

TERESA MARIA DA SILVA FIGUEIREDO

**ESTUDO DA RECIDIVA, EVOLUÇÃO E PROGRESSÃO
ANATOMOPATOLÓGICAS DOS CARCINOMAS SUPERFICIAIS DA
BEXIGA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau acadêmico de Mestre. Programa de
Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de A. Rocha

Co-Orientador: Prof. Giovanni Loddo

Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos

CURITIBA

2001

TERESA MARIA DA SILVA FIGUEIREDO

**ESTUDO DA RECIDIVA, EVOLUÇÃO E PROGRESSÃO
ANATOMOPATOLÓGICAS DOS CARCINOMAS SUPERFICIAIS DA
BEXIGA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de A. Rocha

Co-Orientador: Prof. Giovanni Loddo

Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos

CURITIBA

2001



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

Ata do julgamento da 206ª dissertação de mestrado e do 257ª do Curso para conclusão do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, referente a aluna Teresa Maria da Silva Figueiredo "ESTUDO DA RECIDIVA, EVOLUÇÃO E PROGRESSÃO ANATOMOPATOLÓGICAS DOS CARCINOMAS SUPERFICIAIS DA BEXIGA", tendo como orientador o Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha, realizada em dezessete de dezembro de dois mil e um.

Às dez horas do dia dezessete de dezembro de dois mil e um, no Auditório do 7º andar central do Hospital de Clínicas, teve início a prova em epígrafe, constituída a Comissão Examinadora pelos Professores: Antonio de Pádua Gomes da Silva, Luiz Fernando Bleggi Torres e Renato Tambara Filho, sendo este último Presidente da Comissão. Aberta a sessão foi apresentada pelo Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos, Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação, como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Comissão convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Comissão Examinadora, obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a Comissão Examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavradura do Parecer Conjunto necessário. Os conceitos e notas atribuídos foram: Prof.Dr. Antonio de Pádua Gomes da Silva: conceito " A " e equivalência " 10 " ; Prof.Dr. Renato Tambara Filho: conceito " A " e equivalência " 10 " ; Prof.Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres: conceito " A " e equivalência " 10 ". Voltando a sala de sessão, o senhor Presidente da Comissão leu os conceitos do Parecer Conjunto, dando como final o conceito " A " e equivalência a " 10 " , e a recomendação de que a dissertação com o título já referido, possa ser publicada na forma final nos meios de divulgação científica adequados, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que vai assinada pelos componentes da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. Antonio de Pádua Gomes da Silva

Prof. Dr. Renato Tambara Filho

Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres

*“O segredo da verdadeira viagem de descoberta
não reside na busca de novas paisagens e sim no
poder de vê-las com outros olhos”.*

Marcel Proust

Dedico este trabalho a meus pais e irmãos.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. LUIZ CARLOS DE ALMEIDA ROCHA, por seu apoio e orientação.

Ao DR. GIOVANNI LODDO, pelos ensinamentos, orientação e contribuição em minha formação.

Ao PROF. DR. ATHANASE BILLIS, por todo o apoio, estímulo e contribuição em minha formação.

Ao PROF. DR. FERRAN ALGABA, pelo apoio, estímulo e contribuição em minha formação.

Ao PROF. DR. ANTONIO CARLOS L. CAMPOS, coordenador do Curso de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica.

Ao PROF. DR. LUIZ FERNANDO BLEGGI TORRES, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração e contribuição em minha formação.

Ao DR. EWERTON MARQUES MAGGIO, pela sua amizade, colaboração e apoio.

Aos médicos, ex-residentes do Serviço de Urologia, Dr. LUIZ ANTONIO SETTI BARBOSA, DR. ANDRÉ JACOB, DR. MARCELO THIEL, DR. RAFAEL CRUZATTI, DR. DANILO ROMANEL BATISTA, DR. EDUARDO ZANCHET, DR. FÁBIO NAKAMURA e DR. ANGELO PALMA CONTAR, pelo apoio.

Aos médicos residentes e ex-residente do Serviço de Anatomia Patológica, DR^a. LEONORA Z. B. POPE, DR^a. MARIA FERNANDA SANCHES SOARES, DR. MARCOS SAITO BABA e DR. JORGE SÉRGIO REIS FILHO, pelo apoio e colaboração.

Aos professores DR. PEDRO MACHADO FALCÃO, DR. PEDRO PAULO FRANCO MÉXAS e DR. ROGÉRIO MACHADO FALCÃO, pelos primeiros ensinamentos, apoio e estímulo.

À Srta. MARA SALETE ROSS MESQUITA, administradora do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração.

Aos professores e médicos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Aos funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Aos professores e médicos do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio.

À SR^a. LÚCIA HELENA OSTAPIUK THEREZA, secretária do Serviço de Urologia, pelo apoio.

À SR^a. SIMONE VIVIANA VENDRAMINI, pela análise estatística.

À SR^a. LUIZA OKOINSKI, pela revisão gramatical e ortográfica.

À SR^a. EDLAINE ARAÚJO DOS SANTOS, pela formatação deste trabalho.

À Srta. ÁUREA MARIA COSTIN, pela normalização deste trabalho.

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|------|
| | LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | viii |
| | LISTA DE ILUSTRAÇÕES | ix |
| | RESUMO | x |
| | ABSTRACT | xi |
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 | OBJETIVOS | 2 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 3 |
| 2.1 | ASPECTOS ANATÔMICOS | 3 |
| 2.1.1 | Macroscópicos..... | 3 |
| 2.1.2 | Microscópicos..... | 4 |
| 2.2 | CONSIDERAÇÕES GERAIS E ASPECTOS MACRO E MICROSCÓPICO .. | 7 |
| 2.3 | CLASSIFICAÇÕES DE GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA | 10 |
| 2.4 | SISTEMAS DE ESTADIAMENTO | 12 |
| 2.5 | DEFINIÇÕES | 15 |
| 2.6 | EVOLUÇÃO CLÍNICA E ANATOMOPATOLÓGICA | 15 |
| 2.7 | SÉRIES PUBLICADAS | 17 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODO | 21 |
| 3.1 | CASUÍSTICA | 21 |
| 3.2 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 21 |
| 3.3 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 22 |
| 3.4 | PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO | 22 |
| 3.5 | AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA | 22 |
| 3.5.1 | Graduação histopatológica..... | 23 |

| | | |
|-------|------------------------------|----|
| 3.5.2 | Estadiamento patológico..... | 25 |
| 3.6 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 26 |
| 4 | RESULTADOS | 27 |
| 5 | DISCUSSÃO | 31 |
| 6 | CONCLUSÕES | 35 |
| | GLOSSÁRIO | 36 |
| | REFERÊNCIAS | 37 |
| | ANEXO | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|---|
| ALTO GRAU | ALTO GRAU DE MALIGNIDADE HISTOLÓGICA |
| Aa. | ARTÉRIAS |
| BAIXO GRAU | BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE HISTOLÓGICA |
| BANPESQ | SISTEMA DE BANCO DE PESQUISAS |
| c | CORRELAÇÃO |
| HE | HEMATOXILINA-EOSINA |
| µm | MICRÔMETRO |
| OMS | ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE |
| p | PROBABILIDADE DE SIGNIFICÂNCIA |
| RTU | RESSECÇÃO TRANS-URETRAL |
| SIPU | SOCIEDADE INTERNACIONAL DE PATOLOGIA UROLÓGICA |
| UICC | UNIÃO INTERNACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER |
| TNM | SISTEMA DE AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO E PROFUNDIDADE DE TUMORES E A PRESENÇA OU NÃO DE METÁSTASES PARA LINFONODOS E SÍTIOS DISTANTES |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------|---|----|
| FIGURA 1 | ESQUEMA DA PAREDE VESICAL..... | 4 |
| FIGURA 2 | FOTOMICROGRAFIA DA MUCOSA VESICAL E DA LÂMINA PRÓPRIA..... | 5 |
| QUADRO 1 | CLASSIFICAÇÃO DOS CARCINOMAS UROTELIAIS..... | 7 |
| FIGURA 3 | ESQUEMA REPRESENTANDO OS PADRÕES DOS CARCINOMAS VESICAIS..... | 8 |
| FIGURA 4 | FOTOMICROGRAFIA DE PAPILA NEOPLÁSICA..... | 9 |
| QUADRO 2 | CLASSIFICAÇÕES DOS CARCINOMAS UROTELIAIS..... | 10 |
| QUADRO 3 | COMPARAÇÃO DE SISTEMAS DE ESTADIAMENTO PARA OS CARCINOMAS VESICAIS..... | 12 |
| FIGURA 5 | ESQUEMA DO ESTADIAMENTO TNM..... | 14 |
| FIGURA 6 | FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU I..... | 23 |
| FIGURA 7 | FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU II..... | 24 |
| FIGURA 8 | FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU III..... | 24 |
| FIGURA 9 | FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU IV..... | 25 |
| QUADRO 4 | SISTEMA TNM (T)..... | 25 |
| FIGURA 10 | ESQUEMA DE GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA..... | 27 |
| FIGURA 11 | ESQUEMA DE ESTADIAMENTO HISTOPATOLÓGICO..... | 28 |
| TABELA 1 | DADOS DOS PACIENTES ANALISADOS..... | 29 |
| TABELA 2 | FREQUÊNCIA DE RECIDIVAS..... | 30 |

RESUMO

As neoplasias da bexiga são um grupo heterogêneo de lesões com evolução clínica extremamente variável e representam causa significativa de morbidade e mortalidade na América do Norte. Na literatura latino-americana há poucos trabalhos sobre os aspectos histopatológicos dos carcinomas superficiais da bexiga. Foram estudados os exames anatomopatológicos de 38 pacientes com carcinomas superficiais da bexiga diagnosticados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período compreendido entre janeiro de 1991 e junho de 1997. Os objetivos foram analisar as taxas de recidiva, de evolução da graduação histopatológica e de progressão do estágio nos pacientes com carcinomas superficiais de bexiga com acompanhamento mínimo de 36 meses. Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (79%), em relação ao feminino, e a idade média no diagnóstico foi de 67 anos. Na avaliação histopatológica o grau mais frequentemente encontrado foi o II, com 24 casos (63,2%), seguido de grau III, com 11 casos (28,9%). Quanto ao estágio 89,5% dos pacientes tinham carcinomas em estágio pTa no diagnóstico inicial e 10,5% pT1. Trinta e um pacientes apresentaram recidivas (81,5%); houve evolução do grau histopatológico da neoplasia em 4 casos (10,5%); diminuição do grau histopatológico também foi observada em 4 casos (10,5%). Progressão foi observada em 2 pacientes (5,3%). Concluiu-se que os resultados encontrados são semelhantes aos descritos na literatura, onde há predomínio de pacientes com carcinomas de baixo grau de malignidade histopatológica no grupo dos carcinomas superficiais; a maior parte dos pacientes apresenta recidivas, e um pequeno grupo de pacientes tem evolução do grau histopatológico e progressão do estágio da doença.

