

Carolina de Stamm Martins Gonçalves

Esquemas Terapêuticos no Carcinoma da Bexiga

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Carolina de Stamm Martins Gonçalves

Esquemas Terapêuticos no Carcinoma da Bexiga

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Carolina de Stamm Martins Gonçalves

Esquemas Terapêuticos no Carcinoma da Bexiga

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Carolina de Stamm Martins Gonçalves

Resumo

O carcinoma da bexiga é o nono tumor mais comum mundialmente, com mais de 330.000 novos casos por ano e mais de 130.000 de mortes por ano. Este envolve alterações genéticas induzidas por agentes carcinogénios ambientais, tais como o tabaco e as aminas aromáticas. Apesar dos factores de risco serem conhecidos e bastante estudados, o carcinoma da bexiga ainda é um problema epidemiológico importante, cuja incidência continua a aumentar a cada ano.

A carcinogénese pode ocorrer através da ativação de proto-oncogenes ou através da perda de genes supressores de tumor. O CUB, a forma mais comum de carcinoma da bexiga pode ser não-invasor ou invasor. Os CUB invasores caracterizam-se por serem uma doença agressiva, muitas vezes com uma taxa de sobrevida de 5 anos reduzida, apesar do tratamento com cistectomia radical e quimioterapia adjuvante. Apesar da evolução nas estratégias cirúrgicas e quimioterapêuticas, a sobrevida na doença invasiva e metastática não apresentou melhorias significativas nas últimas décadas, desde a introdução do BCG e do MVAC. Assim, surge a necessidade de novos alvos terapêuticos que incluam o mTOR.

O mTOR é a proteína alvo da rapamicina nos mamíferos e desempenha um papel importante na regulação da tradução de proteínas, crescimento celular e metabolismo. Alterações nesta via de sinalização são comuns no cancro.

A rapamicina provou ser benéfica como agente anticancerígeno, isoladamente ou combinada com outros inibidores de outras vias de sinalização, como terapêutica para vários tipos de cancro. No entanto, são necessários mais estudos para validar o mTOR como agente terapêutico para o carcinoma da bexiga.

Abstract

Bladder carcinoma is the 9th most common tumor worldwide with more than 330,000 new cases and over 130,000 deaths per year. These facts result in genetic alterations induced by environmental carcinogenic agents, such as tobacco and aromatic amines. Despite risk factors are known and extensively studied, bladder carcinoma is still a major epidemiological problem whose incidence continues to increase each year.

Carcinogenesis may occur through an activation of proto-oncogenes or through a loss of tumor suppressor genes. BUC is the most common form of bladder cancer and it can be invasive or non-invasive. Invasive BUC is characterized for being often an aggressive disease with a rate of 5-year reduced survival; even though using treatments with adjuvant chemotherapy and radical cystectomy. Despite the evolution in surgical and chemotherapeutic strategies, the chances of survival in invasive and metastatic disease showed no significant improvements in recent decades since the introduction of BCG and MVAC. Thus, the need of new therapeutic targets including mTOR arises.

The mTOR is the rapamycin protein target in mammals and it plays an important role in the regulation of protein translation, cell growth and metabolism. Changes in this signaling pathway are common in cancer.

Rapamycin has proven to be beneficial as an anticancer agent used alone or in combination with other signaling pathways inhibitors as a therapeutic for several types of cancer. However, more studies are needed to validate mTOR as a therapeutic agent for bladder carcinoma.

Agradecimentos

Aproveito esta página em branco para evidenciar toda a minha gratidão por todos aqueles que contribuíram na minha caminhada como estudante de Ciências Farmacêuticas.

Um sincero muito obrigado à minha orientadora, Professora Céu Costa, por toda a dedicação, paciência e ajuda nesta etapa final como estudante.

Aos meus pais e irmão obrigado por todo o apoio, compreensão e carinho nestes 5 anos de faculdade, sem vocês este percurso não tinha feito sentido.

À minha melhor amiga Daniela Almeida por nunca me ter deixado desistir nos momentos mais difíceis deste percurso.

Do fundo do meu coração um muito obrigada!

Índice

I.	Introdução.....	1
II.	Carcinoma urotelial da bexiga.....	4
	2.1. Bexiga.....	4
	2.2. Carcinoma da bexiga.....	5
III.	Epidemiologia.....	9
IV.	Factores de risco.....	19
V.	Sintomas.....	22
VI.	Diagnóstico.....	23
VII.	Tratamento do carcinoma da bexiga.....	25
	2.7.1 Tratamento do carcinoma não-invasor.....	26
	2.7.2 Tratamento do carcinoma musculo-invasivo.....	30
VIII.	Novas perspectivas terapêuticas no CUB.....	32
IX.	Análogos da rapamicina.....	33
X.	Conclusão.....	35
XI.	Bibliografia.....	36

Índice de Figuras

Figura 1 Fases da carcinogénese (Southwest Environmental Health Sciences Center, 2014).....	2
Figura 2 Morfologia da bexiga (adaptado de Seeley et alli, 2003).....	4
Figura 3 Comparação efectuada entre cada distrito e restantes regiões relativamente ao cancro da bexiga no sexo masculino (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	17
Figura 4 Comparação efectuada entre cada distrito e restantes regiões relativamente ao cancro da bexiga no sexo feminino (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	18

Índice de Tabelas

Tabela 1 Classificação do carcinoma da bexiga através do sistema TNM (tabela adaptada de (World Health Organization, (2011)).....	6
Tabela 2 Taxas de incidência mundial do carcinoma da bexiga (por 100 000 indivíduos) no sexo masculino (World Cancer Research Fund International, 2012).....	10
Tabela 3 Taxas de incidência mundial do carcinoma da bexiga (por 100 000 indivíduos) no sexo feminino (World Cancer Research Fund International, 2012).....	11

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Tumores mais frequentes no sexo masculino em 2008 (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	12
Gráfico 2 Tumores mais frequentes no sexo feminino em 2008 (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	13
Gráfico 3 Sobrevivência relativa acumulada por sexo (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	14
Gráfico 4 Sobrevivência relativa acumulada por sexo (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	15
Gráfico 5 Sobrevivência relativa a 5 anos nos países europeus (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).....	16

Abreviaturas

CUB Carcinoma urotelial da bexiga

ADN Ácido desoxirribonucleico

CIS Carcinoma in situ

TC Tomografia computadorizada

RM Ressonância magnética

PET Tomografia de emissão de positrões

RTU Ressecção Transuretral

BCG Bacillus Calmette –Guerin

GC Gencitabina e cisplatina

I - Introdução

O cancro é um processo multifatorial que atinge células que sofrem alterações metabólicas e comportamentais levando à sua proliferação excessiva e em última análise esta alteração no ciclo de proliferação celular e sobrevivência das mesmas afeta as células vizinhas e permite o seu fácil escape ao sistema imunitário (Merlo *et alli*, 2006). Os tumores podem ser divididos em dois grupos, benignos ou malignos. O termo cancro refere-se a todos os tipos de tumores malignos, sendo estes definidos de acordo com o tecido onde se iniciam. Os tumores benignos, raramente implicam risco de vida para o doente, normalmente são removidos ou muitas vezes regredem. Os tumores malignos, são potencialmente fatais uma vez que possuem a capacidade de invadir e destruir o local onde têm origem afectando as regiões que se encontram próximas. Podem também disseminar para outros locais, através da corrente linfática e sanguínea, destruindo o tecido saudável originando as metástases (Orlow *et alli*, 1994). Dependendo da célula e do tecido de origem, o comportamento clínico e tratamento são muito diferentes (Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

A carcinogénese é designada como sendo o processo que transforma uma célula normal numa célula neoplásica. As células alvo deste processo são, em regra, as células progenitoras de um determinado tecido. O processo de transformação confere às células afectadas um conjunto de características que permitem a sua multiplicação descontrolada e de forma autónoma apresentando uma angiogénese sustentada. Em regra, esta não ocorre numa única etapa, requerendo a acumulação de alterações sucessivas que conferem uma vantagem selectiva à célula neoplásica (Henry *et alli*, 1993). A carcinogénese é constituída por quatro etapas: iniciação do tumor, promoção, transformação maligna e progressão tumoral (figura 1). Durante a fase de iniciação do tumor, um carcinogénio, por exemplo químico, provoca um defeito genético, modificando a estrutura molecular do ADN que pode conduzir a uma mutação durante a síntese do mesmo. Na maioria das vezes, isto é provocado pela formação de um aducto entre o carcinogénio químico ou um dos seus grupos funcionais e um nucleótido no ADN. A formação destes aductos de ADN causam a ativação de proto-oncogenes ou a inativação de genes supressores tumorais e tal pode ser classificado como um evento de iniciação tumoral. A fase de promoção do tumor envolve a expansão clonal de células

iniciadas. Como a taxa de acumulação de mutações é proporcional à taxa de divisão celular, ou pelo menos, à taxa à qual as células estaminais são substituídas, a expansão clonal das células iniciadas produz uma grande população de células que estão em risco de outras alterações genéticas dando origem a uma transformação maligna. A transformação maligna é a transformação de uma célula pré-neoplásica que expressa o fenótipo maligno e este processo requer mais alterações genéticas. No entanto, se o promotor de tumor for interrompido antes da transformação maligna ter ocorrido, as lesões pré-malignas ou benignas podem regredir. A transformação de uma fracção destas células para maligna será acelerada em proporção à taxa de divisão celular e à quantidade de células em divisão no tumor benigno ou lesão pré-neoplásica. A relativamente baixa probabilidade de transformação maligna pode ser substancialmente aumentada pela exposição de células pré-neoplásicas a agentes lesivos ao ADN e este processo pode ser mediado através da ativação de proto-oncogenes ou inativação de genes supressores de tumor como referido atrás. A progressão tumoral compreende a expressão do fenótipo maligno e a tendência de células malignas para adquirir características mais agressivas ao longo do tempo, como a capacidade de secretar proteases que permitem a invasão para além do local do tumor primário imediato-metastização. Uma característica proeminente do fenótipo maligno é a propensão para a instabilidade genómica (Einar *et alli*, 2013).

