

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO LINFONODAL
ATRAVÉS DE ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA E
SUA IMPORTÂNCIA COMO FATOR PROGNÓSTICO
EM PACIENTES COM CÂNCER INVASIVO DE BEXIGA**

GUSTAVO CUCK

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Francisco Paulo da Fonseca

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Cuck, Gustavo

Avaliação do comprometimento linfonodal através de análise Imuno-histoquímica e sua importância como fator prognóstico em pacientes com câncer invasivo de bexiga / Gustavo Cuck – São Paulo, 2011.

76p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Francisco Paulo da Fonseca.

Descritores: 1. PROGNÓSTICO 2. NEOPLASIAS DA BEXIGA URINÁRIA. 3. IMUNOISTOQUÍMICA. 4. LINFADENECTOMIA. 5. LINFONODOS. 6. METÁSTASE LINFÁTICA. 7. AE1AE3

DEDICATÓRIA

À minha doce Camila. Pelo seu companheirismo, caráter e exemplo de determinação. Por seu apoio incondicional e por me tornar um ser humano melhor nesses 16 anos de convivência harmoniosa.

Aos meus pais pelos seus exemplos de vida, seus valores e por acreditarem sempre no valor da educação.

À minha irmã Lécia pelo seu exemplo de persistência e superação.

Ao meu irmão Juscelino Cuck (*in memorian*), pelos 22 anos mais intensos e felizes da minha vida. Por sua amizade, companheirismo, cumplicidade, alegria e luz interior. Onde estiver, espero que esteja orgulhoso de seu irmão mais velho.

Ao amigo e conselheiro, Sr. Spartaco Guilhardi (*in memorian*) por representar a presença de Deus na Terra no momento mais difícil de minha vida.

Ao meu sogro Cal (*in memorian*) e minha sogra Tânia por me acolherem como filho em sua família.

À Tuca por seu companheirismo e sua alegria contagiantes. Por tornar o meu lar um lugar ainda mais harmonioso e aconchegante.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Francisco Paulo da Fonseca, meu orientador, pela paciência, pelo incentivo, pelas orientações e pelos ensinamentos. Médico urologista e pesquisador, exemplo de profissional e ser humano.

Ao Dr. Clóvis Antônio Lopes Pinto, médico patologista, membro do Departamento de Patologia, por seu apoio, profissionalismo e gentileza.

Ao Prof. Dr. Ademar Lopes, diretor do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo, pela oportunidade e pelo seu exemplo profissional.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, diretor do Departamento de Patologia do Hospital A.C. Camargo, pelo apoio sempre presente e pelo exemplo contagiante de pesquisador.

À banca de banca de qualificação composta pelo Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio e pela Dra. Isabela Werneck da Cunha, pelas sugestões e orientações construtivas.

Ao Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, chefe do Nucleo de Urologia do Hospital A.C. Camargo, por seu apoio, dinamismo, entusiasmo contagiante e exemplo de cirurgião.

Ao Dr. Stênio de Cássio Zequi, médico urologista exemplar e grande incentivador da pesquisa. Pelo apoio, pelas oportunidades e pela amizade.

Ao Dr. Carlos Ricceto Sacomani, médico urologista exemplar e amigo pessoal. Pelos ensinamentos durante e após a residência médica e pela companhia nos Congressos Americanos.

Ao Dr. Rodrigo Souza Madeira Campos, Dr. Ricardo Favaretto e Dr. Tiago Borges Santana, pelo companheirismo e apoio.

Ao Hospital A.C. Camargo e seu programa de pós-graduação, pela qualidade dos serviços e pela oportunidade oferecida. Espero poder retribuir a confiança.

Aos ex-diretores do Hospital de Aeronáutica de São Paulo (HASP), Brigadeiro médico Luis Cláudio Lutiis e Brigadeiro Médico Álvaro Barde Bezerra, exemplos de gestores. Pela confiança e oportunidade de crescimento do serviço de urologia do hospital.

Ao Cel médico Miguel, diretor do HASP pelo exemplo, apoio nos momentos difíceis e incentivador de uma medicina mais humana.

Ao Ten. Cel. Cômulo, médico cirurgião, diretor da Divisão Médica do HASP, pela confiança e apoio.

Ao Cel. Marco Antônio Elias Caldas, médico urologista e ex-chefe da urologia do HASP. Por seu exemplo de chefia e liderança, por sua competência profissional, pelos seus valores morais e éticos, pelo seu caráter e pela amizade. Um exemplo.

Aos Tenentes Médicos Urologistas Deusdedit Cortez Vieira da Silva Neto e Álvaro Alexandre Dias Bosco, membros da equipe de urologia do HASP a qual tenho muito orgulho e muita honra de estar chefe. Pelo apoio, pela competência profissional e amizade. Acima de tudo grandes amigos.

Ao amigo Dr. Cesar Geraldo Benemond, médico urologista, pela amizade e companhia nas cirurgias.

Ao HASP pela oportunidade de praticar uma urologia plena e humana.

À Força Aérea Brasileira por seus valores e por ser um dos alicerces da democracia e segurança do nosso povo.

Ao Dr. Sílvio da Ressurreição Pires, médico urologista da Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo. Amigo, companheiro e extraordinário cirurgião. Pelo caráter, pelas oportunidades e pelos ensinamentos antes e depois da residência médica.

Ao Dr. Walter da Costa, médico urologista, companheiro de pós-graduação. Pela amizade e companheirismo nesses meses de intensa convivência.

À Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da F.C.M. da Santa Casa de São Paulo e seus chefes, Prof. Dr. Marjo Deninson Cardenuto Perez e Dr. Moacyr Fucs pela oportunidade e pelos ensinamentos.

Aos colegas Dr. Lívio Beneduzzi Neto, Dr. Celso de Oliveira, Dr. Júlio Máximo, Dr. Roni de Carvalho Fernandes, Dr. Ricardo Léo Felts De La Roca, Dr. Christian Fuhro, Dr. Márcio Rosa Pagan e Dr. Dalmo de Barros pelos ensinamentos durante o período de residência médica.

Aos companheiros de residência médica, Dr. Carlos Alberto da Silva (*in memorian*), Dr. Armando Bosschaerts Neto, Dr. Marcelo de Paula Galesso, Dr. Luis Gustavo Morato de Toledo, Dr. Augusto Modesto, Dra. Isabela Feitosa e Dr. Marcos Bróglia, pelos momentos de convivência.

Aos colegas da XXIX Turma da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP pela amizade, pelo companheirismo e por momentos que ficarão eternizados em minha vida.

À Santa Casa de São Paulo, seus mestres, funcionários e pacientes por me proporcionarem uma formação médica plena e humana.

Aos amigos de sempre Emerson Kuwae (Minho), Adil Baracat Samara (Turco) e Guilherme de Menezes Succi (Gui), pela amizade e cumplicidade.

Aos amigos fraternos Luli e Lo Ré, pela amizade e confiança de ser padrinho de seu bem mais precioso, o pequeno João Pedro.

Ao Srs. Ivan e Severino, e todos os demais funcionários do Departamento de Patologia do Hospital A.C. Camargo pelo profissionalismo e gentileza.

À Sra. Suely Francisco e aos funcionários da biblioteca do Hospital A.C. Camargo, pelo apoio durante esses 2 anos de estudo.

Às Sras. Luciana Pitombeira, Vanuza Rodrigues e Ana Maria Kuninari funcionárias da Pós-Graduação do Hospital A.C. Camargo.

Ao Grupo Espírita Batuira e seus membros por proporcionarem-me sustentação e equilíbrio nos momentos difíceis, serenidade nos momentos felizes e oportunidades e condições de trabalho e estudo.

RESUMO

Cuck G. **Avaliação do comprometimento linfonodal através de análise imuno-histoquímica e sua importância como fator prognóstico em pacientes com câncer invasivo de bexiga.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introdução: A progressão sistêmica é a principal forma de recorrência do câncer invasivo de bexiga (CB) após a cistectomia radical (CR). O diagnóstico de células tumorais ocultas em linfonodos (LN) normais histologicamente pode ter valor prognóstico. Os autores avaliaram a possibilidade do marcador AE1/AE3, através de exame imuno-histoquímico, diagnosticar a presença de células tumorais ocultas em 832 LN de 61 pacientes com CB submetidos à CR e os impactos prognósticos na sobrevida câncer específica (SCE) em 5 anos. **Casuísticas e métodos:** Estudaram-se 61 pacientes admitidos no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer A.C. Camargo com CB, sem tratamento prévio e que foram submetidos à CR. A coleta de dados foi realizada nos prontuários, sendo registrados dados sociodemográficos, clínicos, histopatológicos e terapêuticos. Os cortes histológicos dos LN foram revistos e analisados por imuno-histoquímica (IHQ) com anticorpos AE1/AE3 em corte histológico único. **Resultados:** Após avaliação imuno-histoquímica com o marcador AE1/AE3 2/61 pacientes (3,27%) apresentaram micrometástase linfonodal. Não foi possível a avaliação de sobrevida câncer específica nos 2 pacientes diagnosticados com micrometástases uma vez que os dois morreram por complicações da CR. **Conclusão:** Os autores concluíram que o uso do anticorpo monoclonal anticitoqueratina AE1/AE3 em pacientes com câncer de bexiga estádios pN0 submetidos a CR evidenciou a presença de micrometástases em 3,27% da amostra analisada. Não foi possível avaliar o impacto da presença de micrometástase como fator prognóstico devido à sua baixa positividade na população estudada.

SUMMARY

Cuck G. [Evaluation of lymph node involvement by immunohistochemical analysis and its importance as a prognostic factor in patients with invasive bladder cancer]. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introduction: Systemic progression is the main form of recurrence of muscle invasive bladder cancer (BC) after radical cystectomy (RC). The diagnosis of occult tumor cells in lymph nodes (LN) histologically normal may have prognostic value. The authors evaluated the ability of the marker AE1/AE3 through immunohistochemical examination, diagnose the presence of occult tumor cells in 61LN of 832 patients with BC who underwent CR and its impacts prognosis in cancer specific survival (SCE) in 5 years. **Material and Methods:** We studied 61 patients with BC admitted to the Department of Pelvic Surgery of the Cancer Hospital AC Camargo, without prior treatment and who underwent RC. Data collection was performed on records, and recorded demographic data, clinical, histopathological and therapeutic. Histological sections of LN were reviewed and analyzed by immunohistochemistry (IHC) with AE1/AE3 antibody single histological sections. **Results:** After immunohistochemical analysis with the marker AE1/AE3 2/61 patients (3.27%) had lymph node micrometastases. **Conclusions:** The authors concluded that the use of monoclonal cytokeratin AE1/AE3 in patients with bladder cancer stage pN0 undergoing radical cystectomy revealed the presence of micrometastasis in 3,27% of the sample analysed. It was not possible to assess the impact of the presence of micrometastases as a prognostic factor because of its low positivity in this population.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Modelos de Linfadenectomia.....	11
Figura 2	Linfadenectomia meticulosa ao longo dos vasos ilíacos comum, interno e externo, incluindo os LN ao longo do nervo obturador..	13
Figura 3	Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado pelo método de hematoxilina-eosina.....	34
Figura 4	Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado por IHQ através do marcador AE1AE3.....	35
Figura 5	Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado pelo método de hematoxilina-eosina.....	36
Figura 6	Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado por IHQ através do marcador AE1AE3.....	37
Figura 7	Gráfico da sobrevida câncer específica para os 61 pacientes com CB submetidos à CR.....	38

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Graduação da OMS em 1973 e 2004.....	6
Quadro 2	Critérios estabelecidos pela União Internacional contra o Câncer para o diagnóstico diferencial entre micrometástases e células tumorais isoladas.....	52
Tabela 1	Variáveis clínicas e epidemiológicas dos 61 pacientes com CB submetidos à CR.....	30
Tabela 2	Evolução dos 61 pacientes portadores de CB e submetidos à CR.....	31
Tabela 3	Variáveis anatomopatológicas de 61 pacientes com CB submetidos à CR.....	32
Tabela 4	Variáveis relacionadas aos LN dos 61 pacientes pN0 portadores de CB.....	33

LISTA DE ABREVIATURA

CB	Câncer de bexiga
CIS	Carcinoma in situ
CR	Cistectomia radical
GC	Gencitabina e cisplatina
IHQ	Imuno-histoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISUP	Sociedade Internacional de Patologia
LN	Linfonodo
LND	Linfadenectomia
LND_e	Linfadenectomia estendida
LND-I	Linfadenectomia limitada
MVAC	Metotrexate, vimblastina, adriamicina e cisplatina
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organização Mundial da Saúde
PS	Performance status
PET-TC	Tomografia Computadorizada por emissão de pósitrons
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RTU	Ressecção transuretral
SAME	Serviço de arquivo médico e estatística
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TC	Tomografia computadorizada
UICC	União Internacional Contra o Câncer
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do câncer de bexiga.....	1
1.2	Etiologia.....	2
1.3	Histologia.....	2
1.4	Sintomatologia.....	3
1.5	Diagnóstico do Câncer de Bexiga	3
1.5.1	Cistoscopia e Ressecção transuretral	3
1.6	Estadiamento do Câncer de Bexiga	4
1.6.1	Exames de imagem.....	4
1.7	Classificação	5
1.7.1	O Sistema TNM	5
1.8	Gradação Histológica	5
1.8.1	Gradação histológica de tumores não invasivos de bexiga.....	5
1.9	Fatores Prognósticos.....	7
1.10	Tratamento	7
1.11	Técnica Cirúrgica.....	8
1.12	O Envolvimento Linfonodal como Fator Pronóstico.....	8
1.13	Linfadenectomia	9
1.14	Via de Drenagem Metastática	10
1.15	Modelos Anatômicos de LND	10
1.15.1	Linfadenectomia limitada (LND-I)	11
1.15.2	Linfadenectomia padrão	12
1.15.3	Linfadenectomia estendida (LNDe)	12
1.16	Quimioterapia	14
1.16.1	Neoadjuvante	14
1.16.2	Adjuvante.....	15
1.17	Técnicas Anátomo-Patológicas para Avaliação Linfonodal	15
1.18	Estadiamento Molecular	16
1.19	Citoqueratina AE1/AE3.....	16

1.2	Razões do estudo.....	17
2	OBJETIVOS	20
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1	População de estudo	22
3.1.1	Critérios de Inclusão	22
3.1.2	Critérios de exclusão	22
3.2	Metodologia	22
3.2.1	Diagnóstico e Estadiamento	23
3.2.2	Procedimento Cirúrgico	23
3.2.3	Seguimento dos doentes	23
3.2.4	Técnica imuno-histoquímica	24
3.5	Estatística	26
3.6	Análise de riscos e aspectos éticos	26
4	CASUÍSTICAS	28
5	RESULTADOS	33
5.1	Reações Imuno-histoquímicas do AE1/AE3	33
5.2	Análise de Sobrevida Câncer Específica.....	38
5.3	Análise de SCE para Doentes com Micrometástes	38
6	DISCUSSÃO	39
6.1	Aspectos Gerais	39
6.2	Micrometástase	43
6.2.1	Micrometástases e metástases ocultas	49
7	CONCLUSÃO	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

ANEXOS

Anexo 1 Sistema TMN para câncer de bexiga

Anexo 2 Classificação de performance/status do *Eastern Cooperative Oncologic Group Performance Status Classification-ECOG*.

