Endric Hasegawa

Análise dos fatores prognósticos patológicos de pacientes submetidos à cistectomia radical e linfadenectomia por neoplasia urotelial de bexiga

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Óglio

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Crippa Sant Anna

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hasegawa, Endric

Análise dos fatores prognósticos patológicos de pacientes submetidos à cistectomia radical e linfadenectomia por neoplasia urotelial de bexiga / Endric Hasegawa-- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Marcos Francisco Dall'Oglio.

Co-orientador: Alexandre Crippa Sant Anna.

Descritores: 1.Neoplasias da bexiga urinária/tratamento 2.Cistectomia 3.Urotelial
4.Evolução 5.Resultado de tratamento

USP/FM/DBD-376/12

Dedicatória

A Deus, por mais essa benção em minha vida.

*A **Solange Otsuki**, minha esposa, por sua paciência
e compreensão mesmo em momentos tão difíceis.*

*A minha família **Alberto, Rosa e Frédéric Hasegawa**
Pelo apoio em toda essa jornada.*

*Aos grandes **amigos***

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio** e **Dr. Alexandre Crippa Sant Anna** pela oportunidade, pela confiança e pelo convívio que definitivamente me revelou o real papel de um educador.

Ao **Dr. José Pontes Júnior** a quem sou grato pela orientação, pela paciência, pelo tempo despendido em meu auxílio e principalmente pelo exemplo que se firmou na minha história.

A **Dra. Sabrina Thalita dos Reis** pelo apoio e auxílio muitas vezes sutil, mas de imensurável importância.

A **Prof. Dra. Katia Ramos Moreira Leite** pelos muitos ensinamentos e pelas fotos contidas na tese.

Aos grandes amigos **Dr. Daniel Kanda Abe**, **Dr. Nelson Gaspar Dip** e **Enf. Emmanoela Feitosa** pela amizade, pelo incentivo e pela inestimável ajuda sempre presente.

Ao grande colega **Dr. Carlos Alberto Lenzi** por seu cuidado constante em minha vida pessoal, profissional e principalmente por seu exemplo de pessoa.

A bibliotecária do Hospital Sírio Libanês **Rita de Cássia Ortega Borges** e a todos os funcionários da Disciplina de Urologia do HCFMUSP que contribuíram direta ou indiretamente na minha formação.

Tese de Pós-graduação

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas.

Lista de figuras.

Lista de tabelas.

Lista de gráficos.

Resumo.

Abstract.

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Epidemiologia	14
1.2. Patologia	14
1.3. Quadro clínico e diagnóstico	16
1.4. Exames	17
1.5. Tratamento	19
1.6. Estadiamento clínico	20
1.7. Evolução após cistectomia e linfadenectomia pélvica	21
1.8. Tratamento adjuvante	21
1.9. Fatores prognósticos patológicos	22
Estádio do tumor (pT)	22
Grau tumoral	25
Metástase em linfonodos (pN)	28
Invasão linfovascular (LVI)	30
Invasão perineural (PNI)	31
CIS	32
1.10. Agrupamento de variáveis	33

2. OBJETIVOS	35
3. MÉTODOS	37
3.1. Desenho	38
3.2. Local e época	38
3.3. Critérios de inclusão	38
3.4. Critérios de exclusão	39
3.5. Casuística do estudo	39
3.6. Metodologia estatística	40
4. RESULTADOS	41
4.1. Estádio tumoral	43
4.2. Metástase em linfonodo	45
4.3. Invasão linfovascular	46
4.4. Invasão perineural	47
4.5. CIS	48
4.6. Grau tumoral	49
4.7. Sobrevida livre de recorrência	50
4.8. Sobrevida câncer específica	53
4.9. Sobrevida Geral	55
4.10. Sobrevida para evento	56
5. DISCUSSÃO	57
5.1. Estádio tumoral	59

5.2. Metástase linfonodal	61
5.3. Grau histológico	62
5.4. Invasão linfovascular	63
5.5. Presença de invasão perineural	65
5.6. Presença de carcinoma in situ	66
5.8. Agrupamento de variáveis	67
6. CONCLUSÃO	71
7. BIBLIOGRAFIA	73
8. APÊNDICE	83

Lista de siglas e abreviaturas:

CaB	Câncer de Bexiga
CIS	Carcinoma in situ
CO	Citologia oncológica
CSS	Sobrevida câncer específica (“cancer specific survival”)
CU	Carcinoma Urotelial
EUA	Estados Unidos da América
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LVI	Invasão linfovascular ou angiolinfática, (“lymphovascular invasion”)
OS	Sobrevida geral, (“overall survival”)
pN	Estadiamento patológico denotando presença de metástase em cadeia linfática pélvica.
PNI	Invasão perineural, (“perineural invasion”)
pT	Estádio tumoral patológico (TNM)
RFS	Sobrevida livre de recorrência, (“recurrence free survival”)
RTUb	Ressecção transuretral de bexiga

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Invasão tumoral do músculo detrusor	23
Figura 2: Invasão tumoral da gordura perivesical	24
Figura 3: Grau histológico do carcinoma urotelial	26
Figura 4: Micro êmbolos neoplásicos vasculares e Linfáticos.	30

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: Dados clínicos e anatomo patológicos.	43
Tabela 2: Análise univariada de recorrência conforme fator prognóstico patológico.	50
Tabela 3: Análise univariada de sobrevida câncer específica conforme fator prognóstico patológico.	53
Tabela 4: Análise univariada de sobrevida geral conforme fator prognóstico patológico.	55
Tabela 5: Análise univariada de recorrência e morte segundo fator prognóstico.	57
Tabela 6: Comparação da literatura com casuística do estudo.	59

LISTA DE GRÁFICOS:

Gráfico 1: RFS (A) e OS (B) segundo estágio (pT).	44
Gráfico 2: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo estágio agrupado ($\leq pT2$ e $>pT2$).	45
Gráfico 3: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo metástase em linfonodo (pN).	46
Gráfico 4: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo invasão linfovascular (LVI).	47
Gráfico 5: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo invasão perineural.	48
Gráfico 6: RFS (A) e OS (B) segundo CIS	49
Gráfico 7: RFS (A) e OS (B) segundo grau tumoral.	49
Gráfico 8: Sobrevida livre de doença segundo pT agrupado, pN e grau tumoral.	51
Gráfico 9: Sobrevida livre de doença segundo pT agrupado e pN.	52
Gráfico 10: Sobrevida câncer específica segundo pT agrupado, LVI, PNI e pN.	54
Gráfico 11: Sobrevida geral segundo pT agrupado, PNI e pN.	56
Gráfico 12: Recorrência ou morte segundo pT agrupado e pN.	57

RESUMO

Hasegawa E. Análise dos fatores prognósticos patológicos de pacientes submetidos à cistectomia radical e linfadenectomia por neoplasia urotelial de bexiga. [tese], São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo 2012.

Objetivo: Identificar os principais fatores prognósticos patológicos do carcinoma urotelial tratado com cistectomia radical e linfadenectomia pélvica, analisar o impacto desses na sobrevida livre de doença (RFS), câncer específico (CSS), geral (OS) e propor um conjunto de fatores que possa prever a evolução. **Métodos:** Realizamos levantamento dos casos de cistectomia radical e linfadenectomia no período de 2006 a 2009 no Hospital das Clínicas da FMUSP. Correlacionamos fatores prognósticos patológicos estágio (pT), grau tumoral, presença de metástase linfática (pN), invasão linfovascular (LVI), perineural (PNI) e presença de CIS com RFS, CSS e OS. Consideramos significativo quando $p > 0,05$. **Resultados:** Avaliamos 128 casos que obedeceram aos critérios sendo 20 (15,6%) femininos e 108 (84,4%) masculinos, idades variando de 41 a 84 anos e média de 67 anos. Constatamos associação de recidiva com estágio $>pT2$ ($p=0,032$) e $pN+$ ($p=0,003$). Os fatores estágio $>pT2$ ($p=0,001$), $pN+$ ($p=0,034$) LVI+ ($p=0,038$), e PNI+ ($p=0,024$) tiveram associação com óbito pela doença e a morte geral com estágio $>pT2$ ($p=0,001$), $pN+$ ($p=0,038$) e PNI+ ($p=0,01$). A análise multivariada demonstrou que apenas estágio $>pT2$ e $pN+$ são os fatores prognósticos independentes na RFS, CSS e OS. **Conclusão:** A análise dos fatores patológicos após cistectomia radical e linfadenectomia demonstrou que estágio $>pT2$ e $pN+$ são os fatores prognósticos mais importantes no CaB.

Neoplasias da bexiga urinaria /tratamento, cistectomia, urotelial, evolução, resultado de tratamento

ABSTRACT

Hasegawa E. Evaluation of pathologic prognostic factors in patients who underwent radical cystectomy plus lymphadenectomy due bladder urothelial neoplasia. [Thesis] São Paulo: Medicine college, São Paulo University, 2012.

Objective: To identify the most important pathologic prognostic factors for urothelial bladder cancer treated by cystectomy and pelvic lymphadenectomy, analyze the impact of these on recurrence and mortality and suggest a group of factors that can predict the outcome after surgery.

Method: We review all radical cystectomy and lymphadenectomy cases at the Clinical Hospital of São Paulo Medical School from 2006 to 2009. We correlate the following pathologic prognostic factors tumor stage (pT), tumor grade, lymphonodal metastasis (pN), lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), presence of CIS with RFS, CSS and OS. We considered a significant association $p < 0.05$. **Results:** We selected 128 cases for this study. There were 20 (15.6%) females and 108 (84.4%) males, ages ranging from 41 years to 84 years and an average 67 years old. The tumor recurrence was associated with stage $>pT2$ (0,032) and $pN+$ ($p=0.003$). Stage $>pT2$ ($p=0.001$), $pN+$ ($p=0.034$), LVI+ ($p=0.038$) and PNI+ ($p=0.024$) was associated with death by cancer and overall death with stage $>pT2$ ($p=0.001$), $N+$ ($p=0.038$) and PNI ($p=0.01$). The multivariate analysis found that only stage $>pT2$ and $pN+$ were independent prognostic variable for RFS, CSS and OS. **Conclusion:** The analysis of pathologic prognostic factors after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy show that stage $>pT2$ and $pN+$ has strong association with RFS, CSS and OS.