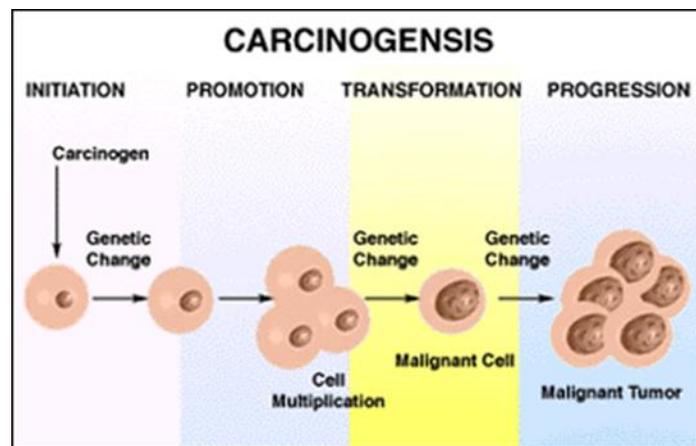


Figura 1 Fases da carcinogénese (Southwest Environmental Health Sciences Center, 2014).

Relativamente ao carcinoma da bexiga e apesar das diversas abordagens de tratamento e extenso conhecimento nesta área, continua a ser um dos problemas mais clinicamente desafiadores na prática clínica urológica moderna (Einar *et alli*, 2013). O carcinoma da bexiga é um dos tumores mais prevalentes em todo o mundo mas o tratamento desta doença pode ser bem sucedido se a doença for detetada precocemente (Goodison *et alli*, 2013). Contudo, os protocolos e esquemas terapêuticos correntes para os diversos tipos de tumores muitas vezes não conseguem responder com eficácia a todos os grupos de doentes, promovendo uma intensa investigação na descoberta de novas formas de prevenir, detectar e tratar de forma mais específica e seletiva o cancro da bexiga e tendo sempre em atenção a melhoria da qualidade de vida das pessoas, durante e após o tratamento (Schenone *et alli*, 2011).

Desta forma o presente trabalho de graduação surge como um dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas e tem como objectivo geral, a realização de uma pesquisa bibliográfica de forma a evidenciar o carcinoma da bexiga como um grave problema de saúde pública, clarificar os protocolos e esquemas terapêuticos existentes na aplicação do tratamento deste tumor, perceber a sua escolha, e demonstrar a necessidade de se estudar novos alvos terapêuticos.

Este trabalho científico centra-se numa extensa revisão bibliográfica usando como motores de busca o PubMed e B-On. A selecção dos artigos iniciou-se pelo título, de seguida pela leitura do *abstract* e por fim pela leitura do artigo científico.

II - Carcinoma urotelial da bexiga

2.1 Bexiga

A bexiga é um órgão oco, que se encontra localizada na cavidade pélvica, logo atrás da sínfise púbica, e que funciona como reservatório de urina. A bexiga é revestida interiormente por epitélio de transição, circundado por uma lâmina própria, uma camada muscular e uma adventícia fibrosa. A parede da bexiga é muito espessa devido às camadas exteriores ao epitélio, compostas principalmente por músculo liso. A espessura do epitélio varia entre quatro ou cinco camadas de células quando a bexiga está vazia, para apenas duas a três quando está cheia. O epitélio de transição é especializado de modo a que as células que o compõem deslizem umas sobre as outras e diminuam o número de camadas à medida que o volume da bexiga aumenta (figura 2) (Seeley *et alli*, 2003).

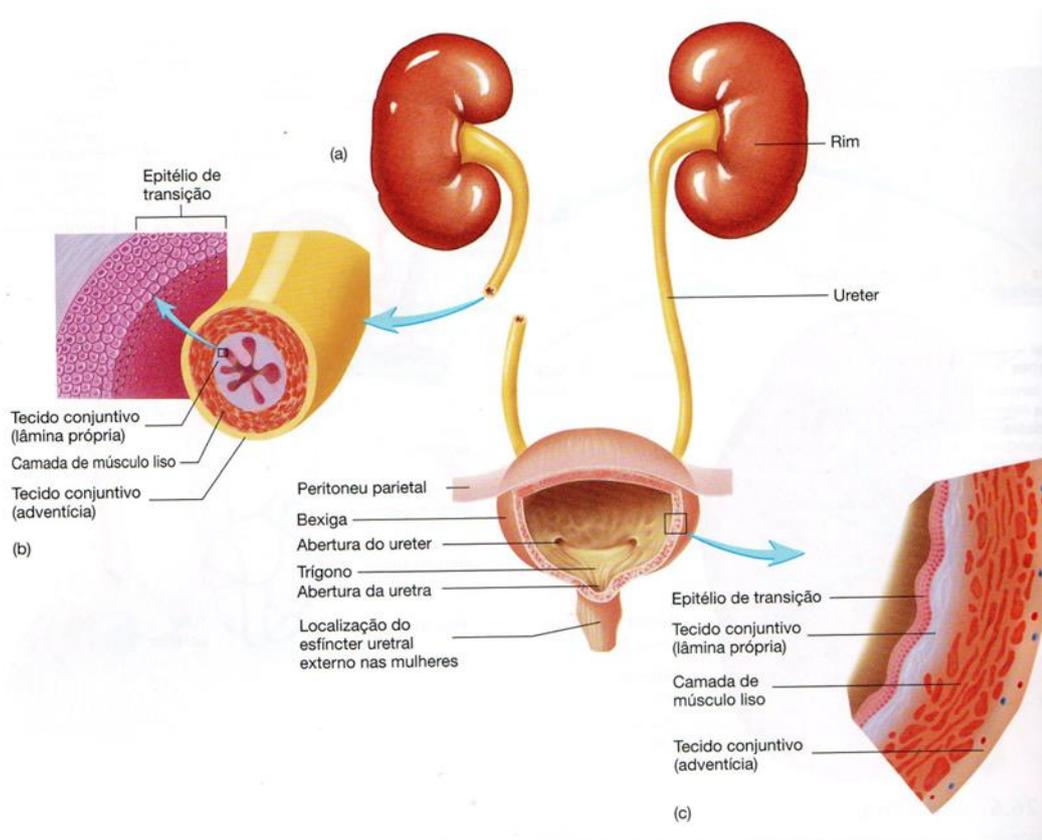


Figura 2 Morfologia da bexiga (adaptado de Seeley *et alli*, 2003).

2.2 Carcinoma da bexiga

O carcinoma da bexiga é o nono tumor mais comum mundialmente, com mais de 330.000 novos casos por ano e mais de 130.000 de mortes por ano. Mais de 90% dos tumores da bexiga, derivam do epitélio urotelial, ou seja, são carcinomas uroteliais da bexiga (CUB), 5% são carcinomas espinocelulares, 1 a 2% adenocarcinomas e menos de 1% são carcinomas indiferenciados (Hafeez e Huddart, 2013). Cerca de 70-80% são diagnosticados como tumores papilares de baixo grau (superficiais), isto é, não invasores da camada muscular. Estes grupos de tumores apresentam baixa tendência para progressão mas possuem um elevado risco de recorrência. Dos restantes doentes com CUB, cerca de 30%, apresentam tumores de alto grau, invasores ou com doença metastática, sendo este grupo o principal responsável pela mortalidade por carcinoma da bexiga (Jensen *et alli*, 2010). Esta patologia afeta três vezes mais o sexo masculino que o feminino (Ploeg *et alli*, 2009). No entanto, quando diagnosticado nas mulheres esta doença tende a estar num estado mais avançado tendo assim piores resultados (Griffiths, 2013).

Esta patologia apresenta então uma significativa morbidade e mortalidade associada (Hafeez e Huddart, 2013).

O carcinoma da bexiga é classificado como superficial, se a lesão se estende até à lâmina própria, ou invasor quando a ultrapassa. A classificação da disseminação do carcinoma da bexiga é feita de acordo com o sistema mundial: Tumor, Nodule, Metastasis - TNM, como se pode observar na tabela 1. O sistema de classificação TNM é baseado em três peças de informação chave. O T descreve o quão longe o tumor primário cresceu através da parede da bexiga e se ele cresceu nos tecidos próximos. O N indica se o tumor se espalhou para os gânglios linfáticos perto da bexiga. O M indica se este se espalhou para locais distantes, como outros órgãos ou nódulos linfáticos, que não se encontram próximo da bexiga, ou seja, se houve ou não, formação de metástases. Assim, um tumor limitado à mucosa e que seja plano é classificado como Tis (“in situ”); se for papilar é classificado como Ta. Se o carcinoma urotelial invade a lâmina própria, mas não a camada muscular, é classificado como T1. Dentro dos tumores superficiais, aproximadamente 70% correspondem ao estágio Ta, 20% ao estágio T1 e 10% ao estágio Tis (The American Cancer Society, 2011).

Tabela 1 Classificação do carcinoma da bexiga através do sistema TNM (tabela adaptada de (World Health Organization, (2011))).