ABSTRACT

Bladder neoplasms are a heterogeneous group of lesions with variable evolution and are a significant cause of morbidity and mortality in North America. However, in Latin-American literature, there are few studies in this field. In order to get more insights about this topic, are analyzed 38 patients with superficial bladder cancer diagnosed at Department of Pathology, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil from 1991 to 1997. The aim of this study was to assess the recurrence rate, progression of histological grading and pathological stage in patients with superficial bladder cancer with a minimum follow-up of 36 months. Male preponderance (79%) was observed. Mean age at diagnosis was 67 years. Histopathological analysis revealed more frequently grade II and III in 63,2% and 28,9% of the cases, respectively. At the initial diagnosis, 89,5% of the patients presented as stage pTa and 10,5% pT1. Recurrences were detected in 81,5% of the cases. Progression of the histological grade was detected in 10,5% of the cases and stage progression in 5,3%. Histological grade regression was also identified in 10,5%. These results are in agreement with previous reports and confirm the predominance of low grade tumors in primary superficial bladder cancer as well as recurrences in majority of the patients. Grade and stage progressions were infrequent.

1 INTRODUÇÃO

O epitélio transicional, que reveste internamente o trato urinário, também denominado de urotélio, é continuamente exposto a toxinas ambientais e a diversos agentes infecciosos. Como resposta a esta exposição e, dependendo de fatores genéticos e nutricionais ainda pouco conhecidos, o urotélio pode desenvolver alterações hiperplásicas, metaplasias ou mesmo pré-malignas. As inflamações de longa duração e a irritação crônica, causada, por exemplo, pela litíase, frequentemente resultam em atipias reacionais do urotélio, hiperplasia, ou metaplasia escamosa ou glandular (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996).

As neoplasias da bexiga são um grupo heterogêneo de lesões com evolução clínica extremamente variável e representam causa significativa de morbidade e mortalidade na América do Norte, onde correspondem a 4-10% das neoplasias malignas. Cerca de 95% dos casos são representados pelos carcinomas uroteliais. Em 1999 foram estimados 54.200 novos casos e 12.100 óbitos. São mais freqüentes no sexo masculino, numa relação de 2,7 homens para cada mulher (MURPHY; BECKWITH; FARROW, 1994; CHENG et al., 2000a).

A cistoscopia é fundamental para estabelecer o diagnóstico e observar as características tumorais. Na biópsia endoscópica é coletado material para o estudo histopatológico e, em muitos casos, a mesma se transforma em terapia. As informações obtidas na cistoscopia, associadas aos achados da biópsia, proporcionam dados para agrupar os tumores de acordo com o risco evolutivo e fatores prognósticos, tornando possível desta maneira, escolher a melhor forma de tratamento. A familiaridade com os aspectos histológicos da bexiga é essencial para que se entendam as alterações patológicas associadas ao carcinoma vesical e seu adequado estadiamento (VICENTE; ALGABA, 1999).

Os carcinomas do urotélio têm dois padrões de crescimento: papilar e não papilar (ou sólido) e podem ou não ser invasivos. Os carcinomas papilares têm história natural diferente dos carcinomas não papilares. Os primeiros tendem a ser mais bem diferenciados, a ser diagnosticados em estágio inicial, e são biologicamente menos agressivos que os não papilares (HENEY et al., 1982). Existe correlação direta entre o grau de diferenciação do tumor e o potencial biológico para a ocorrência de invasão ou metástases (CUMMINGS, 1980).

Embora existam vários trabalhos analisando a evolução dos carcinomas vesicais, são poucas as referências na literatura sul-americana, como os estudos realizados por FRATTINI et al. (1990) e FRATTINI et al. (2000). Não foram encontrados trabalhos nacionais avaliando os aspectos histopatológicos dos carcinomas superficiais da bexiga, com acompanhamento posterior.

Pela existência dessa lacuna, foi idealizado este trabalho, que visa estudar pacientes com carcinomas superficiais da bexiga e acompanhamento clínico mínimo de 36 meses, para identificar as taxas de recidiva, evolução do grau histopatológico, a progressão do estágio, e compará-las com a literatura analisada.

1.2 OBJETIVOS

Avaliar na evolução dos carcinomas superficiais da bexiga:

- Taxa de recidiva histopatológica,
- Evolução do grau histopatológico,
- Progressão do estágio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS ANATÔMICOS

2.1.1 Macroscópicos

No adulto, a bexiga vazia se situa na porção ântero-inferior da pelve menor, inferiormente ao peritônio. A bexiga fica relativamente livre no tecido fibroadiposo da pelve, exceto na área do colo vesical, onde tem como mecanismos de fixação os ligamentos pubovesicais na mulher e puboprostáticos no homem (REUTER, 1996).

A bexiga vazia, no adulto, tem a forma de uma pirâmide invertida, de quatro lados, sendo envolta pela fâscia vesical. A face superior é recoberta pelo peritônio parietal pélvico. A face posterior, é separada do reto pelo colo uterino e pela porção proximal da vagina na mulher, e pelas vesículas seminais e ductos deferentes no homem (REUTER, 1996).

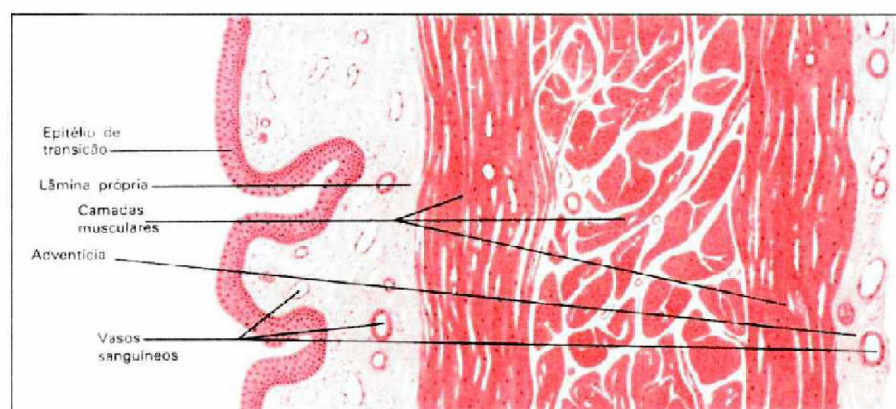
O segmento ântero-superior é o ápice da bexiga e marca o ponto de inserção do ligamento umbilical mediano. Constitui a área de localização dos carcinomas originados dos restos do úraco. O trígono vesical é uma estrutura anatômica complexa, localizada na base da bexiga e se estende até à parede posterior do colo vesical. Nas áreas proximal e lateral do trígono os ureteres entram na bexiga, obliquamente, através dos óstios ureterais. A porção mais distal da bexiga é denominada colo vesical e é representada pela área onde as paredes posterior e ínfero-laterais convergem e desembocam na uretra. O esfíncter interno é localizado nesta área (REUTER, 1996).

O suprimento sangüíneo da bexiga provém das artérias (Aa.) vesicais inferiores, que são ramos das Aa. ilíacas internas. As Aa. umbilicais, através de seus ramos, e as Aa. vesicais superiores, também nutrem a bexiga, bem como as Aa. obturatórias e as glúteas inferiores; nas mulheres há ainda os ramos das Aa. uterinas e vaginais que complementam o aporte sangüíneo. As veias da bexiga drenam para as veias ilíacas internas e formam o plexo venoso vesical (REUTER, 1996).

2.1.2 Microscópicos

A parede vesical é composta por um revestimento epitelial, lâmina própria, túnica de musculatura lisa e pela túnica adventícia (figura 1). A parte superior da bexiga, denominada cúpula vesical, por ter contato com o peritônio parietal, tem uma túnica serosa e não adventícia (REUTER, 1996).

FIGURA 1 - ESQUEMA DA PAREDE VESICAL



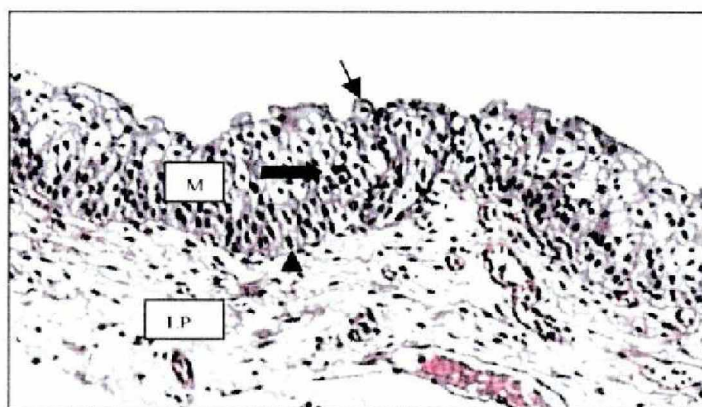
Fonte: NETTER, 1976

✓ REVESTIMENTO EPITELIAL

À microscopia observa-se que a bexiga é revestida por um epitélio que é chamado de transicional, pois seu aspecto se situa entre o epitélio escamoso estratificado não queratinizado e o epitélio colunar pseudoestratificado. Vários histologistas e patologistas acreditam que o termo urotélio é mais apropriado, já que este epitélio é especializado e apresenta características próprias. A espessura do urotélio varia de acordo com grau de distensão vesical, podendo ter de 6 a 7 camadas na bexiga vazia e 2 a 3 camadas na bexiga cheia e distendida. Neste epitélio podem ser identificadas 3 zonas: a primeira, que é constituída pelas células superficiais que estão em contato com o espaço urinário, a de células intermediárias e a camada de células basais que repousam sobre uma membrana basal (figura 2) (REUTER, 1996).

As células superficiais são grandes e elípticas e ficam como um “guarda-chuva” sobre as células intermediárias. Têm abundante citoplasma eosinofílico, podendo também conter pequenas quantidades de mucina; ocasionalmente são binucleadas. Na bexiga distendida ficam achatadas (REUTER, 1996).

FIGURA 2 - FOTOMICROGRAFIA DA MUCOSA VESICAL (M) E DA LÂMINA PRÓPRIA (LP). A MUCOSA É REPRESENTADA PELO UROTÉLIO QUE TEM A CAMADA DE CÉLULAS SUPERFICIAIS (↓), A ZONA INTERMEDIÁRIA (→) E A CAMADA DE CÉLULAS BASAIS (▲). (HE,200X)



Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná.

A zona intermediária tem até 5 camadas de células de espessura na bexiga contraída, e estas estão orientadas perpendicularmente à membrana basal. O citoplasma é amplo e pode ser vacuolado, seu núcleo é ovalado, com cromatina delicada. Na bexiga distendida esta zona pode ser de difícil identificação.

A camada de células basais é composta por células cuboidais, evidentes apenas na bexiga contraída. Estão situadas sobre a membrana basal, que é composta por uma lâmina lúcida e uma lâmina densa, suportadas por fibrilas (REUTER, 1996).

