



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GUSTAVO BORGES DE MENDONÇA

HETEROGENEIDADE NO GRAU TUMORAL DO CARCINOMA UROTELIAL DE
BEXIGA – VALIDAÇÃO DE UM SISTEMA USANDO COMBINAÇÃO DE NÚMEROS

CAMPINAS

2017

GUSTAVO BORGES DE MENDONÇA

HETEROGENEIDADE NO GRAU TUMORAL DO CARCINOMA UROTELIAL DE
BEXIGA – VALIDAÇÃO DE UM SISTEMA USANDO COMBINAÇÃO DE NÚMEROS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO
GUSTAVO BORGES DE MENDONÇA E ORIENTADO
PELO PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

CAMPINAS
2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M523h Mendonça, Gustavo Borges de, 1981-
Heterogeneidade no grau tumoral do carcinoma urotelial de bexiga -
validação de um sistema usando combinação de números / Gustavo Borges de
Mendonça. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da bexiga urinária. 2. Carcinoma. 3. Prognóstico. I. Reis,
Leonardo Oliveira, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Heterogeneity in the bladder urothelial carcinoma tumor degree -
validation of a system using combination of numbers

Palavras-chave em inglês:

Urinary bladder neoplasms

Carcinoma

Prognosis

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Leonardo Oliveira Reis [Orientador]

Marcus Vinicius Sadi

Athanase Billis

Data de defesa: 22-02-2017

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
GUSTAVO BORGES DE MENDONÇA

ORIENTADOR: PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

MEMBROS:

1. PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

2. PROF. DR. MARCUS VINICIUS SADI

3. PROF. DR. ATHANASE BILLIS

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 22/02/2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus que sempre caminhou comigo nesta jornada;

Aos meus pais José Lopes e Regina pelo imenso apoio e alicerce que ajudaram a construir meu caráter;

Aos meus irmãos Alexandre e Cristiana que sempre vibraram comigo a cada conquista;

Aos meus filhos Helena e Gustavo fontes inesgotáveis de amor e carinho;

E principalmente a minha esposa Larissa, minha grande companheira, amor da minha vida, que sempre me apoiou e esteve do meu lado em todos os meus projetos de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis, que me conduziu no caminho de crescimento pessoal e intelectual, pelos ensinamentos, suporte e tolerância.

Ao Prof. Dr. Fernandes Denardi, Prof. Dr. Adriano Fregonese e a Prof. Dra Eliane pelas pertinentes considerações no exame de qualificação.

Ao Departamento de Estatística, pela ajuda na análise dos dados.

À Comissão de Pós-Graduação, ao Departamento de Fisiopatologia Médica.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Atualmente a *World Health Organization/International Society of Urological Pathology* (2004 WHO/ISUP) classificam o carcinoma urotelial da bexiga baseado no mais alto grau do espécime patológico. Embora isso não reflita a heterogeneidade inerente às neoplasias uroteliais.

MÉTODOS: O grau histológico do carcinoma urotelial foi classificado como 1, 2 ou 3 de acordo com o sistema da *World Health Organization/International Society of Urological Pathology* de 1999. Nosso objetivo é validar um sistema de classificação prognóstica do carcinoma urotelial de bexiga que considera o grau histológico primário (predominante) e secundário (segundo mais comum ou grau superior, mesmo que focal). O número foi repetido quando apenas um grau era visto. Uma pontuação final foi obtida, que variou de 2 (1 + 1) a 6 (3 + 3).

RESULTADOS: Foram estudados 312 casos de ressecções bexiga transuretral (RTU) ou cistectomias radicais entre 2008 e 2015. A distribuição de classificação foi de 19% 1 + 1, 15,4% 1 + 2, 2 + 7,5% 1, 20,2 + 2, 19% 2 + 3, 5,1% 3 + 2 e 13,8% 3 + 3. Recorrência foi diagnosticada em 115 (36,9%), a progressão na morte específica 83 (26,6%) e câncer em 50 pacientes (16%). Em comparação com 1 + 1 grau, taxa de recorrência foi significativamente maior em 1 + 2 $p = 0,035$, RR 2,02 (IC 1,05-3,89 95%); taxas de progressão foram significativamente maiores em graus 2 + 3 $P = 0,004$, RR de 4,4 (IC de 95% 1,6-12), 3 + 2 $P = 0,0003$, RR de 8,3 (IC 95% 2,6-26,3), e 3 + 3 $P = 0,0012$, RR 5,45 (CI 1,97-15,2 95%); e mortalidade específica da doença significativamente maior em graus 3 + 2 $P = 0,004$, RR de 6,4 (IC 95% 1,8-22,7) e 3 + 3 $P = 0,0031$, RR 5,45 (CI 1,7-16,7 95%). O mesmo padrão ocorreu quando se estuda não-músculo invasivo apenas ($n = 227$), com tempo médio de recidiva, progressão e morte da doença de $31,7 \pm 35,9$, $44,5 \pm 47,6$ e $50,4 \pm 51,2$ meses, respectivamente.

CONCLUSÕES: A presença de grau 3 apresenta maior risco para progressão, enquanto a sua predominância significa maior risco de mortalidade específica da doença.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The current World Health Organization/International Society of Urological Pathology (2004 WHO/ISUP) classifies bladder urothelial carcinoma based on the highest grade in a pathologic specimen. However, it does not reflect the inherent heterogeneity of urothelial neoplasms.

