

AVANÇOS EM ONCO-UROLOGIA NA ÚLTIMA DÉCADA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Advances in onco-urology in the last decade and future perspectives

FRANCISCO PAULO DA FONSECA¹ ADEMAR LOPES² WALTER ANTONIO MELARATO JR.¹
WILSON BACHEGA JR.¹

Os avanços da onco-urologia nesta última década passam pela maior eficiência no diagnóstico precoce das neoplasias, melhoria dos meios diagnósticos por imagem e laboratoriais (PSA), o melhor agente intravesical para imunoprofilaxia no tratamento do câncer superficial da bexiga (BCG liofilizado), desenvolvimento de técnicas cirúrgicas mais eficientes para o tratamento do câncer detectado precocemente (próstata e rim) e novos meios para confecção da neobexiga pós-cistectomia radical.

*Unitermos: Neoplasias urológicas - avanços.
Keywords: Urologic neoplasias - advances.*

Serviço de Urologia do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo.

1 - Urologista do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo.

2 - Diretor do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo.

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - Depto de Cirurgia Pélvica - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

Introdução

Cirurgias radicais e cada vez menos mutilantes, com a intenção de preservar as funções, têm sido uma meta na oncologia urológica. Com o desenvolvimento das técnicas de imagem, diagnósticos mais precoces e com maior previsão vêm sendo alcançados, possibilitando a realização de biópsias dirigidas e procedimentos de baixa morbidade. Neste sentido, um problema complexo pode ser resolvido de forma relativamente simples, a exemplo da nefrostomia percutânea dirigida pelo ultra-som.

Carcinomas superficiais da bexiga

A ressecção endoscópica do tumor superficial da bexiga representa a principal arma terapêutica para remoção do tumor superficial polipóide. As taxas de recidiva e progressão da doença estão relacionadas a fatores uroteliais: displasia severa e carcinoma in situ associados ao tumor primário, características intrínsecas do próprio tumor: grau de anaplasia, múltiplos tumores sincrônicos (policronotropismo), tratamento prévio do tumor, estágio e a presença

continua da urina no trato urinário (fator etiopatogênico). O uso da terapêutica adjuvante, com quimioterapia tópica, é antigo na tentativa de prevenção das recidivas e progressão do carcinoma de células transicionais.

O carcinoma da bexiga é um dos poucos tumores sólidos em que a imunoterapia é efetiva. A imunoterapia profilática, com uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) liofilizado foi introduzida por Morales, em 1976. Na década de 80, houve uma série de instituições que avaliaram a eficácia do tratamento com o BCG. Atualmente são sete as cepas do BCG utilizadas no mundo (Connaught, Frapier, Glaxo, Moreau, Pasteur, RIVM, Tice). O BCG liofilizado foi aplicado endovesical com diferentes doses, tipos de cepas, número de colônias, vias de administração e esquemas terapêuticos. O BCG com finalidade profilática é aplicado em ciclos de seis aplicações. No primeiro ciclo ou fase de indução, a aplicação é semanal e na fase de manutenção a aplicação é quinzenal, mensal e bimensal. Após cada ciclo, a avaliação da resposta é feita pela cistoscopia com biópsia do tumor em caso de recidiva e/ou na presença de lesões suspeitas do urotélio e pela citologia oncológica urinária.

Em nosso país, o BCG mais utilizado é da cepa Moreau-São Paulo, (Onco-BCG) produzido pelo Instituto Butantã. É preparado para uso oral, mas foi utilizado endovesical para o tratamento do carcinoma superficial da bexiga. Geralmente é administrado na concentração de 100mg. O BCG liofilizado da cepa Moreau-Rio de Janeiro é produzido pelo Instituto Ataulpho de Paiva. Foi testado com finalidade profilática no Hospital A. C. Camargo em 38 pacientes portadores de carcinoma de células transicionais e considerados de alto risco para recidiva e progressão da doença. A dosagem utilizada foi de 40mg (200 milhões de bacilos vivos-atenuados), em esquema endovesical prolongado. A resposta da imunoterapia profilática, sem e com recidiva após o primeiro ciclo de indução foi de 57,9% e 42,1%, respectivamente. Os 16 pacientes (42,1%) com recidiva foram submetidos a nova ressecção do tumor e a novo ciclo de indução. Desta maneira, pode-se resgatar mais pacientes e prolongar o intervalo livre da doença. A progressão da doença ocorreu em 10,5% dos pacientes no seguimento médio de 31 meses. O BCG liofilizado da cepa Moreau-Rio de Janeiro mostrou-se eficaz na prevenção da recidiva e foi útil para selecionar, entre os pacientes de alto risco, os candidatos à cistectomia. A resposta terapêutica foi compatível com os resultados de outros autores e apresentou menores efeitos colaterais de que o Onco-BCG oral (hematúria e cistite) (2, 9).

