

# DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA BEXIGA

CALAIS DA SILVA

Serviço de Urologia. Hospitais Civis de Lisboa. Lisboa.

## RESUMO

Exame físico (incluindo toque rectal). Ultrasonografia renal e da bexiga e/ou UIV Cistoscopia com descrição de tamanho, e localização do tumor (o diagrama da bexiga deve ser incluído). Urina Tipo II; Citologia urinária. RTU com biópsia da base tumoral. Biópsias de todas as áreas suspeitas; biópsias randomizadas na presença da citologia positiva, tumor >3cm, ou tumor não papilar; biópsia da uretra prostática em casos de Cis ou suspeita de carcinoma in situ. Quando o tumor da bexiga é invasivo e está indicado um tratamento radical, é mandatório RX do tórax, UIV e/ou tomografia axial computadorizada abdominal e pélvica, Ultrasonografia hepática, cintigrafia óssea se houver sintomas ou se fosfatase alcalina for elevada.

## SUMMARY

### Bladder Cancer Diagnosis

Mandatory examination: physical exam including, digital rectal examination; renal and bladder ultrasound and/or IVP, cystoscopy with full description of the lesion and with a diagram, urinalysis, urinary cytology; TUR with biopsy of the tumor base, biopsy of all suspicious areas; randomised biopsies in presence of positive cytology, tumor >3cm or non papillary tumour; biopsy of the prostatic urethra in cis or when there is suspicion of cis. When the tumor is invasive, it is mandatory to perform chest X-ray, IVP, and or abdominal and pelvic CT Scan, liver ultrasound and bone scan, if there are symptoms or a high alkaline phosphatase.

### DETECÇÃO PRECOCE E SINTOMAS.

A detecção precoce dos sintomas no tumor da bexiga é a chave para um melhor diagnóstico<sup>1,2</sup>. Um programa educacional dirigido às populações acompanhado pelo médico de família é essencial para promover um diagnóstico precoce. Hematuria é o sintoma mais comum no cancro da bexiga. O grau de hematuria não está correlacionado com a extensão da doença. Poderá ser detectado pelo doente ou simplesmente através de uma análise da urina de rotina. Qualquer grau de hematuria requer uma despistagem de cancro da bexiga, ainda que qualquer outra causa de hematuria (exemplo: litíase renal, cistite) seja detectada.

Além da hematuria, o cancro da bexiga também pode apresentar sintomas de irritabilidade. Os doentes podem

queixar-se de urgência, disuria e um aumento de frequência. Apesar destes sintomas serem indicativos de cistite, se a urinocultura for negativa mas, os sintomas persistirem com ou sem hematuria, deverá ser feita uma investigação para despistar o cancro da bexiga incluindo carcinoma in situ<sup>3</sup>.

A conduta face a uma hematuria microscópica assintomática ainda não é clara, excepto nos doentes com mais de 50 anos de idade que devem ser examinados pelo urologista<sup>4,5</sup>. 5% dos doentes com mais de 50 anos e com hematuria microscópica assintomática, 10% + daqueles com hematuria microscópica sintomática<sup>6</sup>, têm um tumor vesical.

Porque o valor predicativo positivo da hematuria é demasiado baixo (0.5%) não é recomendado nos doentes

asintomáticos fazer um rastreio de massa<sup>7,8,9</sup>. No entanto pode-se fazer um rastreio em indivíduos com hematuria microscópica, dirigido às populações expostas aos carcinógenos da bexiga, incluindo fumadores.

É recomendado um exame clínico incluindo um toque rectal e palpação. Contudo, 85% dos doentes com cancro da bexiga apresentam inicialmente um tumor superficial. Portanto o exame físico tem um papel limitado no diagnóstico excepto na exclusão da patologia co-existente<sup>10</sup>.

## IMAGIOLOGIA

### PIELOGRAFIA INTRAVENOSA

Os tumores grandes podem ser vistos como imagens de subtração ou nos tumores invasivos podem impedir a expansão simétrica da bexiga. A Pielografia intravenosa (UIV) também é usada para detectar imagens de subtração nos calices, pelve renal e ureter e hidronefrose, que podem indicar a presença de um cancro ureteral ou um tumor invasivo no orifício ureteral<sup>11</sup>.