METHODS: We propose and validate a grading system that considers the primary (most common) and secondary (second most common or higher grade even if it was focal). The highest-grade area was considered as 1, 2 or 3 according to the 1999 World Health Organization system. The number was repeated when only one grade was seen. A final score was obtained which ranged from 2 (1+1) to 6 (3+3).

RESULTS: We studied 312 consecutive bladder transurethral resections (TUR) or radical cystectomies between 2008 and 2015. The grading distribution was 19% 1+1, 15.4% 1+2, 7.5% 2+1, 20.2% 2+2, 19% 2+3, 5.1% 3+2 and 13.8% 3+3. Recurrence was diagnosed in 115 (36.9%), progression in 83 (26.6%) and cancer specific death in 50 patients (16%). Compared to 1+1 grade, recurrence rate was significantly higher in 1+2 $p=0.035$, RR 2.02 (1.05-3.89 95% CI); progression rates were significantly higher in grades 2+3 $p=0.004$, RR 4.4 (1.6-12 95% CI), 3+2 $p=0.0003$, RR 8.3 (2.6-26.3 95% CI), and 3+3 $p=0.0012$, RR 5.45 (1.97-15.2 95% CI); and disease specific mortality significantly higher in grades 3+2 $p=0.004$, RR 6.4 (1.8-22.7 95% CI) and 3+3 $p=0.0031$, RR 5.45 (1.7-16.7 95% CI). The same pattern occurred when studying non-muscle invasive only ($n=227$), with mean time to recurrence, progression and death of disease of 31.7 ± 35.9 , 44.5 ± 47.6 and 50.4 ± 51.2 months, respectively.

CONCLUSIONS: The grade 3 presence has significantly impacted the risk of cancer progression while grade 3 predominance has impacted the risk of cancer death.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCG (Bacilo Calmette-Guerin)

AUA (American Urological Association)

CaB (carcinoma urotelial de bexiga)

CUETO (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico)

EAU (European Association of Urology)

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

ISUP (International Society of Urologic Pathology)

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

pTa (carcinoma urotelial)

pTis (carcinoma in situ)

pT1 (carcinoma urotelial não-músculo invasivo)

pT2 (carcinoma urotelial músculo invasivo)

RTUb (ressecção transuretral de bexiga)

SBU (Sociedade Brasileira de Urologia)

SUO (Society of Urologic Oncology)

WHO (World Health Organization)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier - tempo até progressão da doença (meses).....	32
Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier - tempo até óbito câncer específico (meses).....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Demografia.....	25
Tabela 2 - Histopatologia.....	26
Tabela 3 - Distribuição da combinação de números	27
Tabela 4 - Desfechos clínicos	28
Tabela 5 - Resultados de regressão de Cox para recorrência	29
Tabela 6 - Resultados de regressão de Cox para recorrência	30
Tabela 7 - Resultados para progressão de Cox para óbito	31

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	20
3. JUSTIFICATIVA.....	21
4. METODOLOGIA	22
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÕES.....	38
8. REFERÊNCIAS	39
9. APÊNDICE	46

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma urotelial de bexiga (CaB) é um problema de saúde pública, sendo a segunda neoplasia maligna mais frequente e também a segunda causa de óbito por câncer em pacientes com tumores do sistema geniturinário [1-2]. É a quarta neoplasia mais comum no homem e a nona em mulheres [3].

O número de mortes por câncer de bexiga no Brasil em 2013 foi de 3.642 e a estimativa nacional é de 9.670 novos casos em 2016 [4]. Ocupa o 9º lugar em mortalidade nos homens nos Estados Unidos, correspondendo a 3% de todas as causas de morte em homens e 1,5% nas mulheres [5].

Acomete preferencialmente indivíduos adultos e idosos, com idade média de apresentação aos 70 anos. Em pacientes jovens, menos de 30 a 40 anos, os tumores normalmente tendem a ser mais diferenciados e com comportamento indolente [6].

No momento do diagnóstico, entre 75% e 85% dos tumores são não músculo-invasivos [3, 7], ou seja, não invadem o músculo detrusor, porém, quase metade dos pacientes apresentarão recorrência em até 1 ano, quando tratados apenas com ressecção transuretral [8], e o risco de recorrência e progressão da doença não desaparece após longo período de remissão, mesmos nos casos de baixo grau [9-10].

Desta maneira, o acompanhamento por toda vida torna-se necessário para a maioria dos pacientes, tornando o custo e morbidade significativos. Pacientes com tumores classificados como de alto risco (recidiva ou tumores múltiplos ou > 3cm ou pT1 ou pTa alto grau ou associado ao pTis) são

submetidos a imunoterapia intravesical com bacilo Calmette-Guerin (BCG), o que reduz significativamente as chances de recidiva e progressão [8-10].

Nos pacientes com comprometimento do detrusor ($\geq$ pT2) a cistectomia radical é o tratamento padrão ouro. Destes pacientes a maioria decorre da progressão de um tumor inicialmente não músculo invasivo [11].