Existem duas variações histológicas benignas do urotélio que devem ser reconhecidas: os ninhos de von Brunn, que representam invaginações do urotélio para a lâmina própria, e a metaplasia, que corresponde à transformação de um tipo de tecido totalmente adulto e diferenciado, em outro tipo de tecido igualmente adulto e diferenciado (MATTOS, 1999). No urotélio os tipos de metaplasia mais comuns são a

metaplasia escamosa e a metaplasia glandular, geralmente devidas a infecções, cálculos e cateterizações freqüentes (REUTER, 1996).

✓ LÂMINA PRÓPRIA

A lâmina própria está situada entre a membrana basal e a túnica muscular própria. É constituída por tecido conjuntivo com vasos sangüíneos, linfáticos, terminações nervosas e poucas fibras elásticas. Pode haver fascículos de fibras musculares lisas, contínuos ou descontínuos, formando a muscular da mucosa, que pode estar presente em até 42% dos espécimes provenientes de RTU (SANCHEZ-CHAPADO; CUESTA, 1995). Quando a muscular da mucosa está presente, considera-se que a parede vesical possui uma submucosa (REUTER, 1996).

✓ TÚNICA MUSCULAR

A túnica muscular própria é formada por camadas interna e externa longitudinais de músculo liso e por uma camada central circular, porém é difícil essa individualização; na bexiga contraída são separadas por abundante tecido conjuntivo ricamente vascularizado. Sua espessura varia de paciente para paciente e de acordo com o grau de distensão vesical. Para fins de estadiamento a muscular própria é dividida em superficial e profunda. Não existem estruturas anatômicas que permitam fazer esta distinção, devendo ser realizada a mensuração da espessura total da camada muscular e ser então subdividida (REUTER, 1996).

✓ TÚNICA ADVENTÍCIA

Constituída por tecido conjuntivo com algumas fibras elásticas, tendo de permeio vasos sangüíneos e pequenos nervos (NETTER, 1976).

2.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS E ASPECTOS MACRO E MICROSCÓPICO DAS NEOPLASIAS VESICAIS

A maioria dos tumores vesicais, cerca de 95%, tem origem epitelial e os outros 5% são representados pelas neoplasias de origem mesenquimal (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996). No quadro 1 pode ser observada a classificação dos carcinomas uroteliais.

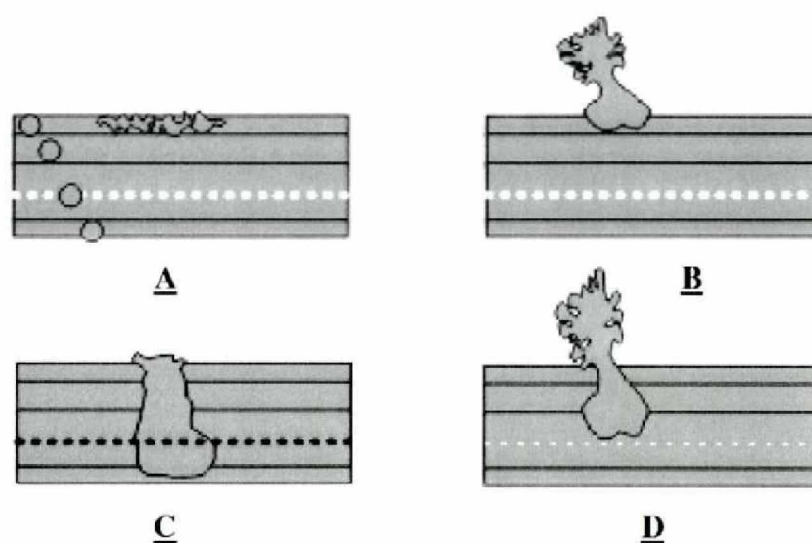
QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DOS CARCINOMAS UROTELIAIS

| |
|---|
| Carcinoma urotelial (ou de células transicionais) |
| Carcinoma urotelial com diferenciação epitelial mista |
| Carcinoma de células escamosas |
| Carcinoma verrucoso |
| Adenocarcinoma |
| Tipo entérico |
| Células claras |
| Células em “anel de sinete” |
| Carcinoma de pequenas células/neuroendócrino |
| Carcinoma sarcomatóide |
| Carcinossarcoma |
| Carcinoma tipo linfoepitelioma |
| Carcinoma urotelial, variante “em ninhos” |
| Carcinoma micropapilar |
| Carcinoma microcístico |

Fonte: REUTER, V.E.; MELAMED, M.R. Diagnostic Surgical Pathology. Ed. STERNBERG, S.S. 3ª ed. Lippincott Williams & Williams – Philadelphia, PA, 1999 cap.44, p. 1853-1891

Os carcinomas uroteliais são divididos em dois padrões de crescimento: papilar e não papilar (ou sólido). Podem ainda ser invasivos ou não (figura 3).

FIGURA 3 - ESQUEMA REPRESENTANDO OS PADRÕES DOS CARCINOMAS VESICAIS



A - Carcinoma plano, "in situ". B- Carcinoma papilar restrito ao epitélio. C- Carcinoma sólido invasor. D- Carcinoma papilar invasor.

Macroscopicamente os carcinomas uroteliais papilares têm padrão de crescimento exofítico, franjado, na superfície mucosa, sendo, na apresentação, solitários em cerca de 70% dos casos e múltiplos em 30%. Os carcinomas papilares bem diferenciados, ou seja, com baixo grau de malignidade histológica (carcinomas de baixo grau), têm evolução lenta; enquanto que os menos diferenciados, ou com alto grau de malignidade histológica (carcinomas de alto grau), tendem a ter crescimento infiltrativo e a invadir a lâmina própria, mas raramente invadem a túnica muscular (KERN, 1984; LAPHAM et al., 1997).

Microscopicamente os carcinomas uroteliais papilares são compostos por eixos conjuntivo-vasculares centrais delicados, revestidos por células uroteliais com número variável de camadas e tendo alterações citológicas caracterizadas por atipias nucleares que variam de discretas a acentuadas (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996) (figura 4).

FIGURA 4 - FOTOMICROGRAFIA DE PAPILA NEOPLÁSICA, COM EIXO CONJUNTIVO-VASCULAR (▲) REVESTIDO POR CÉLULAS UROTELIAIS COM ATIPIAS MÍNIMAS (▼) (HE, 200X).



Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná.

Em contrapartida, os carcinomas não-papilares apresentam um comportamento clínico mais agressivo e costumam ser os precursores mais frequentes dos carcinomas músculo-invasores e metastatizantes (KERN, 1984; LAPHAM et al. 1997). Microscopicamente os carcinomas não papilares costumam ter padrão de crescimento sólido, com áreas exofíticas (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996).

Carcinomas superficiais correspondem a 70-80% dos carcinomas vesicais, no diagnóstico, e compreendem dois grupos de tumores: os que estão restritos ao epitélio, não ultrapassam a membrana basal, correspondendo a cerca de 70% dos casos, e os que invadem a lâmina própria, encontrados em cerca de 30% dos casos. É, no entanto, necessário salientar que os carcinomas que têm invasão da lâmina própria, já representam um estágio inicial do carcinoma invasor. Este fato muitas vezes gera dúvidas quanto ao manejo clínico nos carcinomas de alto grau que tenham invasão da lâmina própria, já que, segundo a literatura, têm maior chance de recidiva e de progressão. Por outro lado, é infreqüente o achado de carcinomas superficiais do tipo não papilar (KAKIZOE et al., 1995; HERR, 2000). Outro grupo de lesões superficiais

da bexiga são as lesões planas, representadas pela displasia e pelo carcinoma “*in situ*” (LEE; DROLLER, 2000).

2.3 CLASSIFICAÇÕES DE GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Existem várias classificações histopatológicas para os carcinomas vesicais exofíticos, como as propostas por ASH (1940), baseando-se na classificação proposta por BRODERS (1922); BERGKVIST et al. (1965); a da Organização Mundial da Saúde (OMS) (MOSTOFI et al., 1973; MOSTOFI; DAVIS; SESTERHENN, 1999); CARBIN et al. (1991); a de consenso entre a OMS e a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (SIPU) (EPSTEIN et al., 1998), e as que utilizam a soma dos dois padrões predominantes (CHENG et al., 2000b; BILLIS et al., 2001). Tentou-se correlacionar algumas delas no quadro 2.

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÕES DOS CARCINOMAS UROTELIAIS

| | ASH/BRODERS | OMS (1973) | OMS/SIPU | OMS (1999) |
|------------------|-------------|---------------|-----------------|---------------|
| PAPILOMA | | X | X | X |
| NBPM | | | X | X |
| CARCINOMA GRAU 1 | X | X | | X |
| CARCINOMA GRAU 2 | X | X | baixo grau | X |
| CARCINOMA GRAU 3 | X | X | baixo/alto grau | X |
| CARCINOMA GRAU 4 | X | | alto grau | |

NBPM - Neoplasia papilar de baixo potencial de malignidade

As classificações da OMS e a da OMS/SIPU (MOSTOFI et al., 1973; EPSTEIN et al., 1998; MOSTOFI; DAVIS; SESTERHENN, 1999) são baseadas em atipias citológicas e na taxa mitótica; e a de ASH/BRODERS baseia-se na polaridade do epitélio e nas atipias celulares (ASH, 1940).

Também para as lesões planas, não invasoras, existem várias propostas. Em 1997, AMIN et al., com base na literatura prévia e na opinião de vários uropatologistas, propuseram que as lesões intrauroteliais planas fossem classificadas em:

- ✓ **Urotélio atípico**- atipias de etiologia reativa ou regenerativa.
- ✓ **Atipias de significado indeterminado**- alterações nas quais não é possível diferenciar entre origem reacional ou displásica.
- ✓ **Displasia urotelial de baixo grau**- lesões com atipias inequívocas mas sem alterações severas.
- ✓ **Displasia de alto grau/ carcinoma “*in situ*”**- lesões com atipias celulares acentuadas, similares às observadas nos carcinomas grau 3-OMS.

Como já citado, existem diversas propostas de classificações histopatológicas para os carcinomas vesicais, e o estudo comparativo entre elas é um assunto complexo, pois os critérios diagnósticos aplicados não são uniformes. Outro aspecto, é que nas classificações com 3 graus de diferenciação, pela dificuldade conceitual de diferenciação intermediária, acabam sendo classificadas como grau 2 alguns casos que seriam, na realidade, grau 1 ou 3 (CHENG; BOSTWICK, 2000).

É importante salientar que a avaliação anatomopatológica das neoplasias vesicais nos espécimes obtidos por RTU deve conter: tipo histológico, padrão de crescimento, grau de diferenciação, profundidade de invasão, presença ou não de invasão vascular ou linfática e aspecto da mucosa adjacente (presença ou não de displasia ou carcinoma “*in situ*”). Além do grau de diferenciação do tumor deve ser citada a classificação utilizada (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996; LAPHAM; GRIGNON; RO, 1997).