Anexo 3 Protocolo dos pacientes com CB estádios pT0-4 submetidos à CR no Serviço de Urologia do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE BEXIGA

Em 2006, o número estimado de pacientes diagnosticados com câncer de bexiga (CB) na Europa foi de 104.000 (82.800 homens e 21.600 mulheres), contabilizando 6,6% de todos os tumores diagnosticados nos homens e 2,1 % das mulheres (FERLAY et al. 2007).

Nos EUA, é o quarto tumor mais comum em homens e o oitavo em mulheres e em 2010 a previsão é de 70.530 novos casos e 14.680 mortes (National Cancer Institute-NCI 2011)

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa de novos casos para 2010 foi de 13.110 casos e 2.821 mortes (1.967 homens e 854 mulheres) em 2008 (Ministério da Saúde 2009).

Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a incidência de CB aumenta diretamente com a idade, sendo o diagnóstico mais freqüente na 6ª e 7ª décadas de vida. Na apresentação inicial cerca de 70% dos casos de CB são diagnosticados como doença “superficial” e ao redor de 25 a 30% dos pacientes já apresentam doença músculo-invasiva no momento do diagnóstico (JEMAL et al. 2005).

1.2 ETIOLOGIA

Os principais fatores de risco para CB são: tabagismo (BRENNAN et al. 2000; GANDINI et al. 2008), exposição ocupacional a produtos químicos (PASHOS et al. 2002; KOGEVINAS et al. 2003), radioterapia pélvica (CHROUSER et al. 2005; BOORJIAN et al. 2007) e infecção do trato urinário crônica (GOUDA et al. 2007).

Consumo de grandes quantidades do analgésico fenacetina por tempo prolongado (PIPER et al. 1985; CASTELAO et al. 2000) e pacientes tratados com ciclofosfamida (FERNANDES et al. 1996; KALDOR et al. 1995; TRAVIS et al. 1995) estão associados ao maior risco de desenvolvimento de CB.

1.3 HISTOLOGIA

Mais de 90% dos casos de CB consistem de tumores derivados de células uroteliais. Carcinoma de células escamosas, associados à irritação crônica por cálculo, cateter vesical permanente, infecção crônica do trato urinário ou infecção por *Schistosoma haematobium* (principalmente, em países norte-africanos), compreendem cerca de 3 a 7% dos CB. O adenocarcinoma é responsável por menos de 2% dos casos de CB e está associado à irritação crônica, como extrofia vesical, podendo, também, se originar da persistência do úraco (MESSING et al. 2002).

1.4 SINTOMATOLOGIA

Hematúria, microscópica ou macroscópica, indolor e intermitente, é o sintoma e o sinal mais comum em CB, ocorrendo na grande maioria dos pacientes (MESSING et al. 1990; KHADRA et al. 2000). Sintomas irritativos do trato urinário inferior como polaciúria, urgência e disúria, constituem a segunda apresentação mais freqüente de CB, estando especialmente associados a carcinoma *in situ* (CIS) ou tumores invasivos. No CB invasivo, a dor lombar é outro sintoma freqüente devido à invasão do trígono vesical, uni ou bilateralmente, com consequente hidronefrose (STENZL et al. 2010).

1.5 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE BEXIGA

1.5.1 Cistoscopia e Ressecção transuretral.

O diagnóstico definitivo destas neoplasias é realizado por meio de cistoscopia com biópsia vesical ou através da ressecção transuretral (RTU). Na RTU o componente superficial do tumor deve ser ressecado separadamente do seu componente profundo (base da lesão). A fim de evitar artefatos térmicos, a base da lesão deve ser biopsiada com pinça de biópsia. (van der MEIJDEN et al. 1999; SOLSONA et al. 2004).

O envolvimento da uretra prostática em pacientes do sexo masculino com CB é maior se o tumor estiver localizado no trígono ou colo vesicais, na presença de CIS ou tumores múltiplos (MATZKIN et al. 1991; MUNGAN et al. 2005). Nesses casos e, quando a citologia for positiva, ou quando as

anomalias da uretra prostática forem visíveis, as biópsias da uretra prostática são recomendadas.

Na mulher, cuidado deve ser tomado em tumores localizados no colo e trígono vesicais quando se planeja uma reconstrução ortotópica. Biópsias pré-operatórias do colo vesical são recomendáveis, porém não obrigatórias, desde que se realize biópsia de congelação no momento da cirurgia (STENZL et al. 2010).

Uma vez diagnosticada a invasão da camada muscular no exame anátomo- patológico, a CR está indicada.

1.6 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE BEXIGA.

1.6.1 Exames de imagem

A utilização da TC por PAIK et al. (2000) e da RNM por RAITANEN et al. (2002) têm substituídos outras formas de imagem no estadiamento do CB. A finalidade da imagem no estadiamento do CB é avaliar a invasão tumoral local e a presença de metástases linfonodais e à distância (HUSBAND et al. 1989; COWAN et al. 2007; VAN DER MOLEN et al. 2008).

A TC e a RNM são os métodos de escolha para detectar metástases em pulmão e fígado. Metástases para os ossos e cérebro são raros (BRISMAR et al. 1988). Portanto, a cintilografia óssea e imagens cerebrais adicionais não são indicadas rotineiramente, a menos que o paciente apresente sinais ou sintomas específicos (BRAENDENGEN et al. 1996; BRISMAR et al. 1988). Além disso a RNM é mais sensível e específica que a

cintilografia no diagnóstico de metástases ósseas ou cerebrais (LAUENSTEIN et al. 2004; SCHMIDT et al. 2005).

1.7 CLASSIFICAÇÃO

1.7.1 O Sistema TNM

O sistema TNM da Comissão Mista Americana sobre o Câncer (Anexo 1) é a ferramenta mais utilizada para estadiar os pacientes com CB, e oferece estimativas de evolução baseadas em critérios patológicos clássicos (SOBIN e WITTEKIND 2004; STENZL et al. 2009 e 2010). Recentemente, a sétima edição foi publicada (SOBIN et al. 2009) e não houve modificações significativas em relação à edição anterior de 2002.

Com finalidade prática na elaboração da estratégia terapêutica, os CB são divididos em “superficiais” (Ta, T1 e Tis) e invasivos (T2, T3 e T4).

1.8 GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA

1.8.1 Graduação histológica de tumores não invasivos de bexiga

A classificação mais utilizada ainda tem sido a da Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization – WHO). Em 1998, o consenso da OMS e da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) propôs nova classificação de grau histológico que tem melhor correlação clínico-patológica (EPSTEIN 2003) e foi publicada pela OMS (SAUTER et al 2004). (Quadro 1). Sua maior contribuição é a descrição

histológica detalhada dos vários graus utilizando critérios arquiteturais e citológicos específicos (EPSTEIN 2003).

A graduação histológica de 2004 diferencia os tipos histológicos em papiloma, neoplasia urotelial de baixo potencial maligno e carcinomas uroteliais de alto e baixo graus. O papiloma é composto por um núcleo fibrovascular delicado coberto por urotélio normal. A neoplasia de baixo potencial maligno é definida como um crescimento papilar fibrovascular coberto por urotélio com espessura acima do normal. Apesar da neoplasia urotelial de baixo grau possuir um baixo risco de progressão, não é uma doença completamente benigna e possui tendência a recidivar. O carcinoma urotelial de baixo grau inclui todas as formas do Grau 1 (WHO 1973) e algumas do Grau 2 (se houver ampliação da variação arquitetural e de elementos citológicos).

Quadro 1 - Graduação da OMS em 1973 e 2004.

Graduação da OMS 1973
- papiloma urotelial
- grau 1: bem diferenciado
- grau 2: moderadamente diferenciado
- grau 3: indiferenciado
Graduação OMS 2004
- papiloma
- neoplasia urotelial de baixo potencial de malignidade
- carcinoma urotelial papilar de baixo grau
- carcinoma urotelial papilar de alto grau

Fonte: MESSING (2002) e BORDEN et al. (2005)

1.9 FATORES PROGNÓSTICOS

Inúmeros estudos têm tentado identificar variáveis clínicas, patológicas e moleculares objetivando estratificar os pacientes com CB em grupos de risco (LOTAN et al. 2005; KIM et al. 2008; MARGULIS et al. 2008).

Além dos estádios patológico e linfonodal do tumor, os fatores prognósticos mais importantes são a presença de hidronefrose pré-operatória e a presença das invasões perineural, linfática e vascular na peça cirúrgica (BOLENZ et al. 2010; HUGEN et al. 2010; KIM et al. 2010).

1.10 TRATAMENTO

A CR associada à linfadenectomia (LND) pélvica é o tratamento padrão para o CB invasivo (STENZL et al. 2010).

A idade do paciente, o estágio clínico e o *performance status* (PS) (Anexo 2) influenciam a escolha do tratamento primário do CB, assim como o tipo de derivação urinária.

O atraso na realização da CR (considerado início do tratamento após 90 dias do diagnóstico) afeta a evolução do doente e a escolha da derivação urinária (STENZL et al. 2010).

1.11 TÉCNICA CIRÚRGICA

A CR compreende a remoção da bexiga e órgãos adjacentes, incluindo a próstata e as vesículas seminais no homem e o útero e anexos na mulher, associados à remoção dos linfonodos pélvicos (STENZL et al. 2010).

1.12 O ENVOLVIMENTO LINFONODAL COMO FATOR PRONÓSTICO

Além dos fatores prognósticos já estabelecidos como os estádios patológico e tumoral (LEISSNER et al. 2000; STEIN et al. 2001; STEIN et al. 2003; ABDEL-LATIF et al. 2004) existem outros fatores importantes com relação ao envolvimento linfonodal tais como o número de LN removidos (LEISSNER et al. 2000; LEISSNER et al. 2004; WRIGHT et al. 2008), o tipo de LND empregada, a variação fisiológica inter-individual (WEINGAERTNER et al. 1996; FLEISCHMANN et al. 2005a), a técnica de análise patológica (KOREN et al. 1997; LEISSNER et al. 2000; HERR et al. 2002; STEIN et al. 2003; KARL et al. 2009), o número de LN+ retirados (LERNER et al. 1993; STEIN et al. 2001, 2003), a densidade linfonodal (WEINGAERTNER et al. 1996; STEIN et al. 2001; CHENG et al. 2006; KASSOUF et al. 2006, 2008; MILLS et al. 2007) e a extensão extra-capsular da metástase linfonodal (FLEISCHMANN et al. 2005b).

1.13 LINFADENECTOMIA

Ao longo dos anos, o papel de estadiamento da LND foi progressivamente sendo modificado e cada vez mais está associado ao papel de cura dessa neoplasia. A razão para isso se deve à história natural da doença. O CB progressivamente tende a infiltrar as camadas da bexiga (da mucosa para a gordura perivesical) e, eventualmente, invadir estruturas contíguas, contribuindo assim, para um aumento do número de LN comprometidos (MILLS et al. 2007).

A intenção curativa da CR envolve a remoção de todo o tumor na bexiga, pelve e LN regionais (SHARIAT et al. 2006).

Vários estudos demonstraram que há chance de sobrevida prolongada para pacientes com CB e LN+. O que pode ser observado é que pacientes com LN+ tiveram uma média de sobrevida livre de recorrência (SLR) em 5 anos de 30% (20.9-35%) (LERNER et al. 1993; STEIN et al. 2001; GSCHWEND et al. 2002; MADERSBACHER et al. 2003; FLEISCHMANN et al. 2005a; HAUTMANN et al. 2006).

Uma LND bem realizada está associada com melhor prognóstico, uma vez que ela reflete a experiência do cirurgião e a qualidade da cirurgia (HERR et al. 2004a).

Além disso, a cirurgia proporciona um estadiamento histopatológico mais preciso e identifica pacientes de alto risco de progressão da doença e que podem se beneficiar de terapia adjuvante.

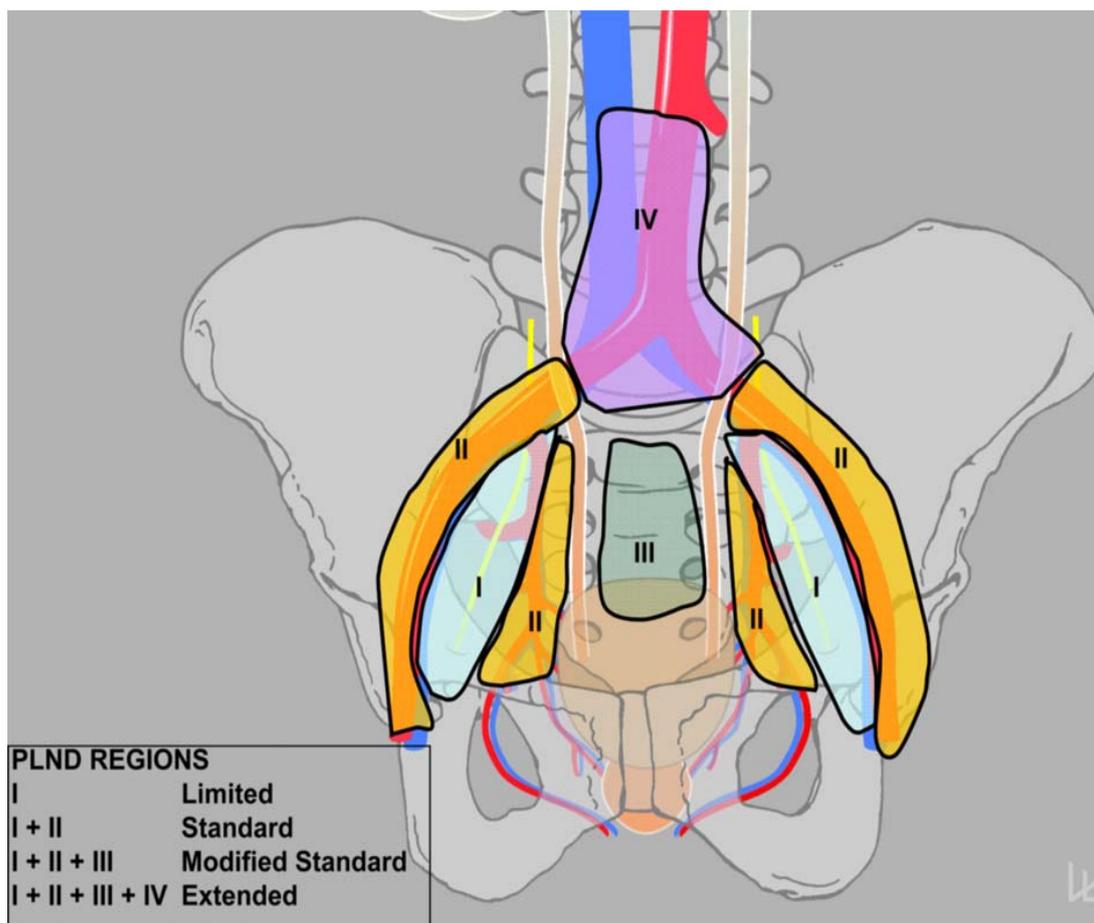
Apesar de haver consenso de que a LND deve ser realizada (HERR et al. 2004b), sua extensão ainda é motivo de controvérsia (POULSEN et al. 1998; STENZL et al. 2009).