O tabagismo é o principal fator de risco envolvido na etiologia dos tumores vesicais, sendo o responsável por cerca de 60% dos tumores em homens e 30% nas mulheres [13]. O tempo de tabagismo e a relação cigarros/dia esta diretamente relacionada com a incidência [14]. Tabagistas tem chances de 2 a 4 vezes maior quando comparado aos não tabagistas [12, 15], aumentando em 100% o risco de ter carcinoma urotelial da bexiga a cada 10 anos de tabagismo, chegando a 500% em 60 anos [13]. Ex-tabagistas têm risco reduzido quando comparados a tabagistas, entretanto o risco não iguala aos não tabagistas, podendo levar cerca de 20 anos para igualar ao risco desta população [16].

O segundo fator de risco importante é a exposição ocupacional, sendo responsável por 20 a 25% dos tumores vesicais. Substâncias como aminas aromáticas e os derivados do benzeno, são relacionados a gênese dos tumores vesicais. Essas substâncias são comuns em fábricas de corantes, borracha, couro e tintas [17].

Outros fatores de risco como radioterapia pélvica prévia ou pacientes tratados com o quimioterápico ciclofosfamida, também estão relacionados com os tumores vesicais [18-19].

Cerca de 90% dos tumores vesicais são carcinoma uroteliais, ou carcinoma de células transicionais [20]. O segundo tipo histológico mais comum é o carcinoma epidermóide, sendo sua incidência relacionada com a população

estudada. Sua incidência não ultrapassa 5% em países desenvolvidos, chegando a 75% no Egito consequente à endemia de infecções pelo *S. haematobium* [21-22]. Os carcinomas epidermóides são pouco mais frequentes nos homens (1,5:1) sendo relacionados a processos irritativos crônicos como infecções ou uso prolongado de sondas vesicais [23].

Hematúria macroscópica e indolor é o sintoma mais comum, ocorrendo em até 85% dos casos. Indivíduos tabagistas e com sintoma de hematúria devem ser investigados com cistoscopia para diagnóstico e programação de tratamento [24].

O estadiamento clínico-patológico ainda é o principal fator prognóstico de recorrência, progressão e sobrevida. Estádio clínico, grau tumoral, tipo histológico e invasão da camada muscular são fatores independentes de prognóstico e sobrevida. Porém, quando analisado por esses fatores, o câncer de bexiga é constituído por um grupo de tumores heterogêneo, complexo, de comportamento clínico e biológico variável [25-27].

Mesmo sendo o diagnóstico em estágio não invasivo o mais comum, até 70% desses tumores têm recorrência após ressecção endoscópica, dos quais 20% apresentando progressão do grau ou estágio. [28-29].

Em até 40% das vezes o tumor é de alto grau e na metade desses casos já há comprometimento da camada muscular. O prognóstico também é desfavorável nos casos não invasivos de alto grau, uma vez que estão associados a carcinoma *in situ* em 25% dos casos, apresentando maior potencial de recorrência e progressão em comparação a tumores não invasivos de baixo grau [30].

A maioria dos tumores invasivos é de alto grau [11]. No seguimento de três anos após o tratamento da lesão inicial, o risco de recidiva nos pacientes com estágio pTa é de 48% e no pT1, de 70%. O risco de progressão no estágio pTa é de 5% e no pT1, de 30%. Quanto ao grau histológico, a recorrência ocorre em 50-60% no baixo grau e 80% no alto grau. A progressão pode ocorrer em 2-11% no baixo grau e mais de 50% no alto grau [31].

A World Health Organization and International Society of Urologic Pathology (2004 WHO / ISUP) organiza as lesões de bexiga em planas e papilíferas, sendo essas divididas em três grupos (benigno, baixo potencial de malignidade e malignos), com base em critérios morfológicos (considerando complexidade arquitetural e atipia citológica), em paralelo com comportamento biológico das lesões. Também separa o carcinoma não-invasivo em baixo ou alto grau, baseado no mais alto grau na espécime patológica [32-34].

Embora essa abordagem tenha dado melhor reprodutibilidade entre observadores, não reflete a heterogeneidade do carcinoma urotelial da bexiga [35].

Levando-se em conta a heterogeneidade do carcinoma urotelial de bexiga, segundo a “World Health Organization and International Society of Urologic Pathology (WHO/ISUP)” de 1999 de notas de 1 a 3, sendo 1 para baixo grau e nota 2 e 3 para o alto grau histológico, em 2001 Billis e colaboradores propuseram um sistema de classificação que considera o grau histológico primário (predominante) e secundário (segundo mais comum ou grau superior, mesmo que focal), respectivamente, sendo o número repetido quando apenas um grau ocorre e a pontuação final varia de 2 (1 + 1) a 6 (3 + 3) [35, 36].

Nessa perspectiva, pretendemos validar o sistema de classificação proposto em 2001 por Billis e colaboradores em relação a progressão, recidiva e mortalidade câncer específica em pacientes com carcinoma urotelial de bexiga.

2. OBJETIVOS

Validar o sistema de classificação do carcinoma urotelial de bexiga com potencial prognóstico proposto em 2001 por Billis e colaboradores que considera o grau histológico primário (predominante) e secundário (segundo mais comum ou grau superior, mesmo que focal) do tumor, respectivamente, identificando fatores preditores de recidiva, progressão e mortalidade câncer específica.

3. JUSTIFICATIVA

Mesmo sabendo da heterogeneidade do carcinoma urotelial de bexiga, passamos após 2004, a classificar em alto grau tumores de características histopatológicas diferentes, o que pode limitar o potencial de classificação prognóstica da classificação atual.

