

Mestrado Integrado em Medicina

Urologia

# Cistectomia radical laparoscópica VS aberta: estudo retrospectivo comparativo no tratamento da neoplasia da bexiga músculo-invasiva nos últimos 9 anos (Serviço de Urologia CHP)

André Henrique Ferreira Veloso

**M**

2019



**Cistectomia radical laparoscópica VS aberta: estudo retrospectivo  
comparativo no tratamento da neoplasia da bexiga músculo-invasiva nos  
últimos 9 anos (Serviço de Urologia CHP)**

---

André Henrique Ferreira Veloso

andreveloso2014@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António

---

**Orientador:** Doutor José Manuel Silva Soares

j.q.soares@sapo.pt

Médico Assistente Hospitalar graduado de Urologia, no Serviço de Urologia do CHUP; Assistente Convidado do ICBAS/UP.

---

**Coorientador:** Prof. Doutor José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho

lafuentecarvalho@gmail.com

Professor Catedrático Convidado, Médico Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Urologia, no serviço de Urologia do CHUP, Doutoramento em Ciências Médicas pelo ICBAS/UP

Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Junho de 2019

Junho 2019

Assinatura do Estudante

Andre Henrique Ferreira Valoso

Assinatura do Orientador

Pro<sup>o</sup> Manuel Guernand da Silva Soares

Assinatura do Coorientador

Famit

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer ao Doutor José Manuel Soares por ter aceite a tarefa de me orientar no caminho a seguir e na delimitação do âmbito da investigação a empreender, foi determinante na estruturação, clareza e rigor no trabalho que desenvolvi. Além disso, quero agradecer a disponibilidade e apoio dispensado ao longo deste percurso pelo Doutor José e pelo Prof. Doutor José La Fuente de Carvalho.

Um agradecimento especial à Dr. Carolina Lemos, pelo seu inestimável apoio dado no tratamento estatístico dos dados que estiveram na base de dinâmicas internas de debate, interpretação e compreensão e se transformaram num exercício de conhecimento e de aprendizagem.

Por fim, resta-me agradecer aos meus pais, porque sempre me incentivaram a lutar e criar a necessidade de substituir o “aborrecimento de viver pela alegria de pensar” porque é a ação refletida que nos faz sair das rotinas paralisantes.

## Resumo

**Objetivo:** Análise comparativa, não aleatória e retrospectiva de características intraoperatórias e pós-operatórias de Cistectomias Radicais realizadas por duas abordagens: aberta e laparoscópica, em doentes com neoplasia da bexiga músculo-invasiva, no período de 2010 a 2018, no Centro Hospitalar Universitário do Porto.

**Métodos:** Foram recolhidos dados dos processos de 205 doentes submetidos a cistectomia radical, incluindo demográficos, peri-operativos, patológicos, oncológicos e complicações. Análise descritiva, multivariável e de sobrevivência com SPSS v.25®.

**Resultados:** Dos 205 doentes incluídos na amostra, não existiam diferenças estatisticamente significativas relativamente às características demográficas. Após análise, a cistectomia radical pela abordagem laparoscópica não esteve associada a tempos de cirurgia mais prolongados, sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,400$ ) em comparação à via aberta, esteve associada a uma menor perda hemática intraoperatória (828,3 ml vs 1018,2) mas sem diferença estatística significativa ( $p=0,071$ ), esteve associada a menor tempo de internamento ( $p=0,001$ ) e a maior número de gânglios linfáticos excisados ( $p=0,004$ ). Relativamente ao grau de complicações, dados pela classificação de Clavien Dindo, observou-se maior número de complicações nos doentes abordados pela via aberta ( $p=0,009$ ), e houve a necessidade de intervenção cirúrgica para resolução pós-operatória (Clavien  $\geq 3$ ) nos doentes abordados pela via aberta mais do que o esperado em comparação com a abordagem laparoscópica ( $p=0,005$ ). Para além disso, observou-se também maior desenvolvimento de complicações a longo prazo ( $p<0,001$ ) e complicações particularmente relacionadas com a ferida cirúrgica na população abordada pela via aberta ( $p=0,007$ ). Não se observou diferença estatística significativa da mortalidade específica à neoplasia nas duas abordagens ( $p=0,245$ ). Observou-se também maior recidiva de doença nos doentes abordados pela via aberta ( $p=0,010$ ).

**Conclusões:** NO CHP, centro de referência do procedimento de cistectomia radical, pode-se considerar a abordagem laparoscópica uma abordagem segura, uma alternativa menos invasiva, com menor perda hemática associada, menor tempo de internamento, menor número de complicações, particularmente major, associadas à ferida e de longo prazo, com necessidade reduzida de re-intervenção cirúrgica para resolução de complicações, em comparação com a via aberta.

**Palavras-chave:** Neoplasia da bexiga; Cistectomia radical via aberta; Cistectomia radical laparoscópica.

## Abstract

**Objective:** Assess the safety through a comparative, non-random and retrospective analysis of intraoperative and postoperative characteristics of Radical Cystectomy performed by two approaches: open and laparoscopic, in patients with muscle-invasive bladder cancer, from 2010 to 2018, at the University Hospital Center of Porto.

**Methods:** Data was collected from the trials of 205 patients undergoing radical cystectomy, including demographic, perioperative, pathological, oncologic and complications. Descriptive, multivariate and survival analysis with SPSS v.25®.

**Results:** Of the 205 patients included in the sample, there were no statistically significant differences in demographic characteristics. After data analysis, radical cystectomy by the laparoscopic approach was not associated with longer surgery times, with no statistically significant difference ( $p = 0,400$ ) compared to the open route, but it was associated with a lower intraoperative blood loss (828.3 ml vs 1018.2 ), with no statistical difference ( $p = 0.071$ ), shorter hospitalization times ( $p = 0.016$ ) and greater number of excised lymph nodes ( $p = 0.04$ ). Concerning the degree of complications, according to Clavien Dindo's classification, a greater number of complications were observed in the patients treated by the open route ( $p = 0.009$ ), and there was a need for surgical reintervention for postoperative resolution (Clavien  $\geq 3$ ) in the patients approached by open radical cystectomy compared to the laparoscopic approach ( $p = 0.005$ ). In addition, it was also observed further development of long-term complications ( $p < 0.001$ ) and complications particularly related to surgical wound in the population covered by the open pathway ( $p = 0.007$ ). There was no statistically significant difference in the specific mortality related to bladder cancer in the two approaches ( $p = 0.245$ ). There was also a greater relapse of disease in patients treated by the open route ( $p = 0.010$ ).

**Conclusions:** In the CHUP, reference center of this type of procedure, the laparoscopic approach can be considered a safe approach and a less invasive alternative, with less associated blood loss, shorter hospital stay, fewer complications, particularly major ones, associated to the wound and long-term, with reduced need for surgical reintervention, compared to the open route.

**Keywords:** Bladder cancer; open radical cystectomy; laparoscopic radical cystectomy.

## Lista de Abreviaturas

ASA-Sistema de classificação do estado físico, de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia;  
BCG- Bacilo Calmette-Guérin;  
CCT-Carcinoma das células de transição;  
CIS- Carcinoma in situ;  
CR-Cistectomia Radical;  
DAP-Doença Arterial Periférica;  
DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica;  
DRC-Doença renal crónica;  
ITU- Infecção do trato urinário;  
LAP- Cistectomia radical por via laparoscópica;  
LUTS – Sintomas do trato urinário inferior;  
min-minutos  
PNA- Pielonefrite aguda;  
RTU- Ressecção transuretral;  
TMI- Neoplasia da bexiga músculo-invasiva;  
TMNI- Neoplasia não músculo invasiva;  
UMA- Unidade maço-ano.

# Índice

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Agradecimentos .....                                                                         | i   |
| Resumo.....                                                                                  | ii  |
| Abstract .....                                                                               | iii |
| Lista de Abreviaturas.....                                                                   | iv  |
| Índice .....                                                                                 | v   |
| Lista de Tabelas .....                                                                       | vi  |
| Lista de Figuras .....                                                                       | vii |
| Introdução.....                                                                              | 1   |
| Epidemiologia da Neoplasia da Bexiga.....                                                    | 1   |
| Fatores de risco, apresentação e diagnóstico .....                                           | 2   |
| Cistectomia radical- tratamento da neoplasia músculo invasiva (TMI) e diferentes abordagens. | 3   |
| Objetivos .....                                                                              | 5   |
| Material e métodos.....                                                                      | 5   |
| Análise Estatística.....                                                                     | 6   |
| Caracterização da Amostra .....                                                              | 6   |
| Resultados .....                                                                             | 7   |
| Discussão de Resultados .....                                                                | 10  |
| Conclusões .....                                                                             | 15  |
| Limitações .....                                                                             | 16  |
| Bibliografia .....                                                                           | 17  |
| Tabelas .....                                                                                | 18  |
| Figuras .....                                                                                | 40  |

## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela I</b> - Frequência do gênero na população analisada e a idade categorizada durante CR. ....                                                                                                 | 19 |
| <b>Tabela II</b> - Características principais da amostra avaliada. ....                                                                                                                               | 20 |
| <b>Tabela III</b> - Estadio da RTU, frequência das RTU e histologia após CR. ....                                                                                                                     | 21 |
| <b>Tabela IV</b> - Frequências de diferentes características cirúrgicas. ....                                                                                                                         | 22 |
| <b>Tabela V</b> - Comparação das derivações e do ASA de acordo com a abordagem. ....                                                                                                                  | 23 |
| <b>Tabela VI</b> - Comparação entre derivação urinária utilizada e idade e ASA. ....                                                                                                                  | 24 |
| <b>Tabela VII</b> - Comparação dos diferentes estadios quando a CR e as suas frequências nas diferentes abordagens. ....                                                                              | 25 |
| <b>Tabela VIII</b> - Tempos de cirurgia de acordo com as diferentes abordagens, derivações utilizadas e realização de quimioterapia neoadjuvante. ....                                                | 26 |
| <b>Tabela IX</b> - Comparação de tempos de internamento das diferentes abordagens e relativamente à derivação utilizada. ....                                                                         | 27 |
| <b>Tabela X</b> - Comparação entre margens cirúrgicas e abordagem. ....                                                                                                                               | 28 |
| <b>Tabela XI</b> - Comparação do valor médio de linfadenectomia, frequência de gânglios atingidos, número de gânglios por categoria removidos e de gânglios positivos de acordo com a abordagem. .... | 29 |
| <b>Tabela XII</b> - Comparação das perdas hemáticas entre os diferentes grupos. ....                                                                                                                  | 30 |
| <b>Tabela XIII</b> - Comparação do desenvolvimento de complicações, minor e major e frequência segundo a abordagem, de acordo com a escala de Clavien-Dindo. ....                                     | 31 |
| <b>Tabela XIV</b> - Comparação das diferentes complicações nas diferentes abordagens. ....                                                                                                            | 32 |
| <b>Tabela XV</b> - Tipo de re-intervenção cirúrgica. ....                                                                                                                                             | 33 |
| <b>Tabela XVI</b> - Comparação de complicações a longo prazo e re-intervenção cirúrgica entre as diferentes abordagens. ....                                                                          | 34 |
| <b>Tabela XVII</b> - Complicações a longo prazo e a sua relação com a derivação utilizada. ....                                                                                                       | 35 |
| <b>Tabela XVIII</b> - Mortalidade relacionada com a neoplasia. ....                                                                                                                                   | 36 |
| <b>Tabela XIX</b> - Comparação da recidiva de doença, presença de metástases e realização de quimioterapia adjuvante nas diferentes abordagens. ....                                                  | 37 |
| <b>Tabela XX</b> - Classificação TNM da neoplasia da bexiga <sup>40</sup> . ....                                                                                                                      | 38 |
| <b>Tabela XXI</b> - Classificação de Clavien-Dindo <sup>41,42</sup> . ....                                                                                                                            | 39 |

## Lista de Figuras

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Distribuição do género pela amostra .....                                              | 40 |
| <b>Figura 2</b> - Caracterização do estadio da ressecção transuretral da amostra colhida .....           | 41 |
| <b>Figura 3</b> - Caracterização dos diferentes tipos de histologia da amostra colhida .....             | 42 |
| <b>Figura 4</b> - Frequência das diferentes derivações urinárias confeccionadas da amostra colhida ..... | 43 |
| <b>Figura 5</b> - Comparação do ASA pelas diferentes abordagens .....                                    | 44 |

# Introdução

## Epidemiologia da Neoplasia da Bexiga

A neoplasia da bexiga é a doença maligna mais comum que envolve o sistema urinário, caracterizada por um alto risco de recorrência e mortalidade.<sup>1</sup> É o 7º cancro mais diagnosticado na população masculina em todo o mundo, 17º na população feminina, 11º quando ambos os sexos são considerados.<sup>2</sup> Na Europa Ocidental, a taxa de incidência padronizada por idade (por 100.000 pessoas/ano) é de 19,1 para homens e 4 para mulheres<sup>3, 4</sup>, apesar de estar a aumentar entre as mulheres.<sup>5</sup> As taxas de mortalidade em vários países da Europa Ocidental mostram tendência de queda ao longo das duas últimas décadas, apesar do aumento desta neoplasia em alguns países do leste europeu.<sup>6</sup> A maioria dessas mortes deve-se aos efeitos da músculo-invasão, que corresponde a aproximadamente um terço dos casos de novo e é também derivada de cerca de 10% a 15% dos casos preexistentes de doença superficial.<sup>4</sup>