A necessidade de realizar UIV por rotina no diagnóstico precoce é agora questionado porque há uma baixa incidência<sup>12,13</sup> de lesões altas.

### ULTRASONOGRAFIA

A ultrasonografia tem vindo a ser usada com mais frequência como exame inicial não só porque evita o uso de contraste, ao qual alguns doentes podem ser alérgicos, mas também porque sondas mais sensíveis que melhoraram a imagem transabdominal permitem caracterizar massas renais, detectar hidronefroses, e visualizar imagens de subtração na bexiga. Combinado com RX simples do abdomen é tão sensível como a UIV, e proporciona uma melhor detecção de tumores da bexiga.

### TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

Tomografia computadorizada faz parte da avaliação dos tumores invasivos da bexiga e da avaliação de metástases linfáticas. O seu uso na previsão da extensão local da doença é reduzido através de artefactos nos tecidos perivesicais devido a processos de inflamação induzidos por ressecções prévias levando a um over staging<sup>14</sup>.

Tomografia computadorizada pode permitir a avaliação do tamanho do nódulo linfático mas a sensibilidade da detecção dos nódulos metastáticos é muito baixa. Nesta base, o uso da TC tem vindo a diminuir servindo só para a detecção de grandes gânglios linfáticos<sup>15</sup>.

### CINTIGRAFIA ÓSSEA

O significado clínico da cintigrafia óssea, antes da cis-

tectomia total no tumor infiltrativo é questionável ainda que na presença de um aumento da fosfatase alcalina<sup>16,17</sup>.

## CITOLOGIA URINÁRIA

O exame citológico da urina é particularmente útil quando um tumor de alto grau ou carcinoma in situ está presente. A primeira urina da manhã não é ideal para citologia, devendo o doente estar bem hidratado para otimizar o resultado. Ainda que o estudo do tracto urinário seja negativo, uma citologia urinária positiva poderá indicar um tumor no tracto urinário. Além disso, a citologia urinária negativa não exclui necessariamente a presença do cancro da bexiga, de baixo grau<sup>20</sup>.

A interpretação da citologia pode ser problemática: atipia, alterações degenerativas e alterações indevidas pela terapêutica contribuem para a dificuldade<sup>21</sup>. Estas são razões para a procura de um teste fiável para a detecção de lesões malignas do uretério.

## NOVOS TESTES PARA SUBSTITUIREM A CITOLOGIA

O teste (BTA) tem sido o marcador mais estudado na detecção do cancro da bexiga nos últimos anos<sup>22,23,24</sup> contudo a sua posição mantém-se pouco clara no diagnóstico e seguimento do tumor da bexiga<sup>25,26</sup>.

A citometria de fluxo, é mais um dado, e pode ajudar-nos conjuntamente com a citologia<sup>27</sup>.

O NMP22 foi usado por muitos investigadores<sup>30,31</sup>.

A degradação dos produtos da fibrina também foi testado<sup>34</sup>. O valor de todos estes testes continua a ser insuficiente no diagnóstico e seguimento dos tumores da bexiga.

## CISTOSCOPIA E RTU

O diagnóstico definitivo do cancro da bexiga continua a depender da cistoscopia e do exame anatomico-patológico; a cistoscopia pode ser feita inicialmente com anestesia local mas quando o tumor da bexiga for detectado com Eco ou se a citologia urinária for positiva, o doente deverá fazer cistoscopia e biopsia sob anestesia.

Com o doente anestesiado, dever-se-á fazer uma palpação bimanual para avaliar se há massa palpável e, se assim fôr, se está fixa à parede pélvica<sup>35</sup>. Palpação bimanual deve ser feita antes e depois da ressecção transureteral. A presença de uma massa palpável depois da ressecção implica a existência de um tumor extravesical.

A ressecção transuretral do tumor da bexiga deve ser feita para maximizar o estadiamento. Para a avaliação

patológica, o componente mais superficial do tumor deverá ser ressecado separadamente da base tumoral.

Na biópsia vesical: as biópsias da bexiga devem ser feitas a frio para preservar a arquitetura histológica, mas também por RTU para avaliarmos a extensão e profundidade da lesão<sup>36</sup>.