4. METODOLOGIA

Após aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa (CEP, apêndice 1), os dados de todos os pacientes diagnosticados com carcinoma urotelial de bexiga submetidos a ressecção endoscópica (RTUb) ou cistectomia radical como forma de tratamento foram avaliados retrospectivamente de 2008 a 2015 em hospital terciário da região metropolitana de Campinas, estado de São Paulo.

Todos os pacientes foram investigados e estadiados com tomografia de abdome e pelve. Foram avaliados aspectos demográficos, histológicos e desfechos como recidiva, progressão e mortalidade câncer específica.

- Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma urotelial de bexiga submetidos a ressecção endoscópica ou cistectomia radical;

- Critérios de exclusão:

- Tipo histológico diferente de carcinoma urotelial;
- Ressecção incompleta.

O grau histológico do carcinoma urotelial foi classificado como 1, 2 ou 3 de acordo com o sistema da *World Health Organization (WHO)* / *International Society of Urological Pathology (ISUP)* de 1999 e reportado em sistema de 2 números referentes ao grau histológico primário (predominante) e secundário

(segundo mais comum ou grau superior, mesmo que focal), respectivamente. Uma pontuação final foi obtida, que variou de 2 (1 + 1) a 6 (3 + 3), sendo que o número foi repetido quando apenas um grau era visto, seguindo proposta de Billis e colaboradores [16].

Conforme protocolo institucional baseado em diretrizes vigentes, a indicação para ressecção endoscópica ocorreu em pacientes com estadió $\leq$ pT1, enquanto cistectomia radical foi oferecida para estadió $\geq$ pT2.

O protocolo de seguimento com cistoscopias adotado para os pacientes não candidatos à cistectomia variou conforme a classificação de risco:

- Tumores classificados como de baixo risco (primeiro evento e tumor único e $< 3\text{cm}$ e Ta de baixo grau e sem *CIS*): cistoscopia em 3 meses e se negativa em 9 meses e após anualmente.

- Tumores classificados como de alto risco (recidiva ou tumores múltiplos ou $> 3\text{cm}$ ou T1 ou Ta alto grau ou associado ao *CIS*): intervalos de 4 meses por 2 anos, de 6 meses a seguir e anual após 5 anos

Tumores classificados como de alto risco sem indicação de cistectomia foram submetidos a tratamento adjuvante com bacilo Calmette-Guerin (BCG) intravesical 4 a 6 semanas após a ressecção endoscópica conforme o seguinte protocolo:

- 6 doses semanais
- 12 doses mensais
- 4 doses semestrais

Pacientes submetidos a cistectomia radical foram avaliados com tomografia em 3 meses, 6 meses e após anual.

- Análise estatística

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo).

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para avaliar a sobrevida considerando desfechos clínicos como recorrência, progressão e óbito câncer específico em relação à classificação supracitada [16]. Na análise múltipla o critério de seleção de variáveis *stepwise* foi usado para encontrar os fatores de risco que atuam em conjunto na sobrevida.

Curvas de Kaplan-Meier analisaram o tempo até progressão e óbito câncer específico entre os grupos.

O nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

Foram analisados 312 casos de ressecções bexiga transuretral da bexiga ou cistectomias radicais entre 2008 e 2015.

A tabela 1 apresenta os dados demográficos. Distribuição dos casos em relação a idade média de 65 anos (29-88 anos), sendo 240 pacientes do sexo masculino (76%) e 72 pacientes do sexo feminino (24%).

Raça branca em 231 (84%) e não-branca em 45 (16%).

Carga tabágica com média de 28.5 cigarros/mês, variando de 0.0 - 4.410 cigarros/mês; 123 (87%) pacientes não tinham exposição ocupacional de risco e 18 (13%) tinham exposição.

Tabela 1 - Demografia

Idade	
Média	65 anos
Mínima	29 anos
Máxima	88 anos
Carga Tabágica	
Média	28.5 cig/mês
Mínima	0.0 cig/mês
Máxima	4.410 cig/mês
Sexo	
Masculino	240 (76%)

Feminino	72 (24%)
Exposição Ocupacional	
Sim	18 (13%)
Não	123 (87%)
Raça	
Branco	231 (84%)
Não-Branco	45 (16%)

Na tabela 2 foram analisados os dados histopatológicos: Presença de carcinoma *in situ* em 15 (5%) e ausência em 271 (95%), invasão perineural presente em 6 (2%) e ausente em 281 (98%), invasão vascular presente em 15 (5%) e ausente em 272 (95%), presença de muscular na amostra em 137 (47%) e ausente em 151 (53%).

Tabela 2 - Histopatologia

	Presente	Ausente
Invasão perineural	6 (2%)	281 (98%)
Invasão vascular	15 (%)	272 (95%)
Carcinoma <i>in situ</i>	15(5%)	271 (95%)
Muscular na amostra	137 (47%)	151 (53%)

Na tabela 3 analisamos a distribuição pela combinação de números sendo 48 (19%) 1 + 1, 39 (15,4%) 1 + 2, 19 (7,5%) 2 +1, 51 (20,1%) 2+2, 48 (18,9%) 2+3, 13 (5,1%) 3+2 e 35 (13,8%) 3+3.