A neoplasia da bexiga é tipicamente diagnosticada em indivíduos mais velhos, na sexta e sétima décadas de idade.<sup>7</sup> A incidência aumenta com a idade de 142 para 296 por 100.000 em homens com idade entre 65-69 anos e superior a 85 anos, respetivamente, e de 33 para 74 por 100.000 em mulheres nas mesmas faixas etárias.<sup>7</sup> Embora extremamente raro, a neoplasia da bexiga pode ser observada em jovens adultos (<40 anos), onde geralmente se apresenta como doença não invasiva de baixo grau.<sup>2, 8</sup>

O urotélio, revestimento das superfícies mucosas da extensão do trato urinário, é exposto a potenciais carcinogéneos que são excretados na urina ou sofrem ativação a partir de precursores na urina pela hidrólise de enzimas. A teoria de "field-cancerization effect" é uma hipótese que poderá explicar a ocorrência multifocal da neoplasia, que é uma característica dos carcinomas uroteliais do trato urinário superior e da bexiga.<sup>9, 10</sup> Este efeito pode também explicar os efeitos do tabagismo que continua a ser dos fatores mais comuns e de grande importância para a origem e o desenvolvimento do cancro da bexiga, estimando-se que tenha uma relação de causalidade em cerca de 50% dos tumores da bexiga. Nos doentes com hábitos tabágicos ativos, a idade ao diagnóstico é menor do que aqueles que nunca fumaram.<sup>11</sup> O risco relativo para fumadores ativos versus não-fumadores é o mesmo em homens e mulheres (4,0 e 4,7, respetivamente), refletindo padrões convergentes de fumadores.<sup>12</sup> As características mais relacionadas com este fator de risco no desenvolvimento desta neoplasia são a frequência, a duração e a intensidade do tabagismo, responsável por 50 a 65% dos casos masculinos e 20 a 30% dos casos femininos.<sup>13</sup>

## Fatores de risco, apresentação e diagnóstico

As exposições ambientais, para além do tabagismo, também são fator de risco responsável pelo desenvolvimento de neoplasia da bexiga sendo que este grupo de exposições inclui:

- (i) a exposição a elementos carcinogêneos (por exemplo, aminas aromáticas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, hidrocarbonetos clorados);
- (ii) a radiação da zona pélvica, atualmente menos importante sobretudo pela diminuição dos campos de incidência de radioterapia. A infecção por *schistosoma haematobium*, a infecção do trato urinário (ITU) crónica e a suscetibilidade genética também contribuem para o desenvolvimento da neoplasia da bexiga.<sup>14</sup>

A hematúria indolor é o sinal mais característico (observada em 85% dos doentes)<sup>15</sup> de um quadro maligno envolvendo a bexiga, sendo que a sua avaliação deve ser integrada com o exame físico, a cistoscopia, a citologia urinária e a avaliação imagiológica do trato urinário superior e inferior <sup>13</sup>, embora também os LUTS (frequência, urgência, disúria) possam ser as manifestações iniciais de neoplasia vesical. O diagnóstico é muitas vezes tardio devido à semelhança destes sintomas com os de doenças benignas que envolvem o trato urinário (infecção do trato urinário, cistite, prostatite, passagem de cálculos renais), o que pode protelar o diagnóstico e, conseqüentemente, condicionar pior prognóstico pela evolução da doença para estadios mais avançados.<sup>16</sup>

A cistoscopia é essencial no diagnóstico inicial da neoplasia da bexiga, aliada a citologia urinária para deteção de lesões impercetíveis na cistoscopia ou do trato urinário superior sendo que posteriormente procede-se à realização de ressecção transuretral (RTU) para diagnóstico histológico e estadiamento.<sup>2</sup>

A maioria dos carcinomas das células de transição (CCT), tipo histológico predominante<sup>17</sup>, que são ou se tornam invasivos, são tumores de alto grau. Esses tumores têm origem na mucosa da bexiga, invadem progressivamente a lâmina própria e movem-se sequencialmente para a muscular própria, gordura perivesical e estruturas pélvicas contíguas, com aumento da incidência de invasão de gânglios linfáticos com a progressão do tumor.<sup>18</sup> Aproximadamente 75% dos doentes com neoplasia da bexiga são diagnosticados com doença localizada à mucosa (Ta, carcinoma in situ (CIS) ou submucosa T1). A prevalência destes doentes é elevada, explicada pela maior sobrevida destes casos em comparação com os tumores de alto grau T2-T4.<sup>2</sup>

## Cistectomia radical- tratamento da neoplasia músculo-invasiva (TMI) e diferentes abordagens

A cistectomia radical (CR) emergiu como o tratamento *Gold standard* da neoplasia vesical de alto grau com invasão da muscular própria (TMI), risco de progressão da doença e menor sobrevivência, sendo que em 50% dos doentes ocorrerá recorrência da doença nos primeiros 5 anos de follow-up, com taxas de sobrevida entre 73%-89% na doença localizada, confinada ao órgão, e entre 45%-55% em doentes com doença extravesical.<sup>19, 20</sup>

De um modo geral, a CR deve ser considerada se os tumores forem músculo-invasivos, T2-T4a, se forem localizados, não tratáveis por ressecção transuretral, e se o paciente tiver hematúria incoercível, refratária aos tratamentos.<sup>2, 13</sup> Deve, no entanto, também ser mencionado que a CR pode ser realizada em doentes com CIS a T1 de alto grau que persiste ou recorre após tratamento inicial com imunoterapia por Bacilo Calmette-Guérin (BCG), embora não seja considerado um tratamento padrão, na neoplasia com alto grau de recorrência e em pacientes em que a uretra prostática está envolvida.<sup>2</sup> Além disso, em doentes com doença não músculo invasiva (TMNI), mas com recorrências frequentes e multifocais, com possibilidade de evoluir para TMI a cistectomia radical fornece uma excelente sobrevida livre de doença.<sup>2</sup> Outras indicações incluem recorrência após tratamento poupador da bexiga ou com objetivo paliativo.<sup>2</sup>

Tradicionalmente, a CR é realizada usando uma abordagem aberta e inclui a remoção dos ureteres distais e dos gânglios linfáticos, próstata e vesículas seminais nos homens ou a uretra, terço superior da vagina adjacente e útero em mulheres. A linfadenectomia pélvica é considerada parte integrante de uma CR e indicadora de qualidade cirúrgica.<sup>13</sup> A CR aberta está associada a morbidade e mortalidade significativas, mesmo em centros de alto volume.<sup>21</sup>

A CR permite uma avaliação precisa e localizada do tumor primário da bexiga bem como dos gânglios linfáticos regionais associados. As estratégias de tratamento adjuvante são ajustadas à patologia real observada, em detrimento do estadiamento clínico previamente realizado, e que se pode associar a discrepâncias em 30% a 50% dos doentes<sup>17</sup>. A CR, juntamente com a evolução da construção de derivação urinária, especialmente a reconstrução ortotópica do trato urinário inferior para a uretra nativa, possibilita aos doentes uma forma mais aceitável para o armazenamento de urina e a sua eliminação, com melhoria da qualidade de vida. Acredita-se que a CR com linfadenectomia pélvica e reconstrução do trato urinário tem um papel central no tratamento de pacientes com TMI, com excelentes resultados em relação à sobrevida e prevenção de recorrência.<sup>17</sup>

O procedimento mais habitualmente usado é o transperitoneal<sup>22</sup> que tem como vantagem permitir ressecar a inserção peritoneal da bexiga, garantindo assim a ressecção completa da neoplasia mesmo em tumores localmente avançados, com menos perdas hemáticas pela identificação

precoce das artérias vesicais superiores e inferiores, derivadas da divisão anterior das artérias ilíacas internas. Com esta abordagem consegue-se observar em maior dimensão o campo cirúrgico, garantido com maior probabilidade uma completa linfadenectomia pélvica bilateral, ao mesmo tempo que se evita iatrogenia e principalmente disseminação da doença como o *spillage* de células tumorais que leva também a maior recidiva local, explicada neste caso pela abertura tardia da uretra no final do procedimento cirúrgico.<sup>18</sup>

Abordagens minimamente invasivas para CR (ou seja, laparoscópica (LAP) e assistida por robô) são usadas na tentativa de melhorar resultados peri-operatórios, reduzir tempo de internamento hospitalar e minimizar as complicações pós-operatórias.<sup>4</sup> O primeiro caso descrito de LAP foi em 1992 por Parra et al, com a realização de uma cistectomia simples numa mulher de 27 anos com paraplegia pós-traumática, cerca de 28 anos atrás, o que revela uma evolução ao longo do tempo no sentido de a cistectomia ser, cada vez mais, um procedimento menos invasivo e mais seguro. Contudo, este tipo de abordagem não foi desde logo adaptada e acolhida, devido a uma curva de aprendizagem elevada e a uma necessidade de melhores e mais avançadas capacidades laparoscópicas<sup>4</sup> que desde aí têm aumentado e permitido diminuir as dificuldades, principalmente na construção da derivação urinária, o principal desafio técnico por causa da necessidade de manipulação cuidadosa do intestino e sutura intraperitoneal precisa. Apesar do sucesso atual com a laparoscopia, o seu uso generalizado em cistectomias radicais continua a ser questionado porque não existem ensaios clínicos randomizados suficientes, estudos prospetivos que comparem outcomes a longo prazo e resultados oncológicos entre as duas modalidades<sup>23-25</sup>. O que já foi comprovado é que este tipo de cirurgia pode ter muitas vantagens como a diminuição de perdas hemáticas durante a cirurgia, menor necessidade transfusional, menos complicações pós-operatórias, uma recuperação mais rápida e menores tempos de internamento assim como um retorno mais rápido do trânsito intestinal.<sup>23</sup>

## Objetivos

Assim, e partindo do que antecede, esta tese tem como objetivo realizar uma análise comparativa, não aleatória e retrospectiva, entre a LAP e a abordagem aberta clássica, no período de 2010 a 2018 no Centro Hospitalar do Porto. A recolha dos dados foi realizada através da consulta dos processos clínicos eletrónicos dos doentes do CHP, utilizando o sistema informático “SCLínico”.

O trabalho de pesquisa privilegiou uma análise compreensiva dos seguintes aspetos:

- (i) Determinar se as características dos grupos de tratamento LAP vs via aberta clássica são comparáveis em termos das características pré-operatórias (idade, sexo, fatores de risco, comorbilidades, estadio RTU, histologia), características no pós-operatório e resultados oncológicos da LAP e da via aberta;
- (ii) Analisar a morbilidade, mortalidade, e avaliar complicações pós-operatórias precoces (gastrointestinais, feridas operatórias, respiratórias, cardiovasculares e geniturinárias), tardias e observar se existe uma melhoria na minimização das complicações cirúrgicas e tempos de recuperação pós-operatórios pela LAP relativamente à via aberta.

## Material e Métodos

Entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2018, 205 doentes com neoplasia da bexiga TMI foram submetidos a CR, tanto pela LAP (46) como por via aberta (159), com construção de derivação urinária. As indicações para cistectomia radical incluíram: neoplasia da bexiga TMI detetado por RTU, estadio de alto grau Ta, T1 ou CIS (TMNI), que progrediram sob imunoterapia intravesical com BCG.

As variáveis avaliadas relativamente à população demográfica intervencionada foram os perfis demográficos dos pacientes – idade à primeira consulta externa e aquando da realização da cistectomia, género, IMC, fatores de risco (Unidade maço-ano (UMA), ITU, radioterapia, extrofia e tuberculose vesical, infeção por *schistosoma haematobium*), comorbilidades respiratórias, cardíacas, vasculares, renais, metabólicas, reumatológicas e neurológicas, ASA, dados peri-operatórios (estadiamento patológico dado pela RTU prévia e o número de ressecções, realização de quimioterapia neoadjuvante e resposta, tempo operatório de cirurgia, tipo de CR e de derivação urinária, realização de uretrectomia, irressecabilidade, tempo de internamento hospitalar e tempo entre inscrição e realização da cirurgia -, resultados histopatológicos - histologia da peça cirúrgica, estadiamento patológico da cistectomia, margens cirúrgicas positivas, número de gânglios removidos e invadidos -, assim como as complicações – complicações cirúrgicas, os seus subtipos e

a sua classificação de acordo com Clavien-Dindo, necessidade de re-intervenção e de que tipo, complicações a longo prazo, e taxa de conversão -, follow-up - necessidade de realização de QT, RT ou imunoterapia (BCG), recidiva e mortalidade (tempo após intervenção, se relacionada com a neoplasia).

Todos os doentes foram submetidos a pesquisa pré-operatória metastática com a realização de TAC toracoabdominopélvica e cintigrafia óssea caso fosse necessário.

## **Análise Estatística**

A comparação entre variáveis nominais foi realizada com o teste qui-quadrado de Pearson e o Exato de Fisher e a comparação entre as médias das variáveis numéricas foi feita pelo teste *t-student*, com interpretação pelo teste de Levene para igualdade de variâncias. Um valor de  $p \leq 0,050$  foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando o software da IBM® “SPSS® Statistics” v25.0.

## **Caracterização da Amostra**

Este estudo abrangeu o período de 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2018 e uma amostra de 213 doentes com o diagnóstico de TMI da bexiga, sendo que foram excluídos 8 doentes: tanto por inexistência de dados suficientes no processo clínico como não terem realizado CR, por tentativa abortada intra-operatoriamente por doença localmente avançada irressecável. Dos 205 incluídos na amostra, 83,9% eram do sexo masculino ( $n=172$ ) e 16,1 do sexo feminino ( $n=33$ ). A média de idade na primeira consulta externa é de 67,7 anos, com um mínimo de 34,7 anos e um máximo de 91 anos. A idade dos doentes aquando da realização do procedimento encontrava-se entre os 35 e os 91 anos com uma média de 68,8 anos, sendo que 142 de um total de 205 tinha mais de 65 anos quando fez a CR e desses 35 fez por LAP em comparação aos 107 que fizeram por via aberta.

