

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
16

Carcinoma de Pelve
Renal e de Ureter

Antônio Antunes Rodrigues Júnior
Rodolfo Borges dos Reis

INTRODUÇÃO

Tumores uroteliais de pelve renal e de ureter são raros e correspondem a aproximadamente 5% das neoplasias uroteliais, e entre 5 a 7% das renais, sendo 17 vezes menos frequentes do que tumores de bexiga. São mais comuns na sexta e sétima décadas de vida e incidem três vezes mais nos homens. Nos Estados Unidos, ocorrem entre 0,69 a 0,73 casos por 100.000 habitantes e sua maior incidência é observada nos países da região dos Bálcãs, onde podem ser responsáveis por até 40% dos tumores renais. Acometem todo o sistema coletor, porém são mais frequentes na pelve que no ureter, onde há mais envolvimento distal, seguido das porções média e proximal. Assim como os tumores uroteliais de bexiga, também apresentam características de recorrência. Acometem ambos os rins equitativamente, porém tendem a apresentar recorrências ipsilaterais, com apenas 3% de ocorrências contralaterais. Podem acometer entre 3 a 5% dos pacientes após cistectomias ou cistoprostatectomias radicais. Essa probabilidade aumenta com o tempo de seguimento, chegando a 10% em 5 anos, 26% em 10 anos e 34% em 15 anos.

ETIOLOGIA

As causas dos tumores uroteliais altos aparentam ser as mesmas dos tumores uroteliais de bexiga. Exposição a tabaco, analgésicos e agentes químicos industriais, como derivados de indústrias de borracha e de têxteis. Infecções crônicas, inflamações, obstruções e cálculos urinários são relacionados a adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas, também no trato urinário alto. Ciclofosfamida e cafeína têm sido associadas a essa neoplasia, assim como fatores hereditários. Múltiplas ressecções de tumores de bexiga são descritas como fator de risco para acometimento do trato urinário alto. Aproximadamente 70% dos pacientes com neoplasias uroteliais de pelve renal e 95% com neoplasias ureterais apresentaram ressecções prévias de neoplasias uroteliais de bexiga.

PATOLOGIA

Carcinomas uroteliais representam 90% dos tumores do trato urinário superior. A morfologia é

similar à dos tumores do trato urinário inferior, com graduação histológica em tumores de baixo e de alto grau. Entre os 10% restantes, predominam os carcinomas de células escamosas; aproximadamente 1% corresponde aos adenocarcinomas que, quando identificados, demandam excluir metástases de neoplasias do trato gastrointestinal. Sarcomas e linfomas são raros.

O grau da lesão e seu estadiamento patológico são os principais fatores prognósticos (Tabela 1). Presença ou não de invasão linfovascular, ocorrência ou não de lesões vesicais, estadiamento inicial e marcadores moleculares também estão relacionados com a progressão. Genes supressores, como p53 e outros genes do cromossomo 9, participam da etiopatogênese dos tumores uroteliais em 50 a 75% dos pacientes e associam-se a displasias e lesões de alto grau. Alterações em regiões microsatélites e nas proteínas reparadoras MSH2, MLH1 e MSH6 também são encontradas em 20 a 30% dos casos.

DIAGNÓSTICO

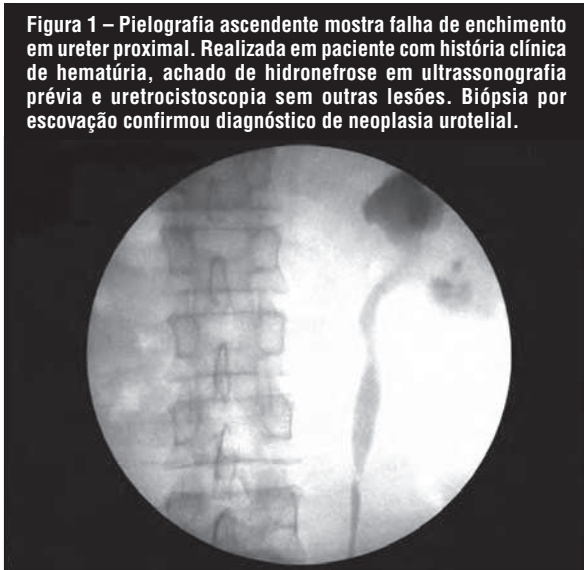
Os principais sinais e sintomas dos tumores uroteliais do trato urinário alto incluem hematuria macroscópica em 60 a 75% dos pacientes, dor lombar em 30 a 40% e raramente massa palpável. Sintomas sistêmicos podem incluir anorexia, perda de peso e dor óssea, que geralmente estão associados a doença metastática.