As biópsias randomizadas da mucosa normal estão indicadas na: presença de citologia positiva, mesmo na ausência de tumor, massa do tumor maior que 3 cm de diâmetro ou em qualquer tumor não papilar. As biópsias randomizadas nos doentes com tumores únicos estão contra indicadas dado que não fornecem informações adicionais<sup>37</sup> e porque poderão ser nocivas<sup>18</sup>.

As biópsias da uretra prostática são muito úteis na suspeita do CIS da bexiga por causa da alta frequência da extensão à uretra prostática<sup>38</sup>.

Depois do diagnóstico executado, torna-se evidente se o tumor da bexiga é superficial (Ta T1), carcinoma in situ ou invasivo (maior que T1). Tratamentos e follow-up, são completamente diferentes entre estes três grupos.

### Exames Mandatórios

Exame físico ( incluindo toque rectal )

Ultrasonografia renal e da bexiga e/ou IVP

Cistoscopia do tumor com descrição de: tamanho, localização (o diagrama da bexiga deve ser incluído)

Urina Tipo II

Citologia urinária

### RTU

Com biópsia da base tumoral

Biópsias de todas as áreas suspeitas

Biópsias randomizadas na presença da citologia positiva, tumor > 3 cm, ou tumor não papilar

Biópsia da uretra prostática em casos de Tis ou suspeita de *carcinoma in situ*

**Quando o tumor da bexiga é invasivo e está indicado um tratamento radical, é mandatório**

RX do tórax

UIV e/ ou tomografia axial computadorizada abdominal e pélvica

Ultrasonografia hepática

Cintografia óssea se houver sintomas ou se fosfatase alcalina fôr elevada

### BIBLIOGRAFIA

1. GUILLIFORD M C, PETRUCKEVITCH A, BURNEY P G J et al.: Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *Br Med J*, 303: 437-440, 1991.
2. MANSSON A, ANDERSON H, COLLEEN S: Time lag to diagnosis of bladder cancer-influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 27: 363-365, 1993.
3. CUMMINGS K B, BARONE WARD W S: Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 19: 455-456, 1992.
4. MARIANI A J, MARIAN MC, MACHHIONI C, STAMS U K, HARIHARAN A AND MORIERA A: The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 141: 350-355.
5. MOHOR D N, OFFORD K P, OWEN R A: Asymptomatic microhematuria and urologic disease: A population based study. *JAMA* 256: 224-229, 1986.
6. SULTANA SR, GOODMAN C M, BYRNE D J: Microscopic hematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 78: 691-698, 1996.
7. Canadian task force on the period health examination: the period health examination. *Can Med Assoc J* 130: 1278-1285, 1994.
8. Guidelines for the cancer related check-up: recommendations and rationale. New York, American Cancer Society, 1981.
9. STRABANEK R, WALSH A: Bladder cancer. UICC Technical report series, vol. 60: workshop on the biology of human cancer, report n° 13, Geneva, UICC.
10. DERSHAW D D, PANICEK D M: Imaging of invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 17: 544, 1990.
11. SEE W A, FULLER J R: Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am* 19: 663, 1992.
12. GOESSL C, KNISPEL H H, MILLER K: Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 157: 480-481, 1997.
13. HOLMÅNG S, HEDELIN H, ANDERSTRÖM C, HOLMBERG E AND JOHANSSON S L: Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 160: 45-48, 1998.
14. HUSBAND J E: Staging bladder cancer. *Clin Radiol* 46: 153, 1992.
15. MALMSTROM P U, LONNEMARK M, BUSCH C, et al.: Staging of bladder carcinoma by computer tomography - guided transurethral core biopsy. *Scan J Urol Nephrol* 27: 193, 1993.
16. BADAPAMENT RA, FAIR W R, WHITMORE WF: The relative value of cytometry in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Urol* 144: 884, 1990.
17. ATTALLAH A S, TRIBUKAIT B, EL-BEDEIWI A: Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Urol* 144: 884, 1990.
18. OOSTERLINCK W, KURTH K H, SCHRÖDER F, SYLVESTER R, Hammond and members of the EORTC GU Group: A plea for cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with Epirubicin in small superficial bladder tumors. *Eur Urol* 23: 457-459, 1993.
19. ROY J Y, STAERKEL G A, AYALA A G: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 19: 435-453, 1992.
20. SAROSDY M F, HUDSON M A, ELLIS W J, SOLOWAY M S, DEVERE WHITE R, SCHEINFELD J, JAROWENKO M, SCHELLHAMMER P F, SCHERVOSJ E W, PATEL, CHODAK G W, LAMM D L, JOHNSON R D, HENDERSON M, ADAMS G, BLUMENSTEIN B, THOEKE K, PFALZGRAF R, MURCHISON H AND BRUNELLE L: Improved detection of recurrent bladder cancer using the bard BTA stat test. *Adult urology*, Elsevier Science, 349, 1997.
21. IANARI A, STERNBERG N, ROSSETTI A, VAN RIJN A, DEIDDA A, GIANNARELLI D PANSADORO V: Results of bard BTA test in monitoring patients with a history of transitional cell cancer of the bladder. Elsevier Science Inc, 786, 1997.
22. LEYTH A, MAZEMAN E: Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur Urol*