A presença de carcinoma urotelial com estadio clínico T2, diagnosticado em RTU, foi a indicação mais frequente para a realização da cistectomia, sendo que 143 doentes (69,8%) realizaram apenas uma RTU, 30 doentes (14,6%) foram submetidos a uma segunda RTU's, 20 doentes (9,8%) realizaram três RTU e 6 doentes (2,9%) foram submetidos a quatro RTU's.

Em termos de fatores de risco, 63,7% da população era fumadora, com um valor médio de 49,7 UMA's, um valor mínimo de 15 e valor máximo de 135. Cerca de 3,9% tinham antecedentes de ITU,

2,4% tinham antecedentes de radioterapia e a 4,9% foi diagnosticado tuberculose. Não se verificaram antecedentes de infecção por *schistosoma* nem extrofia vesical em nenhum dos doentes. Uma percentagem de 24,4 apresentava comorbilidades respiratórias (DPOC, asma), 45,9% apresentavam comorbilidades cardiovasculares (insuficiência cardíaca, HTA e cardiopatia isquémica), 24,9% vasculares (DAP), 9,8% renais (DRC), 37,6% metabólicas (hiperuricemia, hipertiróidismo e DM), 3,9% reumatológicas e 6,8% neurológicas, sem diferença estatística entre os dois grupos de doentes.

Dos 205 doentes incluídos na nossa amostra, 159 realizaram a CR por via aberta e 46 realizaram por LAP, sem diferença significativa estatisticamente relativamente ao género e ao IMC. Relativamente ao ASA também não existe diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

## Resultados

Dos 205 doentes que realizaram RTU, 141 (70,5%) apresentavam estadios  $\geq T2$  enquanto 60 apresentavam um estadio T1, Cis ou pTa ou não apresentavam neoplasia da bexiga. Em 43 doentes (21%) foi realizada quimioterapia neoadjuvante sendo que em 31 doentes obteve-se uma resposta parcial ou completa (71,4%) em comparação aos 12 em que não se obteve resposta.

Dos 205 doentes incluídos, 159 realizaram CR por via aberta, 46 por LAP, sendo que 166 doentes (81,8%) foram intervencionados em menos de 3 meses, 37 (18,2%) após os 3 meses, com um número médio da inscrição até a intervenção de 2,2 meses, com um valor máximo de espera de 11 meses.

Após CR, 13,2% não tinham evidência de neoplasia na análise histológica, no entanto, 70,7% apresentava CCT, 3,9% CCT *in situ*, 2,4% adenocarcinoma de células em anel de sinete, 2,4% carcinoma epidermoide, 2,4% sarcomatóide, 2% carcinoma neuroendócrino, 2% adenocarcinoma prostático e 0,5% linfóepitelioma like.

Em 86,8% das CR foi efetuada uretrectomia, sendo que relativamente às derivações urinárias, a mais frequente foi a Bricker (69,2%) seguida pela ureterostomia cutânea bilateral (14,4%) e a confecção de neobexiga (12,4%). Não existiu uma preferência por uma derivação urinária de acordo com a via de abordagem da CR ( $p=0,138$ ) mas doentes em que foi realizada derivação urinária por ureterostomia possuíam ASA superior ( $p=0,015$ ) e eram mais idosos ( $p<0,001$ ).

Só 4 doentes (2%) sofreram conversão da LAP para a via aberta devido à aderência da bexiga à parede anterior da púbis, 2 doentes por aderência da bexiga e próstata à parede anterior da púbis e 1 doente por lesão do reto. Só um doente não foi intervencionado por neoplasia irresssecável.

Não existiu diferença significativa entre as duas amostras de doentes com diferentes abordagens relativamente à presença de fatores de risco, ao número de RTU realizadas e aos estadios da RTU, mas observou-se uma diferença estaticamente significativa relativamente à realização de quimioterapia neoadjuvante ( $p=0,002$ ) sendo que os doentes que realizaram CR aberta foram mais sujeitos do que o esperado em comparação com os doentes da LAP.

Não existiu uma diferença estatisticamente significativa entre doença confinada ao órgão (estadios 0, 1 e 2) e a invasiva (estadios 3 e 4) nos doentes intervencionados pelas diferentes abordagens ( $p=0,625$ ).

Os tempos de cirurgia médios foram 263,44 minutos(min) para a via aberta e 272,13 min da LAP, não se verificando uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0,400$ ). O que se observou foi, no entanto, uma relação com o tipo de derivação urinária, visto que os tempos foram mais prolongados em média nos casos de confecção de neobexiga (309,55 min vs 256,78 min,  $p\leq 0,001$ ). Nos doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante, também não houve diferenças de significado estatístico quanto aos tempos de cirurgia: 265,25 min para os em que não se observou resposta vs 301,53 min para os que se obteve resposta parcial ou completa ( $p=0,164$ ). Os tempos de internamento foram estatisticamente diferentes, tendo sido inferiores nos doentes abordados por LAP em comparação à via aberta ( $p=0,001$ , com uma média de 14,9 dias na LAP vs 22 dias na via aberta), sem diferenças estatísticas relativamente à derivação urinária utilizada ( $p=0,070$ ).

Cerca de 89,3% dos doentes realizou linfadenectomia, sendo que o valor médio de gânglios na abordagem por via aberta foi de 14 e na LAP 18, e estes valores tem uma diferença estatística significativa, com um maior valor de gânglios removidos na LAP do que na via aberta ( $p=0,004$ ). Não existe diferença estatisticamente significativa relativamente aos gânglios positivos nos diferentes grupos, sendo que 25,9% dos doentes apresentavam atingimento ganglionar, 12,7% numa única região, 11,2% em várias regiões e 2% nos gânglios da íliaca comum. Relativamente às margens cirúrgicas não se observou diferença estatisticamente significativa entre as diferentes abordagens. Não se observaram diferenças estaticamente significativas relativamente ao nível de perdas hemáticas ( $p=0,071$ ), sendo que o valor médio de perdas foi inferior na LAP, de 828,34 ml em comparação aos 1018,17 ml da via aberta. Foram observadas complicações pós-operatórias em 55,9% dos doentes após a CR. Em 24,5% as complicações foram ligeiras e em 31,4% foram graves (Grau III-V de Clavien-Dindo). Observou-se uma diferença estaticamente significativa relativamente ao desenvolvimento de complicações pós-operatórias, visto que na abordagem por LAP observou-

se um número menor do que o esperado ( $p=0,009$ ). Para além disso, a via aberta apresentou um nível superior de frequência de complicações mais graves (III-V) que a LAP mas não existiu uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,276$ ) na nossa amostra. No entanto, observou-se uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao tipo de complicações, visto que se desenvolveram mais complicações relacionadas com a ferida (infecção da ferida/deiscência) nos doentes abordados pela via aberta ( $p=0,007$ ) do que nos da LAP. Relativamente às outras complicações: gastrointestinais (íleo paralítico, fistula intestinal, necrose de ansa intestinal) infecciosas (sépsis, abscesso intra-abdominal), cardiovasculares (EAM, descompensação de insuficiência cardíaca) e genitourinárias (pielonefrite, falência renal), não se observou diferenças significativas entre os dois grupos.

Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao grau de intervenção para resolução de complicações sendo que houve a necessidade de intervenção para resolução de complicação pós-cirúrgica nos doentes abordados pela via aberta. Isto foi mais do que o esperado em comparação com a LAP ( $p=0,003$ ), sendo que o tipo de re-intervenção mais frequente foi o re-encerramento da ferida (50%) seguido de enterectomia segmentar (16,1%). O tempo médio de re-intervenção da amostra foi de 30,3 dias, sendo para os doentes abordados pela via aberta 31,5 dias e para os abordados pela LAP 15,2 dias, o que se verificou não ser uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,595$ ). Cerca de 73,2% dos doentes não desenvolveram complicações a longo prazo com o procedimento, mas desenvolveram-se mais complicações a longo prazo nos doentes abordados pela via aberta do que pela LAP ( $p\leq 0,001$ ). Das complicações a longo prazo, as que se verificaram mais frequentemente foram a estenose (5,9%), a PNA de repetição (9,8%) e a conjugação das duas (5,9%). Não existiu associação estatisticamente significativa entre o tipo de derivação realizada e as complicações a longo prazo ( $p=0,954$ ).

Houve uma diferença estatisticamente significativa relativamente à mortalidade, sendo que os doentes intervencionados por via aberta faleceram mais do que esperado em comparação com os doentes abordados por LAP, sendo que não houve diferença estatística significativa relativamente à mortalidade específica da neoplasia da bexiga nas duas abordagens ( $p=0,245$ ).

Observou-se maior recidiva de doença nos doentes abordados pela via aberta em comparação com a LAP ( $p=0,01$ ) onde se observou maior quantidade de doentes sem recidiva de doença do que o esperado (45 sem recidiva de doença em comparação ao valor esperado de 39,8). Observou-se uma percentagem de 13,4% (26 de um total de 194) de recidiva no conjunto de doentes analisado, com um tempo médio de diagnóstico de 13 meses. Observou-se também 23,4% (48 de 195) de metastização após CR, sendo que ao compararmos ambos os grupos da amostra, existiu uma diferença estatisticamente significativa, em que os doentes abordados pela via aberta apresentaram mais metastização pós-cistectomia ( $p=0,037$ ), com um tempo médio de diagnóstico

de 9,3 meses. Houve também uma diferença estatística significativa ( $p=0,013$ ) entre os dois grupos visto que os doentes abordados por via aberta foram sujeitos a mais quimioterapia adjuvante, em comparação aos da LAP.

## Discussão de Resultados

O principal objetivo deste estudo foi o de averiguar e determinar se a LAP pode diminuir substancialmente a morbilidade associada com o procedimento da CR, relativamente à abordagem aberta, com a linfadenectomia pélvica e a construção da derivação urinária associada. A cirurgia minimamente invasiva tem ganho maior aceitação, na tentativa de igualar e superar a via aberta como o *gold-standard* no tratamento da neoplasia da bexiga TMI, no sentido de se atingir o mesmo nível de outcomes oncológicos já garantidos pela via aberta, mas ao mesmo tempo com o objetivo de reduzir a taxa de complicações associada à CR. A LAP está a tornar-se atualmente uma alternativa viável, principalmente impulsionada pelos excelentes resultados peri-operatórios e oncológicos obtidos no tratamento da neoplasia da próstata e do rim, principalmente cancro das células renais<sup>26</sup>, com vista na tentativa de melhorar a morbilidade associada a cistectomia no pós-operatório, à redução de tempo de internamento, que é maior e mais prolongado na abordagem pela via aberta principalmente devido à grande incisão necessária, à tração da parede abdominal e à exposição da superfície peritoneal com extensa perda de fluídos.<sup>27</sup>

O objetivo do nosso estudo foi comparar as duas abordagens: a via aberta, que apesar de ser o *gold-standard* e existir uma grande experiência, continua a ser um procedimento exigente e complexo, com uma taxa de complicação que ainda ronda os 40-65%<sup>28</sup> e a LAP, que de acordo com a literatura, é uma abordagem minimamente invasiva que pode levar a uma diminuição das perdas hemáticas, complicações pós-operatórias e a uma rápida recuperação. De acordo com a literatura, cirurgiões que realizam a cistectomia radical por via laparoscópica tendem a selecionar doentes relativamente mais novos, com IMC mais baixos e com menores comorbilidades, levando a um número mais reduzido do ASA entre os doentes abordados pela laparoscopia, o que por sua vez poderia levar a uma diminuição das morbilidades pós-intervenção e tempos de internamento. Esta seleção seguindo critérios que favorecem populações mais saudáveis também poderia levar a recuperações mais rápidas e menores taxas de mortalidade, criando aqui um viés de seleção, contudo neste estudo, entre a amostra de doentes abordados pela via aberta e pela LAP, não se observou diferenças nestes aspetos: idade, género, IMC, fatores de risco, ASA ( $p=0,378$  para o IMC,  $p=0,737$  para a presença de fatores de risco para neoplasia da bexiga,  $p=0,073$  para o ASA) e no perfil de comorbilidades (comorbilidades cardíacas, respiratórias, vasculares, renais, metabólicas

incluindo DM, reumatológicas e neurológicas;  $p=0,522$ ,  $p=0,100$ ,  $p=0,864$ ,  $p=0,403$ ,  $p=0,257$ ,  $p=0,382$  e  $p=0,521$  respetivamente). Ou seja, entre os dois grupos de doentes intervencionados não existiam diferenças significativas demográficas.

Em comparação ao previsível na literatura<sup>29-32</sup>, em que se observam tempos mais prolongados de cirurgia quando a LAP é adotada, não se observou uma diferença estaticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0,498$ ), sendo que o tempo operatório médio observado foi superior, de 272,13 min, com um desvio-padrão de 53,8 em comparação com 263,44 min com um desvio-padrão de 80,9 min pela via aberta<sup>33, 34</sup>. Este resultado pode ser explicado pela melhoria da equipa cirúrgica, a sua manutenção, com acúmulo de experiência e aumento do número de LAP's realizadas num centro que é de referência, com grande volume de cistectomias realizadas, tal como a evolução dos equipamentos cirúrgicos. Para além disso a curva de aprendizagem inicial durante a adoção de um novo procedimento já foi ultrapassada, observando-se assim uma redução cada vez mais gradual da duração, sem haver alteração dos objetivos cirúrgicos.