2.4 SISTEMAS DE ESTADIAMENTO

Assim como classificações histopatológicas, há também vários sistemas para estadiamento, na tentativa de predição da evolução dos carcinomas vesicais. JEWETT; STRONG (1946) formularam um sistema de estadiamento do carcinoma vesical no qual demonstraram que a profundidade de invasão do carcinoma na parede vesical é um dos fatores determinantes para a evolução clínica. A União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) também elaborou um sistema que avalia a extensão do tumor, sua profundidade e a presença ou não de metástases para linfonodos e sítios distantes (TNM) (UICC,1997). Na figura 5 observa-se esquema do sistema TNM.

Atualmente, os sistemas de Jewett-Strong, modificado por MARSHALL (1952) e do TNM (UICC, 1997) , são os mais utilizados para o estadiamento dos carcinomas vesicais. A comparação entre os dois sistemas pode ser observada no quadro 3.

QUADRO 3 - COMPARAÇÃO DE SISTEMAS DE ESTADIAMENTO PARA OS CARCINOMAS VESICAIS – JEWETT-STRONG-MARSHALL (JSM) E UICC-TNM

| JSM | TNM (T) |
|-----|--|
| 0 | Tumor primário TX – Tumor primário não visualizável T0 – Ausência de tumor primário |
| A | Ta – Carcinoma papilar não invasor |
| B1 | Tis – Carcinoma “ <i>in situ</i> ” T1 – Invasão da lâmina própria |
| B2 | T2a – Invasão da camada muscular (metade interna) T2b – Invasão da camada muscular (metade externa) |
| C | T3a – Invasão microscópica do tecido adiposo perivesical T3b – Invasão macroscópica do tecido adiposo perivesical |
| D1 | T4a – Invasão da próstata, útero ou vagina T4b – Invasão das paredes pélvica e/ou abdominal |

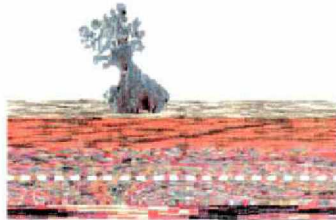
FIGURA 5 - ESQUEMA DO ESTADIAMENTO TNM (QUADRO 3)



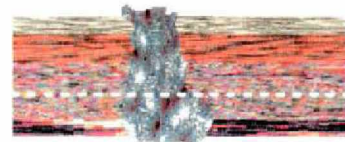
Tis



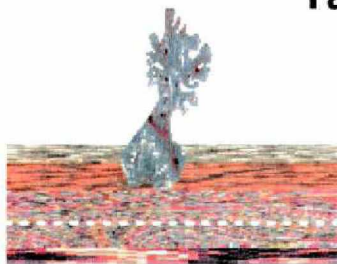
T3a



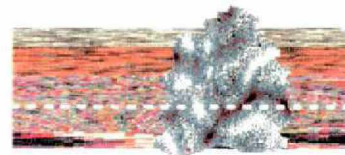
Ta



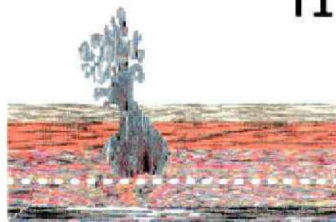
T3b



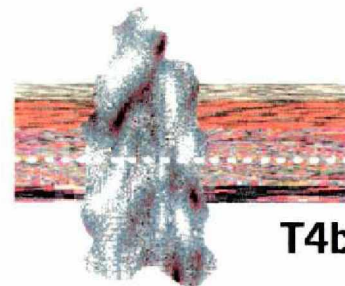
T1



T4a



T2a



T4b



T2b

| LEGENDA | |
|----------------|-------------------|
| 1- | Epitêlio |
| 2- | Lâmina própria |
| 3- | Túnica muscular |
| 4- | Túnica adventícia |

2.5 DEFINIÇÕES

Neste trabalho optou-se pela utilização de denominações específicas dos aspectos analisados, como são definidos abaixo (STEDMAN, 1979):

- **Recidiva ou recorrência** – termo originado do latim “*re-curro*”. Definido como retorno dos sintomas, ocorrendo como fenômeno na história natural da doença. Estes termos foram empregados quando foi observada nova lesão neoplásica nos exames cistoscópico e histológico.
- **Evolução** – termo originado do latim “*e-volvo*”. Definido como processo contínuo de mudança de um estado, condição ou forma para outro. Neste trabalho, o termo foi adotado para indicar aumento do grau de malignidade histológica da neoplasia.
- **Progressão** – termo originado do latim “*pro-gredior*”. É definido como progredir; avançar; adiantar. Diz-se de uma doença, quando toma um curso desfavorável. Este termo foi utilizado quando a neoplasia apresentou recidiva com aumento do estágio.

2.6 EVOLUÇÃO CLÍNICA E ANATOMOPATOLÓGICA

Por muito tempo acreditou-se que as várias formas de carcinomas superficiais da bexiga tinham comportamento biológico similar, possivelmente menos agressivo que os carcinomas invasores da túnica muscular, requerendo, por este motivo, tratamento menos agressivo. Porém, nas últimas 2 décadas observou-se que estas lesões manifestavam comportamento clínico distinto, especialmente os carcinomas em estágio T1. Vários estudiosos referem que pacientes com neoplasias em estágio T1 têm pior prognóstico (taxa de recidiva e sobrevida) que pacientes com estágio Ta (ANDERSTROM; JOHANSON; NILSON, 1980; HERR; SCHER, 1990). Este aspecto, levou ao entendimento de que se trata de um grupo heterogêneo de lesões, algumas das quais podem ser tão agressivas quanto seus equivalentes músculo-invasores (KAUBISCH, 1991; DROLLER, 2000). Por este motivo MURPHY (2000) preconiza a eliminação do termo carcinoma superficial da bexiga, já que este é um

grupo extremamente variado que engloba desde papilomas até carcinomas de alto grau de malignidade histológica, que têm evolução e prognóstico distintos.

Os carcinomas superficiais da bexiga, correspondem a 70-80% dos carcinomas vesicais. As recidivas são comuns (50 a 75%), no entanto a progressão para invasão da camada muscular própria é incomum em carcinomas bem ou moderadamente diferenciados, especialmente se apresentarem estágio Ta (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996). Tem se tentado identificar o grupo de pacientes com alto risco de recidiva ou de evolução para invasão muscular.

Acredita-se que o grau do tumor seja o determinante primordial para o risco de posterior invasão da túnica muscular, especialmente nos tumores em estágio T1. Há autores que preconizam a subdivisão dos tumores em estágio T1, de acordo com a sua extensão e profundidade de invasão, pois isto teria importância prognóstica. (YONES; SUSSMAN; TRUE, 1990; BANE; RAO; HEMSTREET, 1996; LAPHAM; GRIGNON; RO, 1997; HOLMANGS et al., 1997; SMITS et al., 1998; CHENG et al., 1999).

Embora clinicamente úteis, os aspectos histopatológicos não são suficientemente sensíveis para determinar o potencial biológico de determinado tumor. Os indicadores do prognóstico das neoplasias vesicais são conhecidos, mas há diferenças de potencial biológico que não são bem compreendidas. Alguns tumores tem aspecto morfológico favorável mas progridem e são agressivos, apesar dos tratamentos teoricamente curativos, enquanto outros que têm morfologia desfavorável são menos agressivos, ou pelo menos, mais responsivos à terapia (FORESMAN; MESSING, 1997; LEE; DROLLER, 2000).

É necessário que se pesquise o processo de carcinogênese com base nos aspectos genéticos e de biologia molecular. Atualmente se sabe que pode haver uma perda parcial ou completa do cromossomo 9, em cerca de 60% dos carcinomas vesicais, independentemente do grau ou do estágio. Nas neoplasias em estágio Ta esta parece ser a única alteração cromossômica presente. Já alterações no cromossomo 17 envolvendo o "locus" do gene p53 foram encontradas em carcinomas "in situ", carcinomas invasores e em carcinomas com alto grau de malignidade histológica em

estádio T1, isto podendo sugerir que estas lesões teriam maior chance de progressão (FORESMAN; MESSING, 1997; LEE; DROLLER, 2000).

Há algumas variações na rotina de acompanhamento clínico dos pacientes com neoplasias vesicais, mas o mais amplamente aceito é: cistoscopias a cada 3 meses por um a dois anos após o diagnóstico. Se o paciente não voltar a apresentar a doença, é realizada uma cistoscopia a cada 6 meses por mais 1 a 2 anos e, posteriormente, uma a cada ano. Esta rotina é utilizada em vários países há anos, e é mais baseada em observação clínica empírica que em bases científicas (HOLMANG 2000). A citologia esfoliativa pode ser utilizada e é particularmente útil na detecção de carcinoma “*in situ*” e carcinomas de alto grau. Não é um bom método na detecção de carcinomas de baixo grau, pois as alterações citológicas são muito sutis (LEE; DROLLER, 2000).

2.7 SÉRIES PUBLICADAS

Há vários trabalhos publicados, mas as séries são heterogêneas, pois os grupos e parâmetros analisados são bastante diversos. Ainda, pela existência de diversas classificações de graduação histopatológica para os carcinomas vesicais, há variabilidade na classificação utilizada. A seguir são relacionados alguns trabalhos, destacando os aspectos analisados no presente estudo.

GILBERT et al. (1978) realizaram estudo retrospectivo de 365 pacientes com carcinomas uroteliais e acompanhamento variando de 10 a 25 anos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a diferenciação histológica: carcinomas grau 1, grau 2 e grau 3. No grupo com diagnóstico de carcinoma grau 1 havia 155 pacientes, destes 92 apresentaram recidivas. O número de recidivas variou de 1 a 20. No grupo com grau 2 havia 92 pacientes, destes, 59 apresentaram recidivas. O número de recidivas variou de 1 a 5. No grupo com diagnóstico de grau 3 havia 118 pacientes; 48 deles com carcinomas superficiais, 45% destes apresentaram recidivas. As recidivas geralmente ocorreram em 2 anos.

LUTZEYER; RUBBEN; DAHM (1982) acompanharam 315 pacientes com carcinomas superficiais de bexiga por um período mínimo de 3 anos. Quarenta e cinco

por cento dos pacientes apresentaram recidivas, destes 84% apresentaram segunda recidiva (graus 1 a 3). Dos tumores que recorreram, 64%, o fizeram em 3 anos. A porcentagem de recidiva foi de 52% para neoplasias com estágio Ta e 69% para estágio T1. A taxa de recidivas de acordo com o grau foi de 63%, 67% e 71% para graus 1, 2 e 3. A progressão depende do grau e estágio do tumor primário, ocorreu em 19, 34 e 46% dos pacientes com estádios Ta, T1 e T2 e 20, 37 e 64% com graus 1, 2 e 3. Tumores com estágio Ta grau 1 apresentaram progressão em 2 anos, T1 grau 2, 14 meses e T2 grau 3 menos de um ano. Concluem que tumores em estágio Ta podem ser tratados somente com RTU, já os tumores multifocais ou em estádios T1 ou T2 devem ser submetidos a terapia adjuvante.