Falhas de enchimento visualizadas em exames contrastados, como urografia excretora e tomografia computadorizada (TC), são achados frequentes e sugestivos. Exames complementares incluem estudos citológicos seletivos do trato urinário alto, cistoscopias e uretero-pielografias retrógradas, particularmente indicadas para pacientes com azotemia e alergia a contrastes radiográficos. TC também pode excluir causas secundárias, como cálculos e coágulos intraluminais (Figura 1).

Exames de imagem

TC, ressonância magnética (RM) e tomografia emissora de pósitrons (PET-scan), associada ou não a TC, têm sido utilizadas para diagnóstico, estadiamento e seguimento de neoplasias uroteliais, incluindo tumores de pelve e de ureter (Figura 2). Imagens de TC apresentam alto índice de detecção,

Figura 1 – Pielografia ascendente mostra falha de enchimento em ureter proximal. Realizada em paciente com história clínica de hematúria, achado de hidronefrose em ultrassonografia prévia e ureterocistoscopia sem outras lesões. Biópsia por escovação confirmou diagnóstico de neoplasia urotelial.



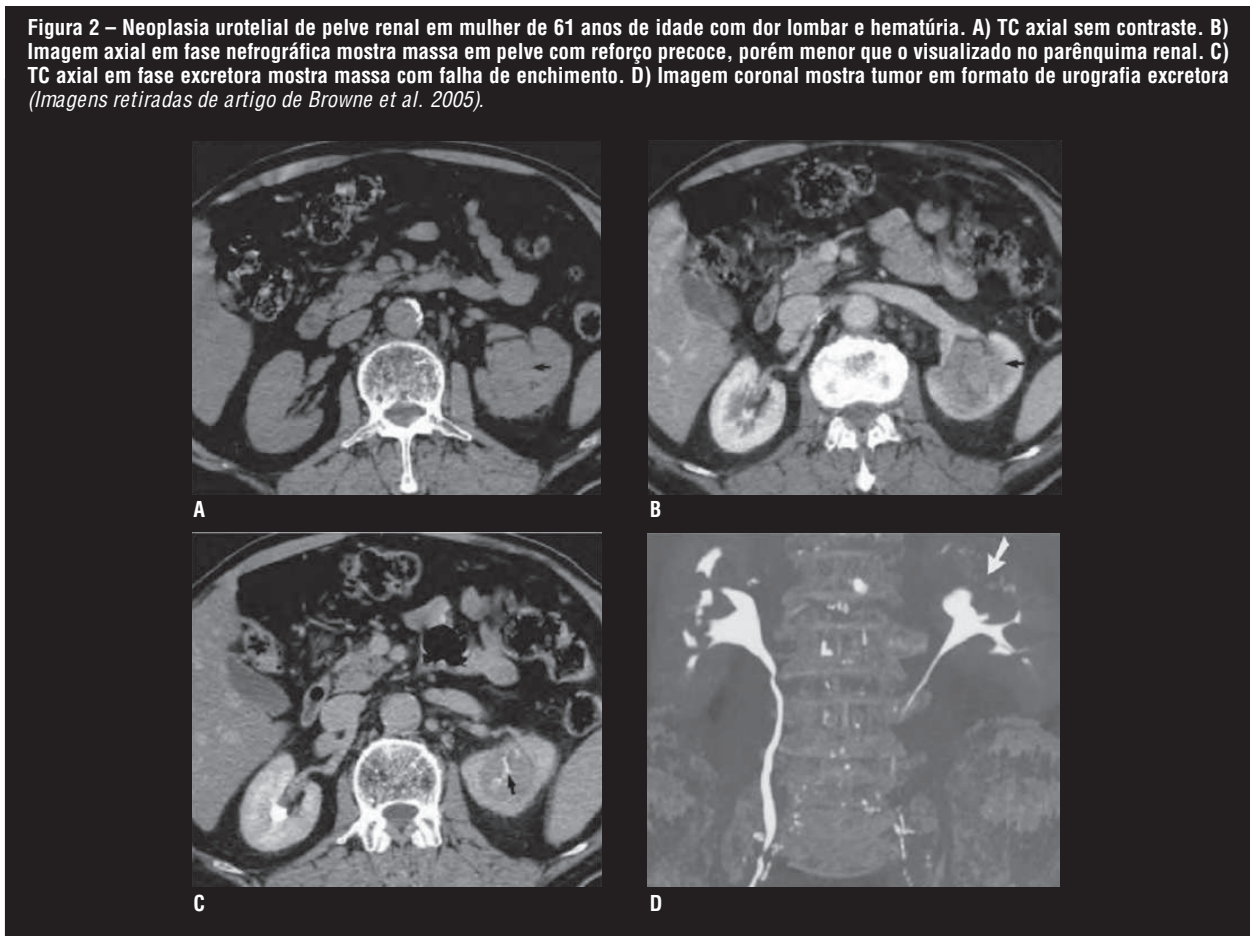
chegando a 97%, com discrepâncias em relação ao estadiamento local quando comparadas ao resultado final pós-nefroureterectomia. Quando comparadas, imagens de TC e de RM apresentam pequenas diferenças. RM tem melhor resolução de imagens