Também relativamente ao nível de perda hemática durante a cirurgia, observou-se um resultado diferente do também já reportado na investigação científica<sup>1, 30-32, 35</sup>. Não se obteve uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,137$ )<sup>33, 36</sup>, o que pode ser explicado pelos balanços hemáticos, reportados no relatório anestésico, que por vezes não contabilizam todas as perdas (como, por exemplo, compressas). Apesar disso, na LAP, que está associada a uma melhor visualização dos campos cirúrgicos graças à criação do pneumoperitонеu e que permite a ligação individual e seletiva dos vasos dos pedículos vasculares da bexiga, observou-se um menor nível de perdas hemáticas - um valor médio de sangue perdido de 828,34 ml – ao passo que, na via aberta, em que existe dificuldade à abordagem da zona pélvica profunda e retrovesical, observou-se um maior nível destas perdas - 1018,17 ml. Estes valores foram superiores aos valores que Tang et al<sup>35</sup> determinou - 467,32 ml associada à LAP. Porpiglia et al<sup>33</sup> obteve no seu estudo um valor 520 ml, também inferior ao nosso resultado, assim como Yong et al<sup>1</sup> - 621,6 ml - e Guillotreau et al<sup>29</sup> - 429,7 ml -, todos estes valores associados à LAP.

Não se observou diferenças estaticamente significativas relativamente ao tempo da cirurgia em ambas as abordagens, nem no nível de perdas hemáticas mas observou-se uma diferença estatisticamente significativa tanto no número de gânglios linfáticos obtidos na linfadenectomia pélvica, que são superiores na abordagem laparoscópica ( $p=0,04$ ), o que pode ser explicado pela melhoria da visualização dos campos cirúrgicos na posição de Trendelenburg (permitindo um melhor procedimento cirúrgico), assim como nos dias de internamento pós-cirurgia - que são inferiores em comparação com a abordagem por via aberta ( $p=0,016$ ), devido principalmente a uma deambulação mais rápida.<sup>35</sup>

O valor médio de gânglios linfáticos removidos na abordagem por via aberta é 14 e na abordagem laparoscópica 18, encontrando-se ambos no intervalo recomendado de pelo menos 10 a 15 gânglios removidos para melhoria de outcome oncológico<sup>37</sup>. Estes valores tem uma diferença estatística muito significativa, sendo que se verificou maior facilidade de remoção de gânglios na LAP do que na via aberta ( $p=0,004$ ), diferente do reportado pela literatura<sup>1, 23, 31, 34, 35</sup> visto que a facilidade da remoção é considerada igual. Isto por si só representa um índice da melhoria da qualidade cirúrgica que se pode atingir com a LAP como também equivale a uma possibilidade de dissecação mais extensa, que pode levar à melhoria de outcome oncológico, sendo que nos doentes com envolvimento ganglionar a recorrência da doença é maior e a maior remoção observada nos doentes abordados pela LAP pode levar à melhoria da sobrevivência em doentes com metástases ganglionares. Em outros estudos efetuados, o número médio encontrava-se nos 15,5<sup>38</sup>. Não existiu diferença estaticamente significativa relativamente aos gânglios positivos nos diferentes grupos, sendo que 25,9% dos doentes apresentam atingimento ganglionar (desses, 20,7% foram abordados por LAP), o que contraria a ideia de que doentes abordados por LAP têm menos metástases ganglionares, frequentemente observado noutros estudos.<sup>35</sup>

Em termos de margens cirúrgicas positivas, não se observou um diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0,567$ ), sendo que se observou 10,87% na LAP (5 em 46) e 8,39% na via aberta (13 em 155), diferente do reportado, em que a diminuição das perdas hemáticas durante a cirurgia na via laparoscópica, para além da melhoria da visualização da perspetiva anatómica, contribui para uma diferença estatisticamente significativa.<sup>35</sup>

A cistectomia radical é uma cirurgia complexa, das mais invasivas no mundo da urologia, sendo que é provável levar ao desenvolvimento de complicações, aumentando a morbilidade do doente para níveis entre os 28% e 64%, atingindo os 5,1% a 8,1% de mortalidade aos 90 dias, sendo que a principal causa de morbilidade pós-procedimento é a ocorrência de íleo paralítico.<sup>39</sup> Nesta perspetiva, em mais de metade dos doentes sujeitos à cistectomia radical - 55,6% - foram observadas complicações pós-operatórias. Em 24,5%, as complicações foram ligeiras e, em 31,4%, foram graves (Grau III-V de Clavien). Através da análise comparativa entre os dois grupos pode-se observar que a via aberta apresentou um nível superior de complicações mais graves (III-V), incluindo evisceração e a sépsis particularmente, tal como Aboumarzouk et al <sup>23</sup> observou ( $p=0,001$ ), mais que a LAP mas, não de um forma muito significativa ( $p=0,276$ ), tal como a realidade observada noutros estudos, que fazem referência a uma diminuição das complicações major pela LAP, mas sem diferença estatisticamente significativa.<sup>23, 30, 31, 35</sup> Para além disso, observou-se um maior número de complicações minor nos doentes abordados pela LAP, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa<sup>30</sup> com a via aberta. O contrário foi observado por Guillotreu et al<sup>29</sup>, que verificou menor morbilidade pós-operação para as complicações minor, com diferença

significativa, nos doentes abordados pela LAP e sem diferença para as complicações major em ambos os grupos.

Nos nossos resultados, relativamente as complicações major, estas diferenças não poderiam ser explicadas por um ASA inferior dos doentes selecionados para a laparoscopia, nem pelas perdas hemáticas, dois fatores importantes, visto que não havia diferença significativa entre os dois grupos.

Os doentes abordados pela LAP apresentaram mais complicações minor do que o esperado - 6 em vez de 4,3 para o grupo, o que corresponde a 33,3%. Em comparação, a via aberta apresenta uma percentagem de 13,5%, mas sem diferença estatisticamente significativa, sendo que isto pode ser explicado pelo tamanho reduzido do grupo de doentes abordados pela LAP em comparação aos da via aberta.

Existiu uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao tipo de complicações, visto que se desenvolveram mais as relacionadas com a ferida, nos doentes abordados pela via aberta ( $p=0,007$ ), do que nos doentes operados através da LAP, ou seja, a LAP está associada a menor incidência de complicações mais precoces como infeção da ferida, deiscência e evisceração. Yong et al <sup>1</sup> observou que a infeção era a complicação precoce pós-operatória mais frequente, com incidência superior na via aberta (28,6%, com  $p=0,041$ ) o que vai ao encontro dos nossos resultados. Na laparoscopia, existe menor exposição abdominal e menor manipulação traumática, o que reduz a inflamação, e não se observa uma incisão de grandes dimensões nem retração abdominal como na via aberta, o que leva a menor ação do sistema imune. Tobias et al <sup>32</sup> também observou que a laparoscopia está associada a uma menor incidência de complicações infecciosas, incluindo da ferida operatória. Relativamente às outras complicações: gastrointestinais, infecciosas, genitourinárias e cardiovasculares não se observou diferenças significativas entre os dois grupos<sup>35</sup>.

Manifestou-se um maior número de complicações major (Clavien Dindo III-IV) na via aberta, sendo que no estudo de Challacombe et al <sup>28</sup> se situavam entre os 10-13% na LAP (17,39% na LAP, de acordo com os dados colhidos, vs 35,44% na via aberta) sendo que devido a este grau de complicação, foi necessário uma intervenção cirúrgica para a resolução, logo, é lógico ter existido uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao nível de complicações em que houve a necessidade de intervenção cirúrgica para a resolução nos doentes abordados pela via aberta mais do que o esperado em comparação com a LAP ( $p=0,003$ ). Isto é diferente do que relatou Yong et al<sup>1</sup>. O tipo de re-intervenção mais frequente foi o re-encerramento da ferida (50%) seguido da enterectomia segmentar (16,1%).

Cerca de 73,2% dos doentes não desenvolveram complicações a longo prazo com o procedimento. No entanto, desenvolveram-se mais complicações a longo prazo com valor estatístico significativo nos doentes abordados pela via aberta do que pela LAP ( $p\leq 0,001$ ), diferente do observado por Yong

et al<sup>1</sup> ( $p > 0,05$  nas complicações tardias). Apesar disso, observou-se um menor número de estenoses e de pielonefrites na LAP, tal como Yong et al também observou.<sup>1</sup> Das complicações a longo prazo, as mais frequentes são as estenoses (5,9%), a PNA de repetição (9,8%) e a conjugação das duas (5,9%), o que pode ser explicado pela colonização bacteriana dos segmentos intestinais utilizados para a construção da derivação urinária, apesar de não se observar uma associação estaticamente significativa entre o tipo de derivação realizada e as complicações a longo prazo ( $p \leq 0,001$ ).

Houve uma diferença estatisticamente significativa relativamente à mortalidade, sendo que os doentes intervencionados por via aberta faleceram mais do que esperado em comparação com os doentes por LAP, mas não houve diferença estatística significativa da mortalidade específica à neoplasia nas duas abordagens ( $p = 0,245$ ). Na nossa amostra tivemos um maior número de doentes abordados pela via aberta e com maior seguimento total, o que pode explicar a maior mortalidade observada.

Observou-se também uma maior recidiva de doença nos doentes abordados pela via aberta em comparação com a LAP ( $p = 0,010$ ) onde se constatou maior quantidade de doentes sem recidiva do que o esperado (45 sem recidiva de doença em comparação ao valor esperado de 39,8). Yong et al<sup>1</sup> também observou um aumento na sobrevivência global e sem recidiva. Isto é semelhante aos resultados obtidos mas sem diferença estatisticamente significativa com a abordagem pela via aberta.

Lin et al<sup>31</sup>, no estudo prospetivo, observou, em ambos os grupos, uma sobrevivência em geral semelhante, sem diferença na recorrência de doença, também equiparável em ambos os grupos. No presente estudo, observou-se menor mortalidade e menor recorrência nos doentes abordados pela LAP, o que pode ser explicado pela dissecação mais extensa de gânglios linfáticos na LAP, levando a uma possível redução da mortalidade e da recorrência, apesar de não se terem verificado diferenças entre ambos os grupos relativamente às características demográficas, às margens cirúrgicas positivas e aos nódulos positivos, diferente do que reportou Tang et al<sup>35</sup>, que atribui esta melhoria de redução aos doentes abordados por LAP por estes se apresentarem com menos comorbilidades, com menos nódulos positivos e menos margens cirúrgicas. Ou seja, não se pôde estabelecer uma relação causa-efeito relativamente à abordagem utilizada e à mortalidade dos doentes que sofreram cistectomia, porque mesmo que se tenha observado uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) quanto à mortalidade, não se observou diferença estatística significativa ( $p = 0,245$ ) quando esta estava relacionada com a neoplasia, o que significa que os outcomes oncológicos foram equivalentes.

## Conclusões

De acordo com o estudo realizado, conclui-se que existiu uma clara diferença estatisticamente significativa, comparativamente à via aberta, relativamente: aos tempos de internamento dos doentes sujeitos à cistectomia por LAP, mais reduzidos ( $p=0,001$ ); às complicações relacionadas especificamente com a ferida cirúrgica como infeção, deiscência e evisceração ( $p=0,007$ ); e menor número de complicações particularmente pós-operatórias major (Clavien-Dindo III-V).

Nos doentes abordados por LAP, houve uma menor necessidade de re-intervenção cirúrgica para resolução de complicações, menor desenvolvimento de complicações a longo prazo (estenose e PNA de repetição, sendo as mais frequentes) e obtenção de tempos de cirurgia semelhantes aos da abordagem aberta ( $p=0,400$ ), diferente do reportado na literatura - sinal da evolução da experiência cirúrgica pela mesma equipa de cirurgiões, o que pode ser considerado um dos pontos fortes deste estudo - o que contribui também para a redução do desenvolvimento de complicações minor como o íleo paralítico, mais frequentemente associada à cirurgia da CR.

Relativamente à linfadenectomia pélvica, encontra-se uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao número médio de gânglios, observando-se um número superior na LAP, sendo que é atingido um estadiamento mais exato, controlo local e regional da doença, para além que revela ser um indicador da qualidade cirúrgica deste procedimento. Em jeito de conclusão, com estes resultados, a CR por LAP pode ser estabelecida como uma alternativa viável, com menor morbilidade pós-operatória associada, em comparação à cirurgia aberta.

Relativamente aos outcomes oncológicos, apesar de se ter obtido um valor de  $p<0,001$ , estatisticamente significativo relativamente à sobrevivência dos doentes com diferentes abordagens, não podemos afirmar que a sobrevivência é melhorada pela utilização da abordagem laparoscópica, visto que não se observou diferença estatisticamente significativa na mortalidade específica da neoplasia.

## **Limitações**

Para uma melhor avaliação de outcome oncológico, seria necessário um aumento da amostra com um maior número de doentes, principalmente no grupo de doentes abordados pela LAP; tempos de seguimento iguais e, ao ser utilizado o CHP como o único centro de referência, inevitavelmente, acontece um viés de seleção, que deve ser contrariado com o desenvolvimento, no futuro, de um estudo randomizado e multicêntrico.