Tabela 3 - Distribuição da combinação de números

Combinação de Números	Frequência	Porcentagem
1+1	48	19%
1+2	39	15,4%
2+1	19	7,5%
2+2	51	20,1%
2+3	48	18,9%
3+2	13	5,1%
3+3	35	13,8%

Na tabela 4 foram analisados os desfechos clínicos em relação a recorrência, progressão e óbito câncer específico. Recorrência foi diagnosticada em 115 (36,9%), a progressão em 83 (26,6%) e óbito câncer específico em 50 pacientes (16%).

Tabela 4 - Desfechos clínicos

	Sim	Não
Recorrência	115 (37,2%)	194 (62,8%)
Progressão	83 (26,6%)	229 (76.4%)
Óbito câncer		
específico	50 (16%)	262 (84%)

Na tabela 5 analisamos e comparamos o risco de recorrência entre os números combinados, evidenciando que o 1 + 1 teve taxa de recorrência foi significativamente maior em 1 + 2 $p = 0,035$, RR 2,02 (IC 1,05-3,89 95%).

Tabela 5 - Resultados de regressão de Cox para recorrência

	p-valor	Razão de risco	IC de 95%da RR	
1+2	0.0355	2.019	1.049	3.886
2+1	0.8149	1.128	0.411	3.097
2+2	0.9655	1.016	0.495	2.086
2+3	0.6986	0.862	0.407	1.825
3+2	0.4613	1.460	0.553	3.998
3+3	0.8689	1.071	0.473	2.428

Na tabela 6 analisamos as taxas de progressão, que foram significativamente maiores em graus 2 + 3 $P = 0,004$, RR de 4,4 (IC de 95% 1,6-12), 3 + 2 $P = 0,0003$, RR de 8,3 (IC 95% 2,6-26,3), e 3 + 3 $P = 0,0012$, RR 5,45 (CI 1,97-15,2 95%).

Tabela 6 - Resultados de regressão de Cox para recorrência

	p-valor	Razão de Risco	IC de 95% fa RR	
1+2	0.5359	1.455	0.444	4.768
2+1	0.8527	1.168	0.226	6.029
2+2	0.0517	2.784	0.992	7.814
2+3	0.0036	4.404	1.622	11.956
3+2	0.0003	8.314	2.629	26.290
3+3	0.0012	5.453	1.956	15.200

Na tabela 7 a mortalidade específica da doença foi significativamente maior em graus 3 + 2 $P = 0,004$, RR de 6,4 (IC 95% 1,8-22,7) e 3 + 3 $P = 0,0031$, RR 5,45 (CI 1,7-16,7 95%).

Tabela 7 - Resultados para progressão de Cox para óbito

	p-valor	Razão de Risco	IC de 95% fa RR	
1+2	0.2777	0.297	0.033	2.658
2+1	0.1344	2.884	0.721	11.540
2+2	0.0980	2.663	0.835	8.494
2+3	0.1782	2.282	0.687	7.584
3+2	0.0040	6.401	1.805	22.696
3+3	0.0031	5.451	1.774	16.752

As Figuras 1 e 2 ilustram curvas de Kaplan-Meier que analisaram o tempo até progressão e óbito câncer específico entre os grupos.

Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier - tempo até progressão da doença (meses)