de partes moles e aparente vantagem em determinar invasões em gordura perirrenal, periureteral e perivesical. PET-scan e PET-CT são ferramentas de imagem, mas também de avaliação metabólica, porque exploram o maior metabolismo das células neoplásicas. Traçador marcado com radioisótopo é administrado endovenosamente e captado preferencialmente pelas células cancerosas. Entretanto, no caso específico das neoplasias uroteliais essa ferramenta não é confiável para diagnóstico, pois o traçador é eliminado na urina. Apesar disso, pode ser usado na detecção de recorrências, metástases, na distinção entre fibrose e necrose e; na avaliação de acometimento linfonodal.

Ureteroscopia diagnóstica e citologia oncótica

Na ureteroscopia diagnóstica, os passos técnicos habituais de cistoscopia e de pielografia retrógrada podem prescindir da subida do fio-guia de seguran-

Figura 2 – Neoplasia urotelial de pelve renal em mulher de 61 anos de idade com dor lombar e hematúria. A) TC axial sem contraste. B) Imagem axial em fase nefrográfica mostra massa em pelve com reforço precoce, porém menor que o visualizado no parênquima renal. C) TC axial em fase excretora mostra massa com falha de enchimento. D) Imagem coronal mostra tumor em formato de urografia excretora (Imagens retiradas de artigo de Browne et al. 2005).



ça, que pode causar traumas e dificultar a visualização da lesão suspeita. Acesso ao ureter proximal e à pelve deve ser realizado com ureteroscópio flexível. Identificada a lesão, faz-se biópsia com auxílio de um *basket* extrator de cálculos urinários ou uma pinça de biópsia específica. Realizadas sob visão direta, essas biópsias concordam entre 90 a 92% com o grau histológico da peça cirúrgica final após nefroureterectomia. Biópsia por escovação retrógrada pode ser uma alternativa e tem valor preditivo positivo entre 75 a 100%, com sensibilidade de

91% e especificidade de 88%. Citologia oncológica também pode ser colhida com ureteroscopia e sua sensibilidade varia com o grau do tumor, chegando a 80% de acurácia nos tumores indiferenciados. A preocupação de que a biópsia possa ser responsável por focos de disseminação desses tumores não tem respaldo na literatura; ureteroscopia diagnóstica tem emergido como conduta de eleição para avaliação de lesões suspeitas do trato urinário superior.

TRATAMENTO

Nefroureterectomia radical

Considerada a cirurgia padrão-ouro para neoplasias uroteliais do trato urinário superior de alto grau ou invasivas em pacientes com o rim contralateral normal. Deve-se retirar a porção vesical ao redor da implantação do ureter. Para tumores de baixo grau e não invasivos, pode-se cogitar tratamentos conservadores, mas nos de baixo grau extensos, multifocais e recorrentes deve-se indicar nefroureterectomia radical.

A técnica aberta deve incluir ressecção do rim, do ureter e da porção vesical periureteral com aproximadamente 1 cm de extensão circundando a implantação do ureter, incluindo nessa ressecção a gordura perirrenal, a fâscia de Gerota e os linfonodos perirrenais. Geralmente, o acesso cirúrgico é realizado por uma combinação de incisões, como lombotomia ou subcostal, associada a Gibson ou mediana infraumbilical, podendo ser realizada totalmente por via extraperitoneal.