## Bibliografia

1. Yong C, Daihui C, Bo Z. Laparoscopic versus open radical cystectomy for patients with bladder cancer over 75-year-old: a prospective randomized controlled trial. *Oncotarget*. 2017;8(16):26565-72.
2. Witjes JA, Bruins M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and metastatic Bladder Cancer 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European urology*. 2013;63(2):234-41.
4. Rivas J, Álvarez-Maestro M, Carrion DM, et al. Current role of laparoscopic radical cystectomy in the treatment of bladder cancer. 2018.
5. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Urology*. 2007;69(1):3-16.
6. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of Disease: the epidemiology of bladder cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2006;3:327.
7. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*. 2009;115(1):68-74.
8. Telli O, Sarici H, Ozgur BC, et al. Urothelial cancer of bladder in young versus older adults: Clinical and pathological characteristics and outcomes. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2014;30(9):466-70.
9. Jones TD, Wang M, Eble JN, et al. Molecular Evidence Supporting Field Effect in Urothelial Carcinogenesis. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(18):6512.
10. Kang C-H, Yu T-J, Hsieh H-H, et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*. 2003;98(8):1620-6.
11. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: Analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2009;16(1):64-9.
12. Freedman ND, Abnet CC, Caporaso NE, et al. Impact of changing US cigarette smoking patterns on incident cancer: risks of 20 smoking-related cancers among the women and men of the NIH-AARP cohort. *International journal of epidemiology*. 2016;45(3):846-56.
13. Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European urology*. 2017;71(3):462-75.
14. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *The Journal of urology*. 2017;198(3):552-9.
15. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics – where do we stand? *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2008;8(7):1111-23.
16. Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neo-adjuvant (Pre-emptive) Cisplatin Therapy in Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *British Journal of Urology*. 1991;67(6):608-15.
17. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(3):666-75.
18. Gaston R, Heidenreich A. Open versus laparoscopic radical cystectomy. *Eur Urol Suppl*. 2006;5(3 SPEC. ISS.):385-94.
19. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *The Lancet*. 2009;374(9685):239-49.
20. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: Analysis of population-based data. *Urology*. 2006;68(1):58-64.
21. Chang SS SJJ, Wells N, Peterson M, et al. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. *JUrol*. 2001; 166:2151–4

22. Gill IS, Fergany A, Klein EA, et al. Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial 2 cases. *Urology*. 2000;56(1):26-9.
23. Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: A single institute comparative analysis. *Urol Int*. 2013;91(1):109-12.
24. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, et al. Oncological Outcomes After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Open Versus Minimally Invasive Approaches. *J Urol*. 2010;183(3):862-70.
25. Ha US, Kim SI, Kim SJ, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for the management of bladder cancer: mid-term oncological outcome. *Int J Urol*. 2010;17(1):55-61.
26. Richards K, Kader A, Otto R, et al. Is Robot-Assisted Radical Cystectomy Justified in the Elderly? A Comparison of Robotic Versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Elderly  $\geq 75$  Years Old. *Journal of endourology*. 2012;26(10):1301-6.
27. Ha US, Kim SI, Kim SJ, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for the management of bladder cancer: Mid-term oncological outcome: Original Article: Clinical Investigations. *Int J Urol*. 2010;17(1):55-61.
28. Challacombe B, Bochner B, Dasgupta P, et al. The Role of Laparoscopic and Robotic Cystectomy in the Management of Muscle-Invasive Bladder Cancer With Special Emphasis on Cancer Control and Complications. *European urology*. 2011;60(4):767 - 75.
29. Guillotreau J, Gamé X, Mouzin M, et al. Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Morbidity of Laparoscopic Versus Open Surgery. *J Urol*. 2009;181(2):554-9.
30. Yasui T, Tozawa K, Ando R, et al. Laparoscopic Versus Open Radical Cystectomy for Patients Older than 75 Years: a Single-Center Comparative Analysis. *Asian Pac J Cancer Preven*. 2015;16(15):6353-8.
31. Lin T, Fan X, Zhang C, et al. A prospective randomised controlled trial of laparoscopic vs open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and oncologic outcomes with 5-year follow-up. *Br J Cancer*. 2014;110(4):842-9.
32. Tobias-Machado M, Said DF, Mitre AI, et al. Comparison between open and laparoscopic radical cystectomy in a Latin American reference center: perioperative and oncological results. *Int Braz J Urol*. 2015;41(4):635-41.
33. Porpiglia F, Renard J, Billia M, et al. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: Results of a prospective study. *Journal of endourology*. 2007;21(3):325-9.
34. Zhao JJ, Zeng SX, Zhang ZS, et al. Laparoscopic Radical Cystectomy Versus Extraperitoneal Radical Cystectomy: Is the Extraperitoneal Technique Rewarding? *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):E271-E7.
35. Tang K, Li H, Xia D, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PloS one*. 2014;9(5):e95667.
36. Khan MS, Gan C, Ahmed K, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *European urology*. 2016;69(4):613 - 21.
37. Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and Robotic Assisted Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Critical Analysis. *European urology*. 2008;54(1):54 - 64.
38. Huang J, Lin T, Liu H, et al. Laparoscopic Radical Cystectomy with Orthotopic Ileal Neobladder for Bladder Cancer: Oncologic Results of 171 Cases With a Median 3-Year Follow-up. *European urology*. 2010;58(3):442 - 9.
39. Tan WS, Lamb BW, Kelly JD. Complications of Radical Cystectomy and Orthotopic Reconstruction. *Advances in Urology*. 2015;2015:1-7.
40. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2016
41. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-213.
42. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):187-196.

## Tabelas

**Tabela I-** Frequência do género na população analisada e a idade categorizada durante CR.

|               |        | Frequência | Percentagem |
|---------------|--------|------------|-------------|
| <b>Género</b> | Mulher | 33         | 16,1        |
|               | Homem  | 172        | 83,9        |
|               | Total  | 205        | 100,0       |

|                               |     |                   | Abordagem |      | Total |
|-------------------------------|-----|-------------------|-----------|------|-------|
|                               |     |                   | Aberta    | LAP  |       |
| Idade categorizada aquando CR | «65 | Contagem          | 52        | 11   | 63    |
|                               |     | Contagem Esperada | 48,9      | 14,1 | 63,0  |
|                               | »65 | Contagem          | 107       | 35   | 142   |
|                               |     | Contagem Esperada | 110,1     | 31,9 | 142,0 |
| Total                         |     | Contagem          | 159       | 46   | 205   |
|                               |     | Contagem Esperada | 159,0     | 46,0 | 205,0 |

| <b>Tabela II- Características principais da amostra avaliada.</b> |            |       |         |
|-------------------------------------------------------------------|------------|-------|---------|
|                                                                   | Via aberta | LAP   | Valor p |
| <b>Género</b>                                                     |            |       |         |
| Masculino                                                         | 133        | 39    | 0,854   |
| Feminino                                                          | 26         | 7     | 0,854   |
| IMC                                                               | 25,003     | 25,68 | 0,378   |
| <b>Fatores de Risco</b>                                           |            |       |         |
| Ausência                                                          | 41         | 13    | 0,737   |
| Presença                                                          | 118        | 33    | 0,737   |
| <b>Tipos de Factores de risco</b>                                 |            |       |         |
| Tabaco                                                            | 102        | 28    | 0,647   |
| ITU                                                               | 7          | 1     | 0,492   |
| Radioterapia                                                      | 5          | 0     | 0,223   |
| Tuberculose                                                       | 9          | 1     | 0,462   |
| Schistosomíase                                                    | 0          | 0     |         |
| Extrofia Vesical                                                  | 0          | 0     |         |
| <b>Tipo de Comorbilidades</b>                                     |            |       |         |
| Respiratórias                                                     | 43         | 7     | 0,1     |
| Cardiovasculares                                                  | 71         | 23    | 0,522   |
| Vasculares                                                        | 40         | 11    | 0,864   |
| Renais                                                            | 14         | 6     | 0,403   |
| Metabólicas                                                       | 63         | 14    | 0,257   |
| Reumatológicas                                                    | 5          | 3     | 0,382   |
| Neurológicas                                                      | 10         | 4     | 0,521   |

| <b>Tabela III- Estadio da RTU, frequência das RTU e histologia após CR.</b> |                                           |            |              |          |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|--------------|----------|
|                                                                             |                                           | Frequência | Porcentagem  | % válida |
| Estadio                                                                     | Cis ou pTa                                | 7          | 3,4          | 3,5      |
|                                                                             | T1                                        | 52         | 25,4         | 26,0     |
|                                                                             | T2                                        | 119        | 58,0         | 59,5     |
|                                                                             | T3                                        | 19         | 9,3          | 9,5      |
|                                                                             | T4                                        | 3          | 1,5          | 1,5      |
|                                                                             | Total                                     | 200        | 97,6         | 100,0    |
| Omisso                                                                      | Sistema                                   | 5          | 2,4          |          |
| <b>Total</b>                                                                |                                           | <b>205</b> | <b>100,0</b> |          |
|                                                                             |                                           | Frequência | Porcentagem  | % válida |
| Histologia                                                                  | Sem neoplasia                             | 27         | 13,2         | 13,2     |
|                                                                             | Carcinoma das Células de Transição        | 145        | 70,7         | 71,1     |
|                                                                             | Adenocarcinoma Células Anel Sinete        | 5          | 2,4          | 2,5      |
|                                                                             | Epidermóide                               | 5          | 2,4          | 2,5      |
|                                                                             | Sarcomatóide                              | 5          | 2,4          | 2,5      |
|                                                                             | Carcinoma de células de transição in situ | 8          | 3,9          | 3,9      |
|                                                                             | Adenocarcinoma Próstata                   | 4          | 2,0          | 2,0      |
|                                                                             | Linfoepitelioma like                      | 1          | ,5           | 0,5      |
|                                                                             | Neuroendócrino                            | 4          | 2,0          | 2        |
|                                                                             | Total                                     | 204        | 99,5         | 100      |
| Omisso                                                                      | Sistema                                   | 1          | ,5           |          |
| <b>Total</b>                                                                |                                           | <b>205</b> | <b>100,0</b> |          |
|                                                                             |                                           | Frequência | Porcentagem  | % válida |
| Número de ressecções transuretrais realizadas previamente                   | 0                                         | 4          | 2,0          | 2,0      |
|                                                                             | 1                                         | 143        | 69,8         | 69,8     |
|                                                                             | 2                                         | 30         | 14,6         | 14,6     |
|                                                                             | 3                                         | 20         | 9,8          | 9,8      |
|                                                                             | 4                                         | 6          | 2,9          | 2,9      |
|                                                                             | 5                                         | 1          | ,5           | ,5       |
|                                                                             | 13                                        | 1          | ,5           | ,5       |
|                                                                             | Total                                     | 205        | 100,0        | 100,0    |

| Tabela IV-Frequências de diferentes características cirúrgicas. |            |     |                              |
|-----------------------------------------------------------------|------------|-----|------------------------------|
| Factores cirúrgicos                                             | Via aberta | LAP | Teste qui-quadrado (Pearson) |
| Estadio ressecção transuretral                                  |            |     |                              |
| TNMI                                                            | 45         | 19  | p=0,094                      |
| TMI                                                             | 114        | 27  |                              |
| Quimioterapia neoadjuvante                                      |            |     |                              |
| Não realizou                                                    | 118        | 44  | p=0,002                      |
| Realizou                                                        | 41         | 2   |                              |
| Objetivo da Cistectomia                                         |            |     |                              |
| Radical                                                         | 155        | 45  |                              |
| Paliativa                                                       | 4          | 1   |                              |
| Tipo de Derivação                                               |            |     |                              |
| Bricker                                                         | 100        | 39  | p=0,138                      |
| Ureterostomias cutâneas bilaterais                              | 28         | 1   |                              |
| Wallace                                                         | 7          | 1   |                              |
| Neobexiga                                                       | 22         | 3   |                              |

| Tabela V-Comparação das derivações e do ASA de acordo com a abordagem. |       |                      |                      |       |       |                                   |       |
|------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|----------------------|-------|-------|-----------------------------------|-------|
|                                                                        |       |                      | Abordagem            |       | Total | Qui-<br>quadrado<br>de<br>Pearson |       |
|                                                                        |       |                      | Via<br>aberta        | LAP   |       |                                   |       |
| Derivação<br>0=ureterostomias<br>1=Neobexiga                           | 0     | Contagem             | 128                  | 40    | 168   | p=0,138                           |       |
|                                                                        |       | Contagem<br>Esperada | 131,2                | 36,8  | 168,0 |                                   |       |
|                                                                        | 1     | Contagem             | 29                   | 4     | 33    |                                   |       |
|                                                                        |       | Contagem<br>Esperada | 25,8                 | 7,2   | 33,0  |                                   |       |
|                                                                        | Total |                      | Contagem             | 157   | 44    |                                   | 201   |
|                                                                        |       |                      | Contagem<br>Esperada | 157,0 | 44,0  |                                   | 201,0 |
|                                                                        |       |                      | Abordagem            |       | Total | Qui-<br>quadrado<br>de<br>Pearson |       |
|                                                                        |       |                      | Via<br>aberta        | LAP   |       |                                   |       |
| ASA<br>1,2<br>3,4                                                      | 1,2   | Contagem             | 72                   | 22    | 94    | p=0.787                           |       |
|                                                                        |       | Contagem<br>Esperada | 72,8                 | 21,2  | 94,0  |                                   |       |
|                                                                        | 3,4   | Contagem             | 86                   | 24    | 110   |                                   |       |
|                                                                        |       | Contagem<br>Esperada | 85,2                 | 24,8  | 110,0 |                                   |       |
| Total                                                                  |       | Contagem             | 158                  | 46    | 204   |                                   |       |
|                                                                        |       | Contagem<br>Esperada | 158,0                | 46,0  | 204,0 |                                   |       |

| Tabela VI- Comparação entre derivação urinária utilizada e idade e ASA. |                    |          |           |          |       |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|-----------|----------|-------|-----------------------------------|
|                                                                         | Derivação Urinária |          |           |          |       |                                   |
|                                                                         | Ureterostomia      |          | Neobexiga |          | Total | Qui-<br>quadrado<br>de<br>Pearson |
|                                                                         | Real               | Esperado | Real      | Esperado |       |                                   |
| ASA                                                                     |                    |          |           |          |       |                                   |
| 1,2                                                                     | 71                 | 77,3     | 21        | 14,7     | 92    | p=0,015                           |
| 3,4                                                                     | 97                 | 90,7     | 11        | 17,3     | 108   |                                   |
| Total                                                                   |                    |          |           |          | 200   |                                   |
| Idade categorizada                                                      |                    |          |           |          |       |                                   |
| <65                                                                     | 40                 | 50,1     | 20        | 9,9      | 60    | p≤0,001                           |
| >65                                                                     | 128                | 117,9    | 13        | 23,1     | 141   |                                   |
| Total                                                                   |                    |          |           |          | 201   |                                   |