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não acessível
T0	Não há evidência de tumor primário
Ta	Tumor papilar não invasivo
Tis	Carcinoma 'in situ': tumor plano
T1	Tumor invade tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Tumor invade o musculo
T2a	Tumor invade o musculo superficial
T2b	Tumor invade o musculo profundo
T3	Tumor invade o tecido perivesical
T3a	Microscopicamente
T3b	Macroscopicamente
T4	Tumor invade qualquer dos seguintes órgãos: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
T4a	Tumor invade próstata, útero, vagina
T4b	Tumor invade parede pélvica, parede abdominal
Nódulos linfáticos regionais (N)	
Nx	Nódulos linfáticos regionais não acessíveis
N0	Não há envolvimento de nódulos linfáticos regionais
N1	Metástases num único nódulo linfático, ≤ 2 cm na maior dimensão
N2	Metástases num único nódulo linfático, > 2 cm mas ≤ 5 cm na maior dimensão; ou nódulos linfáticos múltiplos, nenhum > 5 cm na maior dimensão.
N3	Metástases num nódulo linfático, > 5 cm na maior dimensão
Metástases à distância (M)	
Mx	Metástases à distância não acessíveis
M0	Não há metástases há distância
M1	Metástases à distância

Quando o tumor invade o músculo, pode ser classificado de acordo com a profundidade de tecido muscular infiltrado (T2a, T2b). Se houver extensão ao tecido envolvente o tumor é classificado como T3 (T3a, T3b). Os tumores T4 (T4a, T4b) invadem estruturas adjacentes à bexiga.

Um dos factores de prognóstico mais comum dos carcinomas da bexiga é o grau de diferenciação. Esta variável recorre a critérios morfológicos relacionados com o padrão de alterações citológicas e estruturais da bexiga. Outro factor de prognóstico é o grau de invasão da parede do órgão (Jensen *et alli*, 2010).

O carcinoma superficial da bexiga engloba um conjunto de tumores que podem variar em termos de grau de diferenciação e de tipo de morfologia, ocorrendo dois padrões de crescimento distintos.

Uma nova classificação dos tumores uroteliais não-invasivos foi proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Sociedade Internacional de Urologia Patológica (ISUP) que, distingue papiloma, neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno e carcinoma papilar de baixo e alto grau (The American Cancer Society, 2011).

Os papilomas são lesões papilares benignas, em que um eixo fibrovascular é revestido por urotélio praticamente normal, sem figuras mitóticas, embora possa surgir alguma anomalia celular na camada superficial. Representam 1 a 3% das neoplasias da bexiga e são, na maior parte das vezes, isolados. Surgem, predominantemente, em indivíduos jovens. Por vezes, ocorrem recidivas, 7 a 6 %, mas não há risco de progressão.

A neoplasia papilar urotelial de baixo potencial maligno é definida por uma lesão em que as papilas são de maior espessura que nos papilomas, com alguma anomalia celular mas com conservação generalizada a nível celular. As mitoses são raras e limitadas à camada basal. Ocorrem recidivas em aproximadamente 26% dos casos, mas o risco de progressão é baixo, cerca de 3 a 4%. No entanto, estes tumores não são considerados lesões inteiramente benignas.

O carcinoma urotelial papilar de baixo grau caracteriza-se por uma maior anomalia celular que o grupo anterior, núcleos maiores, mitoses ocasionais. Estes tumores podem invadir a lâmina própria e têm maior risco de recidiva, aproximadamente 65%, e de progressão (World Health Organization, (2011)).

O carcinoma urotelial papilar de alto grau caracteriza-se por um padrão predominante de desordem, com marcado pleomorfismo nuclear, muitas mitoses e anomalia celular. Tem um risco de progressão elevado, cerca de 65%.

O carcinoma “in situ” (CIS), embora seja um tumor superficial, caracteriza-se pela presença de células com núcleo hipercromático, irregular, e aumento em parte ou na totalidade da espessura do urotélio. Este tumor é definido como uma lesão de alto grau, com um risco elevado de progressão.

Existe uma relação entre o desenvolvimento de carcinoma “in situ” e presença de tumores papilares. A grande maioria, cerca de 90%, são encontrados em associação com formas papilares, o que aumenta a probabilidade de desenvolvimento de tumores invasores (World Health Organization, (2011)).

III - Epidemiologia

O cancro da bexiga é o quinto tipo de cancro mais frequente no mundo, com uma estimativa de 357.000 novos casos e 145.000 mortes em 2010 (Nawroth *et alli*, 2011). Cerca de 2,7 milhões de pessoas têm um histórico de CUB. No diagnóstico inicial, como já foi referido, cerca de 70% dos casos são diagnosticados como CUB superficial, ou seja, não invasores da camada muscular e cerca de 30% tumores invasores ou com doença metastática (Vaidya *et alli*, 2001). Cerca de 70% dos pacientes com CUB têm 60 anos ou mais (Plataniotis e Dale, 2013). A incidência é em geral maior em indivíduos de raça caucasiana do que em outras etnias (Griffiths, 2013).

As tabelas abaixo (tabela 2, 3) mostram os países mais afectados por este tipo de carcinoma no sexo masculino e feminino. Em relação ao sexo masculino, a Bélgica apresentou a maior taxa de incidência de CUB, seguido pelo Líbano e Turquia. Cerca de 59% dos casos ocorrem em países mais desenvolvidos. A maior incidência de carcinoma da bexiga encontra-se na América do Norte e na Europa, e a menor incidência na Ásia, na América Latina e nas Caraíbas. No que diz respeito ao sexo feminino, a Hungria teve a maior taxa de incidência de cancro da bexiga, seguida pela Dinamarca e Bélgica. Cerca de 58% dos casos na população feminina ocorrem também em países mais desenvolvidos. A maior incidência assim como no sexo masculino, observa-se na América do Norte e na Europa, e a menor incidência na Ásia, na América Latina e nas Caraíbas (World Cancer Research Fund International, 2012).

Tabela 2 Taxas de incidência mundial do carcinoma da bexiga (por 100 000 indivíduos) no sexo masculino (World Cancer Research Fund International, 2012).

Rank↕	Country ↕	Age-Standardised Rate per 100,000 (World) ↕
1	Belgium	17.5
2	Lebanon	16.6
3	Malta	15.8
4	Turkey	15.2
5	Denmark	14.4
6	Hungary	14.1
7	Spain	13.9
8	Norway	13.5
9	Germany	13.4
10	Egypt	13.1
11	Israel	12.6
12	Armenia	12.3
13	Switzerland	12.2
14	Portugal	12.0
15	Italy	11.8
16	Cyprus	11.6
16	United States of America	11.6
18	Canada	11.5
18	Czech Republic	11.5
18	Iceland	11.5
18	FYR Macedonia	11.5

Tabela 3 Taxas de incidência mundial do carcinoma da bexiga (por 100 000 indivíduos) no sexo feminino (World Cancer Research Fund International, 2012).

Rank↕	Country	↕	Age-Standardised Rate per 100,000 (World) ↕
1	Hungary		7.4
2	Denmark		7.0
3	Norway		6.4
4	Belgium		6.2
4	Malta		6.2
6	Lebanon		6.1
7	Mali		6.0
7	Iceland		6.0
9	Malawi		5.9
10	Canada		5.6
10	Czech Republic		5.6
10	Egypt		5.6
13	Switzerland		5.5
13	Germany		5.5
15	Croatia		5.3
16	Iraq		5.2
17	United States of America		5.1
17	Austria		5.1
19	Albania		5.0
19	Ireland		5.0

Em 2008 a nível nacional, constatou-se que os tumores da bexiga foram o quinto tumor maligno mais frequente no homem e o décimo nas mulheres, como se pode observar nos gráficos 1 e 2 (Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

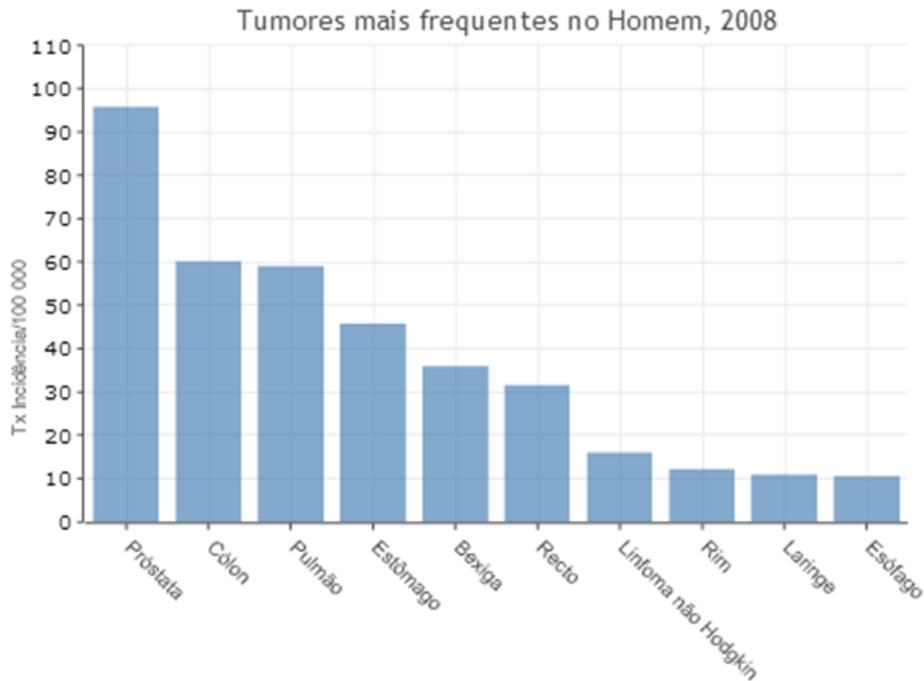


Gráfico 1 Tumores mais frequentes no sexo masculino em 2008 (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

