pós-operatória (Tabela 1). Deste modo,

a QTNeo afigura-se como uma opção segura do ponto de vista cirúrgico, e não condiciona piores resultados.<sup>(34)</sup>

Ainda que não tenhamos avaliado concretamente as complicações relacionadas com o internamento, advogamos que a escolha do uso de QTNeo não deve ser condicionada pelo receio de complicações no pós-cirúrgico, mas sim nas características e ganhos específicos para o doente, uma vez que a duração do internamento é semelhante entre grupos.

### *CIS*

O conhecimento atual indica que a presença de CIS na anatomia patológica da CR está associada a maior risco de envolvimento uretérico. No entanto, o status CIS não é um preditor independente da SG ou SLD em doentes com TMIB<sup>(35)</sup>, apesar de poder indicar maior *upstaging* na peça de cistectomia<sup>(36)</sup>, ou seja, aumento do estadió entre a RTUV e a CR. Num estudo, a ausência de CIS na RTUV associou-se a melhor resposta patológica completa depois da QTNeo.<sup>(37)</sup>

No nosso estudo não foram colhidos dados relativamente à existência concomitante de CIS na RTUV. Não foi possível, portanto, determinar se houve maior progressão até à CR tendo em conta este achado anatomopatológico. Tendo em conta os dados de patologia da cistectomia, não há diferença em termos de SG, SLD ou mortalidade com a presença de CIS na peça, não parecendo alterar o prognóstico dos doentes, o que vai ao encontro da evidência atual.

### *Tabagismo*

Sendo o fator de risco mais bem estabelecido para cancro da bexiga, seria de supor que doentes fumadores tivessem pior prognóstico. Segundo uma meta-análise de 2020, o tabagismo parece estar associado a pior resposta à QTNeo, maior mortalidade e menor SLD após CR.<sup>(38)</sup> A nossa análise não revelou diferenças em termos de SG, SLD ou morte, o que vai contra a evidência atual.

É importante referir que a nossa amostra dispõe de um número reduzido de fumadores (N=41), principalmente devido à falta de registo deste fator de risco no processo clínico. Por esta razão, reservamos as conclusões sobre a sua ausência de efeito ao hipotético. Estando este hábito socialmente aceite na génese dos TMIB, associados a elevada morbimortalidade e perda de qualidade de vida, é essencial reforçar e ensinar para a cessação tabágica.

### *Sexo Feminino*

O sexo feminino tem sido indicado como um potencial fator de risco pela constatação de que as mulheres se apresentam com doença mais avançada e têm pior sobrevida pós-CR.<sup>(5)</sup> O pior prognóstico nas mulheres não consegue ser explicado pela diferença no tratamento entre sexos.<sup>(39)</sup>

Uma das razões apresentadas é o facto de o cancro da bexiga fazer diagnóstico diferencial com mais patologias no sexo feminino do que no sexo masculino, o que pode levar a atraso diagnóstico<sup>(40)</sup>. Para além disso, a menopausa também se associa a maior risco de cancro da bexiga<sup>(41, 42)</sup>, pelo que pode haver um papel hormonal da redução de estrogénios na carcinogénese dos tumores da bexiga.

Apesar de na nossa amostra não encontrarmos diferenças em termos de SG, SLD ou estadio ao diagnóstico entre sexos, ressalvamos que tamanhos amostrais maiores seriam necessários para poder chegar a conclusões clinicamente robustas.

### *Sugestões de melhoria*

Uma vez que a personalização da terapêutica e o tratamento precoce são os principais meios de obter bons resultados, a prática clínica deve refletir a importância destes dois pontos na prestação dos cuidados de saúde.

Os resultados cirúrgicos do SUTR-CHUC são semelhantes aos dos grandes centros nos quais os ensaios clínicos estão sediados. Embora a macroscopia aponte para baixa mortalidade pós-operatória, bons resultados clínicos, seria importante a monitorização da morbimortalidade não apenas como variável dicotómica, mas sim desenvolvendo formas de avaliar qual o verdadeiro impacto na qualidade de vida dos doentes submetidos a ambas as modalidades terapêuticas.

De forma a melhor seleccionar os doentes para o tratamento adequado, é importante reforçar a necessidade de implementar o registo rotineiro de dados sobre o estado fisiológico e funcional dos doentes (biótipo, autonomia, estado neurológico, p.e.). A opção por QTNeo ou CR tem cada vez mais deixado de ser baseada meramente na idade; importa o estado em que o doente se encontra, e entendemos que, na ausência de marcadores inequívocos de prognóstico, este pode ser um importante preditor de benefício com o tratamento.

Em relação às práticas de diagnóstico, encontramos um número significativo de casos de TMIB cujo resultado de anatomia patológica da RTU-V é T1 devido a ausência de músculo detrusor na amostra. Em termos de práticas de diagnóstico, relevamos a importância de obter

RTUs de qualidade, por forma a fazer o estadiamento adequado, contribuindo para o tratamento precoce, preditor de bons resultados.