**Tabela VII-** Comparação dos diferentes estadios aquando a CR e as suas frequências nas diferentes abordagens.

</

**Tabela VIII-**Tempos de cirurgia de acordo com as diferentes abordagens, derivações utilizadas e realização de quimioterapia neoadjuvante.

|                          | Abordagem                             | N   | Média  | Erro Desvio | Erro padrão da média | Teste t |
|--------------------------|---------------------------------------|-----|--------|-------------|----------------------|---------|
| Tempo de Cirurgia em min | Aberta                                | 158 | 263,44 | 80,853      | 6,432                | p=0,400 |
|                          | LAP                                   | 45  | 272,13 | 53,826      | 8,024                |         |
|                          | Derivação utilizada                   |     |        |             |                      |         |
|                          | Ureterostomia                         | 166 | 256,78 | 68,342      | 5,304                | p=0,004 |
|                          | Neobexiga                             | 33  | 309,55 | 93,771      | 16,323               |         |
|                          | Resposta a quimioterapia neoadjuvante |     |        |             |                      |         |
|                          | Não                                   | 12  | 265,25 | 76,761      | 22,159               | p=0,164 |
|                          | Sim                                   | 30  | 301,53 | 74,100      | 13,529               |         |

**Tabela IX**-Comparação de tempos de internamento das diferentes abordagens e relativamente à derivação utilizada.

|                             | <b>Abordagem</b>         | N   | Média | Erro Desvio | Erro padrão da média | Teste-t |
|-----------------------------|--------------------------|-----|-------|-------------|----------------------|---------|
| <b>Dias de internamento</b> | Aberta                   | 158 | 22,04 | 19,094      | 1,519                | p=0,001 |
|                             | Laparoscopica            | 46  | 14,96 | 9,364       | 1,381                |         |
|                             | <b>Tipo de derivação</b> |     |       |             |                      |         |
| <b>Dias de internamento</b> | Ureterostomia            | 167 | 19,42 | 17,975      | 1,391                | p=0,070 |
|                             | Neobexiga                | 33  | 25,55 | 15,983      | 2,782                |         |

| Tabela X-Comparação entre margens cirúrgicas e abordagem. |     |                   |           |      |       |                                        |
|-----------------------------------------------------------|-----|-------------------|-----------|------|-------|----------------------------------------|
|                                                           |     |                   | Abordagem |      | Total | Teste Qui-<br>quadrado<br>Exato Fisher |
|                                                           |     |                   | Aberta    | LAP  |       |                                        |
| Margens<br>Cirúrgicas<br>positivas                        | Não | Contagem          | 142       | 41   | 183   | p=0,567                                |
|                                                           |     | Contagem Esperada | 141,1     | 41,9 | 183,0 |                                        |
|                                                           | Sim | Contagem          | 13        | 5    | 18    |                                        |
|                                                           |     | Contagem Esperada | 13,9      | 4,1  | 18,0  |                                        |
| Total                                                     |     | Contagem          | 155       | 46   | 201   |                                        |
|                                                           |     | Contagem Esperada | 155,0     | 46,0 | 201,0 |                                        |

**Tabela XI-**Comparação do valor médio de linfadenectomia, frequência de gânglios atingidos, número de gânglios por categoria removidos e de gânglios positivos de acordo com a abordagem.

|                                      | Abordagem | N                 | Média | Erro Desvio | Erro padrão da média | Teste t  |                               |
|--------------------------------------|-----------|-------------------|-------|-------------|----------------------|----------|-------------------------------|
| Número de gânglios                   | Aberta    | 14<br>6           | 14,03 | 7,424       | ,614                 | p=0,004  |                               |
|                                      | LAP       | 45                | 17,96 | 8,921       | 1,330                |          |                               |
|                                      |           |                   |       | Abordagem   |                      | Total    | Teste Qui-quadrado de Pearson |
|                                      |           |                   |       | Aberta      | LAP                  |          |                               |
| Número de gânglios por categorias    | <10       | Contagem          | 39    | 6           | 45                   | p=0,137  |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 34,4  | 10,6        | 45,0                 |          |                               |
|                                      | 10-20     | Contagem          | 70    | 23          | 93                   |          |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 71,1  | 21,9        | 93,0                 |          |                               |
|                                      | >20       | Contagem          | 37    | 16          | 53                   |          |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 40,5  | 12,5        | 53,0                 |          |                               |
| Total                                |           | Contagem          | 146   | 45          | 191                  |          |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 146,0 | 45,0        | 191,0                |          |                               |
| Gânglios Positivos                   | Não       | Contagem          | 117   | 35          | 152                  | p=0,733  |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 117,9 | 34,1        | 152,0                |          |                               |
|                                      | Sim       | Contagem          | 42    | 11          | 53                   |          |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 41,1  | 11,9        | 53,0                 |          |                               |
| Total                                |           | Contagem          | 159   | 46          | 205                  |          |                               |
|                                      |           | Contagem Esperada | 159,0 | 46,0        | 205,0                |          |                               |
|                                      |           | Frequência        |       |             | %                    | % válida |                               |
| Frequência de atingimento ganglionar | 0         | 152               |       |             | 74,1                 | 74,1     |                               |
|                                      | N1        | 26                |       |             | 12,7                 | 12,7     |                               |
|                                      | N2        | 23                |       |             | 11,2                 | 11,2     |                               |
|                                      | N3        | 4                 |       |             | 2,0                  | 2,0      |                               |
|                                      | Total     | 205               |       |             | 100,0                | 100,0    |                               |

| <b>Tabela XII-Comparação das perdas hemáticas entre os diferentes grupos.</b> |                  |          |              |                    |                             |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                               | <b>Abordagem</b> | <b>N</b> | <b>Média</b> | <b>Erro Desvio</b> | <b>Erro padrão da média</b> | <b>Teste t para igualdade de médias</b> |
| <b>Perdas hemáticas</b>                                                       | Aberta           | 116      | 1018,17      | 758,806            | 70,453                      | p=0,071                                 |
|                                                                               | LAP              | 41       | 828,34       | 491,633            | 76,780                      |                                         |

**Tabela XIII-** Comparação do desenvolvimento de complicações, minor e major e frequência segundo a abordagem, de acordo com a escala de Clavien-Dindo.

|                    |                         |                      | Abordagem     |      | Total              | Qui-<br>quadrado de<br>Pearson |
|--------------------|-------------------------|----------------------|---------------|------|--------------------|--------------------------------|
|                    |                         |                      | Via<br>aberta | LAP  |                    |                                |
| Clavien-<br>Dindo  | Não                     | Contagem             | 62            | 28   | 90                 | p=0,009                        |
|                    |                         | Contagem<br>Esperada | 69,7          | 20,3 | 90,0               |                                |
|                    | Sim                     | Contagem             | 96            | 18   | 114                |                                |
|                    |                         | Contagem<br>Esperada | 88,3          | 25,7 | 114,0              |                                |
| Total              |                         | Contagem             | 158           | 46   | 204                |                                |
|                    |                         | Contagem<br>Esperada | 158,0         | 46,0 | 204,0              |                                |
|                    |                         |                      | Abordagem     |      | Total              | Qui-<br>quadrado de<br>Pearson |
|                    |                         |                      | Aberta        | LAP  |                    |                                |
| Clavien-<br>Dindo  | 1,2                     | Contagem             | 40            | 10   | 50                 | p=0,276                        |
|                    |                         | Contagem<br>Esperada | 42,1          | 7,9  | 50,0               |                                |
|                    | 3,4,5                   | Contagem             | 56            | 8    | 64                 |                                |
|                    |                         | Contagem<br>Esperada | 53,9          | 10,1 | 64,0               |                                |
| Total              |                         | Contagem             | 96            | 18   | 114                |                                |
|                    |                         | Contagem<br>Esperada | 96,0          | 18,0 | 114,0              |                                |
|                    |                         | Frequência           | Porcentagem   |      | Porcentagem válida |                                |
| Clavien-<br>-Dindo | Sem<br>complic<br>ações | 90                   | 43,9          |      | 44,1               |                                |
|                    | 1                       | 19                   | 9,3           |      | 9,3                |                                |
|                    | 2                       | 31                   | 15,1          |      | 15,2               |                                |
|                    | 3                       | 40                   | 19,5          |      | 19,6               |                                |
|                    | 4                       | 15                   | 7,3           |      | 7,4                |                                |
|                    | 5                       | 9                    | 4,4           |      | 4,4                |                                |
|                    | Total                   | 204                  | 99,5          |      | 100,0              |                                |
| Omisso             | Sistema                 | 1                    | ,5            |      |                    |                                |
| Total              |                         | 205                  | 100,0         |      |                    |                                |

| Tabela XIV-Comparação das diferentes complicações nas diferentes abordagens. |                   |                   |           |      |       |                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|------|-------|-------------------------------------------------|
| 0=Não<br>1-Sim                                                               |                   |                   | Abordagem |      | Total | Teste qui<br>quadrado<br>(Pearson e<br>*Fisher) |
|                                                                              |                   |                   | Aberta    | LAP  |       |                                                 |
| Complicações:<br>ferida                                                      | 0                 | Contagem          | 115       | 42   | 157   | p=0,007                                         |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 121,8     | 35,2 | 157,0 |                                                 |
|                                                                              | 1                 | Contagem          | 44        | 4    | 48    |                                                 |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 37,2      | 10,8 | 48,0  |                                                 |
| Total                                                                        | Contagem          |                   | 159       | 46   | 205   |                                                 |
|                                                                              | Contagem Esperada |                   | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                                                 |
| Gastrointest<br>inais                                                        | 0                 | Contagem          | 135       | 41   | 176   | p=0,469                                         |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 136,5     | 39,5 | 176,0 |                                                 |
|                                                                              | 1                 | Contagem          | 24        | 5    | 29    |                                                 |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 22,5      | 6,5  | 29,0  |                                                 |
| Total                                                                        | Contagem          |                   | 159       | 46   | 205   |                                                 |
|                                                                              | Contagem Esperada |                   | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                                                 |
| Infeciosas                                                                   | 0                 | Contagem          | 126       | 38   | 164   | p=0,615                                         |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 127,2     | 36,8 | 164,0 |                                                 |
|                                                                              | 1                 | Contagem          | 33        | 8    | 41    |                                                 |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 31,8      | 9,2  | 41,0  |                                                 |
| Total                                                                        | Contagem          |                   | 159       | 46   | 205   |                                                 |
|                                                                              | Contagem Esperada |                   | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                                                 |
| Geniturinárias                                                               | 0                 | Contagem          | 156       | 45   | 201   | *p=1                                            |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 155,9     | 45,1 | 201,0 |                                                 |
|                                                                              | 1                 | Contagem          | 3         | 1    | 4     |                                                 |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 3,1       | ,9   | 4,0   |                                                 |
| Total                                                                        | Contagem          |                   | 159       | 46   | 205   |                                                 |
|                                                                              | Contagem Esperada |                   | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                                                 |
| Cardiovascul<br>ares                                                         | 0                 | Contagem          | 151       | 45   | 196   | p*=0,687                                        |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 152,0     | 44,0 | 196,0 |                                                 |
|                                                                              | 1                 | Contagem          | 8         | 1    | 9     |                                                 |
|                                                                              |                   | Contagem Esperada | 7,0       | 2,0  | 9,0   |                                                 |
| Total                                                                        | Contagem          |                   | 159       | 46   | 205   |                                                 |
|                                                                              | Contagem Esperada |                   | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                                                 |

| <b>Tabela XV- Tipo de re-intervenção cirúrgica.</b> |                                                           |                   |                    |                 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
|                                                     |                                                           | <b>Frequência</b> | <b>Percentagem</b> | <b>% válida</b> |
| <b>Tipo</b>                                         | <b>Encerramento</b>                                       | 31                | 15,1               | 50,0            |
|                                                     | <b>Enterectomia segmentar</b>                             | 10                | 4,9                | 16,1            |
|                                                     | <b>Reconfiguração da anastomose do ureter</b>             | 8                 | 3,9                | 12,9            |
|                                                     | <b>Nefrostomia percutânea</b>                             | 4                 | 2,0                | 6,5             |
|                                                     | <b>Laparotomia exploradora com lavagem/lise de bridas</b> | 7                 | 3,4                | 11,3            |
|                                                     | <b>Outros</b>                                             | 2                 | 1,0                | 3,2             |
|                                                     | <b>Total</b>                                              | 62                | 30,2               | 100,0           |
| <b>Omisso</b>                                       | <b>Sistema</b>                                            | 143               | 69,8               |                 |
| <b>Total</b>                                        |                                                           | 205               | 100,0              |                 |