PROUT et al. (1992) estudaram 178 pacientes com carcinoma superficial da bexiga, grau 1 (OMS, 1973), não invasores (estádio Ta). O acompanhamento variou de 1 a 10 anos (média de 58 meses); 122 pacientes (68,5%) tinham um único tumor na época do diagnóstico. Em 161 (95%) pacientes o urotélio adjacente tinha aspecto preservado ou apresentava displasia discreta. Cento e nove (61%) pacientes apresentaram recidivas. Vinte e quatro pacientes (13%) evoluíram para tumores grau 2, e 5 (3%) para grau 3. Observaram que houve aumento na proporção de pacientes com evolução do grau histopatológico conforme o número de recorrências, dos 28 pacientes que apresentaram 5 ou mais recidivas, 46,4% apresentaram tumores de maior grau. Em 5 pacientes houve progressão com invasão da lâmina própria. Progressão para invasão da túnica muscular própria ocorreu em 3 casos (2%). Trinta e um por cento haviam sido submetidos a quimioterapia intravesical.

KURTH et al. (1995), estudaram 576 pacientes com carcinomas superficiais da bexiga, o tempo de acompanhamento variou de 3 meses a 8,6 anos, com média de 4 anos. Os pacientes foram submetidos a quimioterapia uma ou mais vezes. 54% dos pacientes apresentaram recidivas (17% na primeira cistoscopia), o tempo de intervalo variou de 6 semanas a mais de cinco anos, com tempo médio de 94 semanas. Treze por cento dos pacientes (76) tiveram progressão para estágio T2 ou mais.

CHEN et al. (1996) avaliaram 140 casos de pacientes com carcinomas da bexiga em estágio Ta no diagnóstico inicial. Após a ressecção todos os pacientes

foram submetidos a quimioterapia intravesical. A classificação utilizada foi a da OMS; 48 pacientes (34%) tinham tumores grau 1, 78 (56%) grau 2 e 14 (10%) grau 3. 52%, 54% e 57% dos pacientes com tumores graus 1, 2 e 3 tiveram recidivas. Dez pacientes (7%) progrediram para invasão da muscular própria. A taxa de progressão foi de 2% para carcinomas grau 1, 9% para grau 2 e 28% para grau 3. Concluem que o grau do tumor pode ser utilizado para prever a progressão em pacientes com estágio Ta.

HAUKASS et al. (1999) estudaram retrospectivamente 231 pacientes com carcinomas superficiais da bexiga para determinarem sua história natural; o seguimento médio foi de 108 meses. O tratamento primário em 217 casos (94%) foi a RTU. Houve recidivas em 141 pacientes (65%), com intervalo livre de doença menor para pacientes com tumores grau 3 se comparados com tumores grau 1 e também menor para estágio T1 se comparado ao Ta. Houve progressão em 42 dos 231 pacientes (18%). Concluíram que o prognóstico a longo prazo é bom para pacientes com doença pTa G1 e que nos pacientes com pT1 G3 a tendência é que haja progressão.

VICENTE e ALGABA (1999) com seguimento de 50 meses acreditam que o grau histológico e o estágio estabelecem o comportamento evolutivo. Segundo o grau do tumor a taxa de recidiva global foi de 39% para G1, 50% para G2 e 49% para G3 (classificação da OMS, 1973); a progressão foi de 1% para G1, 4% para G2 e 15% para G3, a mortalidade foi de respectivamente 1%, 4% e 14%. De acordo com o estágio a taxa de recidiva global foi de 46% para Ta e 49,5% para T1, a progressão após a primeira recorrência foi de 4% para Ta e 8% para T1 e a mortalidade pelo tumor foi de respectivamente 3,4 e 8%.

HENEY et al. (1983) analisaram 249 pacientes cuja apresentação inicial foi de carcinoma vesical em estágios Ta e T1, tratados inicialmente por RTU. A taxa de progressão nos tumores Ta e T1 e graus 1, 2 e 3 foi de respectivamente 4, 30, 2, 11 e 45%, todas as diferenças foram estatisticamente significativas. Alto grau histológico, invasão da lâmina própria e atipias em outros locais da bexiga, assim como multiplicidade de tumores e maior tamanho estão associadas a um menor intervalo livre de doença.

KAUBISCH et al. (1991) acompanharam 51 pacientes com carcinomas uroteliais estágio T1 que não foram submetidos a quimioterapia ou imunoterapia; o acompanhamento mínimo foi de 3 meses e a média de 78 meses, a classificação utilizada foi a de Ash/Broders. Quatorze pacientes apresentaram invasão da muscular própria. Dos 10 pacientes com carcinomas grau I, nenhum apresentou invasão da muscular própria. Houve progressão para invasão da muscular própria em 5 dos 23 pacientes (22%) com carcinomas grau II e em 9 dos 18 pacientes (50%) com carcinomas graus III ou IV. Concluem que o grau do tumor é o fator mais importante para prever a progressão para mioinvasão.

KIEMENEY et al. (1993) quantificaram a acurácia de predição de futuras recidivas e de progressão de pacientes com carcinomas vesicais superficiais. Estudaram, de modo prospectivo, 1674 pacientes, no período de 1983 a 1991. O risco da primeira recidiva em três anos foi de 55% e de progressão, 10%. Fatores importantes para o risco de recorrência e prognóstico foram: grau histológico, estágio, multicentricidade de lesões e resultado das biópsias randomizadas realizadas no urotélio normal à cistoscopia. Os autores concluíram que os fatores prognósticos atuais para o carcinoma superficial da bexiga são úteis na identificação de grupos de alto e baixo risco, mas a predição individual não é acurada.

HERR (2000) analisou 221 pacientes com carcinomas superficiais da bexiga tendo acompanhamento mínimo de 15 anos. Haviam sido primariamente submetidos a RTU e posterior terapia com BCG intravesical. Na apresentação inicial 148 pacientes apresentavam tumores papilares múltiplos, recidivantes, em estágio Ta e 73 estágio T1. Dos tumores Ta, 125 eram de alto grau e 23 eram de baixo grau. Dos 23 pacientes com carcinomas de baixo grau apenas 1 progrediu para estágio T1 e foi submetido a cistectomia. Dos 125 pacientes com carcinomas Ta de alto grau 61% não apresentaram progressão (49 pacientes progrediram) e 74% estavam sem evidência de neoplasia. Dos 73 pacientes com carcinomas T1, 44 não apresentaram progressão (41 pacientes progrediram) e 62% estavam sem evidência de neoplasia. Concluiu que tumores com estágio T1 têm maior chance de progressão.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Foi realizada pesquisa nos livros de registro de exames anatomopatológicos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas - UFPR e coletados 301 nomes e número de registro dos pacientes com diagnóstico de carcinoma vesical, no período compreendido entre janeiro de 1991 e junho de 1997. Posteriormente foi feita análise dos prontuários, para coleta de dados e para identificação dos pacientes com carcinoma superficial e acompanhamento clínico cistoscópico por um período mínimo de 36 meses, obtendo-se também números de biópsias posteriores. Foram avaliadas as lâminas de todos os casos com acompanhamento, para classificação de acordo com Ash/Broders (ASH; 1940) e estadiamento conforme o sistema TNM-1997. Destes, 38 casos preenchiam os critérios de inclusão adotados.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e está registrado no Sistema de Banco de pesquisas (BANPESQ) sob o número 2001008797.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1- Pacientes com carcinoma superficial da bexiga (estádios pTa e pT1).
- 2- Período mínimo de acompanhamento clínico/cistoscópico no Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná de 36 meses após o diagnóstico.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1- Pacientes com tempo de acompanhamento inferior a 36 meses.
- 2- Pacientes com carcinomas músculo-invasores.
- 3- Pacientes submetidos a quimioterapia sistêmica.

3.4 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

O material foi recebido no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, previamente fixado em solução aquosa de formol a 10%, e submetido a processamento. As cápsulas foram acondicionadas num processador automático de tecidos, que realizou os processos de: desidratação, diafanização e impregnação por parafina fundida. Incluíram-se os espécimes em parafina para realização de cortes com micrótomo em amostras de 4-5 μ m. O material foi corado com hematoxilina-eosina (HE) (BANCROFT; STEVENS, 1977; MICHALANY, 1980; SPENCER, 1982).

3.5 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA:

Foi elaborado protocolo no qual constavam: tipo histológico, padrão de crescimento, grau de diferenciação, profundidade de invasão, presença ou não de invasão vascular ou linfática e aspecto da mucosa adjacente (se presente) (BANE; RAO; HEMSTREET, 1996; LAPHAM; GRIGNON; RO, 1997). Para que houvesse critério diagnóstico uniforme, todas as lâminas foram revisadas pela autora, que utilizou microscópio óptico Nikon Alphaphot 2 – modelo YS2.

3.5.1 Graduação histopatológica

Foi utilizada a classificação de Ash/Broders (ASH; 1940).

➤ *classificação de Ash/Broders*

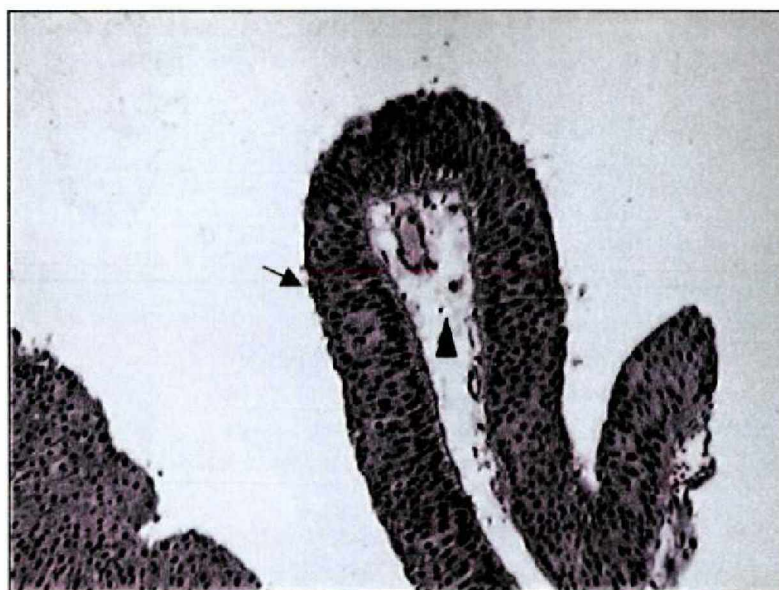
Grau I- lesão papilar com eixo conjuntivo-vascular recoberto por urotélio semelhante ao que reveste a bexiga normal (figura 6).