Bladder neoplasia / treatment, cystectomy, urothelial, outcome, treatment outcome

1.INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Atualmente o Câncer de Bexiga (CaB) é a sétima neoplasia maligna mais frequente na população masculina no mundo, sendo esperados cerca de 300 mil casos novos em 2012, conforme dados americanos (1). Nos Estados Unidos da América (EUA), dados do “National Cancer Institute” estimam 74.000 novos casos diagnosticados com 15.000 mortes atribuídas a doença nesse ano (2). Essas estimativas fazem do CaB uma doença de importância incontestável em saúde pública mundial (1, 3).

O CaB assume a décima posição das neoplasias em homens no Brasil segundo informações do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estima-se cerca de 6000 novos casos diagnosticados em homens e cerca de 2500 em mulheres em 2012. Isso corresponde a risco estimado de seis novos casos a cada 100mil homens e três a cada 100mil mulheres (4).

1.2. Patologia

Sabe-se que 99% desses tumores originam – se do epitélio transicional da bexiga sendo representados pelo carcinoma urotelial e pelo carcinoma epidermóide em 90% e 9% dos casos, respectivamente.

Adenocarcinomas e tumores mesenquimais representam os demais 1% das neoplasias de bexiga comumente encontrados (5). Admite-se que sua origem seja multifatorial.

Em 1895 Rehn descreveu pela primeira vez a associação de carcinógenos com o desenvolvimento da doença (6). O aumento de sua incidência nas últimas décadas aliado ao longo período entre exposição e diagnóstico sugere um efeito acumulativo dos fatores carcinogênicos na transformação da mucosa vesical. Estima-se associação de 30 a 60% dos casos com presença de fatores de risco já conhecidos, tais como: exposição às aminas aromáticas, derivados do petróleo, exposição à radiação ionizante e principalmente o tabagismo (7-9).

Os carcinógenos encontrados no cigarro são responsáveis pelo surgimento de neoplasias em diversos órgãos, inclusive na bexiga (10, 11). Estudos clínicos demonstram que a incidência de CaB em tabagistas é cerca de 4 vezes maior que não tabagistas e a interrupção do vício promove redução do risco para cerca de 2 vezes (12). Jiang X. et al encontraram que a exposição passiva ao tabaco acarreta aumento na incidência do câncer em 3 vezes quando o contato ocorre na infância e 2 vezes quando no adulto (13).

Sugeriu-se que o consumo de café e álcool pudesse estar associado ao desenvolvimento da neoplasia, contudo, muitos estudos concluídos não foram capazes de confirmar a correlação entre a ingesta e o câncer (14-16).

Acredita-se que a presença de processo inflamatório crônico vesical possa estar associada com o surgimento do câncer. Sabe-se que 0,8% a 10% dos portadores de divertículos vesicais desenvolverão carcinoma urotelial em seu interior, provavelmente em decorrência da estase (17). O uso crescente de radiação ionizante pélvica associa - se ao surgimento de algumas neoplasias tais como vesicais, linfoproliferativas e sarcomas após 5 a 10 anos de exposição (18).

1.3. Quadro clínico e diagnóstico

Hematúria ocorre em cerca de 90% dos pacientes com CaB podendo ser macroscópico ou microscópico, contínuo ou intermitente (19). Sabe-se que aproximadamente 1.3% dos casos de hematúria microscópica terão como diagnóstico final neoplasia vesical e 10 a 20% dos pacientes com hematúria macroscópica (20-22). Sintomas irritativos urinários tais como polaciúria, urgência e disúria também são encontrados em cerca de 50% dos casos sendo mais frequentes na presença de carcinoma in situ (21).

Uma vez tendo-se a suspeita o exame físico geralmente pouco acrescenta no diagnóstico da doença, contudo, especialmente no sexo feminino, a presença de massa pélvica fixa a palpação bi manual pode indicar doença localmente avançada. Estudos de Mehra et al demonstraram 82% de especificidade e 46% de sensibilidade com valor preditivo positivo de 70% e negativo de 63% (19).

1.4. Exames

A citologia oncótica urinária (CO) pode auxiliar no diagnóstico em casos suspeitos, podendo também ser empregada na monitorização de recorrência da doença. O valor preditivo positivo da CO excede 90% de acurácia na presença de CIS, contudo sua sensibilidade limitada (34%) compromete seu uso como método de rastreamento (23, 24). Contudo, sabe-se que a sensibilidade se eleva em alto grau histológico. Uma meta análise de 18 publicações obteve sensibilidade de 12%, 26% e 64% em tumores uroteliais respectivamente de grau 1,2 e 3 (25).

Atualmente, para o diagnóstico do CaB recomenda-se o emprego de exames de imagem e cistoscopia (26). Dentre os métodos de imagem temos a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (CT) e ressonância nuclear magnética (RNM)

A ultrassonografia (US) tem sido utilizada como exame inicial por ser um exame de baixo custo, não invasivo e principalmente por não utilizar radiação ionizante. Contudo, a difícil caracterização de lesões pequenas, planas e retropúbicas, o faz insuficiente como método de eleição (27).

A detecção de lesões vesicais é significativamente superior na CT quando comparado ao US, contudo mostra-se limitado para lesões localizadas no trígono e na cúpula. A presença de espessamento da parede vesical à tomografia sugere presença de doença músculo invasiva, mas o diagnóstico definitivo dessa invasão depende de comprovação histológica pela biópsia (28).

A RNM apresenta superioridade em relação à CT na detecção de tumores superficiais, múltiplos, assim como no diagnóstico de extensão extravesical e invasão de órgãos adjacentes (29). Infelizmente a RNM não pode ser utilizada em pacientes portadores de marcapasso, próteses metálicas e pacientes claustrofóbicos.

A cistoscopia isoladamente apresenta sensibilidade de 60% na detecção da lesão vesical sendo muitas vezes substituída pela ressecção endoscópica da lesão (RTU). A confirmação histológica do CaB por biópsia ou por RTU poderá revelar ou não a presença de doença músculo invasiva.

1.5. Tratamento

Uma vez apresentando invasão da camada muscular (estádio pT2), impõe-se um tratamento agressivo. Inúmeros estudos publicados comprovam o excelente controle local e sobrevida em cinco e dez anos após cistectomia radical (CR) (30-34). A linfadenectomia pélvica bilateral associada à cistectomia radical resultam em sobrevida livre de recorrência superior a 80% em dez anos para doença órgão confinados, 60 a 70% para doença extravesical e 30 a 35% na presença de metástase linfática (30-32).

Em estádios sem invasão da camada muscular, a própria RTU constitui-se a forma mais eficiente de tratamento, porém com cerca de 30 a 80% de recorrência local em seguimento periódico. A presença de tumor com alto risco de progressão e recorrência institui-se a re-RTU e tratamento adjuvante tópico intravesical com BCG, mitomicina ou adriamicina, conforme estudo de Herr (35). Os achados de progressão para estádios músculo invasivos ou refratariedade ao tratamento adjuvante poderá indicar a necessidade de tratamento com cistectomia radical e linfadenectomia pélvica a depender do estadiamento clínico.

1.6. Estadiamento clínico

O estadiamento clínico baseia-se no TNM (Tumor–Nódulo–Metástase) modificado recentemente pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) conforme demonstrado no apêndice 1 e engloba o exame clínico e principalmente a CT o qual detém sensibilidade de 57 a 96% e especificidade de 60 a 93% na detecção de tumor extravesical (36, 37). Merhsai et al demonstraram baixa correlação entre infiltração perivesical à CT e os achados pós cistectomia, sendo em parte justificado pelo extravasamento líquido durante a RTU (19). Demonstrou-se associação de hidronefrose com invasão da camada muscular em 75% dos casos com valor preditivo positivo de 93% (19).

A avaliação de todo trato urinário é essencial a fim de avaliar a ocorrência de lesões associadas e recorrências no trato superior, que pode ocorrer em 5% dos casos (38, 39). Lesões sincrônicas ou metastáticas ao estadiamento indicam necessidade de tratamento sistêmico.

Apesar do grande avanço dos métodos ainda subestadiamos o CaB em 24 a 62% dos casos de modo a tornar o estadiamento patológico primordial para decisão terapêutica (30, 40, 41).

1.7. Evolução pós cistectomia radical e linfadenectomia pélvica

A recorrência do CaB incide predominantemente nos primeiros três anos com envolvimento de ossos, fígado ou pulmão. O risco de recorrência local do tumor felizmente encontra-se em redução, graças ao avanço da técnica cirúrgica, atingindo atualmente níveis de 6 a 13% (42). Tipicamente, a presença de estágio patológico avançado, presença de metástase linfática e linfadenectomia incompleta associa-se a maior recorrência da doença (43, 44).

Estima-se período de 8 a 18 meses entre surgimento dos primeiros sintomas relacionados à recidiva e data da cirurgia; sendo que uma vez diagnosticado determina sobrevida média de quatro a oito meses apesar de todos os tratamentos (45).

1.8. Tratamento Adjuvante

O comportamento agressivo da doença e sua evolução em alguns casos fatal indica a necessidade de oferecer tratamento adjuvante para os casos potencialmente de pior prognóstico. O método de tratamento adjuvante mais utilizado é a quimioterapia (46-51). Assim há necessidade de discriminar

adequadamente os casos de pior evolução que se beneficiariam com a adjuvância sem, contudo oferecer-lhes morbidade adicional a cistectomia radical e linfadenectomia que já é mórbida (52).