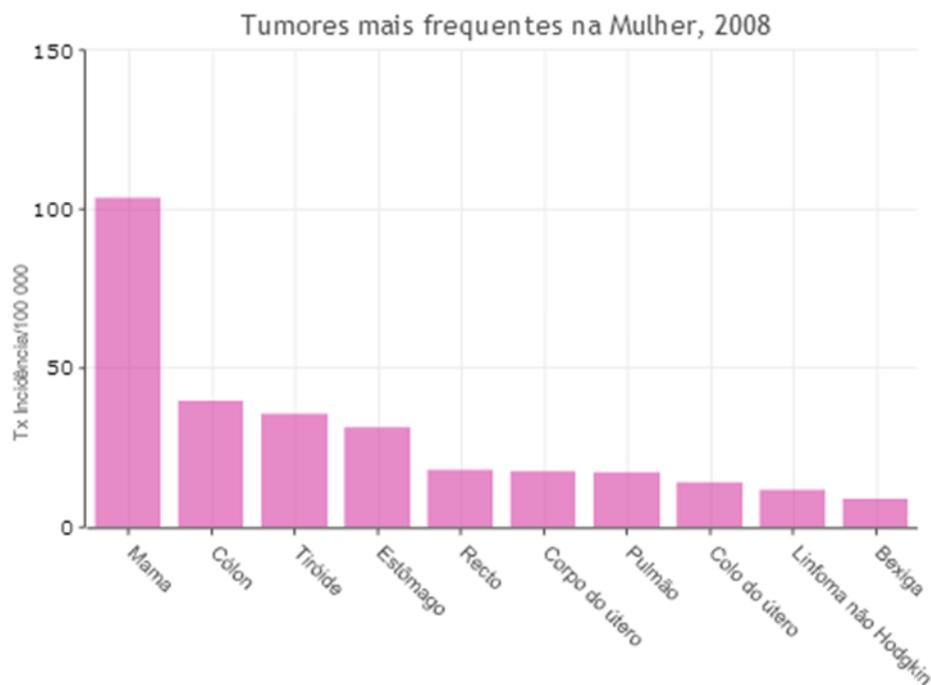


Gráfico 2 Tumores mais frequentes no sexo feminino em 2008 (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

Entre 2000 e 2006 foram diagnosticados 3984 casos de tumores da bexiga na Região Norte de Portugal. A sobrevivência relativa global a 5 anos foi de 75,9%, ajustada para a idade, enquanto que a média europeia foi de 72,4% (Gráfico 3).

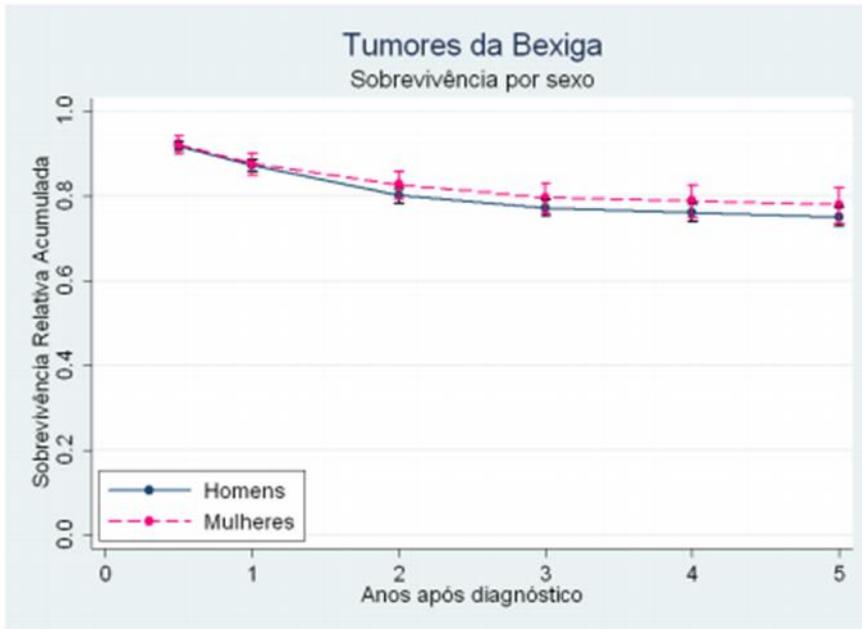


Gráfico 3 Sobrevivência relativa acumulada por sexo (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

No gráfico 4 pode-se constatar que o grupo etário com maior taxa de sobrevivência após o diagnóstico é dos 15 aos 44 anos. Por outro lado, pessoas acima dos 75 anos estão sujeitas a uma menor taxa de sobrevivência como podemos observar.

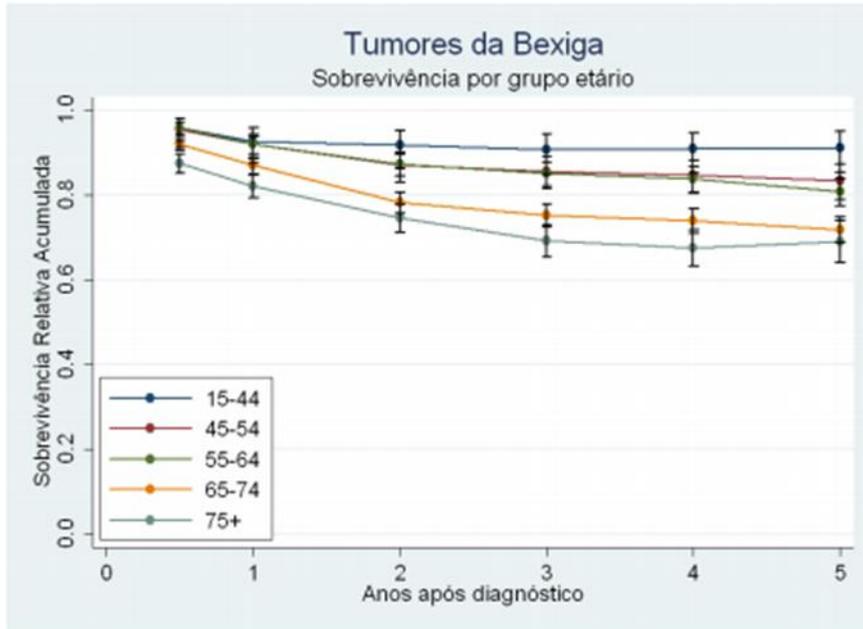


Gráfico 4 Sobrevivência relativa acumulada por grupo etário (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

Relativamente à taxa de sobrevivência nacional comparada com alguns países europeus verifica-se que esta se encontra acima da média como se pode observar no gráfico 5.

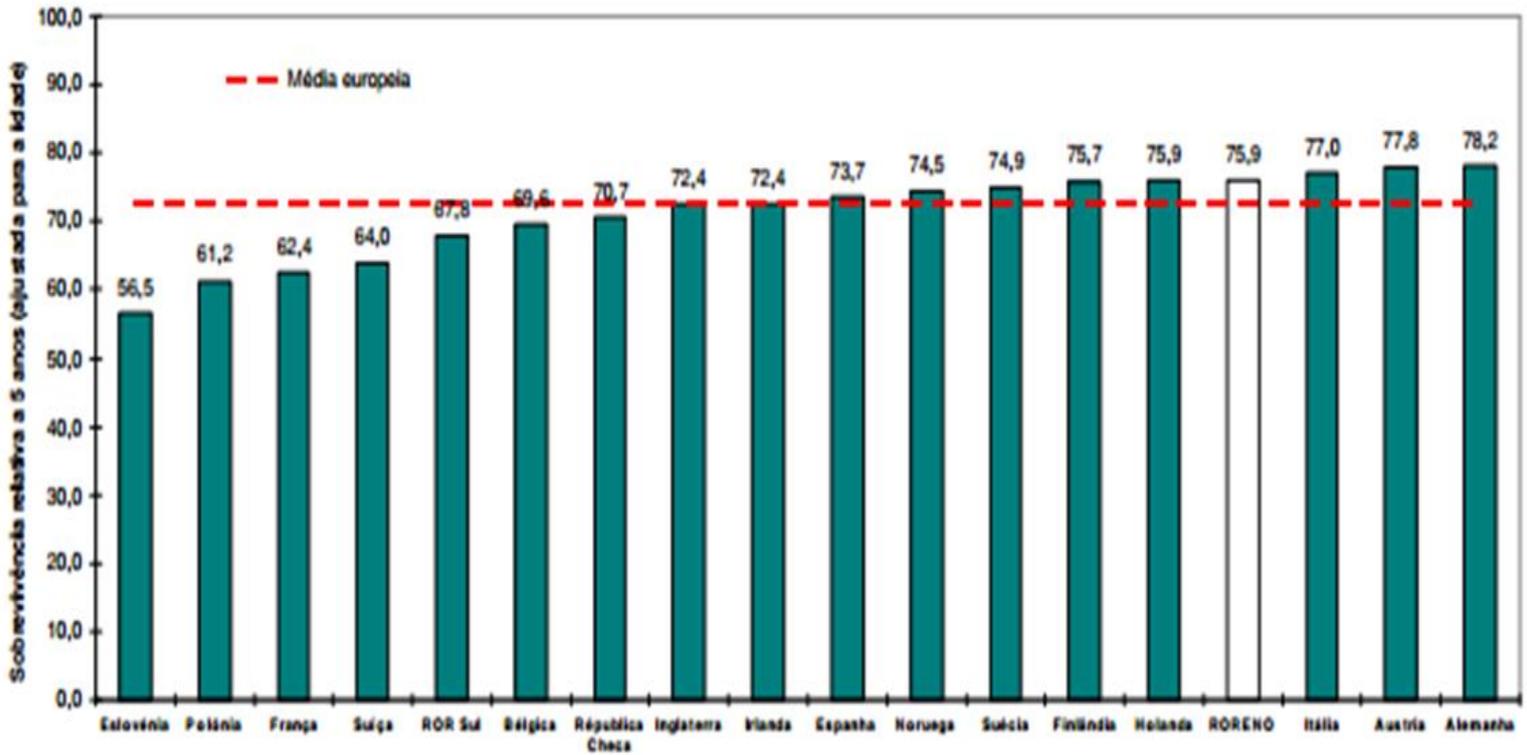


Gráfico 5 Sobrevivência relativa a 5 anos nos países europeus (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