Derivações urinárias e neobexiga

A derivação urinária ainda mais utilizada nos pacientes

submetidos a cistectomia é ureteroileostomia cutânea (ao redor de 70%). As vantagens de detubulização intestinal, comprovada por Eckman e Kock em 1964, modificaram os rumos da derivação urinária pós-cistectomia. O principal efeito da técnica é a redução da pressão e o aumento da capacidade volumétrica da neobexiga com conseqüente melhora dos índices de continência urinária. Na década de 80, muitos tipos e formas de neobexiga foram criados, pela detubulização do íleo, cólon e formas combinadas.

As características ideais da neobexiga são: fácil construção, continência, possuir baixa pressão, boa capacidade volumétrica, adequado esvaziamento e, de preferência, com micção espontânea e possuir mecanismo anti-refluxo ureteral. Após a confecção da neobexiga e durante o primeiro ano da cirurgia ocorre acomodação do reservatório, podendo a capacidade da neobexiga duplicar ou triplicar. A continência diurna pode chegar a 100%, mas a enurese ocorre em até 33% dos casos. Estes índices podem ser melhorados em casos selecionados de câncer da bexiga, principalmente nos tumores superficiais refratários à quimio ou imunoprofilaxia. A continência e a função erétil peniana podem ser mais facilmente preservadas, se a cistectomia for realizada com a adenomectomia prostática. Desta forma, a anastomose da neobexiga ileal pode ser realizada com a cápsula prostática, ao invés da uretra membranosa. A permanência da função erétil peniana concomitante à realização da neobexiga também foi motivo de pesquisa. A potência peniana pode ser preservada, em até 80% dos casos, quando não ocorrer lesão dos feixes vâsculo-nervosos dos corpos cavernosos, responsáveis pela ereção. Os feixes localizam-se látero-posteriormente à cápsula prostática e foram identificados e descritos por *Patrick Walsh* (11, 12), em 1982. Por esta técnica é possível realizar a cistectomia radical com preservação da potência peniana.

Antígeno prostático específico (PSA)

O isolamento do PSA foi descrito por Wang e colaboradores em 1979. É uma glicoproteína de aproximadamente 300 aminoácidos, com peso de 36,000 daltons. O PSA está envolvido na liquefação do sêmen e é produzido exclusivamente pelas células epiteliais da glândula prostática. O PSA é tecido prostático específico e portanto é detectado no homem com próstata de volume normal, hipertrófica e no portador de câncer. Na década de 80 pôde-se avaliar o valor do PSA por inúmeros trabalhos. No paciente com hipertrofia benigna, cada grama de tecido eleva os níveis séricos de PSA de 0,31ng/ml (radioimunoensaio, Yang Laboratories) e no portador de câncer, cada grama aumenta o PSA de 3,5ng/ml. Portanto, o PSA pode estar aumentado na razão direta do volume prostático e do estágio do câncer. O PSA maior

que 10ng/ml (Tandren-R PSA, Hybritech Inc.) é encontrado no homem com próstata de volume normal e na hipertrofia prostática em 0% e 2%, respectivamente. No câncer, conforme o estágio, A, B, C e D, este valor é maior do que 10ng/ml em 30%, 50%, 72% e 79% dos pacientes, respectivamente (5).

Detecção do câncer da próstata

A detecção do câncer em estádios mais iniciais é possível pelo acompanhamento clínico do paciente avaliado com o toque retal anual, ultra-sonografia transretal com biópsia dirigida nas lesões suspeitas da próstata e pela dosagem do PSA. O benefício da detecção precoce pode ser visto pela queda percentual do comprometimento dos linfonodos regionais que talvez possam refletir no possível aumento da sobrevida livre de doença (A1 - 0%; A2 - 3,3%; B1 - 5,3%; B2 - 9,7%) (8).