### **Conclusão**

De acordo com o nosso estudo, a quimioterapia neoadjuvante como tratamento de primeira linha para TMIB tem benefícios em termos de sobrevivência global. Embora não haja de momento marcadores para predizer a resposta ao tratamento, os benefícios parecem ser superiores aos riscos decorrentes do seu uso em termos clínicos e cirúrgicos. Estudos prospetivos multicêntricos de grande dimensão são, no entanto, necessários para extrair conclusões robustas e solidificar o papel da QTNeo no tratamento de TMIB.

### **Agradecimentos**

O autor agradece ao Professor Doutor Belmiro Parada e ao Dr. João Lorigo do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC pelo interesse, disponibilidade e colaboração na execução deste estudo.

## Referências Bibliográficas

1. IARC. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf2020> [cited 2022 28 Dezembro]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
2. Cancro-Online. Oncologista esclarece: Cancro da Bexiga 2022 [Available from: <https://www.cancro-online.pt/cancro-da-bexiga/quer-saber-mais/oncologista-esclarece/>].
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
4. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*. 2002;10(6):311-22.
5. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(6):951-8.
6. UICC International Union Against Cancer - Brierley JD ea. TNM classification of malignant tumors 8th ed 2016 [Available from: [https://www.uicc.org/search/site?f%5B0%5D=sm\\_index\\_page\\_type%3AResources#search-guides](https://www.uicc.org/search/site?f%5B0%5D=sm_index_page_type%3AResources#search-guides)].
7. Society AC. Survival Rates for Bladder Cancer 2017 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>].
8. Alderson M, Grivas P, Milowsky MI, Wobker SE. Histologic Variants of Urothelial Carcinoma: Morphology, Molecular Features and Clinical Implications. *Bladder Cancer*. 2020;6:107-22.
9. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.
10. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*. 2008;180(1):121-7.
11. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859-66.
12. Aydin AM, Cheriyan SK, Reich R, Hajiran A, Peyton CC, Zemp L, et al. Comparative analysis of three vs. four cycles of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2022;40(10):453.e19-.e26.
13. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015;121(15):2586-93.
14. Anari F, O'Neill J, Choi W, Chen DYT, Haseebuddin M, Kutikov A, et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(1):54-60.
15. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171-7.
16. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):362-77.
17. Mayr R, Gierth M, Zeman F, Reiffen M, Seeger P, Wezel F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):505-13.



18. Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, Cerruto MA, Mordasini L, Mattei A, et al. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Arab J Urol*. 2020;19(1):9-23.
19. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol*. 1999;161(5):1494-7.
20. Motterle G, Andrews JR, Morlacco A, Karnes RJ. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2020;6(4):642-9.
21. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45(3):297-303.
22. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2022;81(1):50-61.
23. Peyton CC, Tang D, Reich RR, Azizi M, Chipollini J, Pow-Sang JM, et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1535-42.
24. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214-21.
25. Pfail JL, Audenet F, Martini A, Tomer N, Paranjpe I, Daza J, et al. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. *Bladder Cancer*. 2020;6:265-76.
26. Boeri L, Soligo M, Frank I, Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson M, et al. Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):390-6.
27. Mmeje CO, Benson CR, Noguerras-González GM, Jayaratna IS, Gao J, Siefker-Radtke AO, et al. Determining the optimal time for radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int*. 2018;122(1):89-98.
28. Mathieu R, Lucca I, Rouprêt M, Briganti A, Shariat SF. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. *Nat Rev Urol*. 2016;13(8):471-9.
29. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*. 1999;62(2):69-75.
30. Browne E, Lawrentschuk N, Jack GS, Davis NF. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of ileal conduit and orthotopic neobladder urinary diversion. *Can Urol Assoc J*. 2021;15(1):E48-e57.
31. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol*. 2010;36(5):537-47.
32. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006;24(3):305-14.
33. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69(1 Suppl):17-49.
34. Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity. *BJU Int*. 2014;114(2):221-8.

35. Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2019;201(1):46-53.
36. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Impact of concomitant carcinoma in situ on upstaging and outcome following radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*. 2014;32(5):1295-301.
37. Thomas DE, Kaimakliotis HZ, Rice KR, Pereira JA, Johnston P, Moore ML, et al. Prognostic Effect of Carcinoma In Situ in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(4):479-86.
38. Cacciamani GE, Ghodoussipour S, Mari A, Gill KS, Desai M, Artibani W, et al. Association between Smoking Exposure, Neoadjuvant Chemotherapy Response and Survival Outcomes following Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(4):649-60.
39. Krimphove MJ, Szymaniak J, Marchese M, Tully KH, D'Andrea D, Mossanen M, et al. Sex-specific Differences in the Quality of Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer Do Not Explain the Overall Survival Discrepancy. *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):124-31.
40. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer*. 2014;120(4):555-61.
41. Dietrich K, Demidenko E, Schned A, Zens MS, Heaney J, Karagas MR. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47(4):592-9.
42. Abufaraj M, Shariat S, Moschini M, Rohrer F, Papantoniou K, Devore E, et al. The impact of hormones and reproductive factors on the risk of bladder cancer in women: results from the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. *Int J Epidemiol*. 2020;49(2):599-607.