1.9. Fatores Prognósticos Patológicos

Os dados clínicos pouco tem auxiliado na previsão da evolução das neoplasias incluindo a vesical, de modo que há uma tendência da literatura em basear-se nos critérios patológicos para estratificação dos grupos de risco (19, 53-55). A partir de agora analisaremos os principais fatores prognósticos patológicos do carcinoma urotelial de bexiga.

Estádio do tumor (pT)

O estágio tumoral baseia-se na invasão em profundidade da parede vesical, sendo considerado um dos fatores prognósticos mais importantes (30, 33). Dados da literatura sugerem que quanto maior o estágio tumoral, maior a frequência de recidiva e óbito (30, 33, 56). Segundo estudo de Manoharan et al os estádios pT0/pT1; pT2; pT3 e pT4 determinaram sobrevida câncer específica em cinco anos de 90%, 60%, 50% e 20% respectivamente (56). Em estudo de nossa

instituição Antunes et al, entretanto não demonstraram associação de estágio tumoral com prognóstico do câncer (57).

Em 2002, sugeriu-se a subdivisão do estágio pT2 (figura1) em: câncer invasivo em menos de 50% da espessura da muscular própria sendo chamado de pT2a e câncer invadindo espessura superior a 50% da camada muscular sendo denominado pT2b. A comparação da evolução desses recém-criados estádios não demonstrou qualquer diferença significativa no prognóstico desses subgrupos (31, 58).

Figura 1: Invasão do músculo detrusor pelo carcinoma urotelial (estádio pT2)

Músculo detrusor na seta.

A subdivisão do estágio pT3 em pT3a quando ocorre invasão microscópica da gordura perivesical (figura 2) e pT3b quando a invasão é macroscópica, de semelhante modo mostrou-se irrelevante (59, 60). Bastian et al em 2008 observaram aumento de cerca de duas vezes no risco de recorrência e mortalidade pela doença quando observado invasão macroscópica. Nesse mesmo estudo, a análise comparativa entre estágio pT3a e pT2 não demonstrou diferença significativa, concluindo-se que a busca ativa de invasão microscópica perivesical é dispensável (60).

Figura 2: Invasão tumoral da gordura perivesical ou estágio pT3.

Gordura perivesical na seta

Invasão da próstata por tumor

A invasão prostática por CU é observada em espécimes de cistoprostatectomia em 7-43% dos casos, podendo ser originado por via transmural ou invasão da uretra prostática, os quais são observados em 14-39% e 61-86%, respectivamente (61-64). Ayyathurai et al constataram pior prognóstico quando o envolvimento do tecido prostático ocorreu por via transmural. Nesse mesmo estudo demonstrou-se que a doença uretral sem invasão do estroma prostático não acarretou modificação na sobrevida livre de doença e câncer específica (65). Até o momento não encontramos na literatura estudos confrontando invasão do estroma prostático com estágio pT4, assim pode se sugerir que a piora do prognóstico em caso de envolvimento prostático seja secundário ao estágio tumoral.

Grau tumoral

O grau tumoral baseia-se na anaplasia da célula neoplásica do tumor vesical, o que o torna um critério subjetivo de difícil padronização. Com o objetivo de resolver a questão foi publicado um consenso entre os membros da Organização Mundial da Saúde (WHO) e da Sociedade Internacional de Patologistas Urológicos (ISUP) onde foram instituídas as classificações: alto grau e baixo grau como demonstrado na figura 3 (5). A Associação do grau com

recorrência e progressão da doença após RTU hoje é bem conhecido, mas até o momento não há consenso quanto sua influência no câncer após CR (66). Estudos de Ghoneim et al e do “International bladder cancer nomogram consortium” sugerem associação do grau na evolução da doença contudo, outros estudos não confirmam esse achado (33, 67-69).

Figura 3: Aspecto microscópico do carcinoma urotelial de baixo grau (A) e alto grau (B)

O raciocínio do CaB pós RTU no qual a conduta baseia-se na avaliação do estágio patológico e grau não se mostra real para o câncer após CR.

O uso isolado dos parâmetros anteriores se mostraram insuficientes para uma avaliação confiável o que incentivou o surgimento de outros fatores prognósticos patológicos (70). Muitos outros parâmetros foram sugeridos, mas destacamos a seguir os principais.

Metástase em linfonodo (pN)

Em estudo de coorte, Bassi et al constataram que além do estágio tumoral, a presença de linfonodos pélvicos comprometidos pelo câncer também se mostrou uma variável prognóstica significativa (70). Estudos posteriores também demonstraram a importância da metástase linfonodal como variável prognóstica no CaB (30, 33, 71). Por outro lado publicação de 2007 falhou em associar a presença de metástase linfática com prognóstico do câncer (57).

Publicações recentes sugerem que o número de linfonodos patológicos possa influenciar na evolução da doença (59, 72-74). Inicialmente Smith e Whitmore analisando 134 pacientes com metástases linfonodais sugeriram correlação entre sobrevida e número de linfonodos acometidos pela doença. Learner et al. mostraram que a presença de menos de cinco linfonodos comprometidos conferiam melhor evolução (75). Já Herr et al. analisando 322 pacientes observaram que a presença de quatro ou menos linfonodos patológicos

apresentam melhor sobrevida (76). Em outro estudo demonstrou-se que a sobrevida livre de doença em dez anos é significativamente maior, quando encontrado até oito linfonodos acometidos pela doença (77).

Posteriormente sugeriu-se que o total de linfonodos removidos também possa predizer o prognóstico da doença (76, 78, 79). Herr et al, estudando 667 pacientes, observaram um incremento na sobrevida quanto maior o número de linfonodos removidos (76). De modo semelhante, Leissner et al, demonstraram que a remoção de 15 ou mais linfonodos confere melhor sobrevida num período de cinco anos [63 vs 85%] (72, 79).

Stein JP et al introduziram em 2003 o conceito de densidade linfonodal para o CaB, que é a fração entre o número de linfonodos positivos e o número de linfonodos analisados (77). Herr et al, estudando 162 pacientes com metástase em linfonodos, constataram sobrevida livre de doença em cinco anos de 64% e 8% respectivamente quando a densidade foi $< 20\%$ e $> 20\%$ (80).

Até o momento não existe consenso do real papel do número de linfonodos positivos, número de linfonodos retirados ou densidade linfonodal na evolução da doença, de modo que mais estudos são requeridos antes de sua aplicação na prática clínica.

Invasão linfovascular (LVI)

A invasão linfovascular atualmente é alvo de intensa investigação devido a sua importância prognóstica comprovada em diversos tumores sólidos (53, 81-83). Caracteriza-se pela presença de tecido neoplásico no interior da rede microvascular e linfática à microscopia, o que é observado em 30 a 50% dos produtos de cistectomia radical. (Figura 4)

Figura 4: Micro êmbolos neoplásicos vasculares e linfáticos. (setas)

Estudos recentes confirmam seu papel como índice prognóstico no CU em trato urinário superior, porém ainda há controvérsias quanto à sua importância no CaB (84). Bassi et al estudando os principais fatores prognósticos do CaB após cistectomia não demonstrou alteração na sobrevida geral na presença de LVI no espécime cirúrgico (70). Estudos mais recentes sugerem sua associação com evolução desfavorável (85-87). Lotan et al encontraram associação de recorrência, morte pela doença e geral quando identificado LVI no espécime cirúrgico (86). Quek et al demonstraram o efeitos significativos de pT e LVI na sobrevida livre de doença e sobrevida geral (87).

Invasão perineural (PNI)

O conhecimento atual a respeito do papel da invasão perineural no prognóstico de pacientes submetidos à cistectomia por CU de bexiga ainda é modesto. Estudos preliminares de 27 pacientes sugeriam que a invasão perineural associava-se com elevada incidência de metástases linfonodais, à distância e óbito, contudo seu impacto não se mostrou dissociado ao estágio ou grau histológico (88). Bassi et al, em 1998, analisando os principais fatores prognósticos da CU vesical observaram associação com menor sobrevida geral, em análise univariada, contudo não se mostrou significativa à análise multivariada (70). Assim,

a associação de PNI com o prognóstico do CaB ainda não está completamente consolidado o que justifica mais estudos.

Carcinoma in situ (CIS)

O CIS é considerado o precursor mais comum do carcinoma urotelial de Bexiga sendo encontrado em 25 a 50% dos casos de cistectomia radical (89-91). Inúmeros estudos de pequeno porte demonstraram pior evolução na presença de CIS concomitante em CaB após CR (92, 93). Massod et al encontraram maior probabilidade de progressão da doença na presença desse fator (55% vs 6%) (93). Por outro lado, estudo de Nuhn et al constataram presença de CIS mais frequente em tumores de alto grau em estádios iniciais, e associados a presença de LVI. A associação entre CIS concomitante e prognóstico após CR não foi confirmada nesse mesmo estudo (91).

O grande número de variáveis prognósticas sugeridas para o CaB indica que seja improvável que apenas um dentre eles possa predizer com segurança o prognóstico da doença, fazendo-se assim necessário a análise conjunta desses fatores.

1.10. Agrupamento de variáveis

Os nomogramas são representações gráficas de uma fórmula matemática ou algoritmo nos quais são incorporados fatores prognósticos, com o fim de auxiliar na previsão de um determinado evento. Os estudos atuais demonstram melhores índices de acurácia dos nomogramas que a análise isolada dos fatores (43, 90, 94, 95).

Alguns nomogramas utilizam-se de algumas variáveis ainda não consagradas na previsão de recorrência e morte. A literatura, por exemplo, revela controvérsias no papel do grau tumoral e idade no prognóstico do CaB embora já tenha sido incluído (67, 96, 97). O uso da biologia molecular tal como a presença de mutação do gene p53 também tem sido utilizado nos nomogramas, porém seu papel também é controverso no CaB músculo invasivo (98-100).