Laparoscopia tem sido adotada como técnica de escolha em diversos centros, sem aparente prejuízo do controle oncológico. Por laparoscopia, realiza-se o procedimento em dois tempos, com o primeiro tempo reservado a nefrectomia radical laparoscópica, que também pode ser realizada por retroperitoneoscopia, e o segundo a ressecção do ureter distal com o *cuff* vesical periureteral. Diversas técnicas são descritas para realização do segundo tempo, de ressecções endoscópicas da implantação ureteral à ressecção via aberta. Na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, após nefrectomia radical laparoscópica transperitoneal escolhemos a ressecção aberta da porção distal do ureter e *cuff* vesical, por acesso através de

Tabela 1 – Classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (2002)

TNM	Descrição
T	Tumor primário
X	Tumor primário não avaliado
0	Sem evidências de tumor primário
is	Carcinoma <i>in situ</i>
a	Carcinoma papilífero não invasivo
1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
2	Tumor invade camada muscular
3	Tumor invade além da camada muscular, tecido periureteral, gordura peripelvica ou parênquima renal
4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
N	Linfonodos regionais
X	Linfonodos não avaliados
0	Sem evidência de acometimento de linfonodos regionais
1	Metástase num único linfonodo com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
2	Metástases num único linfonodo maior que 2 cm, porém menor que 5 cm, ou múltiplos linfonodos menores que 5 cm em sua maior dimensão
3	Metástases em pelo menos um linfonodo maior que 5 cm em sua maior dimensão
M	Metástases a distância
X	Metástases a distância não podem ser avaliadas
0	Sem evidência de metástases a distância
1	Metástases presentes

pequena incisão Pfannenstiel, aproveitada também para retirada da peça cirúrgica. Morcelação não é recomendada.

Ureterectomia parcial

Pacientes com função renal limítrofe e tumores localizados na porção distal do ureter, mas com a pelve e ureter proximal livres da doença podem se beneficiar da ressecção distal do ureter. O ureter pode ser implantado com auxílio de bexiga psóica ou *flap* de Boari. Ressecções segmentares do ureter são exceções por fugirem do padrão para indicação de ressecções endoscópicas em pacientes com rim único.

Ressecções endoscópicas

Podem ser realizadas por ureteroscopia retrógrada ou por nefroscopia percutânea. É uma opção excelente para pacientes com rim único, função renal debilitada e tumores pequenos ou de baixo grau. Ressecções com eletrodos podem ser utilizadas, mas a preferência atual são as ressecções a laser.

As pelve-ureteroscopias retrógradas

Podem ser realizadas com aparelhos semirrígidos ou flexíveis. Fio-guia e radioscopia são pré-requisitos de segurança, sendo opcional o uso de um segundo fio-guia para introdução do ureteroscópio. A subida do ureteroscópio em busca de porções proximais do ureter deve ser realizada sob visualização direta. Neodymium (Nd:YAG) e Holmium (Ho:YAG) laser podem ser utilizados para ablação endoscópica dessas lesões. Nd:YAG tem penetração tecidual de 5 a 6 mm em potência de 20 Watts. Potências maiores desse laser têm sido relacionadas a necrose ureteral em estudos experimentais e sugere-se duração máxima de 10 a 15 segundos. Ho:YAG tem penetração tecidual de apenas 0,5 mm. Fibras de 200 ou 365 µm podem ser usadas numa potência entre 0,6 a 1,0 Joules e frequência de 5 a 10 Hertz.

Perfurações ureterais foram relatadas em 0 a 10,2% dos procedimentos e tratadas com sucesso com manejo conservador, utilizando-se cateteres duplos J ou nefrostomias. Alguns autores relatam recorrências locais e implantes extraluminais associados à perfura-

ções ureterais e pélvicas, assim como uso de pressões de irrigação acima de 200 mmHg, mas em geral considera-se essa possibilidade remota.

Estenoses ureterais podem acontecer em 4,9 a 13,6% dos procedimentos. Relatos recentes comparando o procedimento endoscópico retrógrado com nefroureterectomias radicais mostram a segurança do manejo endoscópico, principalmente em pacientes com tumores de baixo grau. Estudos sugerem menor incidência de complicações, seguimento oncológico comparável e aparentemente sem comprometimento de sobrevida ao procedimento radical. Aplicações adjuvantes de mitomicina C, 40 mg diluída em 100 ml de solução isotônica, e BCG também têm sido utilizadas para tumores recorrentes e de alto grau, extrapolando dados do tratamento de tumores uroteliais de bexiga, porém sem estudos randomizados que comprovem vantagens inequívocas.