Prostatectomia radical

A técnica da prostatectomia radical com preservação da potência sexual foi descrita por *Walsh e Donker*, em 1982. A cirurgia tem como candidato ideal o paciente portador de tumor do estágio clínico B1. Atualmente, com os melhores conhecimentos da história natural da doença, com o uso da ultra-sonografia transretal da próstata, do antígeno prostático específico, das dosagens do conteúdo do DNA nuclear na neoplasia da melhor técnica operatória, a prostatectomia radical associada à orquiectomia vem sendo indicada em casos de tumores de estádios ainda mais avançados. Em 1989, *Zinke* apresentou seus resultados em pacientes portadores do estágio D1. Com esta conduta, houve diminuição da progressão e melhora da sobrevida dos pacientes. Provavelmente, os pacientes portadores de adenocarcinomas localmente avançados (estádios C e D1) da próstata com boa condição clínica, idade inferior a 70 anos com volume prostático menor que 50 gramas, com doença linfonodal pélvica mínima, PSA inferior a 50ng/ml e com conteúdo de DNA diplóide sejam pacientes que se beneficiariam com a prostatectomia radical associada à orquiectomia imediata (13). Os pacientes com câncer diplóide no estágio D1 que foram submetidos a prostatectomia radical e a supressão hormonal imediata tiveram significativa melhora da sobrevida livre de doença do que aqueles que realizaram a prostatectomia radical com introdução tardia da supressão hormonal (7).

Câncer avançado da próstata

Os efeitos da supressão da testosterona no tratamento do câncer avançado da próstata foram descritos por *Huggins e*

Hodges em 1941. Aproximadamente 70% a 80% dos pacientes com câncer avançado respondem clinicamente a orquiectomia. O escape hormonal ocorre 2 a 3 anos após pelo crescimento das células hormônio-independentes. Na década de 80 surgiu um tratamento hormonal novo, representado pelos agonistas do fator liberador do hormônio luteinizante (LH-RH). O resultado terapêutico foi semelhante ao da orquiectomia. O conceito do bloqueio androgênico completo (LR-RH associado a antiandrogênio periférico: flutamida ou ciproterona) foi proposto por *Labrie*, em 1982. Os resultados terapêuticos indicam uma discreta vantagem da associação principalmente durante o primeiro ano da sobrevida (diferença não estatisticamente significativa). Os esforços foram muitos, mas a verdade é que ainda se aguarda uma nova terapêutica que possa interferir na história natural do câncer da próstata na sua fase avançada.

Nefrostomia percutânea

A resolução da uremia decorrente da obstrução completa ou parcial das vias urinárias em pacientes portadores de câncer, seja pela agressividade do tumor, estágio avançado, imunossupressão, infecção, alterações clínicas associadas ou pela própria uremia, sempre representa um desafio à equipe oncológica. A nefrostomia percutânea guiada pela ultra-sonografia e realizada sob anestesia local resolveu a uremia em 76% de 25 pacientes num período de 1 a 30 dias. Em oito pacientes com hidronefrose leve (32%) a normalização ocorreu em até sete dias. Seis pacientes permaneceram com insuficiência renal crônica (24%) (3).

A sobrevida em pacientes com câncer da próstata associado a obstrução uretral após a nefrostomia percutânea e com tratamento hormonal imediato foi de 73% e 47% em 1 e 2 anos, respectivamente. Em 22 pacientes com tratamento prévio que foram submetidos a nefrostomia percutânea em decorrência da progressão da doença, a sobrevida foi de 48% e 17% em 1 e 2 anos, respectivamente. A nefrostomia percutânea é um procedimento fácil, com baixa morbidade e efetiva no alívio da uremia e deve ser considerada pela razoável sobrevida nestes pacientes (1).

Câncer renal

Por várias décadas, a mortalidade do câncer renal correspondeu à metade dos casos diagnosticados por ano. Na última década, através dos exames de imagem, como o ultrassom e a tomografia computadorizada, o achado incidental da neoplasia nos pacientes assintomáticos vem aumentando. Conseqüentemente, a sobrevida dos doentes melhorou pela realização de nefrectomia radical em estádios mais precoces.