Em publicação do International Bladder Cancer Consortium, nota-se um grande esforço em confeccionar um nomograma único para o CaB após CR, e para isso foram coletados dados de inúmeros países e populações em centros especializados no seu tratamento (43). Até o presente momento, não há qualquer contribuição de instituições da América latina inclusive nacional. A explicação disso é a escassez de publicações sobre o tema sendo o grande fator limitante a

inexistência de centros especializados com casuística considerável e condutas padronizadas homogeneizando os dados.

A ampliação dos atendimentos no hospital das clínicas de São Paulo e a aplicação de diretrizes no tratamento permitiu a coleta de informações suficientes e de qualidade motivando o estudo.

2. OBJETIVOS

Esse estudo tem o objetivo de correlacionar características patológicas do espécime de cistectomia radical e linfadenectomia pélvica com a evolução da doença quanto recorrência, morte pelo câncer e morte por todas as causas. A partir de então determinar um conjunto de fatores que, juntos, possa predizer adequadamente o prognóstico do câncer.

3. MÉTODO

3.1. Desenho

Estudo observacional retrospectivo de série de pacientes submetidos à cistectomia radical e linfadenectomia pélvica por carcinoma urotelial de bexiga. Coletado dados de evolução e seguimento e confrontado com dados patológicos da peça cirúrgica fornecido pelo departamento de patologia.

3.2. Local e época

O estudo foi desenvolvido na Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Avaliamos os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico no período de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2009, sendo encontrados 196 casos.

3.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes submetidos à cistectomia radical e linfadenectomia pélvica em nossa instituição por carcinoma urotelial de bexiga. Consideramos tempo de seguimento mínimo de seis meses a contar da data da cirurgia.

3.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos casos com diagnóstico de metástase visceral à distância ou cirurgia paliativa na consulta inicial, linfadenectomia incompleta ou não realizada, casos tratados com neoadjuvância e presença de lesão sincrônica.

3.5. Casuística do estudo

Obedecendo todos os critérios estabelecidos previamente, selecionamos 128 indivíduos para esse estudo, sendo coletados dados: estágio patológico (TNM), grau histológico, presença de infiltração linfovascular (LVI), presença de infiltração perineural (PNI), presença de carcinoma in situ (CIS), presença de metástase em cadeia linfática (pN+), recorrência, morte pela doença e geral.

Os casos com diagnóstico de metástase linfática ou estágio tumoral avançado em nosso estudo foram sistematicamente submetidos à quimioterapia adjuvante.

A avaliação e acompanhamento pós-operatório consistiram em consultas em intervalos regulares a cada três meses, com realização de exames

laboratoriais e imagem (radiografia de tórax e tomografia computadorizada de abdome e pelve). Consideramos recorrência da doença o surgimento de lesões secundárias após tempo superior a um mês da data da cirurgia, não observadas anteriormente.

3.6. Metodologia estatística utilizada para análise dos dados

Realizamos análise estatística utilizando o programa estatístico SPSS 17, englobando: análise univariada com teste de significância do qui-quadrado e Fisher, análise multivariada por regressão Cox proporcional e estudo do tempo de sobrevida pelo método de Kaplan Meier e teste de significancia de Log Rank. Consideramos significância estatística quando o valor de p for $< 0,05$.

4. RESULTADOS

Dentre os 128 pacientes avaliados, encontramos: 20 (15,6%) do sexo feminino e 108 (84,4%) do sexo masculino com idade variando entre 41 e 84 anos (média de 67).

O estadiamento tumoral (pT) demonstrou 5 (3,9%), 9 (7,0%), 19 (14,9%), 27 (21,1%), 42 (32,8%) e 26 (20,3%) respectivamente de pTa, pT0, pT1, pT2, pT3 e pT4. Diagnosticado metástase em cadeia linfática em 46 casos (36%) sendo 18 casos de N1 (14%), 25 casos de N2 (19,5%) e três casos de N3 (2,5%). Observamos 91% de tumores de alto grau histológico e 9% de baixo grau. O carcinoma in situ, assim como a invasão perineural e a linfovascular, estiveram ausentes em respectivamente 72%(92), 71% (91) e 54% (69) dos espécimes cirúrgicos como demonstrado a seguir na tabela 1.

Utilizado conduto ileal em 85 casos (66%), neobexiga ileal em 39 casos (31%) e outros tipos de reconstrução em quatro casos (3%). Foi realizada linfadenectomia pélvica com remoção de uma média de 15,14 ($\pm$ 8,9) linfonodos por cirurgia. O seguimento médio dos pacientes foi de 2,6 anos (2,3 a 3,0 anos) desde a CR.

Durante o acompanhamento constatamos óbito de quatro pacientes por causas não associadas à neoplasia: infarto agudo do miocárdio, sepse por colangite, sepse por broncopneumonia e neoplasia maligna gástrica.

Tabela 1: Dados clínicos e anátomo patológico de 128 cistectomias radicais

Gênero	Número (%)	Estádio pT	Número (%)
Masculino	108 (84,4%)	A	5 (3,9%)
Feminino	20 (15,6%)	0	9 (7,0%)
Estádio pN	Número (%)	1	19 (14,9%)
0	82 (64,0%)	2	27 (21,1%)
1	18 (14,0%)	3	42 (32,8%)
2	25 (19,5%)	4	26 (20,3%)
3	3 (2,5%)	Grau	Número (%)
Inv. Linfovacular	Número (%)	Baixo	5 (3,9%)
Ausente	69 (53,9%)	Alto	109 (85,2%)
Presente	59 (46,1%)	Indisponível	14 (10,9%)
CIS	Número (%)	Inv. Perineural	Número (%)
Ausente	92 (71,9%)	Ausente	91 (71,1%)
Presente	36 (28,1%)	Presente	37 (28,9%)

4.1. Estádio tumoral patológico (pT)

Em nosso estudo encontramos estádios (pT) distribuídos da seguinte forma: 3,9% de pTa, 7,0% de pT0, 14,9% de pT1, 21,1% de pT2, 32,8% de pT3 e 20,3% de pT4. Constatamos que a progressão do pT determina piora no prognóstico da doença, tanto em sobrevida livre de doença como sobrevida geral (Gráfico 1A e 1B respectivamente).

Gráfico 1: RFS (A) e OS (B) segundo estágio (pT).

Obtivemos diferença significativa somente quando confrontados estádios menores que pT2 em relação a pT4 ($p < 0,05$), assim sendo agrupamos as variáveis em doença órgão confinada (pT menor ou igual pT2) e doença não confinada (pT maior que pT2). Com isso, observamos evidente e significativa redução de sobrevidas livre de recorrência (RFS), câncer específico (CSS) e geral (OS) conforme gráfico ($p < 0,05$).

Desse modo observamos 48,4% de RFS em 30 meses no grupo de estágio tumoral maior que pT2, o que significa queda considerável quando comparado a 69,8% do outro grupo conforme gráfico 2A ($p < 0,005$). Nossa análise obteve que o grupo de maior estágio pT apresentou duas vezes mais recorrência da doença ($p = 0,032$; OR 2,3; IC 1,06-4,96).

Quanto a CSS, conforme gráfico 2B, encontramos que o grupo de estágio maior que pT2 reduziu de 83,2% para 54,6% ($p < 0,001$). Houve também queda de OS de 78,4% para 51,6% no grupo de maior estágio segundo gráfico 2C ($p < 0,005$). Constatamos quatro vezes mais mortes no grupo de estágio maior pT2 tanto para morte pela doença ($p = 0,002$; OR 4,44; IC 1,74-11,29) como morte geral ($p = 0,001$; OR 4,2; IC 1,76-10,41).

Gráfico 2: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo estágio agrupado ($\leq pT2$ e $> pT2$).

4.2. Metástase em Linfonodo

Metástase em linfonodos foi observada em 36,0% dos casos promovendo cerca de três vezes mais recorrência ($p = 0,003$; OR=3,2; IC 1,47-6,94) e redução da sobrevida livre de recorrência de 59,5% para 48,9% em 30 meses ($p = 0,003$) conforme gráfico 3A. Constatamos aproximadamente duas vezes mais

óbitos tanto pela doença ($p=0,037$, $OR=2,4$, $IC\ 1,05-5,49$) como por todas as causas ($p=0,038$; $OR\ 2,3$; $IC\ 1,03-5,13$) e queda significativa na sobrevida câncer específica, de 75,8% para 58,8% ($p=0,044$), e geral, de 70,4% para 56,2% ($p=0,049$), na presença de doença em cadeia linfática conforme demonstrados nos gráficos 3B e 3C respectivamente. Análise multivariada demonstrou que metástase linfática é fator independente na sobrevida livre de doença determinando três vezes mais chance de recorrência ($p=0,003$; $OR=3,2$; $IC\ 1,4-6,9$).

Gráfico 3: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo metástase em linfonodo (pN).

4.3. Invasão linfovascular

A infiltração linfovascular foi observada em 46,1% dos casos em nossa casuística. Sua identificação associou-se a queda na sobrevida livre de doença de 59,8% para 50,6% ($p=0,026$) e sobrevida geral de 69,2% para 57,6% ($p=0,027$) em 30 meses conforme gráficos 4A e 4B, contudo não constatamos

relação com recorrência ($p=0,080$) ou morte geral ($p=0,053$). Por outro lado, sua presença determinou redução significativa na sobrevida câncer específica de 75,7% para 61,4% ($p=0,039$) tendo duas vezes mais óbitos pela doença ($p=0,041$; OR 2,36; IC 1,03-5,41).

Gráfico 4: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo invasão linfovascular (LVI).

4.4. Invasão perineural

Observamos diagnóstico de invasão perineural em 28,9% dos casos o qual não teve associação com recorrência ($p=0,23$), embora tenha sido observado declínio na sobrevida livre de doença de 55,8% para 41,1% no período, conforme gráfico 5A ($p=0,012$). Identificamos aproximadamente três vezes mais mortes pela doença ($p=0,026$; OR=2,63; IC 1,12-6,16) e morte geral ($p=0,012$; OR=2,89; IC 1,26-6,58) com piora significativa na sobrevida câncer específica (gráfico 5B) e geral (gráfico 5C).