Grau II- lesão papilar com eixo conjuntivo vascular recoberto por epitélio discreta e irregularmente espessado, mas com poucas atipias (figura 7).

Grau III- As atipias celulares são moderadas. Há alteração da polaridade celular. As células e os núcleos variam em tamanho e forma; presença de ocasionais células gigantes. Aspecto transicional preservado (figura 8).

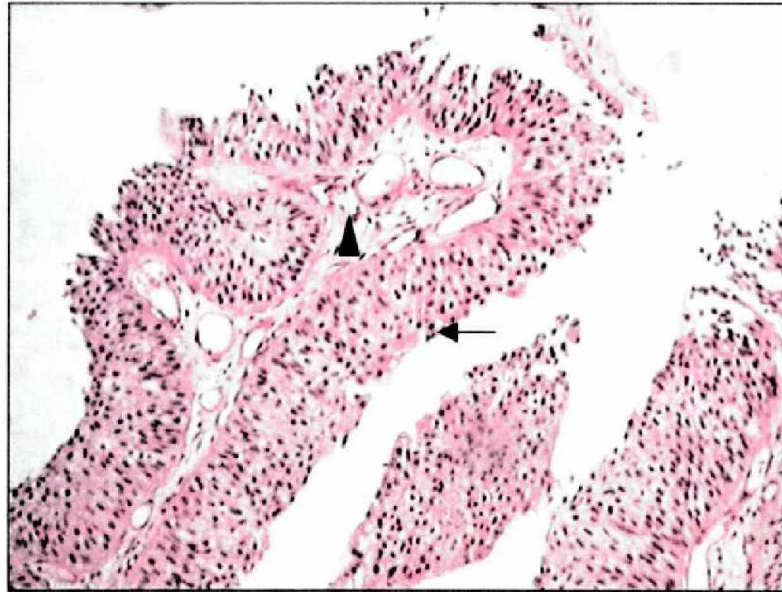
Grau IV- As atipias celulares são acentuadas resultando em anaplasia e perda completa do padrão transicional. O grau de polimorfismo é variável, alguns tumores contêm numerosas células gigantes multinucleadas. Grande tendência à dissociação celular (figura 9).

FIGURA 6 - FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU I



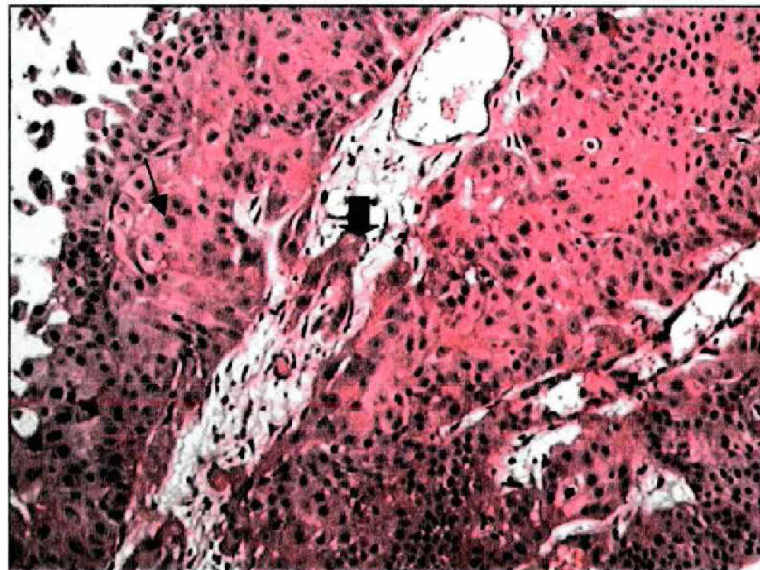
Presença de eixo conjuntivo-vascular (▲) recoberto por urotélio semelhante ao que reveste a bexiga normal (↖▲) (HE, 200X). Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná.

FIGURA 7 - FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU II



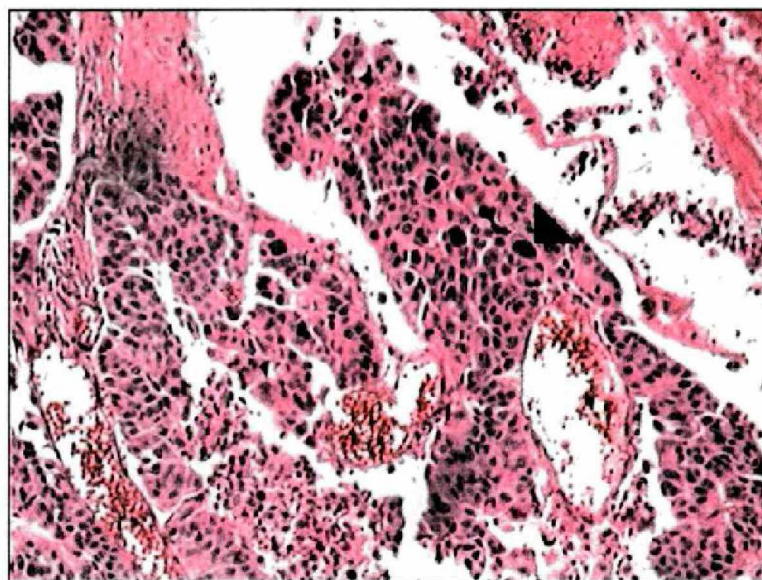
Observa-se eixo conjuntivo vascular (▲) recoberto por epitélio discreta e irregularmente espessado, mas com poucas atípias (←) (HE, 200X). Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná.

FIGURA 8 - FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU III



Observa-se alteração da polaridade celular (↙) As células e os núcleos variam em tamanho e forma. Presença de foco de invasão da lâmina própria (estádio pT1) (▣) (HE, 200X). Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná

FIGURA 9 - FOTOMICROGRAFIA DE CARCINOMA PAPILAR GRAU IV



As atipias celulares são acentuadas, com anaplasia (▲) e polimorfismo (HE, 200X). Fonte: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná

3.5.2 Estadiamento patológico

Para o estadiamento patológico utilizou-se o sistema TNM, preconizado pela UICC (UICC,1997) (quadro 4).

QUADRO 4 - SISTEMA TNM (pT)

| Sistema TNM (pT) |
|--|
| Tumor primário (pT) |
| TX - Tumor primário não visualizável |
| T0 - Ausência de tumor primário |
| Ta - Carcinoma papilar não invasor |
| Tis - Carcinoma "in situ" |
| T1 - Invasão da lâmina própria |
| T2a - Invasão da camada muscular (metade interna) |
| T2b - Invasão da camada muscular (metade externa) |
| T3a - Invasão microscópica do tecido adiposo perivesical |
| T3b - Invasão macroscópica do tecido adiposo perivesical |
| T4a - Invasão da próstata, útero ou vagina |
| T4b - Invasão das paredes pélvica e/ou abdominal |

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi aplicada Prova Binomial da Estatística Não - Paramétrica, com aproximação pela Curva Normal ou Curva de Gauss. Escolheu-se a Prova Binomial porque os dados se dispõem dicotomizados em duas categorias discretas. O paciente com diagnóstico de carcinoma vesical pode ou não apresentar recidivas, e a neoplasia pode ter ou não evolução quanto à graduação histológica.

Primeira aplicação:

Hipótese de nulidade: H_0 : Não há diferença entre a probabilidade de um paciente, com diagnóstico de carcinoma urotelial, apresentar ou não recidivas.

Hipótese alternativa: H_1 : A probabilidade de um paciente apresentar recidiva é maior que a probabilidade de não apresentar recidivas.

Segunda aplicação:

Hipótese de nulidade: H_0 : A probabilidade de evolução do grau histológico da neoplasia é igual a probabilidade de não haver evolução.

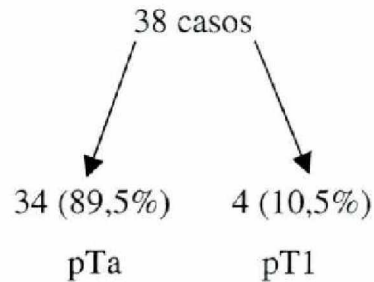
Hipótese alternativa: H_1 : A probabilidade de evolução do grau histológico é menor que a probabilidade de regressão ou estabilidade do grau.

Terceira aplicação:

Hipótese de nulidade: H_0 : A probabilidade de progressão é igual a probabilidade de não progressão.

Hipótese alternativa: H_1 : A probabilidade de progressão é menor que a probabilidade de regressão ou estabilidade do grau.

FIGURA 11 – ESQUEMA DE ESTADIAMENTO HISTOPATOLÓGICO



Trinta e um pacientes (81,5%) tiveram recidivas e 7 pacientes (18,5%) não as tiveram. O número de casos em que os pacientes não apresentaram recidivas não é estatisticamente significativo ($p < 0,01$), demonstrando que é mais provável que um paciente com carcinoma superficial da bexiga tenha uma ou mais recidivas. A frequência e o número de recidivas podem ser observados na tabela 3. Em 63,16% dos casos houve de 1 a 3 recidivas. Dos pacientes com recidiva da neoplasia, 19 (61,2%) apresentaram mais de uma. Calculou-se a correlação (r) entre o número de recidivas e o número de casos associados, encontrando um valor significativo de $r = -0,8$. Diante disso, pode-se afirmar que existe correlação negativa entre essas duas variáveis, isto é, quanto maior o número de recidivas, menor o número de casos associados; ou seja, a maior parte dos pacientes teve de 1 a 3 recidivas e, à medida que o número de recidivas aumenta, diminui o número de pacientes (tabela 2).