Relativamente à região norte podemos constatar que, em relação ao sexo masculino, não há uma diferença significativa entre distritos sendo que o distrito de Vila Real apresenta a menor taxa de incidência. Por outro lado, em relação ao sexo feminino, é no distrito do Porto que se observa uma taxa de incidência significativamente superior em relação aos outros distritos (Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

Comparações efectuadas entre cada distrito e a restante região

Por Sexo: Por Localização: Por Ano:



■ significativamente superior
 ■ sem diferença significativa
 ■ significativamente inferior

	Braga	Bragança	Porto	Viana do Castelo	Vila Real	Norte
Tx Incidência	30.2	41.9	38.4	39.6	30.2	35.9
Tx incidência padronizada (pm)	20.5	17.1	22.5	22.3	13.6	20.7

Figura 3 Comparação efectuada entre cada distrito e restantes regiões relativamente ao cancro da bexiga no sexo masculino (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

Comparações efectuadas entre cada distrito e a restante região

Por Sexo: Por Localização: Por Ano:



	Braga	Bragança	Porto	Viana do Castelo	Vila Real	Norte
Tx Incidência	5.0	15.4	10.1	12.2	5.5	8.9
Tx incidência padronizada (pm)	2.4	5.0	4.3	4.4	1.4	3.6

Figura 4 Comparação efectuada entre cada distrito e restantes regiões relativamente ao cancro da bexiga no sexo feminino (adaptado de Registo Oncológico Regional do Norte, 2010).

IV - Factores de risco

A etiologia do carcinoma da bexiga não está completamente esclarecida. No entanto, os factores de risco mais associados a este tipo de carcinoma são o tabagismo e a exposição ocupacional a determinados carcinogénios. No entanto, outros factores como infecções parasitárias e o próprio polimorfismo genético podem contribuir para o seu desenvolvimento (Golijanin *et alli*, 2006).

A idade é um factor de risco na incidência do carcinoma da bexiga, verificando-se que aumenta com a idade e raramente aparece antes dos 40/50 anos de idade. As idades médias de diagnóstico são 69 anos para os homens e 71 anos de idade para as mulheres (Letasiova *et alli*, 2012).

Tabagismo

Foram identificados inúmeros factores de risco, sendo que o tabaco é considerado o mais importante, implicando em cerca de dois terços dos casos de CUB nos homens e um terço nas mulheres. Há um aumento de risco quatro vezes maior em pessoas fumadoras relativamente às não fumadoras. O risco de aparecimento do carcinoma está relacionado com o número de cigarros fumados e o tempo que o individuo é fumador. Os indivíduos que deixam de fumar reduzem o risco de carcinoma em 10-40%. No entanto, mantêm uma probabilidade de desenvolvimento deste tumor duas vezes maior em relação aos que nunca fumaram (Griffiths, 2013). O risco de CUB também é maior em pessoas que começam a fumar em idade jovem ou que estão expostas ao fumo do tabaco durante a infância (European Association of Urology, 2013).

Após estudos realizados em 1950 constatou-se que o fumo do tabaco possui 4800 compostos identificados sendo que destes 69 são cancerígenos. Os principais agentes tóxicos são a nicotina, monóxido de carbono, cianeto de hidrogénio, óxido de azoto, aldeídos voláteis, alguns alcenos e por fim alguns hidrocarbonetos aromáticos (Hoffmann *et alli*, 2001). Certas substâncias presentes no fumo do tabaco provocam

danos no ADN, criando aductos de ADN que podem induzir alterações nos genes (Wallerand *et alli*, 2005).

Exposição ocupacional

Existe também uma relação directa entre a exposição a certos químicos ambientais e o aparecimento de CUB.

Compostos como 2- naftilamina, 4- aminobifenilo e benzidina podem ser encontrados nos produtos das indústrias químicas, tintura, borracha, tintas de cabelo, fungicidas, plásticos, metais, no fumo que sai do escape de veículos a motor e em algumas emissões poluentes de outras indústrias (Letasiova *et alli*, 2012).

A exposição a certas aminas aromáticas, como a 4-aminobifenil, que está presente em muitos químicos ambientais, forma aductos de ADN que provocam mecanismos de alteração genética, assim como já foi referido anteriormente para as substâncias presentes no fumo do tabaco. A formação destes produtos de adição do ADN é afectada por enzimas do fígado, tais como o citocromo P450 e a N-acetiltransferase, sendo que algumas destas enzimas também estão presentes nas células da bexiga. O citocromo P450 é uma enzima que desmetila as aminas aromáticas, aumentando a formação destes aductos. Por outro lado, a enzima N-acetiltransferase destoxifica as aminas diminuindo a formação de aductos (Jung e Messing, 2000).

Estudos afirmam que a exposição a este tipo de compostos é responsável por 20% dos casos de CUB. O risco de cancro devido à exposição ocupacional é significativamente maior após 10 anos ou mais de exposição. No entanto, são necessários vários anos para estes se acumularem no organismo podendo permanecer mais de 30 anos (European Association of Urology, 2013).

Existem portanto profissões que estão associadas directamente a um maior risco de aparecimento de CUB como, por exemplo, fabricantes de borracha, cabeleireiros e barbeiros, bombeiros, indústria automóvel e metalúrgica (Jung e Messing, 2000).

Infecções da bexiga

O parasita *Shistosoma haematobium* pode ser um dos agentes causadores de carcinoma da bexiga. Embora raro nos países ocidentais, o parasita é endêmico noutras partes do mundo onde é uma das principais causas de carcinoma (European Association of Urology, 2013).

O mecanismo preciso pelo qual o *Shistosoma haematobium* provoca carcinoma da bexiga é ainda incerto. Vários estudos concentram-se em compostos azotados e N-nitroso como possível explicação. Este último composto pode ser formado endogenamente, sendo seguido por uma infecção secundária por bactérias redutoras de nitrato que invariavelmente acompanham cistite. O N-nitroso incluindo nitrosaminas, são cancerígenas, induzindo a alquilação de bases específicas e sequências de ADN (Jung e Messing, 2000).

Radiações

Tem sido constatado que há um aumento do risco do desenvolvimento de carcinoma da bexiga em pacientes que sofrem ou sofreram de cancro do útero, dos ovários ou da próstata e que foram sujeitos a radioterapia. O aparecimento desta doença ocorre 5 a 10 anos após a exposição às radiações sendo que a sua principal característica é ser localmente mais avançado, apresentando metástases (Jung e Messing, 2000). No entanto, estudos recentes demonstram que a probabilidade de morte é muito baixa (European Association of Urology, 2013).

O risco de haver uma recaída no carcinoma da bexiga está directamente relacionado com as radiações, ou seja, é proporcional à dose de radiação fornecida.

O mecanismo através do qual a radiação induz o carcinoma é ainda desconhecido mas está provavelmente relacionado com a formação de radicais livres que causa mutação no ADN (Jung e Messing, 2000).

V – Sintomas

O sintoma mais comum entre os pacientes com carcinoma da bexiga é a hematúria, ocorrendo em 85% dos indivíduos com esta patologia. No entanto, este tipo de sintoma pode estar também presente em infecções do tracto urinário, outras condições inflamatórias, nefrolitíase e hiperplasia benigna da próstata. O aumento da frequência urinária e disúria podem também ser indicativos desta doença. Como as infecções urinárias são mais frequentes em mulheres, a má interpretação de hematúria e sintomas irritativos do tracto urinário podem resultar num diagnóstico tardio aumentando a probabilidade do diagnóstico ser feito já num estado mais avançado. Os pacientes podem também apresentar dor no flanco ou outros sintomas relacionados com a localização do tumor na junção ureterovesical (Jacobs *et alli*, 2010).

VI - Diagnóstico

A cistoscopia foi o exame usado durante décadas na detecção de tumores na bexiga e é considerado o exame padrão na detecção deste tipo de cancro (Cheung *et alli*, 2013). Uma cistoscopia é um exame realizado no interior da bexiga através da uretra, em que o médico usa um instrumento longo e fino com uma ocular na extremidade externa e uma pequena lente e uma luz na extremidade que é inserida dentro da bexiga. O médico insere o cistoscópio na uretra do paciente e a pequena lente amplia o revestimento interno da uretra e da bexiga, permitindo ver o interior da bexiga (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012). Uma das desvantagens da cistoscopia convencional é a dificuldade de detecção de lesões planas, tais como o CIS, que pode levar à ressecção incompleta do tumor e a maiores taxas de recorrência. Para além disso, outras das desvantagens é o seu custo elevado e o facto de ser um procedimento invasivo.

Existem outras técnicas, nomeadamente técnicas de imagem, para a detecção da doença como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Esta última tem sido uma modalidade altamente confiável para pacientes com insuficiência renal grave, e apesar de haver relatos que o agente de contraste utilizado possa prejudicar a quadro clínico desses pacientes, a técnica continua a ser usada de forma segura em doentes crónicos. Esta confere uma imagem com boa resolução dos tecidos moles e devido aos recentes avanços desta técnica, quando se usa gadolínio como agente de contraste estima-se que a precisão é de 85% na diferenciação da doença não invasiva em relação à invasiva e de 82% de precisão na diferenciação da doença confinada ao órgão em relação à não confinada ao órgão. Tanto a TC como a RM permitem uma detecção precoce da doença metastática.