Gráfico 5: RFS (A), CSS (B) e OS (C) segundo invasão perineural (PNI).

4.5. Carcinoma in situ (CIS)

Constatamos presença concomitante de (CIS) em 28,1% em nossa casuística. Nesse estudo não obtivemos associação de CIS com recorrência, morte pelo câncer ou geral ($p > 0,05$). Seu diagnóstico não alterou significativamente as sobrevidas livre de doença e geral em período de 30 meses, conforme demonstrado nos gráficos 6A e 6B ($p > 0,05$).

Gráfico 6: RFS (A) e OS (B) segundo CIS.

Grau tumoral

Em nossa casuística identificamos câncer de alto grau em 85,2% dos casos, o que se associou a maior recorrência da doença ($p=0,016$). Analisando-se o resultado verificamos que foi obtido à custa de não ter ocorrido recorrência da doença no grupo de baixo grau tumoral. Com relação sobrevida câncer específica e geral não foram encontradas qualquer associação com o grau tumoral ($p>0,05$).

Gráfico 7: RFS (A) e OS (B) segundo grau tumoral.

4.7. Sobrevida livre de recorrência

A análise dos principais fatores prognósticos CaB observamos recorrência da doença associado a estágio >pT2 ($p=0,032$), pN+ ($p=0,003$) e presença de tumor alto grau ($p=0,016$) conforme demonstrado na tabela 2.

Categoria	Univariada	
	p	OR (IC 95%)
Estádio agrupado >pT2	0,034	2,3 (1,06-4,95)
Invasão linfovascular	0,082	1,9 (0,92-4,10)
Linfonodos	0,003	3,2 (1,47-6,94)
CIS	0,495	0,7 (0,31-1,73)
Grau	0,016	*
Invasão perineural	0,237	1,6 (0,72-3,58)

Tabela 2: Análise univariada de recorrência conforme característica patológica.

* O tumor de baixo grau não apresentou recidiva no período estudado de modo que não foi possível o cálculo do OR

A avaliação conjunta desses três fatores nos permite estratificar os casos em dois grupos de risco: alto risco com os três fatores presentes e baixo risco com dois ou menos fatores. Observamos 62,6% de RFS no grupo de baixo risco e 42,1% no grupo de alto risco conforme gráfico 8.

Gráfico 8: Sobrevida livre de doença segundo pT agrupado, pN e grau tumoral.

Verificamos que os tumores de baixo grau não desenvolveram qualquer recorrência no período estudado podendo justificar o achado. Assim decidimos analisar o tempo de recorrência também se excluindo o grau tumoral de modo que obtivemos três grupos de risco distintos: Alto risco com ambos os fatores presentes, médio risco com um dos fatores e baixo risco na ausência deles. Observamos 70,5% de RFS para o grupo de baixo risco, 55,8% para o médio risco e 42,4% para o alto risco como demonstrado no gráfico 9 a seguir.

Gráfico 9: Sobrevida livre de doença segundo estágio tumoral (>pT2) e pN+.

O estudo de regressão multivariado dos fatores demonstrou que a presença de metástase em linfonodo é o fator mais importante na recorrência determinando três vezes mais eventos ($p=0,003$; OR 3,2; IC 1,4-6,9).

4.8. Sobrevida câncer específica

Constatamos que estágio >pT2 ($p=0,002$), LVI+ ($p=0,041$) e PNI+ ($p=0,026$) e pN+ ($p=0,037$) conferem redução significativa na sobrevida câncer específica segundo demonstrado na tabela 3.

Categoria	Univariada	
	p	OR (IC 95%)
Estádio agrupado >pT2	0,002	4,44 (1,74-11,29)
Invasão linfovascular	0,041	2,36 (1,03-5,41)
Linfonodos	0,037	2,4 (1,05-5,49)
CIS	0,404	0,6 (0,25-1,72)
Grau	0,259	3,3 (0,40-27,6)
Invasão perineural	0,026	2,63 (1,12-6,16)

Tabela 3: Análise univariada de sobrevida câncer específica conforme categoria patológica.

Utilizando-se os parâmetros citados anteriormente pudemos discriminar três populações de risco para morte do câncer. São eles: baixo risco na ausência dos fatores, médio risco na presença de um ou dois fatores, e alto risco com três ou mais fatores. Constatamos sobrevida de 89,6 no grupo de baixo risco, 66,3% no médio e 48,3% no alto risco como demonstrado no gráfico 10.

Gráfico 10: Sobrevida câncer específica segundo pT agrupado, LVI, PNI e pN.

Análise multivariada desses quatro fatores significantes demonstrou que estágio >pT2 é a variável mais importante na sobrevida câncer específica ($p < 0,005$; OR 4,44; IC 1,7-11,3).

4.9. Sobrevida geral

Quanto à sobrevida geral, encontramos pior evolução nos grupos de estágio >pT2 ($p=0,001$), pN+ ($p=0,038$) e PNI+ ($p=0,012$) como demonstrado na tabela 4.

Categoria	Univariada	
	p	OR (IC 95%)
Estádio agrupado >pT2	0,001	4,2 (1,76-10,41)
Invasão linfovascular	0,055	2,1 (0,98-4,79)
Linfonodos	0,038	2,3 (1,03-5,13)
CIS	0,244	0,5 (0,22-1,46)
Grau	0,481	1,7 (0,36-8,61)
Invasão perineural	0,012	2,9 (1,26-6,58)

Tabela 4: Análise univariada de sobrevida geral conforme fator patológico.

Através do conjunto de fatores pT, pN e PNI categorizamos três grupos de risco para óbito: baixo risco na ausência dos fatores, médio risco na presença de apenas um fator e alto risco na presença de dois ou mais. Como demonstrado no gráfico 11 observamos 85,9% de OS no grupo de baixo de risco, 63,7% no médio risco e 46,2% no alto risco.

Gráfico 11: Sobrevida geral segundo pT agrupado, PNI e pN.

A análise multivariada constatamos que estágio >pT2 é o fator prognóstico mais importante na sobrevida geral do câncer ($p < 0,005$, OR=4,28, IC 1,7-10,4).

5. Discussão

A neoplasia urotelial vesical é uma doença extremamente prevalente e a cistectomia radical associada à linfadenectomia ainda é considerada a forma mais efetiva no tratamento dos CaB estágio pT1 recorrente de alto grau e tumores músculo invasivos. Sabe-se que as características anatomopatológicas da CR e linfadenectomia exercem fundamental importância na previsão do prognóstico da doença, e consequentemente na indicação de tratamentos adjuvantes (19). Inúmeros fatores prognósticos já foram sugeridos, contudo até o momento não há consenso em quais são os mais significantes. Assim, com o intuito de contribuir para o conhecimento da doença nossos dados foram confrontados com a literatura médica vigente, sendo que nossa casuística demonstrou-se ser comparável a literatura conforme tabela 5 a seguir.

Características	Literatura	Estudo
Masculino	82,4% ¹	84,5%
Idade média	65,9 (33,1 a 89,2) ¹	67,0 (41 a 84)
Alto grau	84,6% ¹	91,4%
≤pT2	58,7% a 43,8% ^{1, 5}	46,8%
>pT2	41,3% a 56,2%	53,1%
pN0	76,2% ¹	64,0%
Linfovascular	37,5% ¹	46,1%
CIS	25% a 53,6% ^{2, 1}	28,1%
Perineural	5,9% a 47,7% ^{3, 4}	28,9%

1- Clin Cancer Res 2006

4- Int J Urol 2008

2- BJU 2007

5- J Urol 1999

3- J Urol 1999

Tabela 5: Comparação da literatura com casuística do estudo

5.1. Estádio patológico pT

Em 2009, Soloway et al estudando 432 pacientes submetidos a cistectomia radical obtiveram 56% casos com neoplasia órgão confinada, 23% com neoplasia localmente avançada e 21% com metástase em linfonodos (56). Em outro estudo, Bassi et al constataram 48,2% de estágio <pT2, o que se assemelha ao obtido em nossa casuística de 46,8% de tumores ≤pT2 (70). Nesse mesmo estudo, Soloway et al observaram correlação de recorrência local com extensão da doença sendo 3% em localizada, 7% em extravesical e 8% na presença de

metástase em cadeia linfática (56). Muitos outros estudos também concluíram que estágio pT é fator prognóstico independente de RFS no CaB (65, 101). Nossa análise demonstrou importante papel do estágio na RFS com 80% a 65% quando estágio $\leq$ pT2, 56,4% quando pT3 e 32,6% quando pT4. O agrupamento em dois grupos $\leq$ pT2 e $>$ pT2 associaram-se respectivamente a 69,8% e 48,4% de sobrevida livre de doença.

Quanto a CSS, Soloway et al demonstraram decréscimo de 91% para 56% na quando diagnosticado estágio $>$ pT2 (56). Em outro estudo observou-se 80 a 90% de CSS em tumores estágio $\leq$ pT1, 50 a 70% em tumores pT2, 30 a 45% em pT3 e 20 a 35% em pT4 (70). A discriminação dos estádios demonstrou associação com CSS especialmente quando agrupados nos dois grupos. Assim, identificamos 83,2% de sobrevida em estágio $\leq$ pT2 e 54,6% em estádios $>$ pT2.

Demonstramos nesse estudo que a progressão do estágio pT confere aproximadamente 100-80% de OS para estágio $\leq$ pT1, 70% para pT2, 60% para pT3 e 40% para pT4. A análise nos dois grupos $\leq$ pT2 e $>$ pT2 obteve respectivamente 80% e 50% de sobrevida. A literatura revela decréscimo de 74% para 52% quando diagnosticado estágio $>$ pT2 (56).