Ressecções percutâneas

Apresentam algumas vantagens em relação às ureteropieloscopias endoscópicas, que incluem melhor visualização da lesão, possibilidade de uso de instrumentais maiores, como ressectoscópios, e possibilidade de abordagem de unidades renais mesmo após derivações urinárias, como pós-cistoprostatectomias ou cistectomias radicais. Implantes extraluminais têm sido descritos após ressecção de tumores de alto grau. Recorrências locais relacionam-se com o grau da lesão, chegando a 5 a 33% para tumores de baixo grau e 6 a 66% para os de alto grau, e diminuem drasticamente com uso de BCG tópica, por meio de nefrostomia ou pelo uso de cateter duplo J como indutor de refluxo da sua instilação intravesical.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia de escolha para neoplasias urotelias invasivas e metastáticas está na combinação de metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina (MVAC). Remissões completas são raras, com duração de resposta limitada, determinando sobrevida média de 12 a 24 meses na doença metastática. Estudos mais recentes indicam que combinação de gencitabina e cisplatina (GC) pode substituir o esquema MVAC em pacientes com neoplasias vesicais.

Mesmo em neoplasias uroteliais de bexiga, que são muito mais prevalentes que os tumores urotelias de pelve e de ureter, ainda existem dúvidas quanto ao uso de quimioterapia adjuvante. Entretanto, resultados recentes indicam que quimioterapia adjuvante pode retardar recorrências, justificando seu uso em pacientes de alto risco. Toxicidade do esquema GC inclui granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, mucosite e celulite. Estudos randomizados ainda são necessários e, até o momento, uso de quimioterapia adjuvante nos tumores uroteliais de pelve e de ureter baseia-se em extrapolações dos dados obtidos de tratamento de tumores de bexiga e de estudos com baixo número de pacientes.

SEGUIMENTO

Seguimento das neoplasias do trato urinário alto deve ser individualizado, variando de acordo com grau e estadiamento das lesões e tipo de tratamento inicial. Acometimento vesical frequente impõe a realização de cistoscopias e de citologia oncológica urinária com intervalos trimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo e terceiro anos, e anuais a partir de então. A cada seis meses deve ser realizadas endoscopias ipsilaterais e, a cada ano, pielografia ascendentes contralaterais ou exames contrastados, como urografia excretora ou TC.

Em pacientes sob alto risco de progressão, com lesões de alto grau ou elevado estadiamento, são necessários exames de reestadiamento periodicamente. Exame físico, radiografia de tórax e exames laboratoriais, que incluem cálcio, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, hemograma e função renal, principalmente se associados a quimioterapias, devem ser feitos a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo e no terceiro anos, e a

partir daí anualmente. TC ou RM de abdome e de pelve devem ser repetidos a cada seis meses nos dois primeiros anos e, a seguir, anualmente até o quinto ano. Cintilografias ósseas são solicitadas em casos de suspeita clínica ou quando houver elevação da fosfatase alcalina sérica.

LEITURA RECOMENDADA

1. Gupta R, Paner GP, Amin MB. Neoplasms of the upper urinary tract: A review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:127-39.
2. Palvio DH, Anderson JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer.* 1987;59:972-6.
3. Shimomura T, Ohtsuka N, Yamada H, Miki J, Hayashi N, Kimura T, Kumura H, et al. Patterns of failure and influence of potential prognostic factors after surgery in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(3):213-8.
4. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2010;183:2148-53.
5. Gkougkousis EG, Mellon JK, Griffiths TR. Management of the distal ureter during nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: A review. *Urol Int.* 2010;24:1-8.
6. Bastide C, Paparel P, Guillonnet B. Minimally invasive surgery in oncologic urology: a recent review. *Curr Opin Urol.* 2008;18(2):190-7.
7. Bagley DH, Grasso III M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol.* 2010;28:143-9.
8. Lucas SM, Svatek RS, Olgin G, Arriaga Y, Kabbani W, Sagalowsky AI, et al. Conservative management in selected patients with upper tract urothelial carcinoma compares favourably with early radical surgery. *BJU Int.* 2008;102:172-6.
9. Soga N, Arima K, Sugimura Y. Adjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin chemotherapy has potential to prevent recurrence of bladder tumors after surgical removal of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int J Urol.* 2008;15(9):800-3.
10. Song YS, Cho JS, Cho KS, Doo SH, Chung BH, Kim SJ et al. Efficacy of adjuvant gemcitabine-cisplatin chemotherapy: A comparative study between locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *Urol Int.* 2010;16:1-5.