1.14 VIA DE DRENAGEM METASTÁTICA

O envolvimento dos LN endopélvicos é considerado o primeiro passo da metástase linfonodal. Além disso, o envolvimento de LN fora da região endopélvica está associado, invariavelmente, com acometimento dos LN endopélvicos. Confirmando a importância da inclusão da região pré-sacral na LND, GHONEIM et al. (2004) observaram que um terço dos pacientes com LN+ na região da íliaca comum também apresentavam metástase linfonodal na região pré-sacral.

1.15 MODELOS ANATÔMICOS DE LND

A Figura 1 destaca os diferentes modelos de LND descritos na literatura (HURLE et al. 2010).



Fonte: DORIN e SKINNER (2010)

Figura 1 - Modelos de Linfadenectomia.

1.15.1 Linfadenectomia limitada (LND-I)

Existe na literatura uma confusão com relação à definição conceitual para LND-I. Alguns autores se referem da mesma maneira para as LND-I e padrão. Deve estar claro que a LND limitada inclui apenas os LN da fossa obturadora e da veia íliaca (Figura 1 região I).

A LND-I drena parte da drenagem primária das regiões obturadoras, íliacas internas e externas. Não há nenhum estudo que suporte apenas a realização da LND-I, devido ao pequeno número de LN retirados nessa modalidade terapêutica (KERR et al. 1950; KNAP et al. 2003).

1.15.2 Linfadenectomia padrão

A LND padrão também pode ser chamada de LND convencional. A definição atual inclui os seguintes limites: bifurcação da íliaca comum (limite cranial), nervo genito-femural (limite lateral), veia íliaca circunflexa e LN de Cloquet (limite distal), vaso hipogástrico (limite posterior), incluindo a fossa obturadora (Figura 1, regiões I+II). Esse modelo inclui o total da drenagem linfática primária.

Os estudos anatômicos e patológicos atuais recomendam a inclusão da região pré-sacral durante a LND padrão (Figura 1, regiões I+II+III). Nesse modelo, que inclui as drenagens primárias e terciárias da bexiga, a média do número de LN obtido foi de 25. Alguns autores denominam essa técnica de LND “padrão-modificada” (THALMANN et al. 2003).

1.15.3 Linfadenectomia estendida (LNDe)

A LNDe deve incluir os LN dos limites da bifurcação da aorta e vasos ilíacos comuns (limite cranial/proximal), nervo genito-femural (lateralmente), veia íliaca circunflexa caudal (limite distal) e vasos ilíacos distais e LN de Cloquet, vasos hipogástricos (posteriormente), incluindo a fossa obturadora e LN pré-sacrais, anteriormente ao promontório sacral (Figura 1 I+II+III+IV). Uma dissecação estendida pode se estender superiormente, em alguns casos, ao nível da artéria mesentérica inferior e incluir os LN para-cavais e para-aórticos.

Esse modelo proporciona a completa remoção dos LN das drenagens primária, secundária e terciária da bexiga, com conseqüente estadiamento adequado.

Existem muitas evidências de vários centros que pacientes com metástases ou micrometástases em pequeno número de LN têm uma chance de sobrevida em torno de 30% proporcionada pela remoção desses linfonodos.

A LNDe, portanto, requer a remoção de todo o tecido adiposo retroperitoneal, resultando na completa esqueletização dos vasos pélvicos (Figura 2).

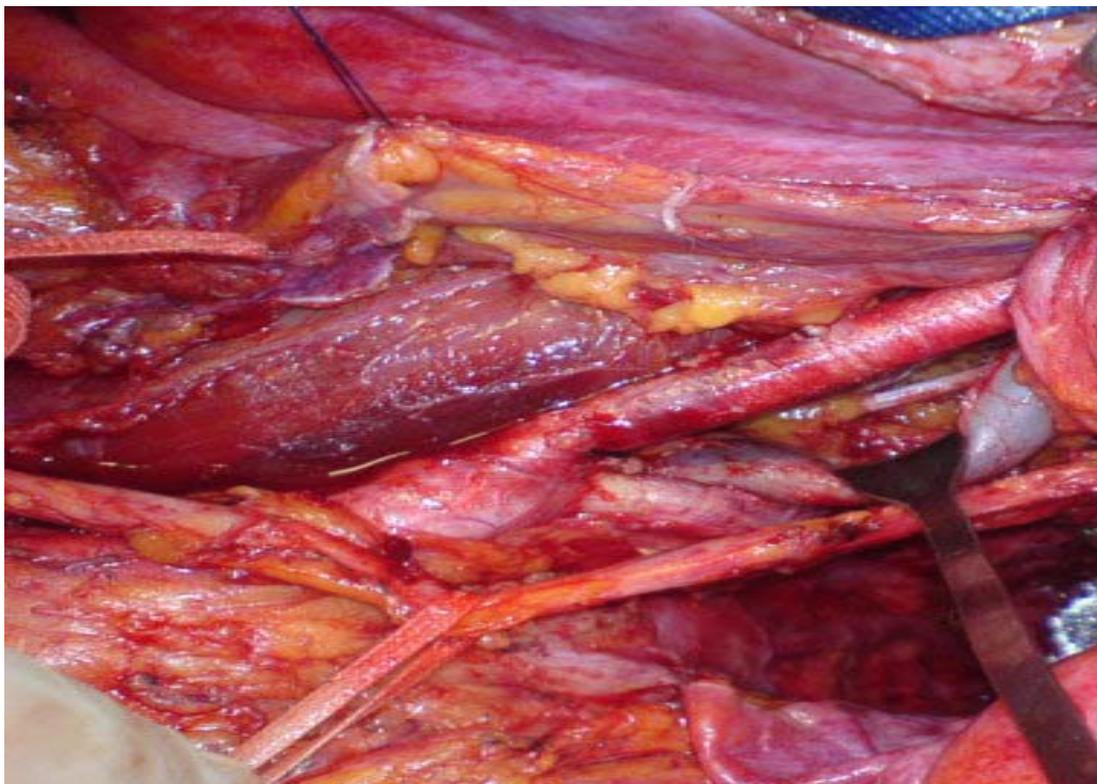


Figura 2 - Linfadenectomia meticulosa ao longo dos vasos ílíacos comum, interno e externo, incluindo os LN ao longo do nervo obturador.

1.16 QUIMIOTERAPIA

1.16.1 Neoadjuvante

O reconhecimento das limitações de uma forma única de tratamento para o CB músculo-invasivo obrigou a busca de novas formas de tratamento para essa doença (HERR et al. 2004a; DASH et al. 2008).

Enquanto a CR permanece como a principal forma de tratamento para o CB músculo-invasivo, inúmeros estudos demonstraram que a combinação de QT neoadjuvante à base de cisplatina (FEIFER et al. 2004) ou MVAC (metotrexate, vimblastina, adriamicina e cisplatina) (GROSSMAN et al. 2003) associados à CR têm proporcionado aumento da sobrevida quando comparados com a CR isoladamente.

As vantagens da quimioterapia (QT) neoadjuvante utilizada em pacientes com CB são: a QT é oferecida nos estádios iniciais da doença, quando o surgimento de micrometástases é provavelmente menor; a quimiosensibilidade do tumor pode ser testada (comparando as imagens do pré e pós-operatório) e uma melhor tolerância da QT aplicada antes da CR (HERR et al. 2004a).

A completa resposta patológica à QT neoadjuvante está claramente definida como um fator preditivo para melhor sobrevida naqueles pacientes que receberam a terapia combinada (SONPAVDE et al. 2009).

O principal esquema de QT neoadjuvante utilizado atualmente, gencitabina e cisplatina (GC), ainda não foi analisado em uma meta-análise. A eficácia do esquema com GC parece ser equivalente ao com MVAC em

resultados de um estudo randomizado fase III com CB metastático (VON DER MAASE et al. 2000).

1.16.2 Adjuvante

O entusiasmo no emprego da administração de QT adjuvante deve ser moderado, considerando-se a capacidade do paciente receber a QT após a CR (MILLIKAN et al. 2001; DONAT et al. 2009; DORFF et al. 2009).

Os estudos com QT adjuvante falharam na tentativa de mostrarem sobrevida estatisticamente significante, principalmente devido ao número pequeno de pacientes ou ausência de dados da sobrevida global.

A situação ideal seria indicar a QT naqueles pacientes que realmente necessitam. O problema é como identificar os pacientes de alto risco. Com a investigação de novos agentes para combinarem-se ou substituírem os atuais existentes para QT adjuvante, principalmente no que se refere à toxicidade, tolerabilidade ou mais aplicações, melhora nas taxas de sobrevida poderão ser observadas com essa modalidade de tratamento.

1.17 TÉCNICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS PARA AVALIAÇÃO LINFONODAL

Para que se possam ter dados mais precisos, os linfonodos retirados na LNDe devem ser separados de acordo com a localização anatômica em que foram dissecados e enviados separadamente ao patologista (STEIN et al. 2007).

O uso de algumas soluções (KOREN et al. 1997; VOGEL et al. 2008) e um maior número de cortes dos LN diagnosticados também permitem a identificação de um número maior de LN e maior chance do diagnóstico de metástase linfonodal, respectivamente (HERR et al. 2002).

1.18 ESTADIAMENTO MOLECULAR

O sub-estadiamento clínico do CB é um problema muito comum. A TC e a RNM não possuem sensibilidades suficientes para detectar LN com metástases e estima-se que por volta de 20-25% dos pacientes possuem LN+ apesar da TC normal (SHARIAT et al. 2006).

A questão da micrometástase está mais bem reconhecida. Dados do Bladder Cancer Research Consortium mostram que de 20% a 30% dos pacientes com estádios T1 e T2 submetidos à CR vão recorrer (STEIN et al. 2001; SHARIAT et al. 2006).

Outros autores mostraram que 25-30% dos pacientes pT1-T4N0M0 apresentam micrometástases através da análise de imunohistoquímica e/ou de biologia molecular (RETZ et al. 2004; KURAHASHI et al. 2005; MARIN-AGUILERA et al. 2008).

1.19 CITOQUERATINA AE1AE3

O AC anti-citoqueratina AE1AE3 é uma mistura de dois diferentes clones de anticorpos monoclonais anti-ceratina. Ambos detectam ceratinas

de alto e baixo peso molecular. O AC AE1 detecta as citoqueratinas de alto peso molecular 10,14,15 e 16, e também a de baixo peso molecular 19. O clone AE3 detecta as citoqueratinas de alto peso molecular 1,2,3,4,5 e 6 e as de baixo peso molecular 7 e 8. Combinando esses dois reagentes obtém-se um reagente com amplo espectro de reação contra citoqueratinas de alto e baixo peso molecular. Praticamente todos os carcinomas são positivos para AE1/AE3, exceções feitas aos carcinomas do fígado e do córtex da glândula adrenal (MELLO e ALVES 1999).

1.2 RAZÕES DO ESTUDO

O estágio patológico do tumor primário e a metástase em LN provenientes de CR são os principais fatores prognósticos em pacientes com carcinoma urotelial de bexiga músculo-invasivo submetidos à CR (STEIN 2006; STEIN et al. 2006).

Há uma busca contínua de métodos confiáveis e sólidos para a avaliação pré-operatória dos linfonodos em pacientes com CB. A linfoangiografia com aspiração com agulha fina (CHAGNON et al. 1989), a tomografia computadorizada (PAIK et al. 2000), a ressonância nuclear magnética (DESERNO et al. 2004) e a TC por emissão de pósitrons (SCHODER et al. 2004) apresentam falhas no estadiamento linfonodal.

A LND através do estudo anatomopatológico ainda é o padrão ouro para o estadiamento nodal (POULSEN et al. 1995).

De modo geral, 50% dos pacientes com CB estádios pT3-4N0 morrem após 5 anos da CR (MADERSBACHER et al. 2003).

A linfadenectomia complementar à CR é essencial não somente para o estadiamento, mas também para o resultado terapêutico (STEIN 2006; STEIN et al. 2006). Apesar da extensão da LND ainda não estar estabelecida, estudos recentes são altamente sugestivos da melhor eficácia da LNDe (STENZL et al. 2010). Essa abordagem pode ser benéfica especialmente nos pacientes com CB estádios T3-T4 e que apresentam metástases linfonodais acima da bifurcação das íliacas quando comparados com estádios menores. Nos pacientes pN0, a LNDe provavelmente remove as micrometástases aumentando assim a sobrevida livre de recorrência (SLR) (LIEDBERG et al. 2006).

A classificação TNM de 2002 (Anexo 1), aprovada pela União Internacional de Combate ao Câncer e traduzida pelo INCA (SOBIN e WITTEKIND 2004), parece ser insuficiente para estratificar pacientes com LN+ uma vez que vários estudos com CB e CR não conseguiram diferenciar as taxas de sobrevida entre os grupos N1, N2 e N3 (HERR et al. 2003; FLEISCHMANN et al. 2005a; LIEDBERG et al. 2006).

Apesar de todos esses esforços, atualmente esse estadiamento é ainda limitado à avaliação patológica de rotina dos cortes de linfonodos corados com hematoxilina-eosina (HE). Infelizmente, essa técnica pode não identificar pequenos focos de micrometástases em LN regionais (KURAHASHI et al. 2005; RETZ et al. 2004; MARIN-AGUILERA et al. 2008).

Portanto, existe uma busca contínua de novos métodos diagnósticos de metástase linfonodal que possam auxiliar na identificação e estratificação de risco dos pacientes portadores de CB na indicação da terapia inicial (neoadjuvância e CR + LNDe precoces) e possível adjuvância.

2 OBJETIVOS

- Avaliar a presença de micrometástases através do uso do anticorpo monoclonal anticitoqueratina AE1/AE3 em linfonodos tidos como negativos para metástases em exame histológico convencional em pacientes portadores de CB submetidos a CR;
- Analisar o impacto da presença de micrometástase como fator prognóstico para progressão e morte pela doença.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo no qual foram analisados os prontuários de portadores de câncer de bexiga submetidos à cirurgia de CR no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo entre 1990 e 2009. No total foram analisados 300 casos.

Desse total foram selecionados os pacientes que, após avaliação histológica convencional, não apresentaram metástase linfonodal (pN0).

Para a obtenção dos dados patológicos, todas as lâminas de linfonodos pN0 de cada caso foram revisadas por um único patologista experiente do Departamento de Patologia do Hospital A.C. Camargo.

Os blocos das respectivas lâminas foram selecionados e cortados para análise.

Posteriormente, foi realizado o estudo imunohistoquímico de cada caso utilizando-se anticorpos monoclonais anticitoqueratinas AE1/AE3.