Em nossas análises de RFS, CSS e OS identificamos que o estágio tumoral segundo TNM não obteve diferença significativa entre grupos próximos, por

exemplo, pT1 e pT2, pT3 e pT4, porém o agrupamento em estágio $\leq$ pT2 e $>$ pT2 favoreceu melhor avaliação. Desse modo sugerimos que as diversas subclassificações possam ter pouco valor na determinação do prognóstico da doença (31, 58-60). Verificamos que apesar do tratamento adjuvante o estágio $>$ pT2 ainda determina pior evolução da doença.

5.2. Presença de metástase em linfonodos

Em nosso estudo, identificamos que 36% dos espécimes de linfadenectomia pélvica apresentavam doença linfática. Leissner et al em estudo prospectivo e multicêntrico obtiveram frequência de doença em linfonodos de 23,4% a 32,5% dos casos (102). Soloway et al observaram frequência de 21% dos casos, contudo ressaltamos incluíram-se em sua casuística apenas pacientes N0 e M0 em estadiamento clínico.

A presença de pN+ em nosso estudo associou-se a 48,9% e 25,0% de RFS em 30 e 48 meses respectivamente. Herrmann et al encontraram 30,6% de RFS e 32,1% de CSS em cinco anos (68). Em outro estudo a doença pélvica linfática determinou 40% de CSS no mesmo período (56). De modo semelhante, em nosso estudo evidenciamos 58,8% e 40% de CSS em 30 meses e 48 meses respectivamente.

Quanto a OS encontramos na literatura resultados entre 22% a 49,5% de sobrevida em cinco anos na presença de metástase em linfonodo (56, 68). Em nossa casuística observamos aproximadamente 55% e 40% de sobrevida geral em 30 e 48 meses respectivamente.

Interessante notar que metástase em linfonodo determinou significativa piora no prognóstico do CaB apesar de todos terem sido submetidos a tratamento adjuvante.

5.3. Grau histológico

Soloway et al constataram uma prevalência de tumores de alto grau em 95% dos espécimes de cistectomia analisados, mas ainda se discute seu valor prognóstico após CR, devido a escassez de tumores de baixo grau submetidos a cirurgia radical (30, 33, 56, 66). Em nossa casuística, os tumores de baixo grau foram infrequentes sendo constatados em apenas 9% dos casos. Sua identificação não se associou a recorrências no período estudado. Já a presença de alto grau tumoral promoveu redução significativa da RFS no grupo de alto grau tumoral. Apesar disso, a análise multivariada não demonstrou diferença relevante na evolução de tumores de alto quando comparados aos de baixo grau. Nas demais análises de sobrevida CSS e OS não constataram qualquer influência no

prognóstico da doença. De mesmo modo a grande maioria dos estudos não demonstra haver qualquer associação entre o grau tumoral e a evolução do câncer após CR (68, 70). Um dos poucos trabalhos que sugerem pior evolução em tumores de alto grau foi descrita por Ghoneim et al, contudo a análise pormenorizada revela inclusão de tumores não uroteliais com comportamento e indicações cirúrgicas distintas (67).

5.4. Invasão linfovascular

Na literatura, a invasão linfovascular está presente em cerca de 30 a 50% dos casos (85, 86). Em nossa casuística encontramos LVI em 46% dos espécimes cirúrgicos sendo responsável por redução na RFS de 59,8% para 50,6% em 30 meses. Estudos de Skinner et al observaram queda de 74% para 42% de RFS em 10 anos apontando-o como um dos fatores prognósticos independentes. Segundo esse mesmo estudo LVI+ associou-se a aproximadamente duas vezes mais recorrência que o grupo LVI- (87). Em publicação alemã de 2009, encontrou-se correlação entre o fator e RFS (69). A análise multivariada de nossos dados não confirma essa influência na recorrência da doença.

Quanto a CSS, na literatura encontramos relação de LVI+ com duas vezes mais mortes pela doença (69). Observamos redução de 75,7% para 61,4%

na CSS em nossa casuística promovendo duas vezes mais mortes pela doença, porém tal dado não se confirmou a análise multivariada.

Skinner et al demonstraram que a LVI+ promoveu queda de 43% para 18% na OS com aproximadamente duas vezes mais mortes por todas as causas (87). Verificou-se dado semelhante, em outro estudo também indicando duas vezes mais morte geral (69). De mesmo modo, muitos outros estudos apontam a importância da LVI como fator prognóstico (69, 86, 103, 104). Em nossa casuística, verificamos que LVI+ reduziu a OS de 69,2% para 57,6% em 30 meses de modo significativo, contudo não se mostrou significante na análise univariada.

Nossos dados falharam em demonstrar correlação de LVI com prognóstico. Lotan et al por sua vez demonstraram que LVI foi determinante para recorrência e morte mesmo na ausência de doença linfática (86). Em revisão de 2011, reafirma-se a associação de LVI com tumores mais agressivos sendo sugerido como preditor independente para a presença de metástase linfática (71). Realizamos análise complementar do papel da LVI no prognóstico da doença e verificamos que a observação da invasão relaciona-se com estádios mais avançados e também com a presença de doença linfonodal, o que poderia justificar os achados na análise inicial. De mesma foram Skinner et al e Trojan et al demonstraram maior prevalência de LVI em estádios tumorais avançados e

metástase linfáticas justificando a pior evolução (69, 86, 87). O real papel da LVI no prognóstico ainda é incerto não se comprovando correlação em nossa casuística.

5.5. Presença de invasão perineural

Em estudo de 369 casos de cistectomia radical demonstrou-se prevalência de 5,9% de PNI (70). Mais recentemente, Leissner et al observaram 47,7% de prevalência de PNI, a qual promoveu redução significativa na RFS. A avaliação de independência, contudo, não confirmou essa associação (104). Em nosso estudo constatamos prevalência de 29% de PNI nas peças cirúrgicas sendo que também não verificamos correlação com recorrência, embora tenha promovido redução de aproximadamente 10% na RFS em 30 meses.

Constatamos 40% de CSS em 30 meses na presença de PNI e 80% em sua ausência o que se associou a aproximadamente três vezes mais mortes pela doença. Quanto a OS, verificamos também três vezes mais mortes por todas as causas no grupo com a presença de PNI. Obtivemos 35,4% de sobrevida em 30 anos na presença de PNI e 76,7% de sobrevida na sua ausência. Contudo, tais resultados não se confirmaram à análise multivariada. Bassi et al observaram piora significativa de 56% para 44% na OS quando observado a presença da invasão perineural. Assim como em nosso estudo, esse achado não se manteve à análise

multivariada concluindo-se que apenas estágio tumoral e metástase em linfonodo são fatores independentes (70).

Nossos dados e os dados de literatura ainda não permitem conclusões a respeito do papel de PNI no prognóstico do CaB. Existem poucas informações desse assunto de modo que são requeridos mais estudos para melhor avaliação.

5.6. Carcinoma in situ

A importância do achado de CIS na peça de cistectomia radical mereceu publicação em 2006 por Shariat, o qual não encontrou associação entre prognóstico e presença de CIS na peça cirúrgica (74). Em nossa casuística identificamos presença de CIS em 28% dos casos o qual não promoveu qualquer interferência significativa na evolução da doença. Tanto a análise univariada, multivariada e a análise do tempo de sobrevida não demonstraram modificação do desfecho.

Já em 2007, constatou-se que a presença de CIS conferia pior evolução em um grupo seletivo de pacientes portadores de carcinoma urotelial órgão confinado. Sugeriu-se ser uma variável prognóstica independente, a qual promoveria um incremento na chance de recorrência, mas não mortalidade (105).

Inúmeros outros estudos de pequeno porte também sugeriram alguma ação do CIS na evolução (91-93). Muito mais estudos deverão suportar essa hipótese, de modo que até o momento considera-se que a presença de CIS não interfira no prognóstico do câncer de bexiga após cistectomia (90, 106, 107).

5.8. Agrupamento de variáveis

O agrupamento das variáveis supostamente importantes no prognóstico promoveu melhora importante na acurácia das estimativas de sobrevida (43). Diversos nomogramas para aplicação após cistectomia foram desenvolvidos a fim de orientar a indicação de terapia adjuvante. A grande maioria deles também demonstra a importância dos fatores como estágio tumoral, presença de linfonodos, assim como em nossa casuística (43, 90, 94, 95).

Por outro lado, a inclusão de índices ainda não consagrados para recorrência e morte torna-se motivo de críticas. Evidências atuais sugerem que idade, grau tumoral, gênero são fatores inadequados para prever a evolução ou a resposta ao tratamento proposto (68, 70, 97, 108). Shariat et al em seu estudo questiona o subtratamento de idosos o que justificaria uma pior evolução (108). Nessa mesma publicação sugere-se que a discrepância na incidência do câncer entre homens e mulheres seja consequência da diferente exposição aos agentes

carcinogênicos e não por efeitos hormonais, anatômicos, genéticos, sociais ou fatores ambientais.

Em nosso estudo verificamos que o estágio >pT2 e pN+ são os fatores mais importantes no prognóstico após cistectomia, embora tenha havido diferença significativa na evolução dos casos diagnosticados com LVI e PNI. Estudo de Bassi et al na Itália constataram resultados semelhantes onde estágio e doença linfática se mostraram fatores independentes e LVI não se confirmou como fator prognóstico (70).

Canter et al concluíram que há associação entre presença de LVI e evolução, ocorrendo especificamente em um subgrupo caracterizado por estágio pT3 e ausência de metástase em linfonodo (103). Observando-se os gráficos desse estudo veremos que não há significância para os demais estádios. De modo semelhante, o estudo de Leissner et al também obteve diferença significativa de sobrevida livre de recorrência na presença e ausência de PNI. Porém, observamos também análise de um subgrupo particular de pacientes identificados pela ausência de metástase linfonodal. Por outro lado nesse mesmo estudo demonstrou-se que LVI exerceu influência importante na RFS (104).

Em nossa análise verificamos que a observação de LVI relaciona-se com estádios mais avançados e também doença linfonodal, justificando a piora do

prognóstico. Outros estudos também parecem suportar essa hipótese (69, 71, 86, 87).