TABELA 1 - DADOS DOS PACIENTES ANALISADOS

| Paciente | Tempo (meses) Acompanhamento | Análise | Sexo | Idade (anos) | Grau do Diagnóstico | Número Recidivas |
|----------|---------------------------------|--------------------------------|------|-----------------|------------------------|------------------|
| 1 | 49 | --- | m | 65 | II | 1 |
| | | <u>Progressão</u> | | | | |
| 2 | 63 | <u>/T2b</u> | m | 64 | III | 3 |
| 3 | 99 | --- | m | 62 | II | 1 |
| 4 | 46 | <u>Displasia</u> | f | 44 | II | 9 |
| 5 | 50 | --- | m | 55 | II | 2 |
| 6 | 39 | --- | m | 72 | III | 3 |
| 7 | 78 | --- | m | 83 | II | 2 |
| 8 | 39 | <u>CIS</u> | m | 62 | III | 1 |
| 9 | 47 | <u>Evolução</u> | m | 70 | I | 2 |
| 10 | 61 | <u>T1</u> | m | 79 | III | 4 |
| 11 | 70 | --- | m | 73 | II | 0 |
| 12 | 64 | --- | f | 35 | I | 0 |
| 13 | 56 | --- | m | 88 | II | 0 |
| | | <u>Progressão</u> | | | | |
| 14 | 77 | <u>/T1</u> <u>displasia</u> | m | 58 | III | 6 |
| 15 | 90 | --- | m | 67 | II | 9 |
| 16 | 46 | --- | m | 73 | II | 1 |
| 17 | 51 | --- | m | 51 | II | 1 |
| 18 | 93 | --- | m | 50 | II | 1 |
| 19 | 96 | <u>Evolução</u> | f | 70 | II | 4 |
| 20 | 64 | <u>T1/CIS</u> | m | 64 | III | 1 |
| 21 | 100 | --- | m | 78 | II | 5 |
| 22 | 36 | <u>T1</u> | m | 84 | III | 6 |
| 23 | 76 | --- | f | 70 | II | 0 |
| 24 | 66 | --- | m | 67 | II | 2 |
| 25 | 36 | <u>T1</u> | f | 82 | IV | 0 |
| 26 | 72 | --- | f | 45 | II | 0 |
| 27 | 66 | --- | m | 79 | II | 3 |
| 28 | 76 | --- | m | 63 | II | 1 |
| 29 | 62 | --- | m | 69 | II | 1 |
| 30 | 56 | --- | m | 64 | II | 3 |
| 31 | 95 | --- | m | 76 | III | 2 |
| 32 | 84 | <u>Evolução</u> | m | 74 | II | 3 |
| 33 | 82 | <u>Evolução</u> | m | 66 | III | 1 |
| 34 | 77 | --- | m | 66 | III | 0 |
| 35 | 58 | --- | f | 71 | II | 3 |
| 36 | 49 | --- | m | 75 | III | 1 |
| 37 | 36 | --- | m | 61 | II | 1 |
| 38 | 84 | --- | f | 56 | II | 3 |
| Média | 66 | | | 67 | --- | 2 |

Legenda: CIS- carcinoma "in situ"; grau do diagnóstico-grau da neoplasia no diagnóstico inicial ; Progressão T2a- progressão para estágio pT2a; Progressão T1- progressão para estágio pT1; Pacientes com progressão- vermelho; Pacientes com estágio inicial pT1-verde, os demais, estágio inicial pTa; Pacientes que apresentaram evolução- azul escuro; Pacientes com displasia/CIS- azul.

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DE RECIDIVAS

| Número de recidivas | Número de pacientes | % | % acumulado |
|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| <u>0</u> | 7 | 18,42% | <u>18,42%</u> |
| <u>1</u> | 12 | 31,58% | <u>50,00%</u> |
| <u>2</u> | 5 | 13,16% | <u>63,16%</u> |
| <u>3</u> | 7 | 18,42% | <u>81,58%</u> |
| <u>4</u> | 2 | 5,26% | <u>86,84%</u> |
| <u>5</u> | 1 | 2,63% | <u>89,47%</u> |
| <u>6</u> | 2 | 5,26% | <u>94,74%</u> |
| <u>7</u> | 0 | 0,00% | <u>94,74%</u> |
| <u>8</u> | 0 | 0,00% | <u>94,74%</u> |
| <u>9</u> | 2 | 5,26% | <u>100,00%</u> |
| <u>TOTAL</u> | <u>38</u> | <u>100,00%</u> | <u>---</u> |

A evolução do grau histopatológico foi verificada em quatro casos (10,5%), (pacientes 9, 19, 32 e 33 da tabela 1). O número de casos que apresentou evolução do grau histopatológico não é estatisticamente significativo ($p < 0,01$), significando que há maior probabilidade de que os pacientes mantenham o mesmo grau de malignidade histopatológica do diagnóstico. Um dos pacientes apresentou evolução de grau I para grau II, um de grau II para III, um de grau II para IV e um de grau III para IV, porém nenhum destes casos apresentou progressão. Quatro pacientes (10,5%) apresentaram recidivas com diminuição do grau histopatológico (todos de grau III para grau II).

Houve dois casos de progressão (5,3%) (pacientes 2 e 14, da tabela 1), num deles o paciente apresentou invasão da lâmina própria (pT1) e no outro invasão da túnica muscular própria (pT2b) (este último foi submetido a cistectomia radical), nestes dois casos os pacientes tinham, no diagnóstico inicial, carcinomas grau III. O número não foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$), demonstrando que a possibilidade de que haja progressão neste grupo de pacientes é pequena.

5 DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, há dificuldade em comparar os vários estudos sobre carcinomas superficiais da bexiga, pois as várias séries incluem diferentes grupos de pacientes e parâmetros. Em alguns trabalhos as neoplasias são subdivididas por estágio, em outros por graus histológicos e há também variação nas classificações utilizadas (GILBERT et al., 1978; LUTZEYER et al., 1982; PROUT et al., 1992; KIEMENEY et al., 1993; HOLMANG et al., 1995).

Foi adotado o tempo mínimo de 36 meses, pois a maior parte das neoplasias vesicais que apresentam recidivas o fazem neste período. No estudo realizado por LUTZEYER et al. (1982) 64% dos tumores recorreram em 3 anos. HENEY et al. (1982) referem que taxa de recidiva de 95% em 5 anos para pacientes com carcinomas em estágio T1.

Existem várias classificações de graduação dos carcinomas vesicais, há diferença nos critérios diagnósticos de cada uma delas e por vezes não são nem mesmo detalhadas. CHENG e BOSTWICK (2000) enfatizam este aspecto e referem que, pela falta de detalhamento dos critérios histológicos da classificação da OMS de 1973, é difícil compará-la com outros sistemas de classificação. Outro aspecto a ser enfatizado é que, nas classificações com 3 graus de diferenciação histopatológica, pela dificuldade conceitual de diferenciação intermediária, acabam sendo classificadas como grau 2 alguns casos que seriam, na realidade, grau 1 ou 3 (CHENG e BOSTWICK, 2000). Este dado recebe suporte pelo estudo de PAUWELS et al. (1988) que identificaram uma taxa de progressão que varia de 5 a 31% nos carcinomas grau 2. Este aspecto também é observado na graduação de neoplasias de outras localizações, como cólon e colo uterino (SOWTER et al., 1991).

No presente trabalho a maior parte dos pacientes teve, no diagnóstico inicial, carcinomas grau II (63,2%). A maioria dos carcinomas (68,5%) apresentava baixo grau de malignidade histológica (graus I e II) (figura 11). Quanto ao estágio (figura

12), 34 (89,5%) pacientes apresentavam, no diagnóstico inicial, neoplasias confinadas ao epitélio (pTa). Estes resultados estão de acordo com o esperado, pois, como na maioria das neoplasias, os carcinomas de baixo grau tendem a ser diagnosticados em estádios mais precoces e a apresentar comportamento mais indolente que os carcinomas de alto grau (HENEY et al., 1983; KIEMENEY et al., 1993; CHENG et al., 1999).

CHENG et al. (1999) referem que os carcinomas grau 1 (OMS, 1973) correspondem a 25-38% de todos os carcinomas da bexiga no diagnóstico inicial e que os carcinomas de baixo grau (pTaG1) correspondem a 50% de todos os carcinomas vesicais superficiais (pTa-pT1). Os carcinomas grau 2 não invasores (pTa) compreendem de 25 a 80% dos novos diagnósticos de neoplasias não invasoras. No diagnóstico inicial cerca de 20% de todos os carcinomas vesicais apresentam invasão da lâmina própria. Em estudo de 140 pacientes realizado por CHEN et al. (1996) 48 pacientes (34%) tinham tumores grau 1 (OMS, 1973), 78 (56%) grau 2 e 14 (10%) grau 3.

Apenas 2-4% dos carcinomas superficiais são diagnosticados como grau 3 (OMS) (CHENG et al., 1999). Há autores que preconizam uma segunda ressecção para tumores que tenham no diagnóstico inicial grau 3 e estágio pTa, visto que, quando realizada, até 56% dos casos são músculo-invasores (LEE; DROLLER, 2000). No presente grupo, apenas um dos pacientes teve, no diagnóstico inicial, carcinoma grau 4, estágio pT1. O paciente teve acompanhamento clínico/cistoscópico por 36 meses e não apresentou recidivas ou progressão.

Trinta e um pacientes tiveram recidivas (81,5%). A maioria apresentou de 1 a 3 recidivas (63,16%). A literatura refere taxa de recidiva de 40-85% após um primeiro tumor superficial (TORTI et al.; 1987; BANE; RAO; HEMSTREET; 1996; LAPHAM et al., 1997; CHENG et al., 1999). LUTZEYER et al. (1982) acompanharam 315 pacientes e 45% deles tiveram recidivas, neste grupo a incidência de nova recidiva foi de 84%. HAUKASS et al. (1999) estudaram 231 pacientes com carcinomas superficiais da bexiga e houve recorrência em 141 pacientes (65%). PROUT et al. (1992) referem que no seu grupo 61,2% dos pacientes apresentaram recidivas.

Em alguns estudos a presença de múltiplos tumores, ou tumores multicêntricos, é apontada como um dos fatores que predis põem a recidivas, mas não afetariam a progressão (LAPHAM; GRIGNON; RO, 1997; HAUKASS et al.; 1999). Outros autores referem que há também associação com a progressão da doença (LUTZEYER; RUBBEN; DAHM, 1982).

Encontraram-se 4 casos com evolução do grau histopatológico (10,5%) e nestes casos foram encontradas de 1 a 4 recidivas. GILBERT et al. (1978) analisaram pacientes com carcinomas vesicais e os dividiram em graus 1, 2 e 3, não citando a classificação utilizada. No grupo com carcinoma grau 1, 59% dos pacientes apresentaram recidivas. Destes, 23%, tiveram evolução do grau histopatológico. No grupo com grau 2, 64% dos pacientes apresentaram recidivas; 13,5% evoluíram para um grau mais avançado e 39% apresentaram grau 1 na recidiva. No grupo com diagnóstico de grau 3, 45% dos pacientes apresentaram recidivas. PROUT et al. (1992) estudaram pacientes com carcinoma superficial da bexiga, grau 1 (OMS, 1973), não invasores (estádio Ta), observaram que 13% dos pacientes evoluíram para tumores grau 2 e 3% para grau 3. Houve aumento na proporção de pacientes com evolução do grau histopatológico conforme o número de recidivas, dos 28 pacientes que apresentaram 5 ou mais recidivas, 46,4% apresentaram tumores de maior grau. Nesta série não foi observado este aspecto, talvez pelo menor número de casos.

Outro dado a ser citado é que apesar de ter-se observado neste grupo 4 pacientes (10,5%) com recidivas de menor grau histopatológico, encontraram-se poucas referências a este aspecto na literatura analisada (GILBERT et al., 1978). No presente grupo este aspecto foi encontrado em pacientes que haviam sido submetidos a quimioterapia ou imunoterapia intravesical.