Todas as variáveis foram transcritas para um banco de dados específico (Anexo 3) e o resultado de cada caso foi relacionado com período da realização da CR, tipo de invasão (“superficial” ou profunda), grau histológico e número de linfonodos retirados.

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

3.1.1 Critérios de Inclusão

- Carcinoma urotelial de bexiga invasivo comprovado histologicamente;
- Tratamento cirúrgico exclusivo: Cistectomia radical com linfadenectomia;
- Ausência de metástase linfonodal ao exame histológico.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes tratados em outros serviços;
- Prontuários com dados incompletos ou faltantes;
- Material arquivado em parafina em más condições para a elaboração de novos cortes para imunohistoquímica;
- Pacientes estádios patológicos pN0 que tiveram seu estágio alterado para pN+ após a revisão das lâminas no HE.

3.2 METODOLOGIA

Foram selecionados os prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e o material em arquivo anatomopatológico e banco de tumores de pacientes portadores de CB, tratados inicialmente por cirurgia no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo entre 1990 e 2009, num total de 63 pacientes. Os dados coletados dos 63 pacientes portadores de CB foram registrados em uma ficha de levantamento de dados

previamente definida (Anexo 3). Foram estudados os respectivos materiais devidamente arquivados em parafina no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente de São Paulo.

Dois pacientes que tiveram seu estágio patológico alterado de pN0 para pN+ após a revisão das lâminas histológicas no HE foram excluídos.

A partir do material existente nos blocos de parafina realizaram-se os cortes para posterior coloração imuno-histoquímica do anticorpo AE1/AE3.

3.2.1 Diagnóstico e Estadiamento

Foram incluídos os casos de CB músculo-invasivos obtidos por meio de RTU de bexiga e confirmados histologicamente.

Para o estadiamento foi considerado o sistema TNM (Anexo 2).

3.2.2 Procedimento Cirúrgico

Todos os pacientes foram tratados por meio de CR e LND.

3.2.3 Seguimento dos doentes

O acompanhamento dos doentes foi realizado através de consultas ambulatoriais com exames de imagem (USG de abdome total ou TC). As consultas e os exames foram realizadas trimestralmente no primeiro e segundo anos. No terceiro e quarto anos as consultas e os exames passaram a ser semestrais e no quinto ano, anuais.

Os pacientes foram classificados a partir do seguimento em:

- a) Vivos sem câncer,
- b) Vivos com câncer,
- c) Mortos pelo câncer ou por complicação do tratamento, incluindo óbito pós-operatório até 30 dias após a cirurgia,
- d) Mortos por outras causas,
- e) Perdidos de seguimento

3.2.4 Técnica imuno-histoquímica

Após pesquisa no arquivo do Departamento de Anatomia Patológica, identificaram-se as lâminas histológicas dos LN (pN0) referentes à peça cirúrgica (carcinoma urotelial de bexiga).

Todas as lâminas foram revistas por um único especialista (Dr. Clóvis Antônio Lopes Pinto).

O marcador imuno-histoquímico empregado foi o AE1AE3, fabricante DAKO Corporation-Dinamarca, na titulação 1:50.

Foi utilizado o protocolo Autostainer DAKO.

Desparafinização e Recuperação Antigênica: As lâminas foram identificadas com etiquetas de códigos de barras e processadas no equipamento PT Link (DAKO) para desparafinização e recuperação antigênica por calor em solução FLEX pH alto a 96°C em um tempo total de 67 minutos.

Após a recuperação, as lâminas foram resfriadas e lavadas em tampão de lavagem (Envision Flex Wash buffer-DAKO) por 5 minutos.

A reação de imunohistoquímica foi automatizada utilizando-se o equipamento Austostainer Link 48 (DAKO), seguindo protocolo pré-estabelecido.

Bloqueio da Peroxidase Endógena: A peroxidase endógena foi bloqueada por 5 minutos utilizando-se o reagente de bloqueio de peroxidase (Envision FLEX Peroxidase-Blocking Reagent), seguido de lavagem em tampão.

Incubação dos anticorpos primários: Em seguida, os cortes foram incubados com anticorpo primário AE1AE3 (ready-to-use) DAKO, por 20 minutos, seguido de lavagem do tampão.

Incubação com Link e sistema de amplificação: Na sequência, os cortes foram incubados com polímero HRP (envision Flex/HRP) por 20 minutos com subsequentes lavagens em tampão (2 banhos de cinco minutos cada).

Incubação com cromógeno e contra coloração: Logo após, foram incubados com o cromógeno Diaminobenzidine (DAB) (Substrate Working Solution) por 30 minutos, lavados em tampão e contracolorados com hematoxilina Envision Flex Hematoxylin-DAKO) por 5 minutos, lavadas em água destilada, tampão de lavagem e novamente em água destilada.

Desidratação das lâminas: As lâminas foram desidratadas em álcool, xilol e montadas em equipamento automatizado (Tissue-Tek film).

O anticorpo utilizado foi o AE1AE3 (Dako), o qual reconhece queratinas de alto e baixo peso molecular (MELLO e ALVES 1999).

Realizou-se a leitura das lâminas por um único examinador em microscópio óptico Labophot-2 (**Nikon Ò**).

3.3 ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram registrados em um ficha de levantamento padronizada (Anexo 3), digitados e arquivados em um banco de dados com o auxílio do programa Excel 7.0 for Windows. Para a análise estatística utilizou-se o software Windows Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 17.0. A distribuição das variáveis epidemiológicas, clínicas e anatomopatológicas foi apresentada na forma de tabelas de contingência.

A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pelas médias e seus respectivos desvios-padrão.

3.4 ANÁLISE DE RISCOS E ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve a participação direta de pacientes, nem alteração na estratégia de seguimento pós-operatório ou a introdução de qualquer modificação terapêutica, ou aplicação de qualquer medicação ou método que tenha gerado danos, benefícios ou outras consequências a qualquer paciente.

Desta forma, não foi necessária a adoção de consentimento pós-informado.

Foram utilizados dados de prontuários e material arquivado em blocos de parafina no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo. O uso do material parafinado não acarretou prejuízo aos pacientes pois a terapêutica julgada necessária para os mesmos já havia sido instituída e sempre foi mantido material residual no bloco.

O projeto foi avaliado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital do Câncer e foi aprovado em 20/10/2009. Está protocolado na referida comissão sob o número 1328/10.

Não houve incentivo público ou privado na pesquisa.

4 CASUÍSTICA

Foram excluídos 2 pacientes que tiveram seu estágio patológico alterado de pN0 para pN+ após revisão das lâminas histológicas.

As Tabelas 1, 2, e 3 apresentam as características epidemiológicas, clínicas e patológicas dos doentes.

A média de idade foi de 66,54 anos (mediana 67 e SD \pm 9.922), variando de 39 a 87 e o sexo predominante foi o masculino, 41 (67,4%). Com relação à raça, 46 pacientes (75,4%) eram da raça branca e 73,21% tinham pelo menos uma doença associada.

O antecedente de tabagismo foi observado em 40 pacientes (66,6%) sendo que 31 pacinetes (50,8%) ainda eram tabagistas ativos. Vinte e cinco pacientes (65,8%) fumavam entre 11 e 20 cigarros por dia e 10 pacientes (26,3%) mais de 21 cigarros/dia. A média de tempo de tabagismo foi de 33,92 anos, variando de 8 a 60 anos.

Na sua apresentação inicial 9 pacientes (14,8%) eram portadores de tumor superficial e 51 (83,6%) de tumor invasivo da bexiga. A hidronefrose esteve presente em 21 pacientes (34,5%), sendo 14 pacientes (23%) com hidronefrose unilateral e 7 (11,5%) bilateral.

Com relação à classificação de risco anestésico, 36 pacientes (59%) foram classificados como ASA 2 e 20 (32,8%) como ASA 3.

Os resultados anatomopatológicos das peças cirúrgicas evidenciaram que 4,9%, 9,8%, 14,8%, 26,2%, 13,1%, 11,5% e 19,7% corresponderam aos estádios patológicos Ta, T0, T1, T2, T3a, T3b e T4, respectivamente.

A média do tamanho das lesões foi de 4,0 cm (mediana de 3,5 cm e SD: +/- 2,3) e a multifocalidade esteve presente em 12 pacientes (19,7%).

Houve presença de CIS em 9 peças cirúrgicas (14,8%). A uretra prostática estava infiltrada pelo tumor urotelial em 10 pacientes (16,4%).

As invasões perineural, sanguínea e linfática estiveram presentes em 8 pacientes (13,1%); 8 pacientes (13,1%) e 19 pacientes (31,1%), respectivamente.

O número total de LN retirados foi 832, com uma média de 13,64 LN por paciente.

Na avaliação imunohistoquímica, 2 pacientes (3,27%) que eram histologicamente negativos para doença linfonodal apresentaram micrometástase linfonodal.

A média do tempo de seguimento foi de 48 meses (mediana: 23 m e SD: 59,83) variando de 1 a 249 meses. Com relação à situação clínica no final do seguimento do estudo observou-se que, 25 pacientes (41%) morreram da doença, 25 pacientes (41%) estavam vivos e assintomáticos, 2 (3,3%) vivos com câncer; 8 (13,1%) mortos por outras causas e 1 paciente (1,6%) havia perdido seguimento.

Tabela 1 – Variáveis clínicas e epidemiológicas dos 61 pacientes com CB submetidos à CR.

Variável*	Categoria	N	(%)
Média de idade (anos)		66 (39 – 87)	
Gênero	Masc.	41	67,2
	Fem.	20	32,8
Raça	Branca	46	75,40
	Negra	8	13,10
	Amarela	2	3,3
Tabagistas	Não	20	37,80
	Sim	31	50,80
	Ex-tabagista	9	14,80
N° de cigarros	0 – 10	3	7,90
	11 – 20	25	65,80
	> 21	10	26,3
Hidronefrose	Não	36	59,0
	Unilateral	14	23,0
	Bilateral	7	11,50
Classificação de risco ASA	1	4	6,60
	2	36	59,0
	3	20	32,80

*Excluídos os casos sem informação

Tabela 2 - Evolução dos 61 pacientes portadores de CB e submetidos à CR.

Variável*	Categoria	Valor	%
Média de seguimento (meses)		48 (1-249)	
Falha	Não	40	65,60
	Sim	21	34,40
Tratamento da falha	Não	49	80,30
	Sim	12	19,70
Progressão da doença	Não	42	68,90
	Sim	19	31,10
Média de tempo para progressão (meses)		19,59 (1-143)	
Tratamento adjuvante	Não	50	86,67
	Sim	8	13,33
Situação no último seguimento	Vivos sem CB	25	41,0
	Vivos com CB	2	3,30
	Mortos outras causas	8	13,10
	Mortos por CB	25	41,10
	Perda de seguimento	1	1,60

*Excluídos os casos sem informação

Tabela 3 - Variáveis anatomopatológicas de 61 pacientes com CB submetidos à CR.

Variável*	Categoria	N	%
Histologia	Carcinoma urotelial	58	95,10
	CIS	2	3,13
	Sem tumor	1	1,60
Estádio tumoral	T0	3	4,90
	Ta	6	9,80
	T1	9	14,80
	T2	16	26,20
	T3a	8	13,10
	T3b	7	11,50
	T4	12	19,70
Grau patológico	0	3	4,90
	1	6	9,80
	2	12	19,70
	3	26	42,60
	4	14	26,0
Invasão vascular	Não	44	72,10
	Sim	8	13,10
Invasão linfática	Não	33	54,10
	Sim	19	31,10
Invasão peri-neural	Não	26	42,60
	Sim	8	13,10
Multifocalidade	Não	44	77,19
	Sim	13	22,81
CIS	Não	44	77,10
	Sim	9	14,80
Uretra comprometida	Não	47	77,0
	Sim	10	16,40

*Excluídos os casos sem informação

5 RESULTADOS

A Tabela 4 apresenta as características relacionadas aos linfonodos dos 61 pacientes avaliados.

Tabela 4 - Variáveis relacionadas aos LN dos 61 pacientes pN0 portadores de CB.

Variável	Categoria	N	(%)
Metástase linfonodal	Ausente	59	96,73
	Marcador AE1AE3 +	2	3,27
Número total de LN		832	
Média do número de LN		13,64 (2 – 52)	
Número LN	Até 14	40	65,60
	> 14	21	34,40

5.1 REAÇÕES IMUNO-HISTOQUÍMICAS DO AE1AE3

Após avaliação de 832 linfonodos de 61 pacientes portadores de CB, submetidos à CR estágio histopatológico pN0 na revisão das lâminas, identificou-se 2 pacientes (3,27%) que tiveram seu estágio patológico alterado de pN0 para pN+ após avaliação IHQ com o anticorpo monoclonal antiqueratina AE1AE3 (Figuras 3 a 6).

Com relação a esses pacientes observou-se que ambos eram ASA 2, apresentavam tumores invasivos estádios pT4 na apresentação inicial,

tamanho médio da lesão de 2,55 cm (2,5 e 2,6) e invasões linfática e perineural. Ambos morreram por complicações da cirurgia durante a internação cujo tempo médio foi de 73 dias (10 e 136).

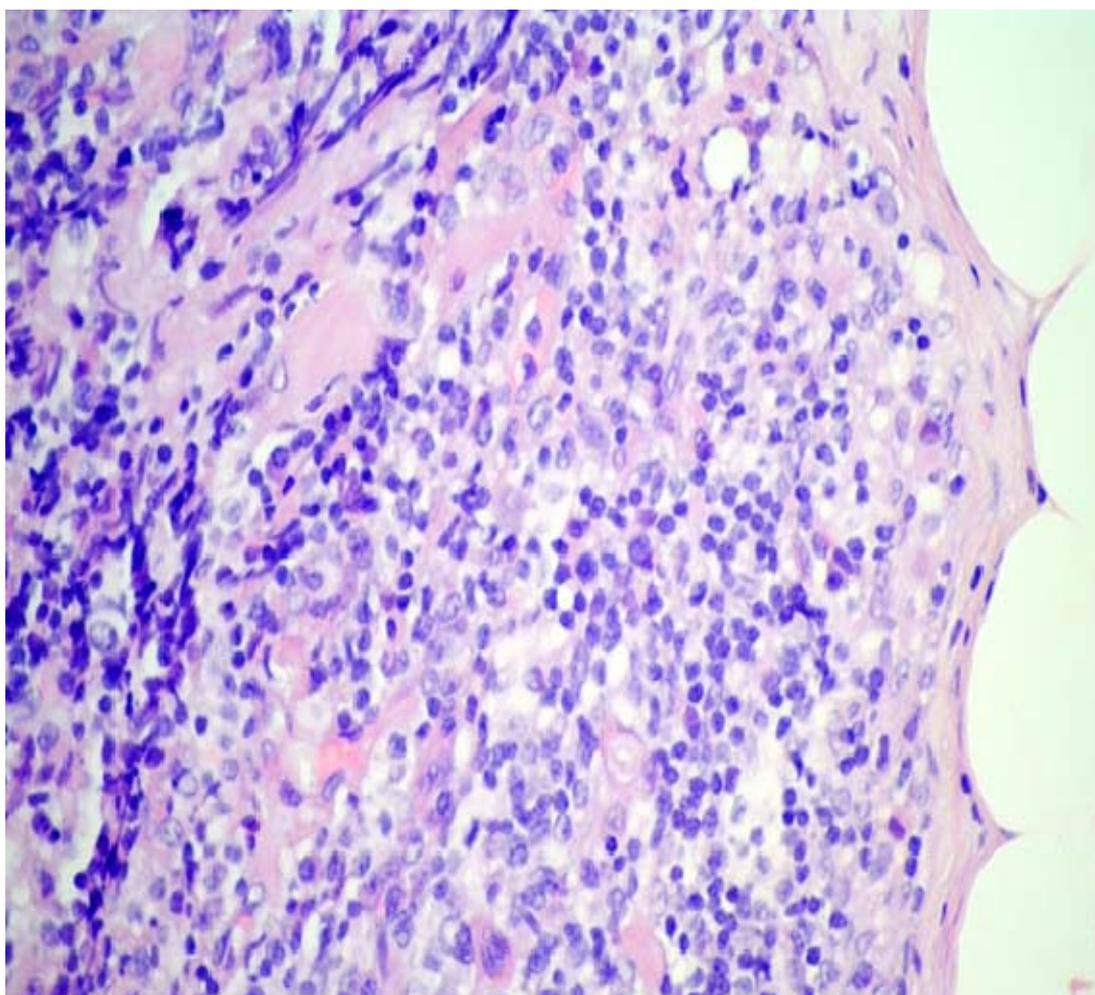


Figura 3 - Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado pelo método de hematoxilina-eosina (aumento original = 400x).