Demonstramos também que apesar do tratamento adjuvante ambos os fatores (estádio >pT2 e pN+) ainda se mostraram significantes no prognóstico, podendo indicar que o CaB está sendo tardiamente tratado. Infelizmente isso é uma realidade em nosso país onde poucos hospitais realizam cistectomia radical e linfadenectomia gerando filas de espera no serviço público, retardando o tratamento, agravando o estágio e comprometendo o prognóstico (109, 110). Por esse motivo muitos casos atendidos em nosso serviço foram necessariamente excluídos desse estudo, de modo que sofremos as limitações de um estudo retrospectivo. Estudos multicêntricos prospectivos com casuística e período de acompanhamento maior poderiam aperfeiçoar o desenho do estudo, podendo confirmar que a invasão perineural e linfovascular poderiam exercer algum papel na evolução do câncer.

Entendemos que o mérito desse estudo seja a seleção rigorosa de um grupo homogêneo de casos com indicação de cistectomia radical e linfadenectomia pélvica por carcinoma urotelial. O tratamento e acompanhamento numa mesma instituição garantem o uma mesma técnica cirúrgica, seguimento e análise da peça cirúrgica. Os resultados desse estudo demonstram que tanto o estágio quanto a metástase em linfonodo são os principais fatores prognósticos patológicos

significantes no CaB. Talvez a diferenciação tumoral e o uso de marcadores moleculares possam se mostrar úteis para determinar o prognóstico da doença (57, 111, 112).

6. Conclusão

Apesar do tratamento agressivo do CaB com cistectomia radical e linfadenectomia pélvica, os índices de recorrência, morte pela doença e geral permanecem elevados. Há necessidade de avaliação criteriosa dos fatores prognósticos com o intuito de orientar a indicação de tratamento adjuvante sem aumento da morbidade do tratamento. Em nosso estudo identificamos que a presença de metástase em linfonodos e estágio tumoral >pT2 exercem influência significativa na RFS, CSS e OS. A associação do estágio >pT2 e metástase linfonodal demonstraram auxiliar na predição de recorrência da doença. Quanto a morte pelo câncer, a utilização de estágio >pT2, N+, LVI+ e PNI+ nos permitiu discriminar grupos de risco distintos. De mesmo modo o conjunto de fatores estágio >pT2, pN+ e PNI+ possibilitaram a estratificação de grupos de risco para morte por todas as causas.

7. Bibliografia

1. Ahmedin Jemal D, PhD1, Freddie Bray P, Melissa M. Center M, Jacques Ferlay M, Elizabeth Ward P, David Forman P. Cancer Statistics 2011. CA Cancer J Clin 2011; 2011.
2. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/bladder>.
3. Lerner SP. Bladder cancer clinical trials. Urol Oncol. 2005 Jul-Aug;23(4):275-9. PubMed PMID: 16018944. eng.
4. www.INCA.gov.br.
5. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol. 1998 Dec;22(12):1435-48. PubMed PMID: 9850170. eng.
6. Kolstad HA, Jørgensen NK, Hansen SH, Jensen PB. [Bladder tumors in West Lolland. A case-control study of occupational exposure in a risk region]. Ugeskr Laeger. 1991 Jan;153(5):353-5. PubMed PMID: 1994561. dan.
7. Hirao Y, Kim WJ, Fujimoto K. Environmental factors promoting bladder cancer. Curr Opin Urol. 2009 Sep;19(5):494-9. PubMed PMID: 19553820. eng.
8. Shirodkar SP, Kishore TA, Soloway MS. The risk and prophylactic management of bladder cancer after various forms of radiotherapy. Curr Opin Urol. 2009 Sep;19(5):500-3. PubMed PMID: 19553822. eng.
9. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008 Sep(218):85-8. PubMed PMID: 18815921. eng.
10. Miller AB. The etiology of bladder cancer from the epidemiological viewpoint. Cancer Res. 1977 Aug;37(8 Pt 2):2939-42. PubMed PMID: 872123. eng.
11. Anderson B. Understanding the role of smoking in the aetiology of bladder cancer. Br J Community Nurs. 2009 Sep;14(9):385-92. PubMed PMID: 19749657. eng.
12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA. 2011 Aug;306(7):737-45. PubMed PMID: 21846855. Pubmed Central PMCID: PMC3441175. eng.
13. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Yu MC. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. Cancer Res. 2007 Aug;67(15):7540-5. PubMed PMID: 17671226. eng.
14. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, Group ftJPHCJS. Coffee, green tea, and caffeine consumption and subsequent risk of bladder cancer in relation to smoking status: a prospective study in Japan. Cancer Sci. 2008 Dec. PubMed PMID: 19068095. ENG.
15. Pelucchi C, La Vecchia C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. Eur J Cancer Prev. 2009 Feb;18(1):62-8. PubMed PMID: 19077567. eng.
16. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. Nutr Cancer. 2010 Apr;62(3):271-83. PubMed PMID: 20358464. eng.

17. Melekos MD, Asbach HW, Barbalias GA. Vesical diverticula: etiology, diagnosis, tumorigenesis, and treatment. Analysis of 74 cases. *Urology*. 1987 Nov;30(5):453-7. PubMed PMID: 3118548. eng.
18. Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Jan;98(1):81-6. PubMed PMID: 20951450. eng.
19. Mehra A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, Sina A, Seraji A, Pourmand GH. A comparison between clinical and pathologic staging in patients with bladder cancer. *Urol J*. 2004;1(2):85-9. PubMed PMID: 17874391. eng.
20. Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol*. 1980 Sep;124(3):389-91. PubMed PMID: 7431504. eng.
21. Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer*. 2006 Nov;107(9):2173-9. PubMed PMID: 17029275. eng.
22. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):524-7. PubMed PMID: 10647670. eng.
23. Turco P, Houssami N, Bulgaresi P, Troni GM, Galanti L, Cariaggi MP, et al. Is conventional urinary cytology still reliable for diagnosis of primary bladder carcinoma? Accuracy based on data linkage of a consecutive clinical series and cancer registry. *Acta Cytol*. 2011;55(2):193-6. PubMed PMID: 21325806. eng.
24. Sullivan PS, Chan JB, Levin MR, Rao J. Urine cytology and adjunct markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Am J Transl Res*. 2010;2(4):412-40. PubMed PMID: 20733951. Pubmed Central PMCID: PMC2923865. eng.
25. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology*. 2003 Jan;61(1):109-18; discussion 18. PubMed PMID: 12559279. eng.
26. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2010 Oct;153(7):461-8. PubMed PMID: 20921545. eng.
27. Itzhak Y, Singer D, Fischelovitch Y. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection. *J Urol*. 1981 Jul;126(1):31-3. PubMed PMID: 7253074. eng.
28. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts IS, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*. 2011 Nov. PubMed PMID: 22122739. ENG.
29. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jan;184(1):121-7. PubMed PMID: 15615961. eng.
30. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb;19(3):666-75. PubMed PMID: 11157016. eng.

31. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):490-4. PubMed PMID: 8558643. eng.
32. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1111-6. PubMed PMID: 11257649. eng.
33. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 22. PubMed PMID: 17085118. eng.
34. Huang GJ, Stein JP. Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2007 Sep;17(5):369-75. PubMed PMID: 17762633. eng.
35. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*. 2001 Jan;19(1):89-93. PubMed PMID: 11134199. eng.
36. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S70-95. PubMed PMID: 19494855. eng.
37. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am*. 1992 Nov;19(4):663-83. PubMed PMID: 1441024. eng.
38. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2632-7. PubMed PMID: 19836794. eng.
39. Navas Pastor J, García Ligerio J, García García F, Tomás Ros M, Rico Galiano JL, Sempere Gutiérrez A, et al. [Synchronous tumor of the upper urinary tract with bladder cancer. Opportunity for nephroureterectomy and block-cystectomy]. *Arch Esp Urol*. 2001 Dec;54(10):1095-102. PubMed PMID: 11852517. spa.
40. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol*. 1991 Jan;145(1):45-50. PubMed PMID: 1984097. eng.
41. Hollenbeck B, Miller D, Dunn R, Montie J, Wei J. The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer. *Urol Oncol*. 2005 Mar-Apr;23(2):77-81. PubMed PMID: 15869990. eng.
42. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Dumont R, Monrós JL. Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Eur Urol*. 2003 May;43(5):489-94. PubMed PMID: 12705992. eng.
43. Bochner BH, Kattan MW, Vora KC, Consortium IBCN. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug;24(24):3967-72. PubMed PMID: 16864855. eng.
44. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer*. 2000 May;88(10):2326-32. PubMed PMID: 10820355. eng.