Outra técnica que foi desenvolvida com base na imagem foi a cistoscopia virtual que pode ser bastante útil na detecção do cancro da bexiga. Esta envolve imagens 3-D e a representação da bexiga é dada por RM volumétrica ou através de imagens obtidas por TC. Esta nova técnica permite uma precisa visualização das relações espaciais entre as regiões que possuem a doença e o tecido normal que as envolve. A cistoscopia virtual possui como técnica inovadora algumas vantagens, entre as quais, invasão mínima, permite a avaliação do orifício uretral, a visualização da mucosa dentro do divertículo e

a sua utilização em pacientes com estenose uretral. As desvantagens incluem o custo, a incapacidade de obter tecido canceroso, a baixa sensibilidade para lesões planas, tais como CIS, e a exposição aumentada à radiação. É pouco provável que a cistoscopia virtual possa substituir a cistoscopia convencional mas estas duas técnicas podem ser utilizadas em conjunto para ajudar a reduzir o número de cistoscopias de vigilância ou para ajudar no diagnóstico quando cistoscopia convencional é inconclusiva.

A tomografia de emissão de positrões (PET) em conjunto com a molécula análoga da glicose, 18-FDG, é uma modalidade de imagem não-invasiva que é utilizada em várias doenças malignas como linfomas e diferentes tipos de cancro. Em áreas como a urologia e pneumologia esta técnica tem evoluído muito lentamente devido à possibilidade de haver excreção urinária dos marcadores ou absorção dos mesmos. A 18 -FDG detecta o aumento da actividade glicolítica em células neoplásicas com uma alta taxa metabólica o que aumenta a sensibilidade da imagem (Jacobs *et alli*, 2010).

VII - Tratamento do carcinoma da bexiga

Os principais tipos de tratamento disponíveis para o carcinoma da bexiga baseiam-se na cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia que podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação dependendo do tipo de tumor. A ressecção transuretral (RTU), é o procedimento mais comum para o tratamento do carcinoma não-invasor, isto é, carcinomas uroteliais superficiais papilares de baixo grau de malignidade. Dentro deste grupo, os doentes com risco intermédio de recidiva são sujeitos a quimioterapia intravesical e para os doentes com elevado risco de recidiva está preconizada a imunoterapia intravesical. Se o tumor é musculo-invasivo adopta-se uma abordagem mais agressiva, nomeadamente a cistectomia radical com desvio urinário. Neste grupo de patologias mesmo com o tratamento cirúrgico adequado, cerca de 50% dos pacientes apresentam recidiva e acabam por falecer (World Health Organization, 2011).

A quimioterapia para o cancro da bexiga é a utilização de fármacos para tratar o cancro. Os medicamentos são administrados de diferentes maneiras nomeadamente quimioterapia local quando o fármaco é colocado directamente na zona a ser tratada ou quimioterapia sistémica, isto é, os fármacos são administrados por via intravenosa ou intramuscular entrando directamente na corrente sanguínea. Quando se opta por quimioterapia sistémica, esta pode afectar as células cancerígenas longe do tumor principal. Esta pode ser utilizada em diferentes situações tais como, ser administrada antes da cirurgia para tentar reduzir um grande tumor, de modo a que ele pode ser removido mais facilmente e para diminuir a hipótese de voltar a aparecer. Optar por quimioterapia antes da cirurgia é conhecida como terapia neoadjuvante. Pode ainda ser administrada após a cirurgia ou por vezes após a radioterapia, isto é chamado de terapia adjuvante. O objectivo da terapia adjuvante é eliminar todas as células cancerígenas que permanecem após outros tratamentos, mas são demasiado pequenas para ser vistas. Isso pode diminuir a probabilidade de recidiva (Sternberg *et alli*, 1985).

2.7.1 Tratamento do carcinoma não-invasor

Ressecção Transuretral

A RTU do cancro da bexiga é o procedimento mais comum para o tratamento de carcinomas nos estádios Ta e Tis. São carcinomas de baixo grau de malignidade que são facilmente tratados a partir desta técnica (Leopardo *et alli*, 2013). Esta cirurgia é feita através de um instrumento que passa pela uretra. É aplicada anestesia geral ou local ao doente. Neste tipo de cirurgia, usa-se um tipo de citoscópio rígido chamado ressectoscópio que é colocado dentro da bexiga através da uretra. O ressectoscópio tem um laço de arame no final para remover qualquer tecido anormal ou tumoral. O tecido retirado é enviado para um laboratório para ser realizado o exame anatomopatológico (The American Cancer Society, 2011). Após uma RTU inicial, muitos pacientes ainda terão presente a doença residual, o que aumenta o risco de recidiva precoce e posterior progressão. Para minimizar essa recidiva, é feita a repetição deste procedimento 2 a 6 semanas após a ressecção inicial principalmente em pacientes com carcinoma no estágio Ta. No entanto, apesar de se repetir a técnica, esta é feita mais para vigiar a evolução da doença, uma vez que o risco de recidiva é de 34% a 76% (Jacobs *et alli*, 2010). Uma desvantagem desta técnica é que quando repetida muitas vezes, a bexiga pode apresentar muitas cicatrizes e perder a sua capacidade natural de segurar a urina. Em muitas pessoas tem efeitos como micção frequente ou até mesmo incontinência (The American Cancer Society, 2011).

Quimioterapia intravesical

Neste tipo de tratamento as drogas são colocadas directamente na bexiga através de um cateter tendo como objectivo eliminar as células cancerígenas. Muitas destas drogas podem também ser dadas sistematicamente para o tratamento do cancro em estádios mais avançados. Os fármacos mais utilizados são a mitomicina, que é uma molécula citotóxica que se intercala no ADN (Infarmed, 2014), e a tiotepa, que atua como agente

alquilante interferindo na replicação do ADN e transcrição do RNA. Outros fármacos que podem ser administrados incluem a valrubicina, molécula citotóxica que destrói as células durante a divisão celular (Dinney et alli, 2013), a doxorubicina, molécula citotóxica que se intercala no ADN (Infarmed, 2014) e a gemcitabina, pertence a um grupo de medicamentos denominados “citotóxicos”. Estes medicamentos matam as células que se dividem, incluindo as células cancerígenas (Infarmed, 2014). A utilização de mitomicina na bexiga, juntamente com o aquecimento do interior da bexiga, revelou-se mais eficaz relativamente à terapêutica sem o aquecimento. Este tipo de tratamento tem o nome de terapia mitomicina electromotriz. Uma das principais vantagens de administrar as drogas directamente na bexiga em vez de injecta-las na corrente sanguínea é que os fármacos geralmente não atingem outras partes do corpo, permitindo-lhes evitar muitos dos efeitos colaterais indesejados que podem ocorrer com a quimioterapia sistémica. A tiotepa apresenta-se como exceção, pois raramente é absorvida a partir da bexiga e pode causar efeitos secundários no resto do corpo. Os principais efeitos colaterais da quimioterapia intravesical são irritação e sensação de calor na bexiga (The American Cancer Society, 2011).

Quimioterapia intravesical para CUB

A quimioterapia é geralmente o principal tratamento para cancros avançados da bexiga, tais como aqueles que se espalharam para partes distantes do corpo. As drogas usadas em quimioterapia podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação, dependendo da parte em que estão a ser utilizadas. Por exemplo, quando a quimioterapia é administrada juntamente com a radiação, os medicamentos mais usados incluem a cisplatina, cisplatina combinada com fluorouracil (5 - FU), molécula citotóxica que se intercala no ADN podendo também interferir com a síntese de RNA (Infarmed, 2014), e mitomicina com 5 – FU. Os regimes terapêuticos baseados na combinação com cisplatina, molécula citostática, ou seja, destrói as células do organismo causadoras de algum tipo de cancro (Infarmed, 2014), como M-VAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina, M-VAC dose densa ou GC (gemcitabina e cisplatina) são considerados os regimes padrão para pacientes com cancro da bexiga invasivos do músculo. Estas combinações são geralmente eficazes, no entanto a GC é menos tóxica. A terapêutica óptima para o

carcinoma invasor da bexiga tem como objectivo evitar a recorrência local, diminuir a probabilidade de metástases e melhorar a sobrevida do paciente. Evidências mostram que estes objectivos são facilmente alcançados pela quimioterapia baseada em combinações com a cisplatina e com a cirurgia. O M-VAC tornou-se o primeiro regime de quimioterapia de sucesso usado no carcinoma da bexiga metastático, após a sua introdução em 1985 (Sternberg *et alli*, 1985). Como o M-VAC também produziu respostas significativas em relação ao tumor primário, o regime foi administrado a pacientes antes da cistectomia como quimioterapia neo-adjuvante e depois, como quimioterapia adjuvante para carcinoma invasor da bexiga (Schulz e Loomis, 2000). Em pacientes com carcinoma urotelial avançado ou metastático, a combinação da cisplatina com a gencitabina tem níveis de resposta comparáveis com o M-VAC, assim como sobrevida global a longo prazo semelhante e também apresenta uma redução acentuada na toxicidade (Von der Maase *et alli*, 2005). A adição de agentes a esta combinação não produz uma melhoria relevante nos resultados. A Organização Europeia para a pesquisa e tratamento do cancro revelou recentemente que um ensaio clínico randomizado não demonstrou uma sobrevivência global estatisticamente elevada com a adição de paclitaxel à combinação de gencitabina com a cisplatina. A quimioterapia adjuvante não deve ser aplicada quando o doente se encontra fraco, quando há complicações cirúrgicas frequentes, sofrimento psicológico, função renal diminuída e idade avançada (Herr *et alli*, 2007).

Imunoterapia intravesical

A terapia intravesical consiste em colocar um medicamento líquido directamente dentro da bexiga, por meio de um cateter, em vez de dá-lo por via oral ou injetá-lo na veia. A imunoterapia consiste na manipulação do sistema imunológico de maneira a potenciar a eliminação das células cancerígenas. Substâncias dadas desta forma afectam principalmente as células que revestem o interior da bexiga, com pouco ou nenhum efeito sobre as células de outro local. Isto significa que todas as células cancerígenas fora do revestimento da bexiga, incluindo aquelas que têm crescido profundamente na parede da bexiga, não são tratadas (The American Cancer Society, 2011).