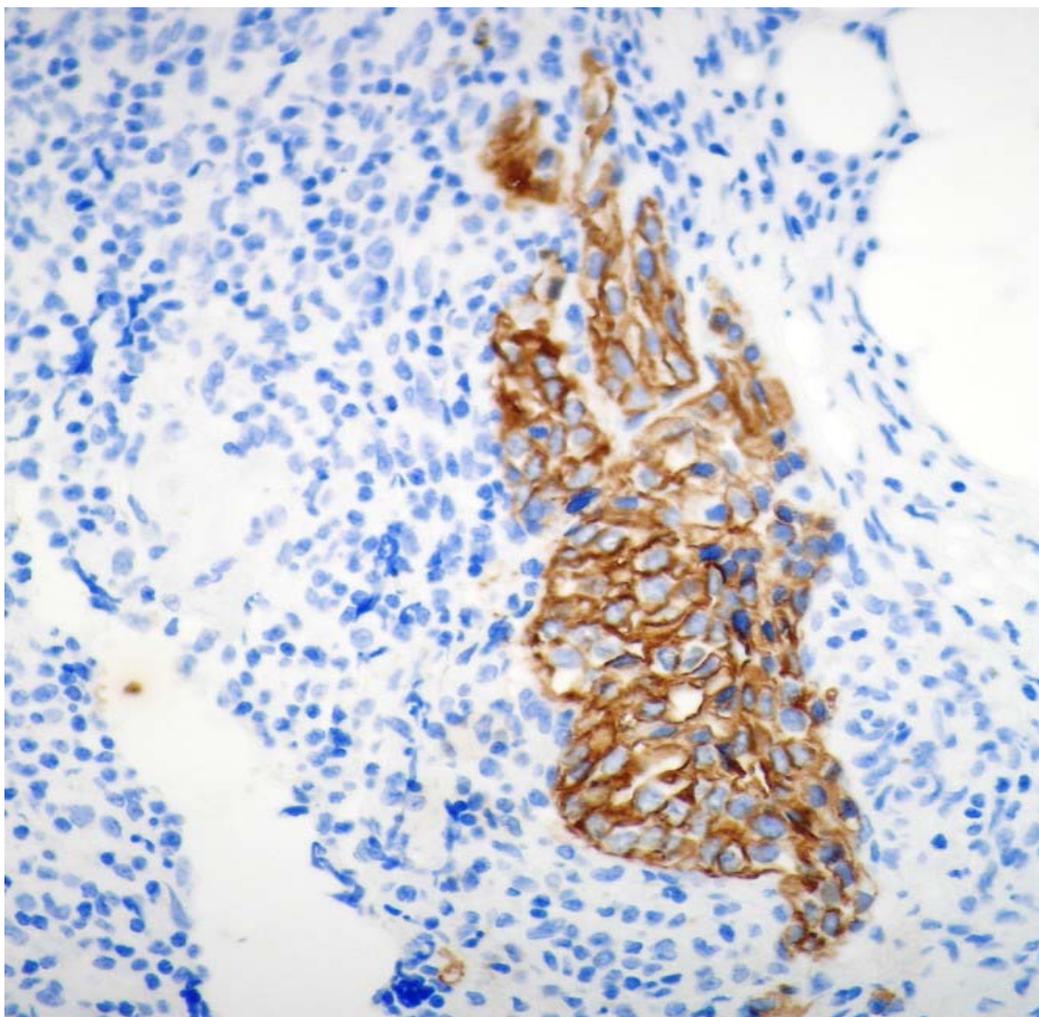


Figura 4 - Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado por IHQ através do marcador AE1/AE3 (aumento original = 400x).

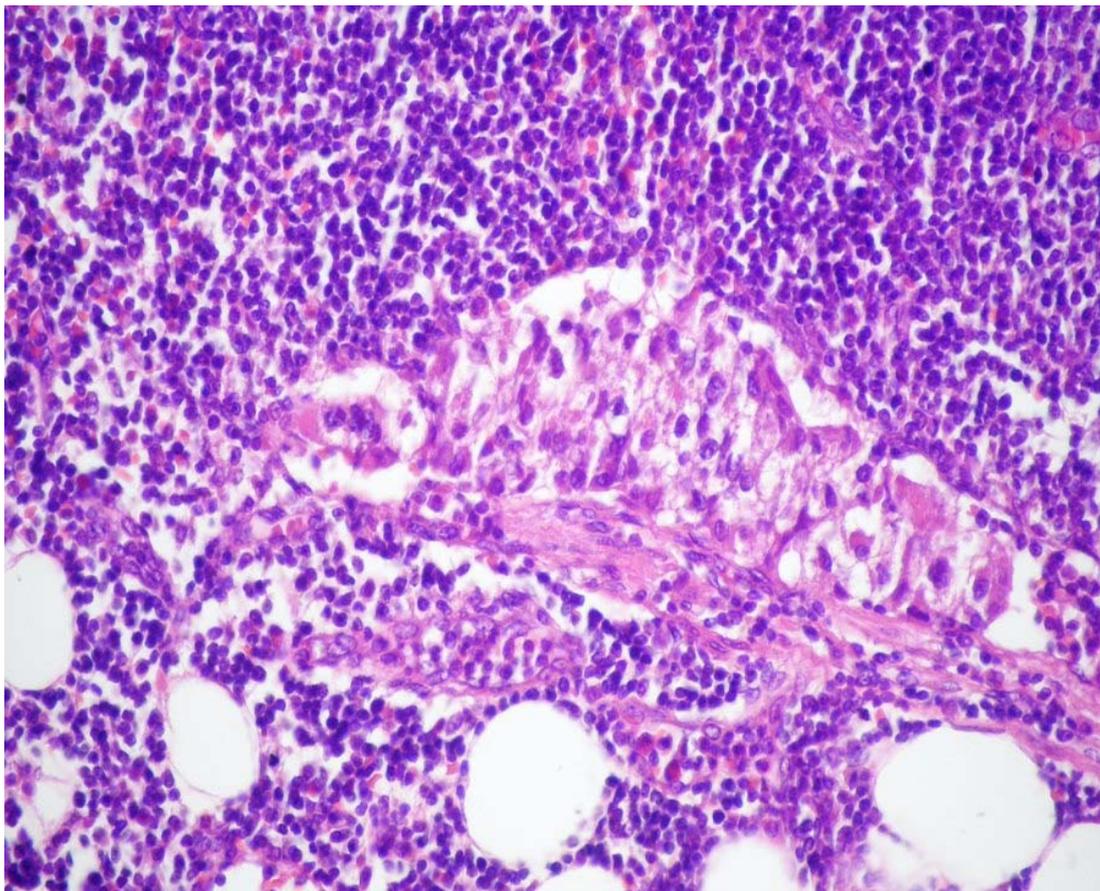


Figura 5 - Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado pelo método de hematoxilina-eosina (aumento original = 400x).

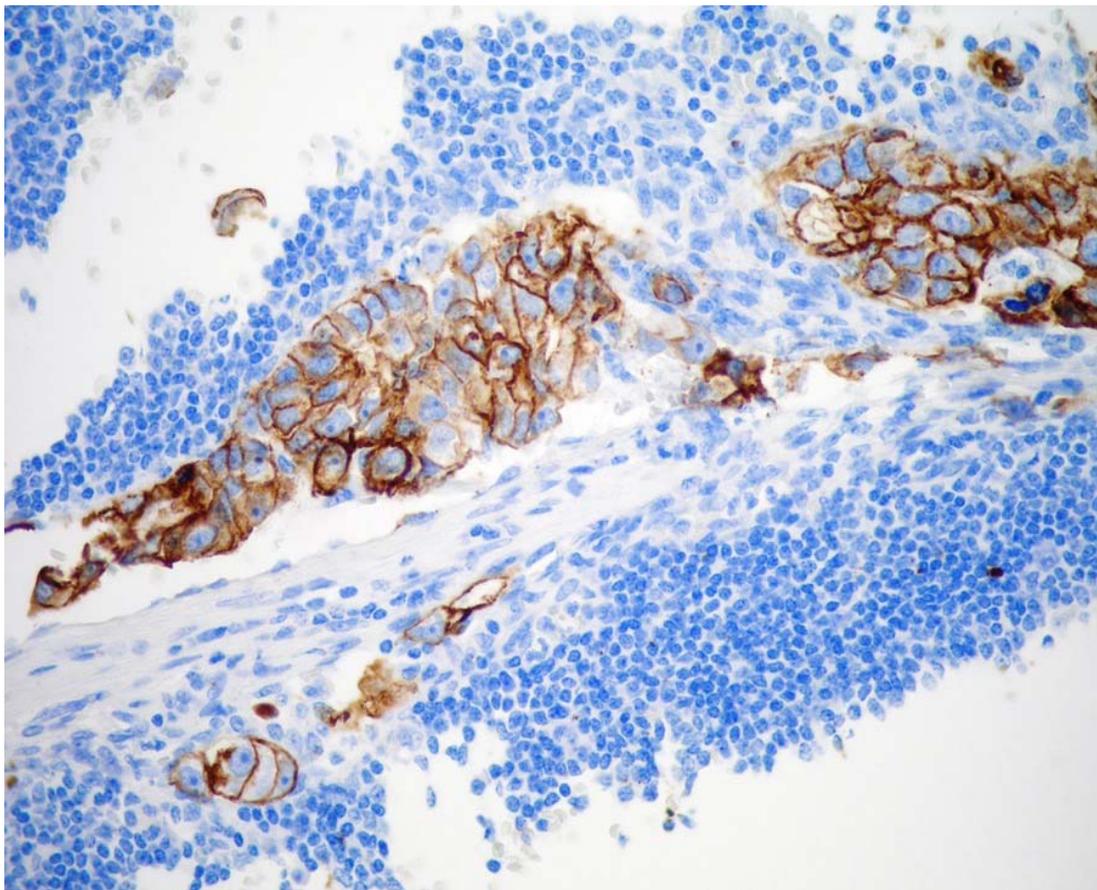


Figura 6 – Fotomicrografia de tecido linfonodal acometido por micrometástase de CB avaliado por IHQ através do marcador AE1/AE3 (aumento original = 400x).

5.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA CÂNCER ESPECÍFICA (SCE)

A Figura 7 apresenta a curva de SCE para os 61 pacientes avaliados.

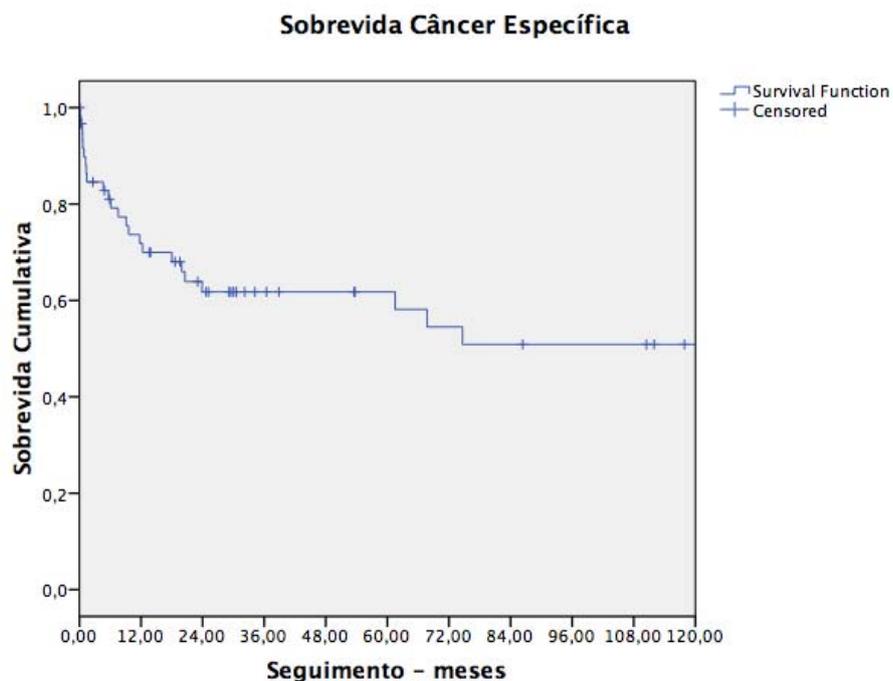


Figura 7 – Gráfico de sobrevida câncer específica para os 61 pacientes com CB submetidos à CR.

A SCE para foi de 82,4%, 68%, 61,8%, 50,9%, e 45,2% em 12, 24, 36, 48 e 60 meses respectivamente.

5.3 ANÁLISE DE SCE PARA DOENTES COM MICROMETÁSTES

Não foi possível avaliar o impacto das micrometástases na sobrevida, pois o número de casos com LN positivos na avaliação IHQ foi pequeno na amostra (2 pacientes em 61 avaliados).

6 DISCUSSÃO

6.1 ASPECTOS GERAIS

Ao redor de 25 a 30% dos pacientes já apresentam doença músculo-invasiva no momento do diagnóstico. Se não tratados, 85% desses pacientes irão morrer da doença em até dois anos. Infelizmente a sobrevida é significativamente menor nos pacientes com doença avançada (PROUT e MARSHALL 1956).

De acordo com o Banco de Dados do Instituto Nacional do Câncer nos EUA (NCI), que avaliou 70.000 pacientes com CB, a sobrevida em 5 anos foi de 38,5% para pacientes pT2 e 12% para aqueles com doença metastática (American College of Surgeons-ACS 2005; Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER 2011).