- 32: 425-428, 1997.
23. MURPHY W, RIVERA-RAMIREZ I, MEDICINA C, WRIGHT N AND WAJSMAN Z: The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J urol* 158: 2102-2106, 1997.
24. WILBERT D M: Tumormarker für das Blasenkarzinom – Screening und Verlaufskontrolle. *Akt Urol* 29: 43-46, 1998.
25. GREGOIRE M, FRADET Y, MEYER F: Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during follow-up for bladder tumors. *J Urol* 157: 1660-1664, 1997.
26. WITJES J A, VAN DER POEL H G, VAN BALKEN M R, DEBRUYNE F M J, SCHALKEN J A: Urinary NMP22TM and karyometry in the diagnosis and follow-up of patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol*: 33: 387-391, 1998.
27. VAN DER POEL, VAN BALKEN M, SCHAMHART D, PEELEN P, DE REIJKE T, DEBRUYNE F, SCHALKEN J AND WITJES J.: Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 51: 40-50, 1998.
28. STAMPFER D, CARPINITO G, RODRIGUEZ-VILLANUEVA J, WILLSEY L, DINNEY C, GROSSMAN H, FRITSCH H AND SCOTT MC DOUGAL W.: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder cancer. *J Urol* 159: 394-398, 1998.
29. PODE D, GOLIJANIN D, SHERMAN Y, LEBENSART P and SHAPIRO A: Immunostaining of lewis x in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol* 159: 389-393, 1998.
30. PLANZ B, STRIEPECKE E, JAKSE G AND BÖCKING A: Use of Lewis X antigen and deoxyribonucleic acid image cytometry to increase sensitivity of urinary cytology in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 159: 384-388, 1998.
31. JOHNSTON B, MORALES A, EMERSON L AND LUNDIE M: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol* 158: 2098-2101, 1997.
32. FOSSA S, OUS S, BERNER A: Clinical significance of the “palpable mass” in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after preoperative radiotherapy. *Br J Urol* 67: 54, 1991.
33. SOLOWAY M, MURPHY W, RAO M, COX C: Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 120: 57-59, 1978.
34. KIEMENEY L, WITJES J A, HEIJBROEK R: Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-operative Urological Group. *Br J Urol* 73: 164-171, 1994.
35. SOLSONA E, IBORRA I, RICOS J, DUMONT R, CASANOVA J AND CALABUIG C: Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 49: 347-352, 1997.
36. PYCHA A, MIAN C, HAITEL A et al: Fluorescence in situ hybridization identifies more aggressive types of primarily noninvasive (stage pTa) bladder cancer. *J Urol* 157: 2116-2119, 1997.
37. CHOPIN D K: Facteurs pronostiques des tumeurs superficielles de vessie. Synthèses et Recommandations. *Progrès en urologie*, 142-147, Suppl. 1993.
38. UNDERWOOD M, REEVES J, SMITH J: Overexpression of 53 protein and its significance for recurrent progressive bladder tumors. *Br J Urol* 77: 659-666, 1996.