**Tabela XVI-**Comparação de complicações a longo prazo e re-intervenção cirúrgica entre as diferentes abordagens.

|                            |     |                   | Abordagem |      | Total | Qui-quadrado de Pearson |
|----------------------------|-----|-------------------|-----------|------|-------|-------------------------|
|                            |     |                   | Aberta    | LAP  |       |                         |
| Re-intervenção             | Não | Contagem          | 101       | 40   | 141   | p=0,003                 |
|                            |     | Contagem Esperada | 109,4     | 31,6 | 141,0 |                         |
|                            | Sim | Contagem          | 58        | 6    | 64    |                         |
|                            |     | Contagem Esperada | 49,6      | 14,4 | 64,0  |                         |
| Total                      |     | Contagem          | 159       | 46   | 205   |                         |
|                            |     | Contagem Esperada | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                         |
|                            |     |                   | Abordagem |      | Total | Qui-quadrado de Pearson |
|                            |     |                   | Aberta    | LAP  |       |                         |
| Complicações a longo prazo | Não | Contagem          | 107       | 43   | 150   | p<0,001                 |
|                            |     | Contagem Esperada | 116,3     | 33,7 | 150,0 |                         |
|                            | Sim | Contagem          | 52        | 3    | 55    |                         |
|                            |     | Contagem Esperada | 42,7      | 12,3 | 55,0  |                         |
| Total                      |     | Contagem          | 159       | 46   | 205   |                         |
|                            |     | Contagem Esperada | 159,0     | 46,0 | 205,0 |                         |

| Tabela XVII- Complicações a longo prazo e a sua relação com a derivação utilizada. |                            |                    |             |          |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------|----------|-------------------------|
|                                                                                    |                            | Frequência         | Percentagem | % válida |                         |
| Complicações a longo prazo                                                         | Sem                        | 150                | 73,2        | 73,2     |                         |
|                                                                                    | Estenose                   | 12                 | 5,9         | 5,9      |                         |
|                                                                                    | PNA de repetição           | 20                 | 9,8         | 9,8      |                         |
|                                                                                    | Estenose +PNA de repetição | 12                 | 5,9         | 5,9      |                         |
|                                                                                    | Fístula                    | 4                  | 2,0         | 2,0      |                         |
|                                                                                    | Outro                      | 4                  | 2,0         | 2,0      |                         |
|                                                                                    | Sub-oclusão                | 2                  | 1,0         | 1,0      |                         |
|                                                                                    | Oclusão                    | 1                  | ,5          | ,5       |                         |
|                                                                                    | Total                      | 205                | 100,0       | 100,0    |                         |
|                                                                                    |                            |                    |             |          |                         |
|                                                                                    |                            | Derivação urinária |             | Total    | Qui-quadrado de Pearson |
|                                                                                    |                            | Ureteroileostomia  | Neobexiga   |          |                         |
| Complicações longo prazo                                                           | Não                        | 123                | 24          | 147      | p=0,954                 |
|                                                                                    | Sim                        | 45                 | 9           | 54       |                         |
| Total                                                                              |                            | 168                | 33          | 201      |                         |

**Tabela XVIII-Mortalidade relacionada com a neoplasia.**

|                                         |     |                      | Abordagem |      | Total | Teste<br>Exacto<br>de<br>Fisher                |
|-----------------------------------------|-----|----------------------|-----------|------|-------|------------------------------------------------|
|                                         |     |                      | Aberta    | LAP  |       |                                                |
| Mortalidade<br>relacionada<br>com a TMI | Não | Contagem             | 23        | 2    | 25    | p=0,245                                        |
|                                         |     | Contagem<br>Esperada | 24        | 1    | 25,0  |                                                |
|                                         | Sim | Contagem             | 51        | 1    | 52    |                                                |
|                                         |     | Contagem<br>Esperada | 50        | 2,0  | 52,0  |                                                |
| Total                                   |     | Contagem             | 74        | 3    | 77    |                                                |
|                                         |     | Contagem<br>Esperada | 133,0     | 3,0  | 77,0  |                                                |
|                                         |     |                      | Abordagem |      | Total | Teste de<br>Qui-<br>quadrad<br>o de<br>Pearson |
|                                         |     |                      | Aberta    | LAP  |       |                                                |
| Morte                                   | 0   | Contagem             | 83        | 42   | 125   | p<0,001                                        |
|                                         |     | Contagem<br>Esperada | 97,2      | 27,8 | 125,0 |                                                |
|                                         | 1   | Contagem             | 74        | 3    | 77    |                                                |
|                                         |     | Contagem<br>Esperada | 59,8      | 17,2 | 77,0  |                                                |
| Total                                   |     | Contagem             | 157       | 45   | 202   |                                                |
|                                         |     | Contagem<br>Esperada | 157,0     | 45,0 | 202,0 |                                                |

**Tabela XIX-** Comparação da recidiva de doença, presença de metástases e realização de quimioterapia adjuvante nas diferentes abordagens.

|                         |     |                   | Abordagem |      | Total | Teste Qui-quadrado de Pearson |
|-------------------------|-----|-------------------|-----------|------|-------|-------------------------------|
|                         |     |                   | Aberta    | LAP  |       |                               |
| Recidiva                | Não | Contagem          | 123       | 45   | 168   | p=0,010                       |
|                         |     | Contagem Esperada | 128,2     | 39,8 | 168,0 |                               |
|                         | Sim | Contagem          | 25        | 1    | 26    |                               |
|                         |     | Contagem Esperada | 19,8      | 6,2  | 26,0  |                               |
| Total                   |     | Contagem          | 148       | 46   | 194   |                               |
|                         |     | Contagem Esperada | 148,0     | 46,0 | 194,0 |                               |
|                         |     |                   | Abordagem |      | Total | Teste Qui-quadrado de Pearson |
|                         |     |                   | Aberta    | LAP  |       |                               |
| Metástases              | Não | Contagem          | 107       | 40   | 147   | p=0,037                       |
|                         |     | Contagem Esperada | 112,3     | 34,7 | 147,0 |                               |
|                         | Sim | Contagem          | 42        | 6    | 48    |                               |
|                         |     | Contagem Esperada | 36,7      | 11,3 | 48,0  |                               |
| Total                   |     | Contagem          | 149       | 46   | 195   |                               |
|                         |     | Contagem Esperada | 149,0     | 46,0 | 195,0 |                               |
|                         |     |                   | Abordagem |      | Total | Teste Qui-quadrado de Pearson |
|                         |     |                   | Aberta    | LAP  |       |                               |
| Quimioterapia adjuvante | Não | Contagem          | 103       | 39   | 142   | p=0,013                       |
|                         |     | Contagem Esperada | 109,8     | 32,2 | 142,0 |                               |
|                         | Sim | Contagem          | 54        | 7    | 61    |                               |
|                         |     | Contagem Esperada | 47,2      | 13,8 | 61,0  |                               |
| Total                   |     | Contagem          | 157       | 45   | 203   |                               |
|                         |     | Contagem Esperada | 157,0     | 46,0 | 203,0 |                               |

**Tabela XX-**Classificação TNM da neoplasia da bexiga<sup>40</sup>.

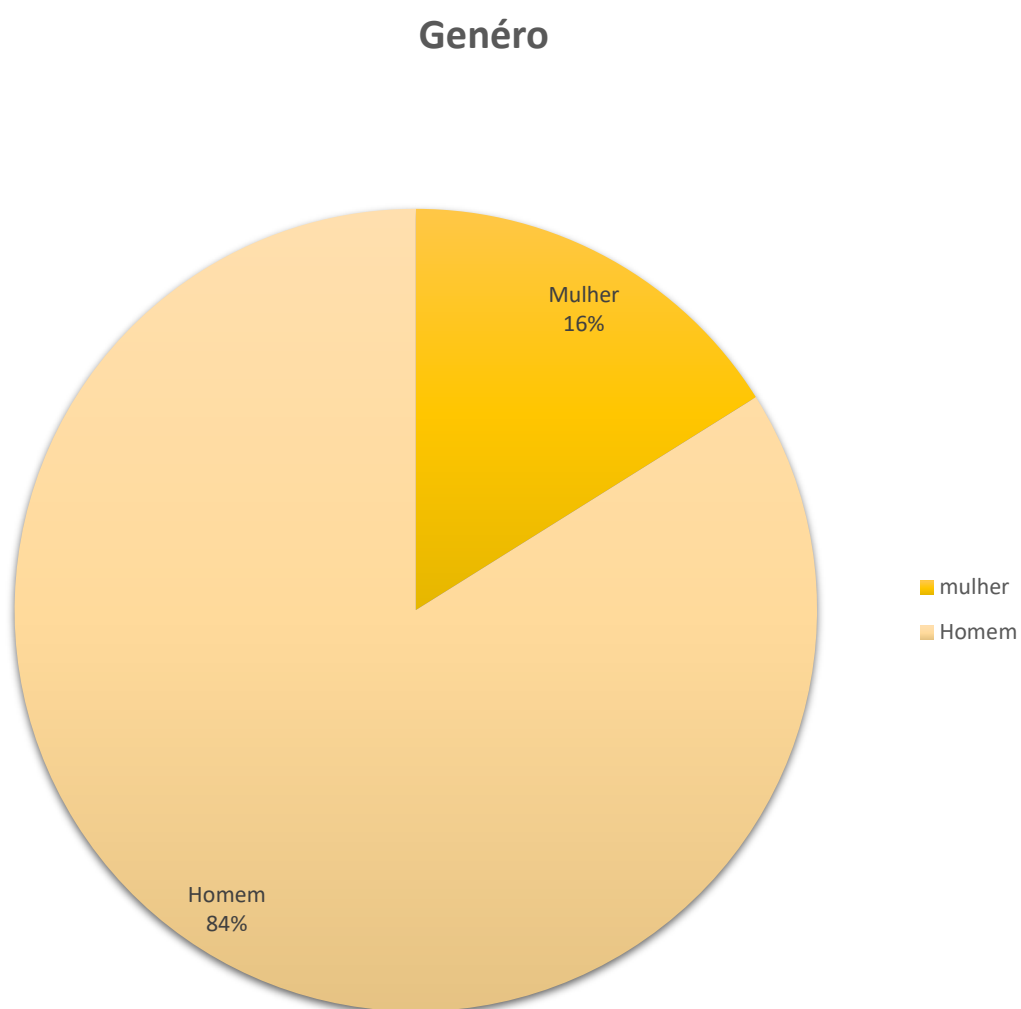
| <b>T - Primary Tumour</b>       |                                                                                                                       |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx                              | Primary tumour cannot be assessed                                                                                     |
| T0                              | No evidence of primary tumour                                                                                         |
| Ta                              | Non-invasive papillary carcinoma                                                                                      |
| Tis                             | Carcinoma <i>in situ</i> : “flat tumour”                                                                              |
| T1                              | Tumour invades subepithelial connective tissue                                                                        |
| T2                              | Tumour invades muscle                                                                                                 |
| T2a                             | Tumour invades superficial muscle (inner half)                                                                        |
| T2b                             | Tumour invades deep muscle (outer half)                                                                               |
| T3                              | Tumour invades perivesical tissue:                                                                                    |
| T3a                             | microscopically                                                                                                       |
| T3b                             | macroscopically (extravesical mass)                                                                                   |
| T4                              | Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall   |
| T4a                             | Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina                                                   |
| T4b                             | Tumour invades pelvic wall or abdominal wall                                                                          |
| <b>N - Regional Lymph Nodes</b> |                                                                                                                       |
| Nx                              | Regional lymph nodes cannot be assessed                                                                               |
| N0                              | No regional lymph node metastasis                                                                                     |
| N1                              | Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)           |
| N2                              | Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral) |
| N3                              | Metastasis in a common iliac lymph node(s)                                                                            |
| <b>M - Distant Metastasis</b>   |                                                                                                                       |
| M0                              | No distant metastasis                                                                                                 |
| M1a                             | Non-regional lymph nodes                                                                                              |
| M1b                             | Other distant metastasis                                                                                              |

**Tabela XXI-Classificação de Clavien-Dindo<sup>41,42</sup>.**

| Grades    | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade I   | Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions<br>Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside. |
| Grade II  | Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications.<br>Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.                                                                                                                                                                                    |
| Grade III | Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| - IIIa    | Intervention not under general anesthesia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - IIIb    | Intervention under general anesthesia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Grade IV  | Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU-management                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| - IVa     | single organ dysfunction (including dialysis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| - IVb     | multiorgan dysfunction                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Grade V   | Death of a patient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