O tratamento e o prognóstico para o CB são determinados pelo estágio e grau do tumor (JEWETT et al. 1973). O estadiamento do tumor deve ser preciso para a seleção da melhor forma de tratamento.

A avaliação da situação do LN apenas utilizando como parâmetro seu tamanho é limitada pela incapacidade da TC e da RNM na identificação de metástases em LN de tamanho normal ou minimamente aumentado. A sensibilidade na detecção de metástase linfonodal é baixa, variando de 48% a 87%. A especificidade também é baixa uma vez que o aumento do LN pode ser devido a doença benigna. No geral, os resultados da TC e da RNM

para a detecção de metástases linfonodais são semelhantes em uma variedade de tumores pélvicos (KIM et al. 1990; KIM et al. 1994; OYEN et al. 1994; JAGER et al.1996; YANG et al. 2000; KIM et al. 2004).

Linfonodos pélvicos maiores que 8 mm e LN abdominais maiores que 10 mm no seu maior eixo devem ser considerados aumentados à TC ou RNM (DORFMAN et al. 1991; BARENTSZ et al. 1999).

Atualmente, não há nenhuma evidência para o uso rotineiro do PET-CT no estadiamento linfonodal do CB, embora o método tenha sido avaliado com resultados variáveis em pequenos estudos prospectivos (HAIN et al. 2003; KIBEL et al. 2009; SWINNEN et al. 2010).

Portanto, o sub-estadiamento clínico do CB é um problema muito comum. A TC não possui sensibilidade suficiente para detectar LN com metástases e estima-se que por volta de 20-25% T1-T4N0M0 que são submetidos à CR e LND apresentam metástase linfonodal (SHARIAT et al. 2006; SHARIAT et al. 2007; STEIN et al. 2007; BELLMUNT et al. 2008; CALABRO et al. 2009), aumentando estas taxas conforme o estágio tumoral (LOTAN 2010).

O sistema TNM leva em consideração apenas o número, volume e lateralidade dos LN metastáticos. Não considera importantes fatores como a qualidade e a extensão da LND, o número total de LN removidos, o número de LN positivos acometidos e a densidade linfonodal (HURLE e NASPRO 2010).

Uma vez que o valor preditivo do estágio do TNM isoladamente é limitado, alguns nomogramas foram desenvolvidos para tentar melhorar as

predições, tais como a recorrência após CR (KARAKIEWICZ et al. 2006). Esses nomogramas superaram o estadiamento pelo TNM e apresentam acurácia preditiva para recorrência do CB após CR de 75% e 78% em 2006 pelos *International Bladder Cancer Consortium* e *Bladder Cancer Research Consortium*, respectivamente (LOTAN 2010). Apesar de sua boa acurácia preditiva ainda devem ser melhorados.

As limitações do estadiamento pelo TNM e pelos nomogramas baseados no TNM é que tumores de estádios e graus similares podem ter diferenças significantes no comportamento biológico e no potencial metastático. A integração das informações sobre as alterações moleculares e as diferenças na biologia do tumor podem melhorar a acurácia dos modelos preditivos (LOTAN 2010).

A LND permanece como o principal método de estadiamento linfonal e a literatura sugere que quanto maior a extensão da LND melhores as chances de cura.

O número médio de LN retirados de uma LNDe em uma grande série estudada foi 31,5 (variou de 14,7 a 50) (WISHNOW et al. 1987; LERNER et al. 1993; POULSEN et al. 1998; LEISSNER et al. 2000; LEISSNER et al. 2004; ABOL-ENEIN et al. 2004; STEVEN et al. 2007; STEIN et al. 2007; DHAR et al. 2008).

Uma LNDe é representativa quando em torno de 20 LN são retirados (KARL et al. 2009) e promove maiores benefícios terapêuticos quando comparado com a LND padrão.

Porém, tão importante quanto a extensão da LND é o método de avaliação dos LN.

STEIN et al. (2007) demonstraram que enviando os LN em 13 frascos separadamente aumenta-se o número total de LN removidos e analisados quando comparados com o de LN “em bloco”.

Para melhorar a identificação até de pequenos linfonodos, inúmeras soluções além da formalina foram testadas, como a solução reveladora de linfonodos de KOREN et al. (1997) ou soluções semelhantes (VOGEL et al. 2008). O tecido é desengordurado utilizando-se estas soluções, permitindo uma melhor discriminação dos LN, melhorando a visibilidade dos novos LN diagnosticados. Após expostos à LNRS, LN menores que 4 mm são diagnosticados em comparação com LN próximos de 8 mm diagnosticados com a fixação convencional. Conseqüentemente, o número de LN detectados foi o dobro nessas séries.

Um nódulo isolado deve ser cortado em fatias de 3 mm (recomendado para correta avaliação do diâmetro, volume, crescimento extranodal, etc.) e deve ser investigado para macrometástases (geralmente > 2 mm). HERR et al. (2002) sugerem que os dois lados do LN devem ser examinados se a primeira metade for negativa para metástase; sugere ainda que os cortes nos LN maiores que 5 mm devem ser fatias de 2 a 4 mm (HERR et al. 2002).

Inúmeros estudos têm sido feitos na tentativa de identificar variáveis clínicas, patológicas e moleculares objetivando estratificar os pacientes com CB em grupos de risco (LOTAN et al. 2005; KIM et al. 2008; MARGULIS et al. 2008).

BOLENZ et al. (2010), em um estudo multicêntrico, confirmaram a invasão linfovascular como fator prognóstico independente em pacientes com CB e estadió pN0/11. Os autores concluíram que a invasão linfovascular ajuda a selecionar pacientes que podem se beneficiar de terapia adjuvante.

HUGEN et al. (2010), analisando 405 pacientes com CB submetidos à CR identificaram a invasão linfovascular, a invasão perineural e um número de LN dissecados < 14 como 3 fatores de risco independentes para recorrência em estadió pN0.

A hidronefrose diagnosticada no pré-operatórió é fator preditivo para tumores mais avançados e afeta a sobrevida principalmente dos pacientes com tumores em estadios mais avançados sem metástases (KIM et al. 2010).

6.2 MICROMETÁSTASE

A questão da micrometástase está bem reconhecida. Dados do Bladder Cancer Research Consortium (BCRC) mostram que de 20% a 30% dos pacientes com estadios T1 e T2 no momento da CR vão recorrer, com muitas mortes subseqüentes (STEIN et al. 2001; SHARIAT et al. 2006).

SERAJ et al. (2001) estudaram 27 pacientes com estadios clínicos Ta-T3N0. Biópsias dos maiores LN palpáveis retirados foram avaliados através da técnica de RT-PCR para uroplakina II (UPII) mRNA. Dezessete por cento (17%) dos pacientes pT2N0 apresentaram positividade para o

marcador molecular, enquanto aproximadamente 67% dos LN dos pacientes pT3N0 foram positivos para UPII. Importante ressaltar que todos os LN positivos histologicamente também foram positivos para o marcador molecular.

RETZ et al. (2004) investigaram a expressão de mucina 7 (MUC-7) na detecção de micrometástases em LN histologicamente normais (44). MUC-7 mostrou positividade em 46 dos 160 (29%) LN histologicamente classificados como normais (pN0) de 17 pacientes com CB.

A expressão de citoquetatina 19 (CK19) e de uroplakina II (UPII) foram utilizadas na avaliação da presença de metástases em LN (KURAHASHI et al. 2005). Nesse estudo avaliou-se 760 LN de 40 pacientes que foram submetidos à CR com LND. A histopatologia detectou 29 LN positivos em seis pacientes; entretanto, a expressão positiva para CK19 indicou a presença de metástase linfonodal em 49 LN e a expressão de UPII, um total de 98 LN. O autor observou que os pacientes com micrometástases detectadas por esses biomarcadores tiveram uma SLD estatisticamente menor quando comparados com pacientes sem micrometástases, independentemente da presença de LN positivos histologicamente.

Recentemente, MARIN-AGUILERIA et al. (2008) analisaram a expressão de 5 genes na identificação de micrometástases em LN utilizando o RT-PCR. A expressão combinada de dois genes (FXD3 e KRT20) foi capaz de diferenciar os LN positivos dos controles (normais) com 100% de

sensibilidade e especificidade. A expressão dos dois genes identificou LN positivos em 20,5% dos pacientes pN0 histologicamente avaliados.

Atualmente existe uma série de marcadores moleculares em diferentes fases de desenvolvimento. Esses marcadores detectam múltiplas alterações no processo celular incluindo a regulação do ciclo celular (p53, p21, pRb, p27 e ciclinas D1 e E1), apoptose (caspase-3, Bcl-2, Bax,), proliferação celular (KI-67), angiogênese, vias de transdução, migração de células tumorais e hormônios (BOLENZ et al. 2008; SHARIAT et al. 2008).

A identificação desses pacientes pode permitir uma terapia combinada com melhora na sua evolução.

As técnicas de estadiamento moleculares não fazem parte da rotina clínica ainda, mas elas têm como objetivo melhorar o estadiamento patológico pela detecção de micrometástases nos LN pélvicos.

A questão é se eles adicionam alguma contribuição na evolução dos pacientes como o estágio TNM e como poder-se-á otimizar as informações desses marcadores.

No entanto, avaliando os estudos já disponíveis é possível demonstrar que os marcadores biomoleculares são capazes de identificar micrometástases em aproximadamente 20-30% dos LN histologicamente negativos. Isso representa uma forma de melhorar o estágio histopatológico.

Ainda não há resultados de estudos prospectivos randomizados com relação ao impacto do estágio linfonodal molecular no CB, porém há fortes evidências que tal estadiamento permite diagnosticar micrometátases com maior precisão e pode predizer prognóstico.

Apesar de não se saber ao certo o potencial biológico das metástases diagnosticadas por tais métodos, pode-se supor que a remoção de tais LN pode ser benéfica para alguns pacientes

O primeiro trabalho que avaliou o papel da imunohistoquímica utilizando o anticorpo AE1AE3 na detecção de micrometástase em LN de pacientes com CB submetidos à CR com LNP foi realizado por YANG et al. (1999). Foram avaliados 229 LN (pN0) de 19 pacientes com CB invasivo os quais foram submetidos ao tratamento cirúrgico. De cada bloco de tecido, 3 cortes foram preparados para IHQ e 1 corte foi corado por HE. Os anticorpos utilizados na avaliação IHQ foram o CAM 5.2 e AE1AE3. Apenas 1 LN de um paciente do sexo masculino foi positivo para o CAM 5.2. A micrometástase com média de 0.5 mm continha por volta de 20 a 30 células tumorais pleomórficas as quais não estavam presentes no corte original corado pelo HE. Apesar de ser fácil identificar a célula tumoral pelo anticorpo anti-queratina, esta micrometástase pode ser observada através de uma análise mais minuciosa num corte profundo corado pelo HE. Tecido fibroadiposo perinodal de um outro LN foi identificado em uma mulher de 62 anos e diagnosticado como endosalpingiose. Todos os outros LN foram negativos para IHQ e os autores concluíram que a análise dos LN através do método de HE é adequado e possui um melhor custo benefício quando comparado com a IHQ na identificação de metástases em LN pélvicos de pacientes com CB.

Por outro lado, recentemente, ABE et al. (2010) analisaram o papel de AE1AE3 no diagnóstico de micrometátases em LN provenientes de

pacientes com carcinoma urotelial do trato urinário superior que foram submetidos à nefroureterectomia associada à LND retroperitoneal. Setecentos e catorze LN de 51 pacientes foram revistos no método HE e analisados para AE1/AE3. Micrometástases foram encontradas em 7 pacientes (7/51, 13,7%). O diagnóstico, segundo o estágio foi de 7,7% (1/13) para pTa-CIS, 18% (2/11) para pT1, 11% (1/9) para pT2, 13% (2/15) para pT3 e 33% (1/3) para pT4, respectivamente. No último seguimento, média de 95 meses após a cirurgia, 5 de 7 pacientes com micrometástases estavam vivos. Não houve diferença na sobrevida entre os pacientes com e sem micrometástases após 45 meses de seguimento (SCE em 5 anos em pacientes com e sem micrometástases de 83,3% e 85,6%, respectivamente, $p=0.773$). Os autores concluíram que a doença micrometastática no sistema linfático, se não removida, pode progredir para doença clínica e metástase sistêmica, reforçando o potencial terapêutico da LND também nos tumores uroteliais do trato urinário superior.

Nosso trabalho mostrou que apenas 2 pacientes tidos como pN0 na avaliação histológica convencional apresentaram micrometástases linfonodais. Avaliando os pacientes acometidos verificamos que foram operados nos anos de 1995 e 1996 e tiveram 3 e 7 LN retirados durante a cirurgia.

Após esses anos o número de LN dissecados durante a cirurgia aumentou substancialmente, atingindo uma média de 20 LN por paciente na última década. Apesar da dissecação de um número maior de LN e

consequentemente, uma análise maior do número de LN, nenhum deles foi positivo para o marcados AE1AE3 na avaliação imuno-histoquímica.

Esse fato deve-se, provavelmente, ao fato dos pacientes operados na última década (2000-2009) terem melhores estádios clínico e patológico (55,56% x 44,44% e 62,22% x 37,78% para os estádios pT0-pT1 e pT2-4, respectivamente) mas, principalmente, por esse material ter sido avaliado por patologistas experientes em um centro especializado no tratamento de CB.

Nossos dados estão de acordo com o trabalho de YANG et al. (1999) que concluíram que uma análise histológica minuciosa através do método HE por patologistas experientes em CB é suficiente para o diagnóstico de metástase linfonodal e portanto, não há indicação de avaliação IHQ de rotina em pacientes estágio histopatológico pN0. Ressalta-se que no trabalho de YANG et al. (1999) 229 LN de 19 doentes foram avaliados em cortes de 3 mm (1 para avaliação no HE e 2 para IHQ) enquanto em nosso estudo foram avaliados 832 LN de 61 doentes através de corte único tanto para análise no HE quanto na IHQ.

Consideramos também que a análise do LN através de corte único é suficiente para o diagnóstico de metástase linfonodal.

No trabalho de ABE et al. (2010), apesar de 7 pacientes apresentarem micrometástase linfonodal, não houve piora da SCE em 5 anos ($p=0,073$) desses pacientes em comparação aos pacientes pN0 em um período de seguimento de 45 meses. Ressalta-se que esse estudo avaliou

pacientes com carcinoma urotelial de pelve renal e ureter que têm vias de disseminação diferentes da bexiga.

Nosso estudo permite concluir que uma LNDe minuciosa e representativa, retirando ao menos 14 LN e de preferência realizada em centros especializados no tratamento de CB, remove eventuais focos de micrometástases os quais poderiam progredir para doença clínica e sistêmica.