A nefrectomia radical, descrita por Robson em 1963, é técnica consagrada no tratamento do adenocarcinoma renal não metastático. A detecção incidental de tumores renais vem mudando a conduta quanto à nefrectomia. Atualmente, vários autores realizam cirurgia conservadora nos carcinomas renais de baixo estágio: nefrectomia parcial e enucleação tumoral (Nephron Sparing Surgery). A experiência com este tipo de técnica foi baseada nos baixos índices de recidiva local e da sobrevida de 84% em cinco anos nos pacientes submetidos a cirurgia conservadora por motivo imperativo (portadores de rim único) (6). A taxa de recidiva local em cirurgia conservadora descrita por vários autores varia de 2% a 10,2% (10). A sobrevida livre de doença de 72 pacientes submetidos a esta técnica com caráter eletivo foi de 94,4% em 3,3 anos e é comparável ao resultado de 96% em cinco anos da nefrectomia radical nos estádios iniciais (10). Porém, não há nenhum estudo prospectivo e randomizado comprovando tal fato e ainda é duvidoso se a realização de ci-

urgia conservadora em paciente com rim contralateral normal trará algum benefício. O carcinoma renal metastático ainda é um desafio à oncologia com resposta objetiva ao redor de 25%, com a quimio e a imunoterapia (interferon, interleucina, linfócitos ativados).

Câncer de testículo

A linfadenectomia retroperitoneal tem um importante papel de tratamento do câncer do testículo, principalmente na ressecção do tumor residual pós-quimioterapia. A linfadenectomia retroperitoneal seletiva com preservação dos nervos simpáticos referentes, responsáveis pela ejaculação, está indicada nos tumores não-seminomatosos do estágio clínico I e II. Por esta técnica é possível preservar a ejaculação anterógrada em até 98% dos casos, com a mesma taxa de recidiva local (1% a 2%) dos outros tipos de linfadenectomia retroperitoneais (4).

Summary

The advances in onco-urology in the last decade were: early diagnosis of these neoplasms, improvements in the diagnostic methods (image and PSA); more effective intravesical immunotherapy (BCG) in treatment of superficial bladder cancer; improvements in surgical technics (more efficient treatment for early cancers-prostate and kidney); new approaches such as neo-bladder after radical cystectomy.

Referências bibliográficas

- 1 - CHIOU, R.K. et al. - Ureteral obstruction associated with prostate cancer: The outcome after percutaneous nephrostomy. J Urol, 143: 957-63, 1990.
- 2 - D'ANCONA, C.A.L. et al. - Oral or intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. J Urol, 145:498-53, 1991.
- 3 - FONSECA, F.P. et al. - Nefrostomia percutânea guiada pela ultrasonografia em oncologia. J Bras Urol, 19: 88-92, 1993.
- 4 - FOSTER, R.S. & DONOHUE, J. P. - Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. Urol Clin North Am, 20: 117-23, 1993.
- 5 - LANGE, P.H. et al. - Tumor markers in the follow-up of initial therapy of prostate cancer. In: LANGE P. H. - Tumor markers in prostate cancer. Amsterdam, Excerpta Medica, 1986, p. 16-21.
- 6 - MARK, R.L. & NOVICK A.C. - Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. J Urol, 149: 1-6, 1993.
- 7 - MYERS, R.P. et al. - Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer. J Urol, 147: 910-4, 1992.
- 8 - PETROS, J.A. & CATALONA, W.J. - Lower incidence of unsuspected lymph node metastasis in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 147: 1574-9, 1992.
- 9 - SAROSDY, M.F. & LAMM, D.L. - Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol, 142: 719-25, 1989.
- 10 - STEINBACK, F. et al. - Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. J Urol, 148: 24-9, 1992.
- 11 - WALSH, P.C. et al - Radical retropubic prostatectomy: improved anastomosis and urinary continence. Urol Clin North Am, 17: 679-82, 1990.
- 12 - WENDEROTH, U.K. et al. - The ileal neobladder: experience and results of more than 100 consecutive cases. J Urol, 143: 492-6, 1990.
- 13 - ZINCKE, H. - Combined surgery and immediate adjuvant hormonal treatment for stage D1 adenocarcinoma of the prostate: Mayo Clinic experience. Sem Urol, 8: 175-92, 1990.