45. Dipen J. Pparekh BHBaGD. Superficial and muscle invaisve bladder caancer: Principles of management for outcomes assesments. *J Clin Oncol* 2006. p. 5519-27.
46. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, Skinner EC, Novara G, Lerner SP, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*. 2010 Sep;16(17):4461-7. PubMed PMID: 20651056. eng.
47. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol*. 1988 Oct;6(10):1590-6. PubMed PMID: 3171626. eng.
48. Wei CH, Hsieh RK, Chiou TJ, Chen KK, Chang LS, Chen PM. Adjuvant methotrexate, vinblastine and cisplatin chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma: Taiwan experience. *J Urol*. 1996 Jan;155(1):118-21. PubMed PMID: 7490806. eng.
49. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1994 Nov;12(11):2264-70. PubMed PMID: 7525883. eng.
50. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol*. 1991 Mar;145(3):459-64; discussion 64-7. PubMed PMID: 1997689. eng.
51. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol*. 1992 Aug;148(2 Pt 1):302-6; discussion 6-7. PubMed PMID: 1635123. eng.
52. Meller AE, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Srougi M. Complications in radical cystectomy performed at a teaching hospital. *Int Braz J Urol*. 2002 2002 Nov-Dec;28(6):522-5. PubMed PMID: 15748400. eng.
53. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):425-8; discussion 8. PubMed PMID: 17561167. eng.
54. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):995-1000. PubMed PMID: 10888774. eng.
55. Sobrinho-Simões MA, Brandão A, Sousa-Lé F, Giesteira-Almeida A. Prognostic significance of some pathologic factors in breast carcinoma. *Pathol Res Pract*. 1985 Aug;180(2):185-91. PubMed PMID: 4059125. eng.
56. Manoharan M, Ayyathurai R, Soloway M. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcome. *BJU Int*. 2009 Nov;104(9):1227-32. PubMed PMID: 19519764. eng.
57. Antunes AA, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Maluf CE, Camara C, Leite KR, et al. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder

- treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol.* 2007 May-Jun;33(3):339-45; discussion 46. PubMed PMID: 17626650. eng.
58. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. The relationship of local control to distant metastasis in muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 1995 Dec;154(6):2059-63; discussion 63-4. PubMed PMID: 7500458. eng.
 59. Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, et al. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):640-5. PubMed PMID: 14713777. eng.
 60. Bastian PJ, Hutterer GC, Shariat SF, Rogers CG, Palapattu GS, Lotan Y, et al. Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of recurrence and survival. *BJU Int.* 2008 Feb;101(4):450-4. PubMed PMID: 17850359. eng.
 61. Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, Stein JP, Chen SC, Groshen S, et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol.* 1996 Sep;156(3):1071-6. PubMed PMID: 8709310. eng.
 62. Njinou Ngninkeu B, Lorge F, Moulin P, Jamart J, Van Cangh PJ. Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):149-52. PubMed PMID: 12478124. eng.
 63. Pagano F, Bassi P, Ferrante GL, Piazza N, Abatangelo G, Pappagallo GL, et al. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol.* 1996 Jan;155(1):244-7. PubMed PMID: 7490845. eng.
 64. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol.* 2006 Jun;37(6):726-34. PubMed PMID: 16733214. eng.
 65. Ayyathurai R, Gomez P, Luongo T, Soloway M, Manoharan M. Prostatic involvement by urothelial carcinoma of the bladder: clinicopathological features and outcome after radical cystectomy. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1021-5. PubMed PMID: 17784885. eng.
 66. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34. PubMed PMID: 16399414. eng.
 67. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):121-7. PubMed PMID: 18485392. eng.
 68. Herrmann E, Stöter E, van Ophoven A, Bierer S, Bolenz C, Hertle L, et al. The prognostic impact of pelvic lymph node metastasis and lymphovascular invasion on bladder cancer. *Int J Urol.* 2008 Jul;15(7):607-11. PubMed PMID: 18462352. eng.
 69. Bolenz C, Herrmann E, Bastian P, Michel M, Wülfing C, Tiemann A, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of oncological outcomes in patients with lymph node-negative urothelial bladder cancer treated by radical cystectomy: a multicentre validation trial. *BJU Int.* 2010 Aug;106(4):493-9. PubMed PMID: 20067452. eng.

70. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol*. 1999 May;161(5):1494-7. PubMed PMID: 10210380. eng.
71. Youssef RF, Lotan Y. Predictors of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:369-81. PubMed PMID: 21336453. eng.
72. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int*. 2000 May;85(7):817-23. PubMed PMID: 10792159. eng.
73. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):19-23. PubMed PMID: 11435814. eng.
74. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology*. 2006 Sep;68(3):538-42. PubMed PMID: 16979748. eng.
75. Lerner SP. The role and extent of pelvic lymphadenectomy in the management of patients with invasive urothelial carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2009 Aug;10(3-4):267-74. PubMed PMID: 19565335. eng.
76. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1295-8. PubMed PMID: 11832716. eng.
77. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol*. 2003 Jul;170(1):35-41. PubMed PMID: 12796639. eng.
78. Leissner J, Allhoff EP, Hohenfellner R, Wolf HK. [Significance of pelvic lymphadenectomy for the prognosis after radical cystectomy]. *Zentralbl Chir*. 2002 Apr;127(4):315-21. PubMed PMID: 12085284. ger.
79. Leissner J. [Lymphadenectomy for bladder cancer. Diagnostic and prognostic significance as well as therapeutic benefit]. *Urologe A*. 2005 Jun;44(6):638-44. PubMed PMID: 15871006. ger.
80. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):943-5. PubMed PMID: 12576818. eng.
81. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int*. 2007 Sep;100(3):552-5. PubMed PMID: 17555475. eng.
82. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion for patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur Surg Res*. 2011;47(4):211-7. PubMed PMID: 22025080. eng.

83. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2011 Dec. PubMed PMID: 22180017. ENG.
84. Akao J, Matsuyama H, Yamamoto Y, Hara T, Kawai Y, Sakano S, et al. Clinical significance of lymphovascular invasion in upper urinary tract urothelial cancer. *BJU Int*. 2008 Aug;102(5):572-5. PubMed PMID: 18485032. eng.
85. Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2006 Sep;16(5):367-71. PubMed PMID: 16905984. eng.
86. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol*. 2005 Sep;23(27):6533-9. PubMed PMID: 16116151. eng.
87. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):103-6. PubMed PMID: 15947587. eng.
88. Nangia AK, Konety BR, Wachtel S, Dhir R, Becich MJ, Bahnson RR. Perineural invasion in transitional cell carcinoma and the effect on prognosis following radical cystectomy. *Urology*. 1997 Jun;49(6):968-72. PubMed PMID: 9187714. eng.
89. Rosin MP, Cairns P, Epstein JI, Schoenberg MP, Sidransky D. Partial allelotype of carcinoma in situ of the human bladder. *Cancer Res*. 1995 Nov;55(22):5213-6. PubMed PMID: 7585577. eng.
90. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res*. 2006 Nov;12(22):6663-76. PubMed PMID: 17121885. eng.
91. Nuhn P, Bastian PJ, Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, et al. Concomitant carcinoma in situ in cystectomy specimens is not associated with clinical outcomes after surgery. *Urol Int*. 2011;87(1):42-8. PubMed PMID: 21659717. eng.
92. Vicente J, Laguna MP, Duarte D, Algaba F, Chéchile G. Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumours. *Br J Urol*. 1991 Oct;68(4):380-2. PubMed PMID: 1933158. eng.
93. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(1):41-4. PubMed PMID: 15338671. eng.
94. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1354-61; discussion 61-2. PubMed PMID: 16952631. eng.
95. Shariat SF, Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Karakiewicz PI. Nomograms for bladder cancer. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):41-53. PubMed PMID: 18207314. eng.
96. Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Shariat SF. Predicting survival after radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int*. 2008 Jul;102(1):15-22. PubMed PMID: 18325050. eng.
97. Fairey A, Chetner M, Metcalfe J, Moore R, Todd G, Rourke K, et al. Associations among age, comorbidity and clinical outcomes after radical cystectomy: results from the

- Alberta Urology Institute radical cystectomy database. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):128-34; discussion 34. PubMed PMID: 18485375. eng.
98. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med*. 1994 Nov;331(19):1259-64. PubMed PMID: 7935683. eng.
 99. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi SR, Raghavan D, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*. 2011 Sep;29(25):3443-9. PubMed PMID: 21810677. Pubmed Central PMCID: PMC3164246. eng.
 100. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI, Cordon-Cardo C, Reuter VE. Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? *J Urol*. 1999 Jan;161(1):20-2; discussion 2-3. PubMed PMID: 10037358. eng.
 101. Bruins H, Huang G, Cai J, Skinner D, Stein J, Penson D. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2182-7. PubMed PMID: 19758623. eng.
 102. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):139-44. PubMed PMID: 14665862. eng.
 103. Canter D, Guzzo T, Resnick M, Magerfleisch L, Sonnad S, Bergey M, et al. The presence of lymphovascular invasion in radical cystectomy specimens from patients with urothelial carcinoma portends a poor clinical prognosis. *BJU Int*. 2008 Sep;102(8):952-7. PubMed PMID: 18485042. eng.
 104. Leissner J, Koeppen C, Wolf H. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):955-60. PubMed PMID: 12576821. eng.
 105. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):152-60. PubMed PMID: 17011114. eng.
 106. Nuhn P, Bastian PJ, Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, et al. Concomitant carcinoma in situ in cystectomy specimens is not associated with clinical outcomes after surgery. *Urol Int*. 2011;87(1):42-8. PubMed PMID: 21659717. eng.
 107. Zaak D, Burger M, Otto W, Bastian PJ, Denzinger S, Stief CG, et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int*. 2010 Aug;106(3):342-8. PubMed PMID: 20002664. eng.
 108. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int*. 2010 Feb;105(3):300-8. PubMed PMID: 19912200. eng.
 109. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085-7. PubMed PMID: 14501697. eng.

110. Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2006 Dec;50(6):1176-82. PubMed PMID: 16846680. eng.
111. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):1-8. PubMed PMID: 18090481. eng.
112. Shariat SF, Karakiewicz PI, Godoy G, Lerner SP. Use of nomograms for predictions of outcome in patients with advanced bladder cancer. *Ther Adv Urol.* 2009 Apr;1(1):13-26. PubMed PMID: 21789050. Pubmed Central PMCID: PMC3126044. eng.

8. Apêndice

Apêndice 1

TNM - Classificação Clínica

T Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "tumor plano"
T1	Tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Tumor que invade músculo
T2a	Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)
T2b	Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)
T3	Tumor que invade tecido perivesical
T3a	Microscopicamente
T3b	Macroscopicamente (massa extravesical)
T4	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
T4a	Tumor que invade próstata, útero ou vagina
T4b	Tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal

N Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menor em sua maior dimensão
N2	Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão
N3	Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão

M Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Grupamento por Estádios

Estádio a	Ta N0 M0
Estádio is	Tis N0 M0
Estádio I	T1 N0 M0
Estádio II	T2a, b N0 M0
Estádio III	T3a, b N0 M0
	T4a N0 M0
	T4b N0 M0
Estádio IV	Qualquer T N1, N2, N3 M0
	Qualquer T Qualquer N M1