6.2.1 Micrometástases e metástases ocultas

SAPHIR e AMORIN (1948) empregaram o termo metástases “obscuras” (*obscure metastases*) para expressar aquelas metástases linfonodais não diagnosticadas pelo método histológico convencional, no qual o linfonodo é avaliado através de um único corte central e corado pelo HE. Os autores avaliaram os linfonodos axilares de pacientes com câncer de mama através da HE por técnica seriada (múltiplos cortes) e conseguiram detectar metástases em 33,0% dos linfonodos considerados negativos pelo método convencional. PICKREN (1961) posteriormente confirmou diagnóstico mais acurado de metástases ocultas em linfonodos ao utilizar a técnica seriada e HE. Em 97 casos de câncer de mama sem metástases linfonodais pelo método tradicional, o pesquisador identificou metástases ocultas em 21 (22%). Atualmente considera-se que, no câncer de mama, a técnica de cortes seriados seja capaz de detectar 30% a mais de metástases nos linfonodos do que a técnica tradicional e que a utilização de IHQ

aumente o rendimento diagnóstico em mais 14 a 17% (DOWLATSHAHI et al. 1997).

O termo micrometástases foi empregado pela primeira vez por HUVOS et al. (1971) em pacientes com câncer de mama metastático para os linfonodos axilares. Os autores definiram arbitrariamente como micrometástases aquelas com diâmetro de até 2 mm e macrometástases, com diâmetro maior de 2 mm. Observaram evolução clínica mais favorável naquelas pacientes com micrometástases quando comparadas aquelas com macrometástases.

Desde então, muito se publicou acerca de micrometástases linfonodais, não apenas no câncer de mama, mas também em outras neoplasias (MAEHARA et al. 1996; NATSUGOE et al. 1998; INCARBONE e BONAVINA 1999; MUELLER et al. 2000, CAI et al. 2000; HARRISON et al. 2000; BLAHETA et al. 2001). Contudo, observa-se frequentemente confusão de termos empregados na literatura.

Diversos pesquisadores utilizam os termos micrometástases e metástases ocultas como sinônimos e, na verdade, não representam a mesma coisa. As metástases ocultas são aquelas que não foram identificadas pelo método histológico convencional, enquanto o conceito de micrometástases diz respeito ao tamanho do foco de células metastáticas. É óbvio que o diagnóstico será tanto mais difícil, quanto menor a metástase. Não se pode, entretanto, considerar que uma metástase oculta seja uma micrometástase e vice-versa (WITTEKIND 2000).

Para tentar minorar a confusão de termos, a UICC divulgou comunicado oficial definindo o conceito de micrometástases (HERMANEK et al. 1999). A micrometástase compreende o foco de células neoplásicas com até 2 mm de diâmetro e com sinais de atividade tumoral (proliferação celular, reação estromal e invasão da parede de vasos ou seios linfáticos) em um órgão. Conforme alerta o comunicado, o diagnóstico de micrometástase é possível apenas por exame histológico, uma vez que envolve a mensuração do foco metastático. Além de trazer objetivamente o conceito de micrometástase, a UICC também introduziu outro, que é o de célula tumoral isolada (CTI). Esta compreende a presença de célula neoplásica única, ou um pequeno conjunto delas, sem sinais de atividade tumoral (ausência de proliferação celular, de reação estromal ou de invasão da parede de vasos sanguíneos e seios linfáticos) em um órgão (HERMANEK et al. 1999). O Quadro 2 mostra os critérios estabelecidos pela UICC para o diagnóstico diferencial entre micrometástases e células tumorais isoladas.

Quadro 2 - Critérios estabelecidos pela União Internacional contra o Câncer para o diagnóstico diferencial entre micrometástases e células tumorais isoladas.

Critério	Células tumorais isoladas	Micrometástases
Tamanho	Células isoladas ou pequenos agrupamentos (<i>clusters</i>)	< 2 mm (maior diâmetro)
Contato com a parede dos vasos ou seios linfáticos	Não	Sim
Extravasamento (*1)	Não	Sim
Reação estromal (*2)	Não	Sim
Proliferação	Não	Sim

(*1) – Invasão e penetração dos vasos linfáticos

(*2) – Extravasular ou extra-sinusoidal

Fonte: HERMANEK et al. (1999).

Ainda que com definições variadas, inúmeras publicações já descreveram as micrometástases linfonodais como fator de mau prognóstico em diversas neoplasias, como no melanoma (MOEHRLE et al. 2004), câncer de mama (YEATMAN e COX 1999), câncer de pulmão (COELLO et al. 2004), câncer de esôfago (MATSUMOTO et al. 2000; DOKI et al. 2002), câncer de estômago (YASUDA et al. 2002; LEE et al. 2002), câncer na transição esofagogástrica (MUELLER et al. 2000) e câncer de endométrio (YABUSHITA et al. 2001; GONZALEZ et al. 2003).

Em nosso serviço FREGNANI (2005) estudou a presença de micrometástase em LN de 289 pacientes com carcinoma invasor do colo uterino estádios IB e IIA (FIGO) que foram submetidas à cirurgia radical.

Observou a presença de micrometástase em aproximadamente 4% dos casos, sendo que em um terço das vezes o diagnóstico foi realizado pelo método convencional de HE e o restante através da IHQ com o marcador AE1/AE3. A presença da micrometástase esteve relacionada com o risco maior de recorrência.

Há de se considerar que o encontro de células epiteliais em linfonodos, seja por IHQ ou por método biomolecular, não implica necessariamente em diagnóstico de metástases, sendo importante a avaliação morfológica. As inclusões epiteliais benignas representam focos ectópicos de epitélio embrionário dos ductos de Müller (paramesonéfricos) que podem ser encontrados nos linfonodos, peritônio pélvico, omento maior, ligamentos uterinos, tubas e ovários (REICH et al. 2000). A frequência exata com que estas inclusões são encontradas nos linfonodos pélvicos e peri-aórticos é incerta, variando de 1,0 a 40,0% na literatura (COHN et al. 1998). A importância de se conhecer as inclusões epiteliais benignas reside no fato de se poder confundi-las facilmente com focos metastáticos.

Entre os estudos que até então se propuseram avaliar as micrometástases linfonodais no CB, os de YANG et al. (1999) e RETZ et al. (2004) preocuparam-se com a questão, diferenciando o que era realmente metástase e o que era inclusão epitelial benigna nos linfonodos. O estudo de ABE et al. (2010) não citou a possibilidade das inclusões epiteliais interferirem nos seus resultados.

Nosso estudo diferenciou metástase de inclusão epitelial benigna.

Portanto, desde o trabalho de YANG et al. (1999) apesar da extensão da LND ter sido ampliada na maioria dos serviços especializados no tratamento de CB, não encontramos nenhum outro trabalho na literatura avaliando o marcador AE1/AE3 na pesquisa de micrometástase em LN de pacientes com CB.

Nosso estudo, apesar de retrospectivo, confirma a opinião de YANG et al. e conclui que uma LNDe, retirando mais que 14 LN é suficiente para a remoção de eventuais focos de micrometástases, não sendo portanto, indicada a avaliação IHQ de rotina nos pacientes estádios histopatológicos pN0.

7 CONCLUSÃO

O uso do anticorpo monoclonal anticitoqueratina AE1/AE3 em LN de pacientes com câncer de bexiga estádios pN0 submetidos a cistectomia radical evidenciou a presença de micrometástase em 3,27% da amostra analisada.

Não foi possível avaliar o impacto da presença de micrometástase como fator prognóstico devido à sua baixa positividade na população estudada.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. **J Urol** 2004; 172:85-9.

Abe T, Shinohara N, Muranaka M, et al. Role of lymph node dissection in the treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional relapse analysis and immunohistochemical re-evaluation of negative lymph nodes. **Eur J Surg Oncol** 2010; 36:1085-91.

Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study-a single center experience. **J Urol** 2004; 172:1818-21.

[ACS] American College of Surgeons. **National cancer data base: cancer programs**. 2005. Available from: <URL:<http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.html>>. [2011 maio 12]

Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, La Rosette JJ, Van Der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. **Eur Radiol** 1999; 9:1722-36.

Barentsz JO, Jager GJ, Van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. **Radiology** 1996; 201:185-93.

Bella AJ, Stitt LW, Chin JL, Izawa JI. The prognostic significance of metastatic perivesical lymph nodes identified in radical cystectomy specimens for transitional cell carcinoma of the bladder. **J Urol** 2003; 170:2253-7.

Bellmunt J, Albiol S, Suarez C, Albanell J. Optimizing therapeutic strategies in advanced bladder cancer: update on chemotherapy and the role of targeted agents. **Crit Rev Oncol/Hematol** 2009; 69:211-22.

Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Garbe C. Detection of micrometastasis in sentinel lymph nodes of patients with primary cutaneous melanoma. **Recent Results Cancer Res** 2001; 158:137-46.

Bolenz C, Lotan Y. Molecular biomarkers for urothelial carcinoma of the bladder: challenges in clinical use. **Nat Clin Pract Urol** 2008; 5:676-85.

Bolenz C, Herrmann E, Bastian PJ, 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; 106:493-9.

Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, et al. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. **J Urol** 2007; 177:883-7; discussion 7-8.

Braendengen M, Winderen M, Fossa SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. **Br J Urol** 1996; 77:36-40.

Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. **Int J Cancer** 2000; 86:289-94.

Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. **Acta Radiol** 1988; 29: 51-2.

Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. **Surgery** 2000; 127: 2-9.

Calabro F, Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. **Eur Urol** 2009; 55: 48-58.

Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. **Br J Cancer** 2000; 82: 364-9.

Cheng CW, Ng CF, Chan CK, Wong WS, Hui PE, Wong YF. A fourteen-year review of radical cystectomy for transitional cell carcinoma demonstrating the usefulness of the concept of lymph node density. **Int Braz J Urol** 2006; 32: 36-49.

Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. **J Urol** 2005; 174:107-10; discussion 10-1.

Coello MC, Luketich JD, Litle VR, Godfrey TE. Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. **Clin Lung Cancer** 2004; 5:214-25.

Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. **BJU Int** 2007; 99:1363-70.

Dangle PP, Gong MC, Bahnson RR, Pohar KS. How do commonly performed lymphadenectomy templates influence bladder cancer nodal stage? **J Urol** 2010; 183:499-503.

Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. **Cancer** 2006; 107:506-13.

Dash A, Pettus JAT, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. **Cancer** 2008; 113:2471-7.

Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. **Radiology** 2004; 233:449-56.

Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. **J Urol** 2008; 179:873-8; discussion 8.

Doki Y, Ishikawa O, Mano M, et al. Cytokeratin deposits in lymph nodes show distinct clinical significance from lymph node micrometastasis in human esophageal cancers. **J Surg Res** 2002; 107:75-81.

Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. **Eur Urol** 2009; 55:177-85.

Dorff TB, Tsao-Wei D, Miranda G, Skinner DG, Stein JP, Quinn DI. Adjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial carcinoma: an overview of the USC experience. **World J Urol** 2009; 27:39-44.

Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. **Radiology** 1991; 180:319-22.

Dorin RP, Skinner EC. Extended lymphadenectomy in bladder cancer. **Curr Opin Urol** 2010; 20:414-20.

Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. **Cancer** 1997; 80:1188-97.

Dretler SP, Ragsdale BD, Leadbetter WF. The value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of bladder cancer. **J Urol** 1973; 109: 14-6.

Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? **Crit Rev Oncol/Hematol** 2003; 47:83-9.

Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. **J Urol** 2011; 185:72-8.

Feifer AH, Taylor JM, Tarin TV, Herr HW. Maximizing cure for muscle-invasive bladder cancer: integration of surgery and chemotherapy. **Eur Urol** 2011; 59:978-84.

Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. **Ann Oncol** 2007; 18:581-92.

Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ. Cyclophosphamide associated bladder cancer-a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. **J Urol** 1996; 156:1931-3.

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. **Am J Surg Pathol** 2005a; 29: 9-95.

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. **J Clin Oncol** 2005b; 23: 358-65.

Fregnani JHTG. **Micrometástase nos linfonodos pélvicos no carcinoma do colo do útero: diagnóstico e risco de recorrência.** São Paulo; 2005. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. **Int J Cancer** 2008; 122:155-64.

Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? **Eur Urol** 2004; 46: 57-61.

Gonzalez Bosquet J, Keeney GL, Mariani A, Webb MJ, Cliby WA. Cytokeratin staining of resected lymph nodes may improve the sensitivity of surgical staging for endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 91: 18-25.

Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. **J Egyptian Natl Cancer Inst** 2007; 19:158-62.

Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. **N Engl J Med** 2003; 349: 59-66.

Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. **Eur Urol** 2002; 41:440-8.

Hain SF, Maisey MN. Positron emission tomography for urological tumours. **BJU Int** 2003; 92:159-64.

Harrison LE, Choe JK, Goldstein M, Meridian A, Kim SH, Clarke K. Prognostic significance of immunohistochemical micrometastases in node negative gastric cancer patients. **J Surg Oncol** 2000; 73:153-7.

Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. **J Urol** 2006; 176:486-92; discussion 91-2.

Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. **Cancer** 1999; 86:2668-73.

Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. **J Urol** 2001; 165:62-4; discussion 4.

Herr HW. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. **Cancer** 2002; 95:668-9.

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; 167:1295-8.

Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. **J Urol** 2003; 169:943-5.

Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. **J Clin Oncol** 2004a; 22:2781-9.

Herr HW, Smith JA, Montie JE. Standardization of radical cystectomy: time to count and be counted. **BJU Int** 2004b; 94:481-2.

Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. **J Urol** 2007; 177:437-43.

Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. **Eur Urol** 2008; 54:126-32.

Herr HW, Konety B, Stein J, Sternberg CN, Wood Jr DP. Optimizing outcomes at every stage of bladder cancer: do we practice it? **Urol Oncol** 2009; 27:72-4.

Herr HW. Extent of pelvic lymph node dissection during radical cystectomy: where and why! **Eur Urol** 2010; 57:212-3.

Honma I, Masumori N, Sato E, et al. Removal of more lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer-analysis of role of pelvic lymph node dissection. **Urology** 2006; 68:543-8.

Hugen CM, Polcari AJ, Fitzgerald MP, Dauw C, Flanigan RC, Quek ML. Risk factors for recurrence following radical cystectomy for pathologic node negative bladder cancer. **J Surg Oncol** 2010; 102:334-7.

Hurle R, Naspro R. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: a review of the literature. **Surg Oncol** 2010; 19:208-20.

Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. **Radiology** 1989; 173: 35-40.

Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. **Ann Surg** 1971; 173:44-6.

Incarbone R, Bonavina L. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma. **Cancer** 1999; 86: 883-5.

International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. **J Clin Oncol** 2006; 24:3967-72.

Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. **AJR Am J Roentgenol** 1996; 167:1503-7.

Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. **CA: Cancer J Clin** 2005; 55:10-30.

Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder: diagnosis and staging. **Cancer** 1973; 32:1072-4.

Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. **Int J Cancer** 1995; 63: -6.

Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. **J Urol** 2006; 176:1354-61; discussion 61-2.

Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. **Eur Urol** 2009; 55:826-35.

Kassouf W, Leibovici D, Munsell MF, Dinney CP, Grossman HB, Kamat AM. Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. **J Urol** 2006; 176:53-7; discussion 7.

Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, et al. Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC. **J Clin Oncol** 2008; 26:121-6.

Kerr WS, Colby FH. Pelvic lymph node dissection and total cystectomy in the treatment of carcinoma of the bladder. **J Urol** 1950; 63:842-51.