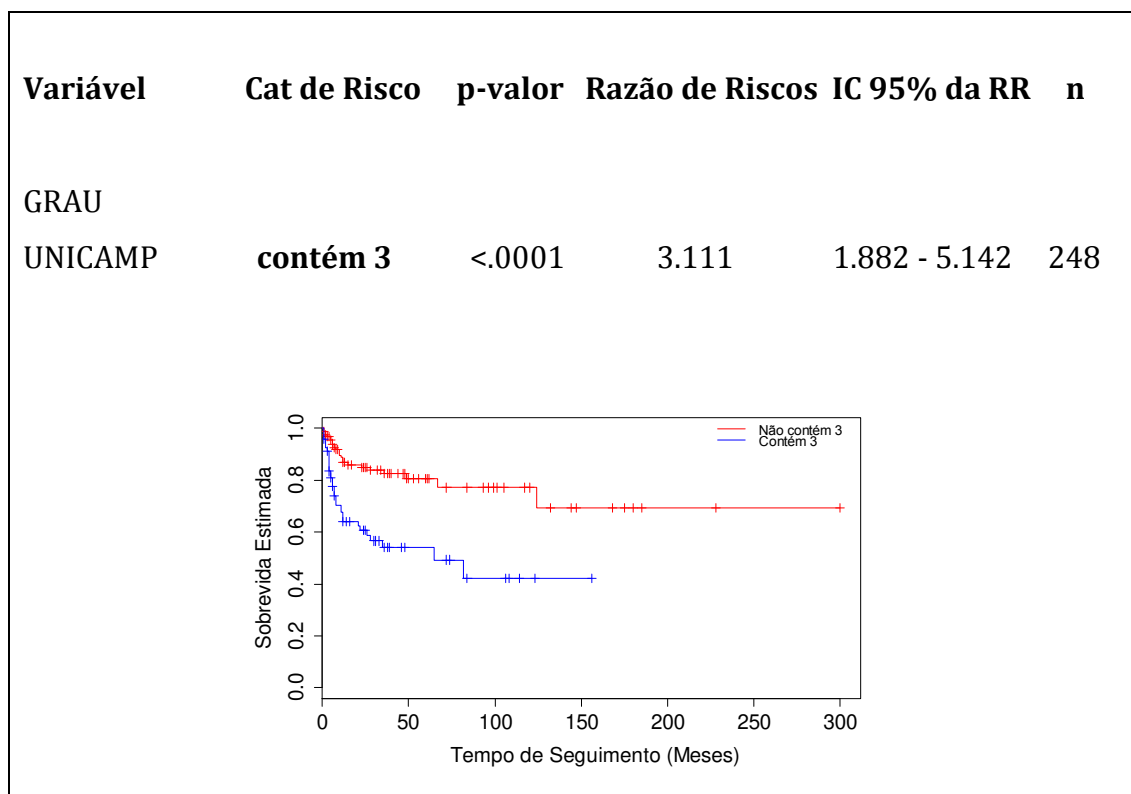
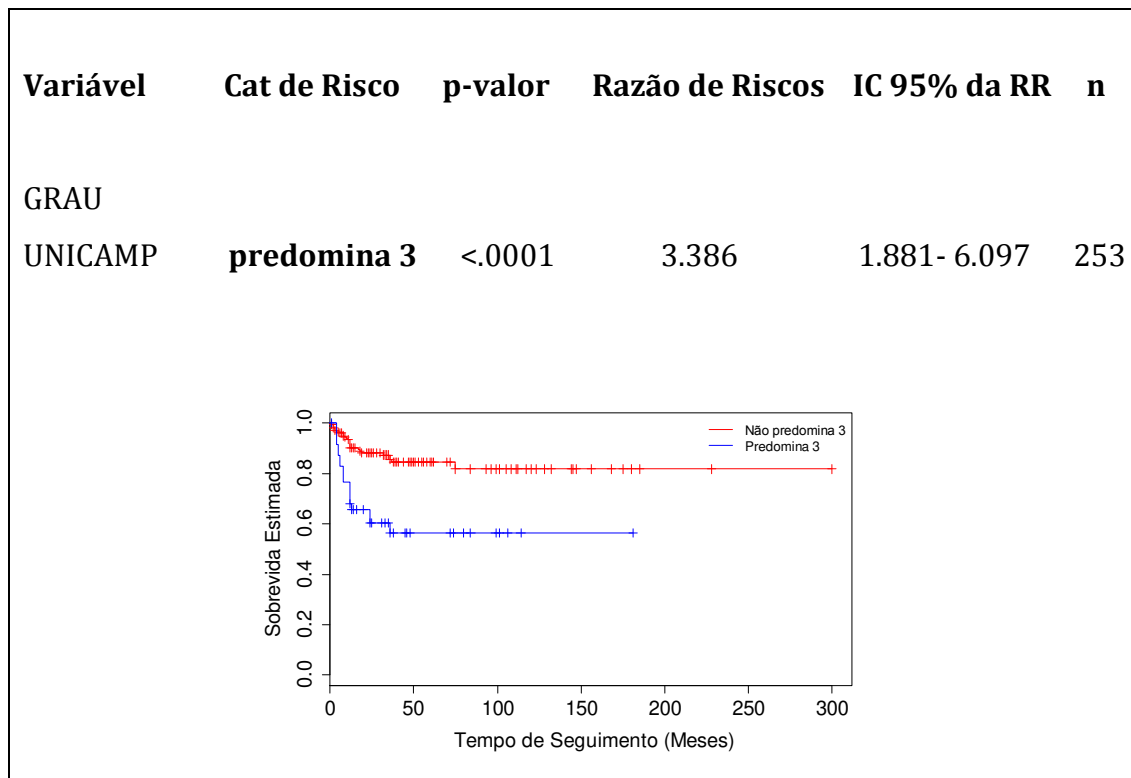


Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier - tempo até óbito câncer específico (meses)

O mesmo padrão ocorreu quando se observa apenas os casos não-músculo invasivos ($n = 227$) com tempo médio de recidiva, progressão e morte da doença de $31,7 \pm 35,9$, $44,5 \pm 47,6$ e $50,4 \pm 51,2$ meses, respectivamente.

6. DISCUSSÃO

O progresso no manejo do câncer de bexiga tem sido modesto, apesar de seu substancial impacto financeiro e incidência relativamente alta.

No carcinoma urotelial de bexiga, grau histológico é um importante fator prognóstico [37-38]. O sistema de graduação de 1-3 proposto por Mostofi [39] em 1973 e detalhado pela WHO em 1999 [39] foi amplamente utilizado por patologistas durante muito tempo. Já o sistema de classificação proposto por Murphy [41] em 2004 admite apenas dois graus histológicos: baixo grau e alto grau.

A repercussão da presença de um componente de alto grau, mesmo que focal, em um carcinoma urotelial de bexiga de baixo grau não-músculo-invasivo não foi exaustivamente estudado [42]. A falta de critério para se estabelecer qual porcentagem de lesão focal de alto grau, em um tumor de baixo grau, dificulta a comparação dos dados presentes na literatura.

Reis et al. em estudo retrospectivo consideraram como “mixed grade” tumores de baixo grau quando tinham menos de 5% de área de tumores de alto grau. Nesse estudo, os casos considerados como mixed grade tiveram prognóstico semelhante aos de baixo grau quando comparados aos de alto grau. Embora tivessem maior taxa de progressão, quando não tratados, em comparação aos de baixo grau [42].

Gofrit et al. analisando 642 pacientes e considerando como mixed grade os casos de baixo grau que tem 10% ou menos de componente de alto grau, concluiu que esse grupo tem características únicas colocando-os no meio do

caminho entre os de baixo grau puro e alto grau puro. Os desfechos desse grupo seriam semelhantes aos casos de baixo grau [43].