Bacillus de Calmette-Guerin (BCG)

Bacillus Calmette -Guerin (BCG) é a mais eficaz imunoterapia intravesical no tratamento do cancro da bexiga não invasor em estágio inicial. O BCG é colocado directamente na bexiga através de um cateter. A terapêutica por BCG induz uma resposta imunitária caracterizada pelo fluxo de células inflamatórias para a mucosa da bexiga, o que leva ao desenvolvimento de uma resposta celular (The American Cancer Society, 2011). Apesar do mecanismo de ação da imunoterapia intravesical com BCG ainda não estar completamente esclarecido sabe-se que as alterações das células tumorais provocadas pela introdução do BCG no organismo incluem a paragem do ciclo celular e a indução da apoptose e necrose das células, originando directamente danos citostáticos e citotóxicos nas células tumorais de bexiga. Devido ao facto do BCG reduzir o risco de recidiva de carcinoma da bexiga superficial e a progressão para carcinoma invasivo, é actualmente considerada a terapia padrão (Bever *et alli*, 2004).

No entanto, em 30-40% dos pacientes com tumor ocorre recidiva após esta terapia e em 15% ocorre progressão para carcinoma musculo-invasivo (Gontero *et alli*, 2010). Quando a imunoterapia com BCG falha, a cistectomia radical é recomendada para reduzir o risco de progressão tumoral (Ehdaie *et alli*, 2013).

Interferão

Interferões são citocinas produzidas naturalmente por vários tipos de células do organismo, que podem estimular o sistema imunitário. O interferão alfa é o tipo mais frequentemente usado para o tratamento do cancro da bexiga (The American Cancer Society, 2011). Este diminui a taxa de crescimento e a divisão das células cancerosas, provocando a sua morte. Após estudos clínicos, pacientes que não receberam outro tratamento a não ser RTU, tiveram uma taxa de recorrência de 65%. Por outro lado, os pacientes tratados com interferão alfa demonstraram taxas de recorrência de 22-36%. A menor taxa de recorrência foi observada com a maior dose de interferão alfa. Estes resultados sugerem que o interferão alfa é uma boa terapia que pode ser útil para a

prevenção de recorrência dos carcinomas superficiais da bexiga (Giannakopoulos *et alli*, 1998).

2.7.2 Tratamento do carcinoma musculo-invasivo

Cistectomia

Quando o tumor invade a camada muscular, adota-se um procedimento mais invasivo, a cistectomia (Stimson *et alli*, 2010). Esta pode ser cistectomia do tipo radical ou parcial. Quando o tumor que invadiu a bexiga não é de grandes dimensões e está localizado recorre-se à cistectomia parcial. O tumor é então removido juntamente com parte da bexiga sem que seja necessário removê-la na totalidade. A principal vantagem desta técnica é que a pessoa mantém a anatomia da bexiga intacta sem que seja necessário removê-la por completo. No entanto, após uma intervenção deste tipo a bexiga pode perder a capacidade de armazenar tanta quantidade de urina o que leva a que o doente urine com mais frequência (The American Cancer Society, 2011). A cistectomia radical continua a ser o pilar do tratamento em pacientes com cancro invasivo, com o objetivo principal de aumentar a sobrevivência. No entanto, um dos objetivos secundários inclui a maximização da qualidade de vida (Biagioli *et alli*, 2013). Apesar das melhorias nesta técnica cirúrgica a cistectomia radical continua a ter associada uma significativa taxa de morbidade e mortalidade. Foi ainda demonstrado que a morbidade pós-operatória aumenta com a idade (Stimson *et alli*, 2010). A cistectomia radical consiste na remoção total da bexiga, dos órgãos adjacentes e dos nódulos linfáticos regionais (Herr *et alli*, 2004). No homem também é removida a próstata e nas mulheres são removidas as trompas de Falópio, o útero e uma pequena porção da vagina. Normalmente este tipo de intervenção é feita através de um corte no abdómen. (The American Cancer Society, 2011). Mesmo com o tratamento cirúrgico adequado, cerca de 50% dos pacientes com doença músculo-invasiva, apresentam recidiva e acabam por falecer. A maioria dos pacientes que desenvolvem recorrência após a cistectomia apresentam metástases à distância enquanto que os restantes apresentam metástases locais (Frank *et alli*, 2003). No entanto, se o tumor invadiu a

camada muscular da bexiga apenas num único local e em pequena extensão é possível haver apenas remoção parcial do órgão, ou seja, cistectomia parcial. Também se removem os gânglios linfáticos para serem examinados e avaliar a disseminação da neoplasia. A principal vantagem desta técnica é que permite a manutenção da própria bexiga e não requer cirurgia reconstrutiva (Biagioli *et alli*, 2013).

Radioterapia

De acordo com as evidências clínicas do doente, aqueles que possuem cancro da bexiga invasivo do músculo inoperável ou que por diversos motivos não são bons candidatos para uma intervenção cirúrgica são tratados com radioterapia. A radioterapia utiliza radiações de alta energia para eliminar células cancerosas. Actualmente, a radioterapia é raramente usada por si só no tratamento do cancro da bexiga, excepto em casos em que a quimioterapia não é possível ou o paciente não pode ser operado. Esta técnica quando usada isoladamente serve para atenuar a doença metastática nos casos em que quimioterapia não é possível (Biagioli *et alli*, 2013). A radioterapia é frequentemente combinada com quimioterapia para que a terapêutica seja mais eficaz. A combinação de radioterapia e quimioterapia após a RTU às vezes pode eliminar tumores que, caso contrário, precisariam ser tratados com cistectomia. Esta técnica tem associada efeitos secundários que dependem da dose administrada e da área a ser tratada e podem ser piores se o doente fizer radioterapia juntamente com quimioterapia. Esses efeitos podem incluir alterações da pele nas áreas que recebem a radiação, que vão desde vermelhidão a irritação grave com bolhas, náuseas e vômitos, sintomas urinários, como dor ao urinar ou sangue na urina e fadiga. Alguns tratamentos de radiação podem levar mais tarde à incontinência. A radiação também pode danificar o revestimento da bexiga. Isto é conhecido como a cistite por radiação e pode causar problemas a longo prazo, tais como sangue na urina ou dor ao urinar. Apesar de retardar a evolução da doença este esquema terapêutico não deixa de ser paliativo (The American Cancer Society, 2011).

VIII – Novas perspectivas terapêuticas no CUB

Vinflunina

Nos dias de hoje, ainda não existe definida outras terapêuticas padrão uma vez que a maioria dos tratamentos encontra-se em fase de estudo. No entanto, existem alguns fármacos que se têm mostrado bastante eficazes, como por exemplo, a vinflunina. As terapias de segunda linha têm sido alvo de grandes estudos uma vez que pacientes submetidos a uma terapia de primeira linha apresentam recaídas em algum momento do tratamento (Bellmunt *et alli*, 2013).

Recentemente um ensaio clínico de fase III randomizado comparou a vinflunina combinada com os melhores cuidados de suporte (BSC) ou com a prestação isolada de BSC, em pacientes que já tinham efetuado quimioterapia combinada com platina, como tratamento de primeira linha para a doença metastática. Os resultados mostraram uma taxa de resposta global de 8,6%, ou seja, um benefício clínico com um perfil de segurança favorável e principalmente um benefício na sobrevida.

Atualmente, a vinflunina é o único tratamento de segunda linha aprovado, sendo necessários mais ensaios clínicos para outros fármacos (Bellmunt *et alli*, 2013).

IX – Análogos da Rapamicina

Alterações na via de sinalização PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase), Akt (proteína-quinase B) e mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), estão frequentemente envolvidas no desenvolvimento e progressão de vários tumores, incluindo CUB invasores. Além disso, vários estudos têm observado um efeito antitumoral sinérgico entre inibidores de PI3K ou mTOR e agentes quimioterápicos convencionais, tais como a cisplatina em câncros quimio-resistentes. Estes resultados fornecem uma base racional para o estudo do PI3K/AKT/mTOR como via de sobrevivência para o tratamento de pacientes com CUB avançado, especialmente após falha de quimioterapia de primeira linha. Com base nessas ideias, estudos têm avaliado e demonstrado o efeito antitumoral de inibidores de mTOR no cancro da bexiga (Moon *et alli*, 2014).

Temsirolimus

O temsirolimus é um análogo da rapamicina que atua inibindo a proliferação do tumor. Este para exercer a sua acção tem primeiro que se ligar a uma proteína intracelular denominada FKBP12 convertendo-se assim em rapamicina. Com o complexo formado é então capaz de se ligar e inibir o mTOR (Nguyen *et alli*, 2012). Tem uma maior biodisponibilidade e solubilidade que a rapamicina e por isso é administrado por via parentérica. Este foi aprovado pela FDA no dia 30 de Maio de 2007 no tratamento de carcinoma de células renais avançado (Pinto-Leite *et alli*, 2014).

Em 2012, foi apresentado um estudo no qual testaram temsirolimus em linhas celulares de CUB, tendo-se obtido resultados promissores. Este análogo, já usado em 2007 em vários estudos clínicos, tais como cancro da mama, linfoma, glioma bem como em estudos pré-clínicos para tratar o cancro do ovário, pulmão, cólon e próstata foi capaz de retardar a progressão tumoral (Pinto-Leite *et alli*, 2014).

Foram ainda efectuados ensaios clínicos em pessoas com carcinoma de células renais avançado para averiguar se a eficácia deste análogo está directamente relacionada com a sua concentração provando-se que o efeito é independente da dose resultando sempre

num benefício clínico para o doente em termos de estabilização da doença (Gerullis *et alli*, 2012).