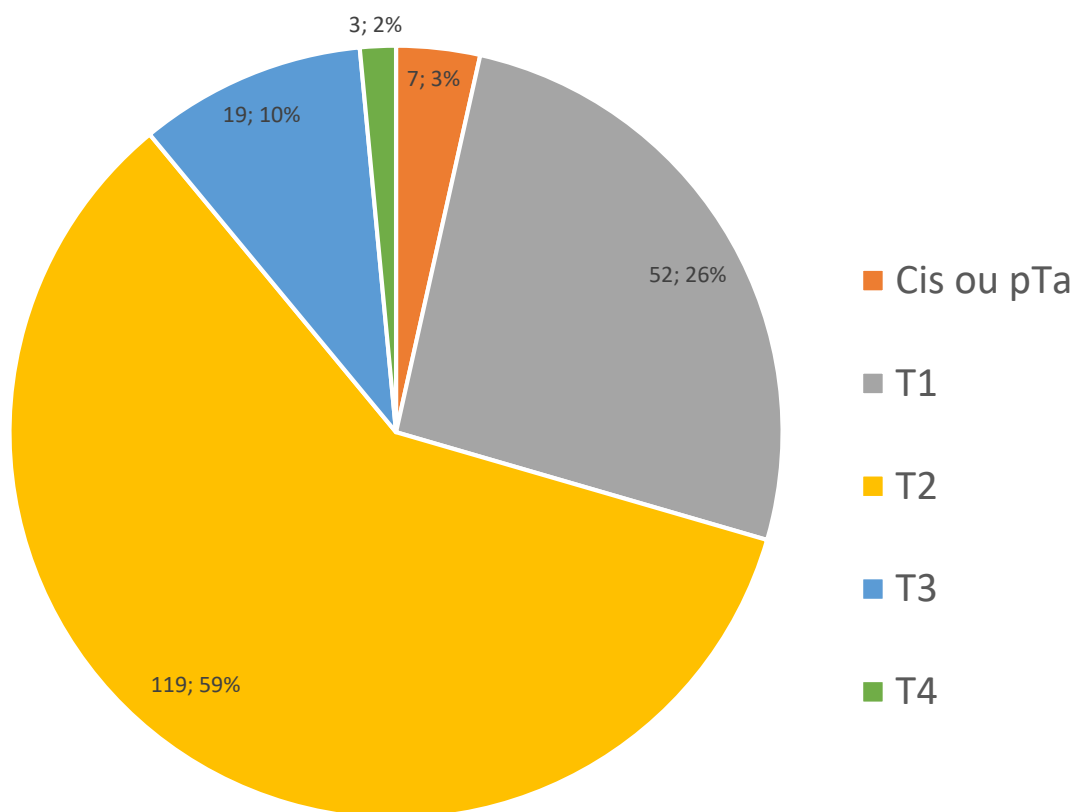
*\*brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks (TIA); IC: Intermediate care; ICU: Intensive care unit.*

## Figuras

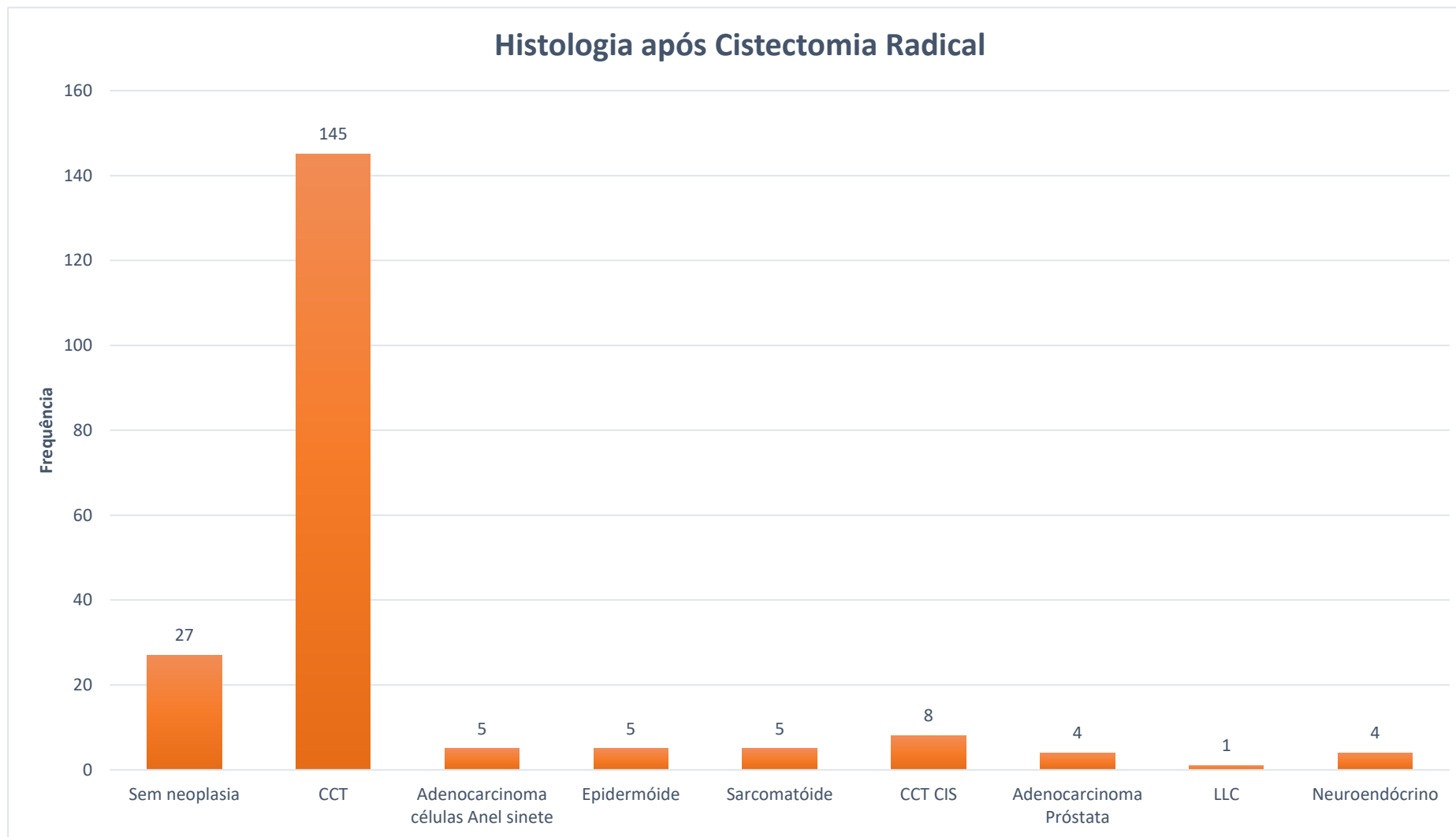


**Figura 1** - Distribuição do género pela amostra.

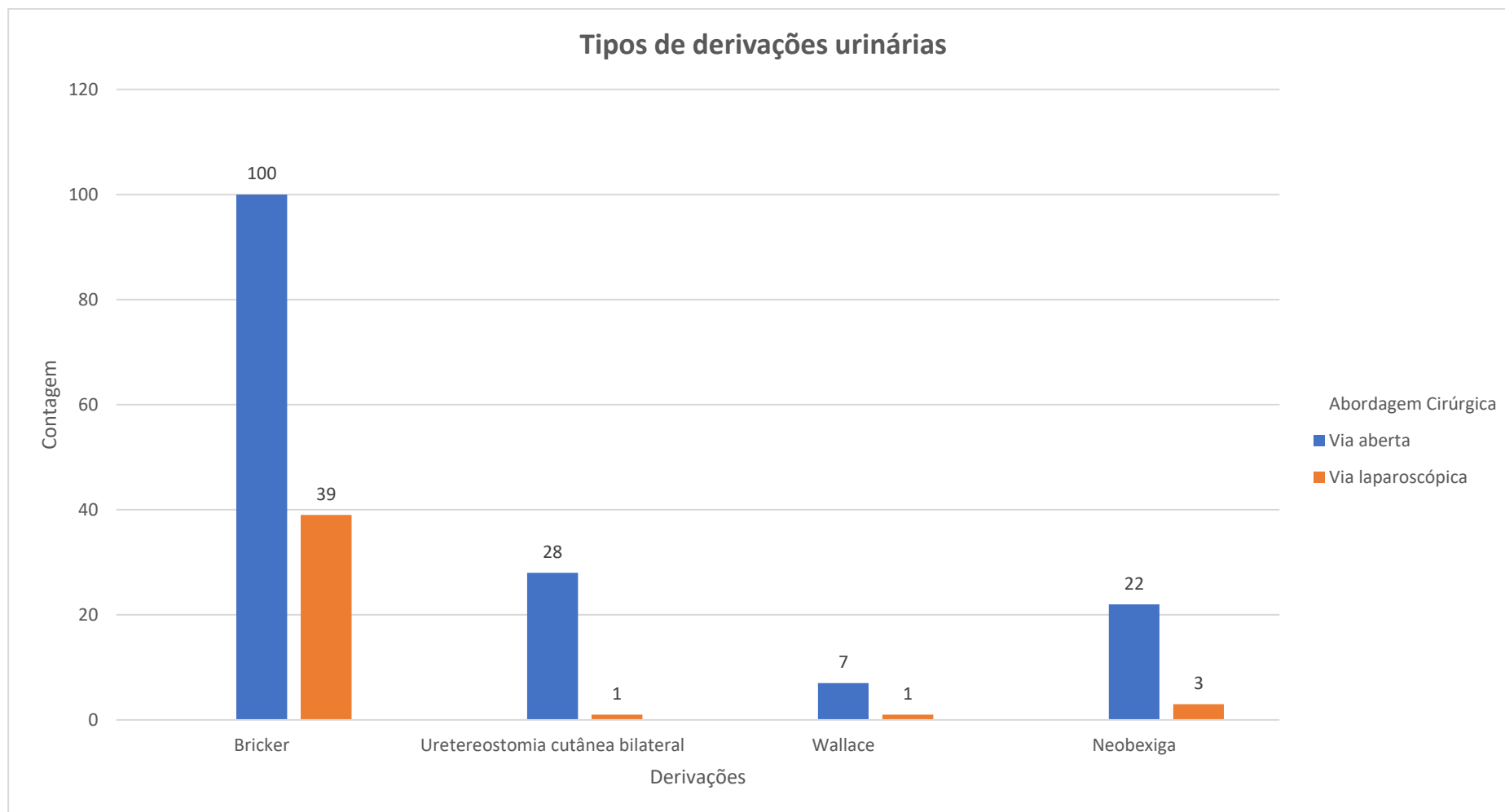
### Estadio da ressecção



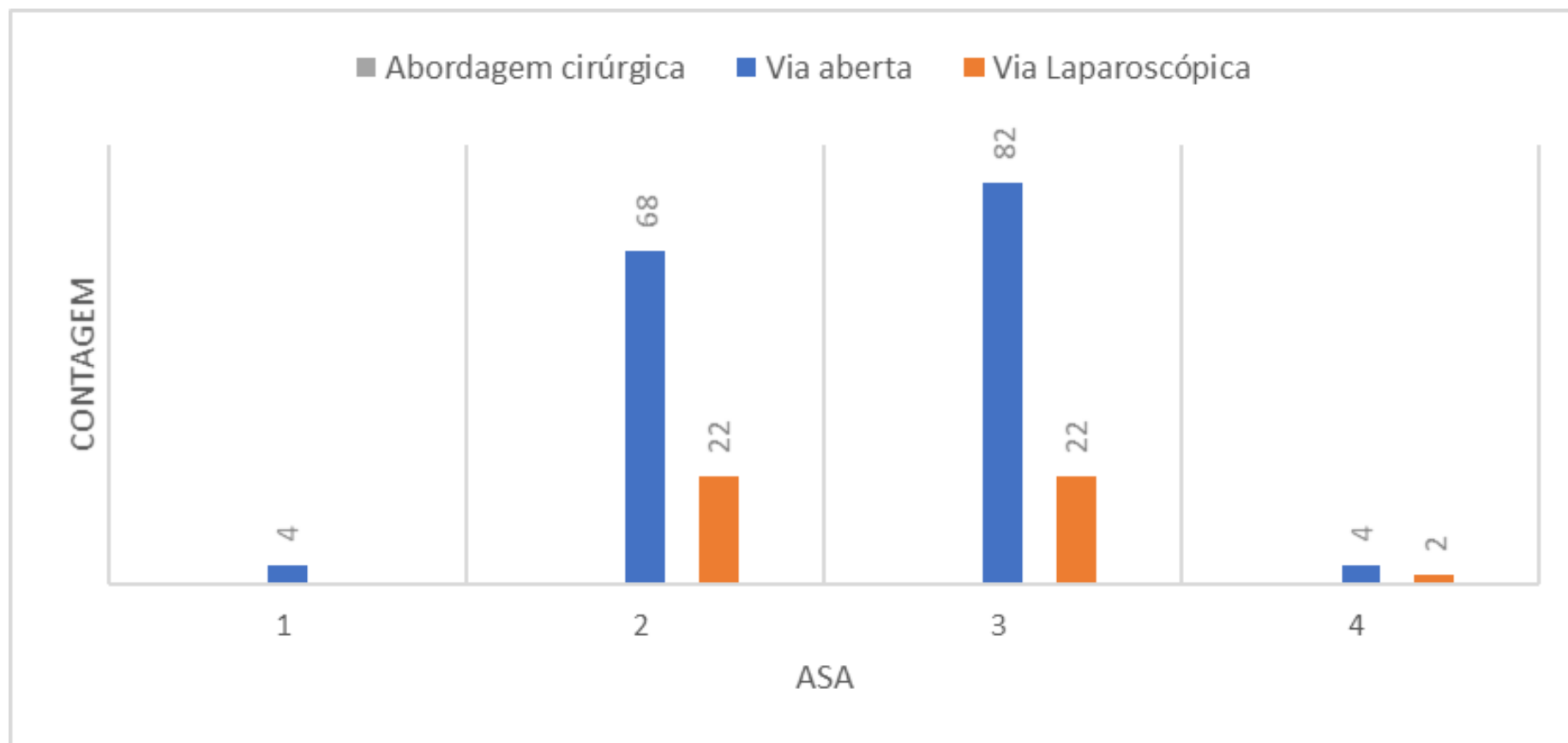
**Figura 2** - Caracterização do estadio da ressecção transuretral da amostra colhida. Cis, carcinoma in situ; pTa, carcinoma papilar não invasivo.



**Figura 3** - Caracterização dos diferentes tipos de histologia da amostra colhida. CCT, carcinoma de células de transição; CCT CIS, Carcinoma de células de transição in situ; LLC, Carcinoma linfoepitelioma like.



**Figura 4** - Frequência das diferentes derivações urinárias confeccionadas da amostra colhida.



**Figura 5** - Comparação do ASA pelas diferentes abordagens.