Analizando 153 pacientes submetidos a BCG intravesical, Schubert et al. consideraram como mixed grade os casos com 50% ou menos de alto grau. Os casos de mixed grade apresentaram uma resposta melhor à imunoterapia quando comparados aos de alto grau puro [44].

Billis e colaboradores propuseram em 2001 um sistema de classificação levando-se em conta a heterogeneidade do carcinoma urotelial de bexiga, atribuindo nota 1 para baixo grau e nota 2 e 3 para o alto grau, sendo consideradas 2 notas, a nota do componente primário ou dominante e a nota do componente secundário (segundo mais comum ou maior grau). Esta classificação mostrou significativa variação quando considerado o estágio [35].

O racional foi inicialmente proposto por Gleason no câncer de próstata para considerar a heterogeneidade do grau histológico com elevado significado prognóstico da heterogeneidade tumoral que define o atual sistema de classificação do câncer de próstata [36]. Embora os carcinomas da bexiga urinária também sejam conhecidos por mostrarem diferenciação tumoral heterogênea, sua investigação tem sido negligenciada por muitos anos.

Quando analisamos os desfechos prognósticos desses diferentes grupos, observamos que a taxa de recidiva ocorria nos casos considerados de baixo grau mas que possuíam o componente secundário 2, subclassificando esse grupo em 1+2.

Já nos casos de alto grau, a presença ou a predominância do grau 3 impactaram em diferentes desfechos. Enquanto a presença de grau 3, nos casos classificados como 2+3, apresentaram maior chance de progressão. Por sua

vez, os casos com predominância de grau 3 como 3+2 e 3+3 cursaram com maior chance de óbito câncer específico.

Embora apresente limitações como a natureza retrospectiva da análise dos dados e esta ser de uma única instituição, o presente estudo é original e mostra a capacidade prognóstica da classificação da heterogeneidade do grau histológico do carcinoma urotelial de bexiga.

A classificação proposta pode ser de valor em estudos prospectivos para a análise do prognóstico e resposta terapêutica, uma vez que leva em consideração a heterogeneidade do tumor.

Ainda que o sistema WHO / Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) 2004 simplifique a classificação como de baixo grau (LG) ou de alto grau (HG) dentre as principais diretrizes organizacionais sobre câncer de bexiga ainda paira a controvérsia.

Apenas as diretrizes da American Urological Association (AUA) / Society of Urologic Oncology (SUO) e National Comprehensive Cancer Network (NCCN) adotam o esquema de classificação mais recente (45).

As diretrizes da European Association of Urology (EAU) sugerem uso simultâneo de ambos os sistemas de classificação, enquanto as diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) utilizam o sistema de classificação mais antigo [45].

Tamanha controvérsia ocorre em função de importantes ferramentas prognósticas validadas que utilizam de modo sistemático a classificação proposta pela World Health Organization (WHO) já em 1973 com classificação da histologia papilar em graus 1, 2 ou 3.

De acordo com os sistemas de pontuação de riscos propostos pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico (CUETO) os graus 1, 2 ou 3 adicionam informação prognóstica quando considerados em conjunto com demais dados clínicos [45].

7. CONCLUSÕES

O sistema de classificação do grau histológico do carcinoma urotelial de bexiga usando números combinados sugere que a presença de grau 3 apresenta maior risco para progressão, enquanto a sua predominância significa maior risco de mortalidade específica da doença.

8. REFERÊNCIAS

1. Kirkali Z, Can T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66:4-34.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;25:277-300.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
4. Instituto Nacional do Cancer (INCA). Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
5. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Twiari RC, Ghafoor A, et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55: 10-30.
6. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in Young patients. *J Urol*. 1998; 159: 1493-6.
7. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R: The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2006; 97: 1100-201.

8. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003;170:433-7
9. Divrik T, Yildirim U, Eroglu AS, Zorlu F, Ozen H. Is a second transurethral necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol*. 2006; 175:1258-61.
10. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et. al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*. 2005; 66:108-25.
11. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguer R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol*. 2001; 165: 47-50.
12. Matanoski GM, Elliott EA. Bladder cancer epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1981; 3: 203-29.
13. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004; 83:1-1438
14. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men. A pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000; 86: 289-94.

15. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2001; 10: 7-14.
16. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, Wynder EL. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res.* 1988; 48: 4405-8.
17. Pasthos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder câncer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002; 10: 311-22.
18. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation Therapy for prostate câncer increases subsequeute risk of bladder and rectal câncer: a population based cohort study. *J Urol.* 2008; 180 (5): 2005-10.
19. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney câncer following cyclophosphamide therapy for non- Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 524-30.
20. 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 urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:1435-48.
21. Koss LG, Bartels PH, Bibbo M, Freed SZ, Taylor J, Wied GL. Computer discrimination between benign and malignant urothelial cells. *Acta Cytol.* 1975; 19:378-91.

22. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*. 1981;48:2643-8.
23. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer*. 1995 Jan 1;75 (1 suppl):316-29.
24. Tzai TS, Chow NH, Lin JS, Yang WH, Tong YC. The expression. Of p53 and bcl-2 in superficial bladder transitional cell carcinoma and role in the outcome of postoperative intravesical chemotherapy. *Anticancer Res B*. 1998; 18: 4717-21.
25. Youssef RF, Lotan Y. Predictors of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *ScientificWorldJounal*. 2011;11: 369-81
26. Bryan RT, Zeegers MP, James ND, Wallace DM, Cheng KK. Biomarkers in bladder cancer. *BJU Int*. 2010; 105: 608-13
27. Shirotake S, Miyajima A, Kosaka T, Tanaka N, Maeda T, Kikuchi E, et al. Angiotensin II tipe 1 receptor exprssion and microvessel density in human bladder cancer: *Urology*. 2011; 77:1009 e 19-25.
28. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 *CA câncer J Clin*. 2012; 62:10-12.

29. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69-90.
30. Jones JS, Campbell SC. Non-muscle invasive bladder cancer (Ta, T1 and Cis). In: Campbell MF, Kavoussi LR, Wein AJ, editors. *Campbell-Walsh urology.* 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. P2447-67.
31. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol.* 1983; 130: 1083-6
32. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
33. Lopez-Beltran A SG, Gasser T, Hartmann A, Schmitz-Drager BJ, Hulpap B, et al. Tumors of the urinary system. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *Pathology and Genetics of tumours of the urinary System and Male Genetial Organs.* Lyon: IARC Press; 2004, p. 93-109.
34. Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Cheville J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system. Non-invasive urothelial neoplasms. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *Pathology and Genetics of tumours of the urinary System and Male Genetial Organs.* Lyon: IARC Press; 2004, p 110.
- 35.

36. Billis A, Carvalho RB, Mattos AC, Negretti F, Nogueira CR, Oliveira MC, Valença JT Jr, Adam RL, Cotta AC, Nunes MS, Dinamarco PV. Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma - proposal of a system using combined numbers. *Scand J Urol Nephrol*. 2001 Sep;35(4):275-9.
37. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of carcinoma of the prostate. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1977: 171–197.
38. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Sem Diagn Pathol* 1997; 14: 109–22.
39. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987; 60: 2766–74.
40. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. Geneva. International Histological Classification of Tumours, no. 10. Geneva: World Health Organization; 1973. p.15–19.
41. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. Geneva, World Health Organization. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1999. p.10–11.

42. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. In: Atlas of tumor pathology. 3rd series, fascicle 11. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994. p. 211–19.
43. Reis LO, Taheri D, Jonathan I, Epstein JI, Netto GJ, et al. Significance of a minor high-grade component in a low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma of bladder. *Hum Pathol.* 2016 Jan;47(1):20-5. doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.007. Epub 2015 Sep 25.
44. Gofrit ON, Pizov G, Shapiro A, et al. Mixed high and low-grade bladder tumors—are they clinically high or low grade? *J Urol* 2014 Jun;191:1693-6.
45. Schubert T, Danzig MR, Kotamarti S, et al. Mixed low- and high-grade non–muscle-invasive bladder cancer: a histological subtype with favorable outcome. *World J Urol* 2014 Aug;33:847-5.
46. Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of Guidelines – Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *BJU Int.* 2017 Jan 6. doi: 10.1111/bju.13760.

APÊNDICE

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: "FATORES PROGNÓSTICOS NO CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA"

Pesquisador: Leonardo Oliveira Reis

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 27445314.8.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 570.640

Data da Relatoria: 03/04/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto está escrito adequadamente, sendo possível a compreensão de sua motivação, metodologia e objetivos. Trata-se de um trabalho da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. O projeto consiste na avaliação de fatores prognósticos do carcinoma urotelial de bexiga em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Para esta avaliação, serão obtidos dados de prontuários de pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP. Trata-se, pois, de um estudo retrospectivo. Com este trabalho, espera-se identificar fatores histopatológicos prognósticos que possam guiar no planejamento de tratamentos futuros desta patologia, utilizando-se abordagens mais agressivas para pacientes com tumores de pior prognóstico e abordagens conservadoras para pacientes com tumores menos agressivos, minimizando assim as morbidades neste último grupo.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar fatores histopatológicos de prognóstico do câncer de bexiga.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não apresenta riscos previsíveis aos participantes, considerando se tratar de estudo retrospectivo. O pesquisador assegura o sigilo da identidade dos pacientes e, caso seja encontrada alguma informação relevante para tratamentos que estejam em andamento, esta será encaminhada à equipe responsável pelos respectivos pacientes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)**



Continuação do Parecer: 570.640

Como benefícios, espera-se identificar características histopatológicas específicas dos tumores que levem a uma melhor definição de prognóstico e, consequentemente, de suas abordagens terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância na área de urologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto do projeto está adequadamente preenchida, assinada pelo pesquisador e pelo responsável pela instituição onde será feito o trabalho, de acordo com as normas vigentes. O título apresentado neste documento confere com o título da pesquisa.

O pesquisador pede dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo, no qual os pesquisadores apresentam todas as salvaguardas para assegurar o caráter confidencial do estudo e a não identificação dos participantes. a justificativa foi aceita por este CEP. O pesquisador adequou o Cronograma, apresentando nesta nova versão o período de coleta de dados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem restrições e com dispensa de apresentação de TCLE, após resolução de pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado em plenária na reunião do dia 25/03/2014.

Cabe ao pesquisador desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parcial e final, bem como encaminhar os resultados para publicação com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 570.640

CAMPINAS, 27 de Março de 2014

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br