Everolimus

Ao contrário do temsirolimus, o everolimus não necessita de ser convertido em rapamicina. Ele próprio liga-se à proteína intracelular FKBP12 inibindo o mTOR. Quando comparado com a rapamicina tem um tempo de semi-vida mais curto. Este análogo foi testado em doentes com tumor sólido sendo que demonstrou-se que a dose e o esquema terapêutico é dependente da via mTOR, inibindo os substratos próximos do mTOR, com uma toma de 10mg/dia (Nguyen *et alli*, 2012).

Deforolimus/ridaforolimus

O ridaforolimus é um análogo da rapamicina e inibidor do mTOR que atualmente está a ser investigado para o tratamento do cancro da mama. Um dos estudos demonstra que após administração por via oral em doses de 40 mg / dia durante 5 dias por semana a droga oferece benefício moderado como terapia de manutenção após a quimioterapia mas ainda não foi aprovado pela FDA (Jerusalem *et alli*, 2014).

Suspeita-se que exerce os seus efeitos inibitórios através da interação com a proteína FKBP formando-se o complexo FKBP-ridaforolimus-mTOR resultando numa ligação inibidora de elevada afinidade (Tsoref *et alli*, 2014).

X – Conclusão

Em jeito de conclusão, nunca é de mais salientar que o carcinoma da bexiga é o quinto tipo de cancro mais frequente no mundo. Cerca de 70% são classificados como CUB superficial e os restantes 30% como CUB invasores (Nawroth *et alli*, 2011).

Podemos ainda concluir que o tratamento para o carcinoma invasivo é ainda primitivo no que diz respeito à não ocorrência de recidivas e portanto a sobrevivência a longo prazo dos pacientes ainda se encontra abaixo do esperado.

No entanto, a ciência encontra-se em constante evolução e têm sido feitos esforços no sentido de encontrar possíveis tratamentos, como por exemplo, a investigação pormenorizada da via de sinalização mTOR, a qual pensa-se estar directamente relacionada com o carcinoma da bexiga, bem como dos seus inibidores, nomeadamente o everolimus, temsirolimus e deforolimus, que são os mais promissores desta classe farmacológica. Atualmente, o temsirolimus e o everolimus são os únicos aprovados para o tratamento do carcinoma de células renais (Nguyen *et alli*, 2012).

Apesar destes avanços, é importante continuar à procura de fármacos que, isolados ou em combinação com outros, possam ser usados no tratamento do cancro.

XI - Bibliografia

Bellmunt, J., *et alli* (2013). Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*, 24, pp. 1466-1472.

Bevers, R. F., Kurth, K. H. e Schamhart, D. H. (2004). Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Br J Cancer*, 91, pp. 607-612.

Biagioli, M. C., *et alli* (2013). Primary bladder preservation treatment for urothelial bladder cancer. *Cancer Control*, 20, pp. 188-199.

Cheung, G., *et alli* (2013). Recent advances in the diagnosis and treatment of bladder cancer. *BMC Med*, 11, pp. 13.

Ding, G. Q., *et alli* (2012). Antitumor effects of human interferon-alpha 2b secreted by recombinant bacillus Calmette-Guerin vaccine on bladder cancer cells. *J Zhejiang Univ Sci B*, 13, pp. 335-341.

Dinney, C. P., Greenberg, R. E. e Steinberg, G. D. (2013). Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol*, 31, pp. 1635-1642.

Ehdaie, B., Sylvester, R. e Herr, H. W. (2013). Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol*, 64(4), pp. 579-85.

Einar, F. S., Patrick, N. E., Philippe, E. S. (2013). New therapeutic targets in the management of urothelial carcinoma of the bladder. *Res Rep Urol*, 5, pp. 53-65.

European Association of Urology (2013). Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.uroweb.org/>>. [Consultado em: 01/12/2013].

Frank, I., *et alli* (2003). Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer*, 97, pp. 2425-2431.

Gerullis, H., *et alli* (2012). A phase II trial of temsirolimus in second-line metastatic urothelial cancer. *Med Oncol*, 29, pp. 2870-2876.

Giannakopoulos, S., *et alli* (1998). Efficacy of escalating doses of intravesical interferon alpha-2b in reducing recurrence rate and progression in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol*, 82, pp. 829-834.

Golijanin, D.J., *et alli*.(2006). Chemoprevention of bladder cancer. *World Journal of Urology*, 24, pp. 445–472.

Gontero, P., *et alli* (2010). The Role of Bacillus Calmette-Gue´rin in the Treatment of Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Urology*, pp. 410-429.

Goodison, S., Rosser, C. J. e Urquidi, V. (2013). Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. *Mol Diagn Ther*, 17, pp. 71-84.

Griffiths, T. R. (2013). Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract*, 67, pp. 435-448.

Hafeez, S. e Huddart, R. (2013). Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med*, 11, pp. 104.

Hansel, D. E., *et alli* (2010). Mammalian target of rapamycin (mTOR) regulates cellular proliferation and tumor growth in urothelial carcinoma. *Am J Pathol*, 176, pp. 3062-3072.

Herr, H. W., *et alli* (2004). Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, 22, pp. 2781-2789.

Herr, H. W., *et alli* (2007). Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 177, pp. 437-443.

Henry, C., Pitot, M.D., Ph, D. (1993). The Molecular Biology of Carcinogenesis. *Cancer Supplement*, 72(3), pp. 962-965.

Hoffmann, D., Hoffmann, I. e El-Bayoumy, K. (2001). The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol*, 14, pp. 767-790.

Infarmed (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt>>. [Consultado em 16/09/2014].

Jacobs, B. L., Lee, C. T. e Montie, J. E. (2010). Bladder cancer in 2010: how far have we come?. *CA Cancer J Clin*, 60, pp. 244-272.

Jensen, J.B., Ulhøi, B.P. e Jensen, K.M. (2010). Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int*, 106(2), pp. 199-205.

Jerusalem, G., Rorive, A. e Collignon, J. (2014). Use of mTOR inhibitors in the treatment of breast cancer: an evaluation of factors that influence patient outcomes. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 6, pp. 43-57.

Jung, I. e Messing, E. (2000). Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control*, 7, pp. 325-334.

Leopardo, D., *et alli* (2013). Intravesical chemo-immunotherapy in non muscle invasive bladder cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17, pp. 2145-2158.

Letasiova, S., *et alli* (2012). Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Health*, 11 Suppl 1, pp. S11.

Medical News Today. (2003). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.medicalnewstoday.com/>>. [Consultado em: 20/01/2014].

Merlo, L. M., *et alli* (2006). Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*, 6, pp. 924-935.

Moon Du, G., *et alli* (2014). NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor synergistically potentiates the antitumor effects of cisplatin in bladder cancer cells. *Int J Oncol*, 45, pp. 1027-1035.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2012). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.kidney.niddk.nih.gov/>>. [Consultado em: 10/02/2014].

Nguyen, S. A., *et alli* (2012). mTOR inhibitors and its role in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 13, pp. 71-81.

Orlow, I., *et alli* (1994). Chromosome 9 allelic losses and microsatellite alterations in human bladder tumors. *Cancer Res*, 54, pp. 2848-2851.

Pinto-Leite, R., *et alli* (2014). Temsirolimus improves cytotoxic efficacy of cisplatin and gemcitabine against urinary bladder cancer cell lines. *Urol Oncol*, 32, pp. 41.e11-22.

Plataniotis, G. A. e Dale, R. G. (2013). Radio-chemotherapy for bladder cancer: Contribution of chemotherapy on local control. *World J Radiol*, 5, pp. 267-274.

Ploeg, M., Aben, K.K. e Kiemeney, L.A. (2009). The present and future burden of urinary bladder cancer in the worl. *World J Urol*, 27(3), pp. 289-293.

Registo Oncológico Regional do Norte. (2010). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.roreno.com.pt/>>. [Consultado em: 10/02/2014].

Schulz, M. R. e Loomis, D. (2000). Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. *Am J Ind Med*, 38, pp. 90-98.

Southwest Environmental Health Sciences Center. (2014). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.http://swehsc.pharmacy.arizona.edu/>>. [Consultado em 17/09/2014].

Schenone, S., *et alli* (2011). ATP-competitive inhibitors of mTOR: an update. *Curr Med Chem*, 18, pp. 2995-3014.

Seeley, R., Stephens, T., Tate, P. (2005). Aparelho urinário. *In: Lusociência- Edições Técnicas E Científicas, L. (Ed.) Anatomia & Fisiologia. 6ª edição ed.*, pp. 968-969.

Southwest Environmental Health Sciences Center. (2014). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.http://swehsc.pharmacy.arizona.edu/>>. [Consultado em 17/09/2014].

Sternberg, C. N., *et alli* (1985). Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*, 133, pp. 403-407.

Stimson, C. J., *et alli* (2010). Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol*, 184, pp. 1296-1300.

The American Cancer Society. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003085-pdf.pdf>>.

[Consultado em 21/04/2014].

Tsoref, D., *et alli* (2014). Phase II study of oral ridaforolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, pp.

Vaidya, A., *et alli*. (2001). The new muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend?. *J Urol*, 165(1), pp. 47-50.

Von Der Maase, H., *et alli* (2005). Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 23, pp. 4602-4608.

Wallerand, H., *et alli*. (2005). Mutations in TP53, but not FGFR3, in urothelial cell carcinoma of the bladder are influenced by smoking: contribution of exogenous versus endogenous carcinogens. *Carcinogenesis*, 26(1), pp.177-184.

World Cancer Research Fund. (2012). Disponível em: <<http://www.wcrf.org/>>.
[Consultado em:29/07/2014].

World Health Organization. (2011). [Em linha]. Disponível em: <<http://www.who.int/>>.
.[Consultado em: 22/01/2014].