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; 163:524-7.

Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. **J Clin Oncol** 2009; 27:4314-20.

Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. **Radiology** 1994; 193:239-45.

Kim DS, Cho KS, Lee YH, Cho NH, Oh YT, Hong SJ. High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer. **J Korean Med Sci** 2010; 25:369-73.

Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. **Radiology** 2004; 231:725-31.

Kim SH, Choi BI, Lee HP, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. **Radiology** 1990; 175:45-51.

Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. **Radiology** 1994; 190:807-11.

Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. **Cancer Science** 2008; 99:646-52.

Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. **Eur J Cancer** 2003; 39:604-13.

Kogevinas M, t Mannelje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. **Cancer Causes Control** 2003; 14:907-14.

Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. **J Urol** 2003; 169:946-50.

Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? **Cancer** 2006; 107:2368-74.

Koren R, Paz A, Lask D, et al. Lymph-node revealing solution: a new method for detecting minute lymph nodes in cystectomy specimens. **Br J Urol** 1997; 80:40-3.

Kurahashi T, Hara I, Oka N, Kamidono S, Eto H, Miyake H. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients undergoing radical cystectomy for locally invasive bladder cancer by real-time reverse transcriptase-PCR for cytokeratin 19 and uroplakin II. **Clin Cancer Res** 2005; 11:3773-7.

Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. **Radiology** 2004; 233:139-48.

Leadbetter WF, Cooper JF. Regional gland dissection for carcinoma of the bladder; a technique for one-stage cystectomy, gland dissection, and bilateral uretero-enterostomy. **J Urol** 1950; 63:242-60.

Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong AS. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. **Cancer** 2002; 94:2867-73.

Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. **BJU Int** 2000; 85:817-23.

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. **J Urol** 2004; 171:139-44.

Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. **J Urol** 1993; 149:758-64; discussion 64-5.

Liedberg F, Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. **Eur Urol** 2006; 49:13-21.

Lin HY, Wang SZ, Chen JX, Chen LW, Xiao J. The prognostic value of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. **Urologia** 2011; 78:17-21.

Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, 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; 23:6533-9.

Lotan Y. Role of biomarkers to predict outcomes and response to therapy. **Urol Oncol** 2010; 28:97-101.

Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. **J Urol** 2003; 169:985-90.

Maehara Y, Oshiro T, Endo K, et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. **Surgery** 1996; 119:397-402.

Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Shariat SF. Predicting survival after radical cystectomy for bladder cancer. **BJU Int** 2008; 102:15-22.

Marin-Aguilera M, Mengual L, Buset M, et al. Molecular lymph node staging in bladder urothelial carcinoma: impact on survival. **Eur Urol** 2008; 54:1363-72.

Matsumoto M, Natsugoe S, Nakashima S, et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis of pN0 esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Lett** 2000; 153:189-97.

Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. **J Urol** 1991; 146(5): 1207-12.

Mello ES, Alves VA. Glosário dos princípios marcadores imuno-histoquímicos. In: Alves VA, Bachhi CE, Básalo J, editores. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999. p.260-70.

Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. **J Occup Med** 1990; 32:838-45.

Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, editors. **Campbell's urology**. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.2732-84.

Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. **J Clin Oncol** 2001; 19:4005-13.

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; 166:19-23.

Mills RD, Fleischmann A, Studer UE. Radical cystectomy with an extended pelvic lymphadenectomy: rationale and results. **Surg Oncol Clin North Am** 2007; 16:233-45.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Cancer. **Estimativa/2010 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival. **Dermatol Surg** 2004; 30:1319-28.

Mueller JD, Stein HJ, Oyang T, et al. Frequency and clinical impact of lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. **Cancer** 2000; 89:1874-82.

Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. **Eur Urol** 2005; 48:760-3.

[NCI] National Cancer Institute. **Bladder cancer**. Available from: <URL:<http://www.cancer.gov/cancer-topics/types/bladder>> [2011 maio 12]

Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Hofler H, Siewert JR. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma: frequency, associated tumor characteristics, and impact on prognosis. **Cancer** 1998; 83:858-66.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Oncol** 1982; 5: 649-55.

Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. **Radiology** 1994; 190:315-22.

Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. **J Urol** 2000; 163:1693-6.

Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. **Cancer Pract** 2002; 10:311-22.

Pickren JW. Significance of occult metastases: a study of breast cancer. **Cancer** 1961; 14:1266-71.

Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. **N Engl J Med** 1985; 313:292-5.

Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. **J Urol** 1998; 160:2015-9; discussion 20.

Poulsen J, Krarup T. Pelvic lymphadenectomy (staging) in patients with bladder cancer laparoscopic versus open approach. **Scand J Urol Nephrol Suppl** 1995; 172:19-21.

Prout GR, Marshall VE. The prognosis with untreated bladder tumors. **Cancer** 1956; 9:551-8.

Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer: an interobserver multicenter analysis. **Eur Urol** 2002; 41:284-9.

Reich O, Tamussino K, Haas J, Winter R. Benign mullerian inclusions in pelvic and paraaortic lymph nodes. **Gynecol Oncol** 2000; 78:242-4.

Retz M, Lehmann J, Szysnik C, et al. Detection of occult tumor cells in lymph nodes from bladder cancer patients by MUC7 nested RT-PCR. **Eur Urol** 2004; 45:314-9.

Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. **Eur Urol** 2010; 57:205-11.

Saphir O, Amornin GD. Obscure axillary lymph-node metastasis in carcinoma of the breast. **Cancer** 1948; 1:238-41.

Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. **Eur J Urol** 2005; 55:33-40.

Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. **Semin Nuclear Med** 2004; 34:274-92.

[SEER] Surveillance, Epidemiology, and End Results. **SEER Cancer Statistics Review 1975-2008**. Released April 15, 2011. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/index.html> [2011 maio 2]

Seraj MJ, Thomas AR, Chin JL, Theodorescu D. Molecular determination of perivesical and lymph node metastasis after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. **Clin Cancer Res** 2001; 7:1516-22.

Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, 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; 176:2414-22; discussion 22.

Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. **Eur Urol** 2007; 51:137-49; discussion 49-51.

Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. **Curr Opin Urol** 2008; 18:1-8.

Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. **J Urol** 1982; 128:34-6.

Sobin LH, Wittekind Ch. **TNM classificação de tumores malignos**. 6^a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. Tumor de bexiga; p.208-11.

Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. **TNM classification of malignant tumors**. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009. Bladder tumors; p.262-5.

Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. **BJU Int** 2004; 94:1258-62.

Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Cancer** 2009; 115:4104-9.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. **J Clin Oncol** 2001; 19:666-75.

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; 170:35-41.

Stein JP. Lymphadenectomy in bladder cancer: how high is "high enough"? **Urol Oncol** 2006; 24:349-55.

Stein JP, Quek ML, Skinner DG. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer. II. technical aspects and prognostic factors. **BJU Int** 2006; 97:232-7.

Stein JP, Penson DF, Cai J, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. **J Urol**. 2007; 177:876-81; discussion 81-2.

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. **Eur Urol** 2009; 55:815-25.

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. [Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma]. **Actas Urol Esp** 2010; 34:51-62.

Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. **J Urol** 2007; 178:1218-23; discussion 23-4.

Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. **Eur Urol** 2010; 57:641-7.

Thalmann GN, Fleischmann A, Mills RD, Burkhard FC, Markwalder M, Studer U. Lymphadenectomy in bladder cancer. **EAU update series 1** 2003; 1:100-7.

Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. **J Natl Cancer Inst** 1995; 87:524-30.

van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. **Eur Urol** 1999; 35:267-71.

van der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. **Eur Radiol** 2008; 18:4-17.

Vogel C, Kirtil T, Oellig F, Stolte M. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. **Pathol Res Pract** 2008; 204:11-5.

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. **J Clin Oncol** 2000; 18:3068-77.

Weingaertner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. **J Urol** 1996; 156:1969-71.

Wishnow KI, Johnson DE, Ro JY, Swanson DA, Babaian RJ, von Eschenbach AC. Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. **J Urol** 1987; 137:408-10.

Wittekind C. Diagnosis and staging of lymph node metastasis. **Recent Results Cancer Res** 2000; 157:20-8.

Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. **Cancer** 2008; 112:2401-8.

Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 2001; 80:139-44.

Yang XJ, Lecksell K, Epstein JI. Can immunohistochemistry enhance the detection of micrometastases in pelvic lymph nodes from patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder? **Am J Clin Pathol** 1999; 112:649-53.

Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. **AJR Am J Roentgenol** 2000; 175:759-66.

Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Takeuchi H, Kitano S. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:771-4.

Yeatman TJ, Cox CE. The significance of breast cancer lymph node micrometastases. **Surg Oncol Clin North Am** 1999; 8:481-96.

Anexo 1 - Sistema TMN para câncer de bexiga

Estádio clínico	Descrição
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1a	Carcinoma papilífero não invasivo.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "tumor plano".
T1	Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial.
T2	Tumor que invade o músculo.
T2a	Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna).
T2b	Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa).
T3	Tumor que invade o 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 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 menos 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 demensão.
N3	Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão.
M	Metástase à distância
MX	A metástase à distância não pode ser avaliada.

Anexo 2 - Classificação de performance/status do *Eastern Cooperative Oncologic Group Performance Status Classification-ECOG*.

0 - Assintomático
1 – Sintomático, mas completamente ambulatorial
2 – Sintomático, permanece no leito < 50% do dia.
3 – Sintomático, permanece > 50% do dia no leito, mas não restrito ao leito.
4 – Restrito ao leito
5 – Morto

Fonte: OKEN et al. (1982)

Anexo 3 - Protocolo dos pacientes com CB estádios pT2-4 submetidos à CR no Serviço de Urologia do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo.

1. Nome (iniciais): _____ ID: ____/____/____
2. RGH:.....|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
3. Idade na data da cirurgia..... _____
4. Sexo: |0| masc. |1|feminino..... |_|_|
5. Raça: |0| branca |1|parda |2| negro |3| amarela..... |_|_|
6. Doenças associadas: |0| não |1|HAS |2| DPOC |3| DM |4|Obesidade |5| Rxt |6|
Outros..... |_|_|
7. Tabagista: |0| não |1|sim |2| ex-fumante, há _____ anos..... |_|_|
8. Número de cigarros: |1| <10 cig/d. |2| 11-20 |3| >20..... |_|_|
9. Tempo de tabagismo: |0|<1a |1|1-5 |2| 5-10 |3|>10 |4|>20 |5|>30..... |_|_|
10. Hidronefrose: |0| Sem |1|unilateral |2| bilateral |_|_|
11. Grau na biópsia |1|alto |2|baixo |9| ignorado N° das lâminas..... |_|_|
12. Citologia oncológica urinária: |0| Neg. |1|Classe 3 |2| Pos:..... |_|_|
13. Tratamento prévio: |0| Não |1|Sim..... |_|_|
14. Data dos 1º sintomas da doença:..... ____/____/____
15. Tipo de trat. prévio: |0|Não |1|RTU |2|Cistect. Parcial |3|1+2..... |_|_|
16. Tumor primário: |0|Superficial |1| Invasivo..... |_|_|
17. BCG |0| Não |1| Sim |_|_|
- 18.1º Ciclo Semanal: |0| Não |1| Sim |_|_|
19. Cistoscopia: |0|Normal |1| recidiva |2| recidiva com progressão |_|_|
20. 1º Ciclo quinzenal e/ou mensal: |0|Não |1|Sim..... |_|_|
21. Número de RTU para recidiva: |0| |1| |2| |3| |4| |5|..... |_|_|
22. Data da 1ª recidiva: (cirurgia)..... ____/____/____
23. Progressão da doença: |0| Não |1| sim |_|_|
24. Hb pré-operatório: |_|_|
25. Creatinina pré-op: |_|_|
26. Data da cirurgia: ____/____/____
27. Risco cirúrgico ASA: |1| |2| |3| |4| |_|_|
28. Tempo de cirurgia (min.): |_|_|
29. Tempo de internação (dias):..... |_|_|
30. Transfusão de sangue: |0| não |1| sim..... |_|_|
31. Volume de transfusão (ml):..... |_|_|
32. Hb pós-operatório: |_|_|

33. Creatinina pós-operatória: |____|
36. Fator T: |0|T0 |1|Ta |2|T1 |3|T2 |4|T3a |5|T3b |6|T4..... |____|
37. Fator N: |0| N0 |1|N1 |2|N2 |3|N3 |____|
38. Fator M: |0| M0 |1| M1 |____|
39. Tipo histológico: |1|CCT |2|CEC |3|adenoca |4|Sarcoma |____|
40. Grau na peça: |1| alto |2| baixo N° das lâminas..... |____|
41. Invasão vascular e/ou linfática |0| Não |1|Sim |____|
42. Multifocalidade: |0|Não |1|Sim |____|
43. N° de lesões: |1|<3 |2|4 a 6 |3|7 a 10 |4|>10 |____|
44. Presença de CIS associado: |0|Não |1|Sim |____|
45. Presença de tu polipóide na uretra prostática: |0|Não |1|sim |____|
46. Tamanho do tumor: |1|<2,5cm |2|3 a 5cm |3|>5cm |____|
47. Congelação de uretra: |0| Não |1|positiva |2|negativa |____|
48. Complicações imediatas: |0|Não |1|evisceração |2|IRA |3|pneumonia
|4|fístula urinária |5|Abscesso pélvico |6|íleo prolongado |9|bridas
|10|obstrução sonda por muco |11|fístula entérica |12| outros .. |____|
49. Re-operação: |0|Não |1|Sim |____|
50. Data da re-op: ____/____/____
51. Adjuvancia Qt: |0|Não |1|Sim..... |____|
52. Complicações tardias: |0|Não |1|Incontinência Urinária |2|Retenção urinária
|3|Hidronefrose |4|Pielonefrite |5| Infecção do Pouch |6|Fístula Urinária
|7|Impotência |8|Fístula Neo Bexiga para vagina |10| outros..... |____|
53. Continência mediata diurna: |0|incontinente |1|leve |2|moderada |3|grave |4|retentor
.....|____|
54. Continência mediata noturna: |0|incontinente |1|leve |2|moderada |3|grave |4|retentor
.....|____|
55. Continência após 1 ano diurna: |0|incontinente |1|leve |2|moderada |3|grave
|4|retentor.....|____|
56. Continência após 1 ano noturna: |0|incontinente |1|leve |2|moderada |3|grave |4|retentor
.....|____|
57. Potência após 1 ano: |1| impotente |2| ereção parcial |3| ereção plena |4| ereção
plena com droga |5| prótese |____|
53. Data da Falha: ____/____/____
54. Falha: |0|Não |1|Local |2|Uretra |3|Fígado |4|Pulmão |5|SNC |6|Ossos |7|
outros.....|____|
55. Tratamento da Falha: |0|Não |1|QT |2|Rxt |3|Cirurgia..... |____|
56. Data do último seguimento:..... ____/____/____
57. STATUS: |1| Vivo ass. |2|Vivo c/Ca |3| Morte ass |4| Morte Ca |5| Morte trat |6|
PV.....|____|