Alguns trabalhos fazem referência ao uso de quimio ou imunoterapia intravesical em alguns ou todos os pacientes estudados (PROUT et al., 1992; KIEMENEY et al., 1993; KURTH et al., 1995; HAUKASS et al., 1999; HERR, 2000). Observou-se, no entanto, que na maior parte da literatura analisada, os autores referem o uso de terapias adjuvantes, porém, apresentam resultados conjuntos, sem comparar a diferença na evolução clínico-patológica dos pacientes. LEE e DROLLER (2000)

ponderam que os carcinomas vesicais quase nunca são achados incidentais em autópsias e que, por este motivo, sua história natural pode ser definida estudando seu curso mesmo com uso de terapias adjuvantes.

Em 5,3% dos casos do presente grupo houve progressão. Ambos tinham, no diagnóstico inicial, carcinomas grau III. A literatura refere ser de 7 a 20% a chance de progressão dos carcinomas superficiais (LUTZEYER et al., 1982; TORTI et al., 1987; CHENG et al., 1999).

Na maior parte dos trabalhos, as taxas de progressão dos carcinomas em estádios Ta e T1 são de 2-6% e 21-48%, respectivamente e são mais freqüentes em carcinomas de alto grau (HENEY et al., 1983; HOLMANG et al., 1995; FORESMAN; MESSING, 1997 ; LAPHAM et al., 1997). No estudo de PROUT et al. (1992) houve progressão para invasão da lâmina própria em 3% dos casos e progressão para invasão da túnica muscular própria em 2%.

Para os carcinomas grau 3 (OMS) em estágio T1, a taxa de recidiva é de 80% e a taxa de progressão é de 50 a 60% (JAKSE et al., 1987; CHENG et al., 1999). LUTZEYER; RUBBEN; DAHM (1982) referem que 35% dos tumores maiores que 5 cm vão progredir para invasão da túnica muscular, enquanto que dos tumores menores de 5 cm, somente 9% o farão.

Neste estudo, observou-se, em concordância com trabalhos previamente publicados, que os carcinomas superficiais da bexiga possuem comportamento heterogêneo. Atualmente ainda são o grau histológico associado ao estadiamento, os fatores prognósticos mais aceitos. Vêm sendo pesquisados vários possíveis fatores prognósticos morfológicos, morfométricos, imunohistoquímicos e moleculares, mas ainda não há consenso (LEE; DROLLER, 2000).

Pretende-se elaborar um protocolo de acompanhamento clínico/cistoscópico e anatomopatológico para os pacientes com carcinomas vesicais, na tentativa de aumentar o grupo de pacientes com acompanhamento prolongado para que se possam realizar novos estudos.

CONCLUSÕES

Conclui-se que:

1. Os carcinomas superficiais da bexiga apresentam alta taxa de recidiva.
2. A evolução e regressão do grau histopatológico não são frequentes.
3. A progressão do estágio nos carcinomas superficiais da bexiga é baixa.

GLOSSÁRIO

RECIDIVA – retorno dos sintomas (STEDMAN, 1979). Neste caso, retorno macroscópico das lesões (cistoscopia).

EVOLUÇÃO – processo contínuo de mudança de um estado, condição ou forma para outro (STEDMAN, 1979). Neste trabalho aumento do grau histopatológico.

PROGRESSÃO – progredir; avançar; adiantar. Diz-se de uma doença, quando toma um curso desfavorável (STEDMAN, 1979). No presente trabalho progressão do estágio.

DISPLASIA – desenvolvimento desorganizado das células, que se manifesta morfológicamente por variação na maturação citoplasmática, associada a anormalidades nucleares (MATTOS, 1999).

METAPLASIA – transformação de um tipo de tecido totalmente adulto e diferenciado para outro tipo de tecido igualmente adulto e diferenciado (MATTOS, 1999).

HIPERPLASIA – aumento do número de células em um órgão ou parte de um órgão, em consequência do aumento do ritmo de divisão celular com manutenção de seu padrão morfofuncional (MATTOS, 1999).

REFERÊNCIAS

AMIN, M.B.; YOUNG, R.H. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia. **Sem. Diag. Pathol.**, Philadelphia, v.14, n.2, p. 84-97, 1997.

ANDERSTROM, C.; JOHANSON, S.; NILSON, S. The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. **J. Urol.**, Baltimore, v.124, p. 23-26, 1980.

ASH, J. E. Epithelial tumors of the bladder. **J. Urol.**, Baltimore, v.44, p.135-145, 1940.

BANCROFT, JD; STEVENS, A. Theory and practice of histological techniques. New York: Churchill Livingstone, 1977.

BANE, B. L.; RAO, J. Y.; HEMSTREET, G. P. Pathology and staging of bladder cancer. **Semin. Oncol.**, New York, v.23, n.5, p.546-570, 1996.

BERGKVIST, A. et al. Classification of bladder tumors based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. **Acta Chir. Scand.**, Stockholm, v.130, p. 371-378, 1965.

BILLIS et al. Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma. Proposal of a system using combined numbers. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, Stockholm, v. 35, n. 4, p. 275-279 , 2001.

BRODERS, A.C. Epithelium of the genito-urinary organs. **Ann. Surg.**, v.75, p.574-604, 1922.

CARBIN, B. E. et al. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I Histological description. **J. Urol.**, Baltimore, v.145, p. 968-971, 1991.

CHEN, S.S. et al. The significance of tumor grade in predicting disease progression in stage Ta transitional cell carcinoma of the urinary bladder. **Br. J. Urol.**, Oxford, v.78, p. 209-212, 1996.

CHENG, L. et al. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer. **Cancer**, New York, v.86, n.6, p. 1035-1043, 1999.

- CHENG, L. et al. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v.113, p.275-279, 2000a.
- CHENG, L.; BOSTWICK, D.G. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. **Cancer**, New York, v. 88, n.7, p.1513-1516, 2000.
- CHENG, L. et al. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. **Cancer**, New York, v. 88, n.7, p.1663-1670, 2000b.
- CUMMINGS, K. B. Carcinoma of the bladder. **Predictors Cancer**, v.45, p.1848-1855, 1980.
- DROLLER, M. J. Editorial: Urothelial cancer – mucosally confined disease can be aggressive. **J. Urol.**, Baltimore, v.163, p.79-80, 2000.
- EPSTEIN, J. I. et al. The World Health Organization/ International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transicional cell) neoplasms of the urinary bladder. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.22, n.12, p.1435-1448, 1998.
- FORESMAN, W.H.; MESSING, E.M. Bladder cancer: natural history, tumor markers, and early detection strategies. **Semin. Surg. Oncol.**, New York, v. 13, p. 299-306, 1997.
- FRATTINI, G. et al. Carcinoma transicional de vejiga en estadios Ta-T1: experiencia del Club urológico del sur de la provincia de Buenos Aires (CUSPBA). **Rev. Argent. Urol.**, v.64, n.1, p.70-75, 1990.
- FRATTINI, G et al. Es el antecedente de tumores previos un factor de mal pronóstico en el cáncer superficial de vejiga? **Rev. Argent. Urol.**, v.65, n.2, p.81-84, 1990.
- GILBERT, H. et al. The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in a unselected population on the basis of histologic grading. **J. Urol.**, Baltimore, v.119, p.488-492, 1978.
- HAUKASS, S. et al. The long term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single institutional experience. **Br. J. Urol.**, Oxford, v.83, n.9, p.957-963, 1999.
- HENEY, N.M. et al. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. **Br. J. Urol.**, Oxford, v.54, p.152-157, 1982.

HENEY, N. M. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. **J. Urol.**, Baltimore, v.130, p.1083-1086, 1983.

HERR, H. W.; SCHER, H. I. Surgery of invasive bladder cancer: Is pathologic staging necessary?(Review). **Semin. Oncol.**, New York, v.17, p.590-597, 1990.

HERR, H.W. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15 year outcome. **J. Urol.**, Baltimore, v.163, p.60-62, 2000.

HOLMANG, S. et al. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. **J. Urol.**, Baltimore, v. 153, p. 1823-1827, 1995.

HOLMANG, S. et al. The importance of depth of invasion in stage T1 bladder carcinomas: a prospective cohort study. **J. Urol.**, Baltimore, v.157, n.3, p.800-803, 1997.

HOLMANG, S. Follow-up of patients with noninvasive and superficially invasive bladder cancer. **Semin. Urol. Oncol.**, v.18, n.4, p.273-279, 2000.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Urinary bladder. In: HERMANEK, P. et al. (Ed.). **TMN Atlas**. 4. ed. Berlin : Springer -Verlag, 1997. p.309-314.

JAKSE, G. et al. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? **J. Urol.**, Baltimore, v.137, p.39-43, 1987.

JEWETT, H.J.; STRONG, G.H. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth penetration of the bladder wall with incidence of local extension and metastases. **J. Urol.**, Baltimore, v.55, p.366-372, 1946.

KAKIZOE, T. et al. What is the biology of invasion and metastasis in bladder cancer? **Int. J. Urol.**, Baltimore, v.2, suppl.2, p.58-63, 1995.

KAUBISCH, S. et al. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. **J. Urol.**, Baltimore, v.146, p.28-31, 1991.

KERN, W. H. The grade and pathologic stage of bladder cancer. **Cancer**, New York, v.53, p.1185-1189, 1984.

KIEMENEY et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.150, p.60-64, 1993.

KURTH, K.H. et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v.31^A, n.11, p.1840-1846, 1995.

LAPHAM, R.L.; GRIGNON, D.; RO, J.Y. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. **Sem. Diag. Pathol.**, Philadelphia, v.14, p.109-122, 1997a.

LAPHAM, R.L. et al. Pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and its clinical implications. **Sem. Surg. Oncol.**, New York, v.13, p.307-318, 1997b.

LEE, R.; DROLLER, M. J. The natural history of bladder cancer: Implications for therapy **Urol. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v.27, p.1-13, 2000.

LUTZEYER, W.; RUBBEN, H.; DAHM, H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. **J. Urol.**, Baltimore, v.127, p.250-252, 1982.

MARSHALL, V. F. The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. **J. Urol.**, Baltimore, v.68, p.714-723, 1952.

MATTOS, M.C.F.I. **Transtornos do crescimento e da diferenciação celulares**. In: MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. (ED). *Patologia processos gerais*. 4º ed. São Paulo. Atheneu, 1999. p.209-222.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica**: com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. São Paulo : Editora Pedagógica Universitária, 1980.

MOSTOFI, F. K. et al. (Ed.). Histological typing of urinary bladder tumors. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International histological classification of tumor**. Geneva., 1973. v.10.

MOSTOFI, F.K.; DAVIS, C.J.; SESTERHENN I.A. **WHO Histologic typing of urinary bladder tumors**. Berlin: Springer, 1999.

MURPHY, W. M.; BECKWITH, J. B.; FARROW, G. M. Tumors of the kidney, bladder and related structures. In: _____. **Atlas of tumor pathology**. 3. ed. Washington, DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1994. v.11, p. 193-299.

MURPHY, W.M. The term “superficial bladder cancer” should be abandoned. **Eur. Urol.** v.38, p.597-599, 2000.

NETTER, F.H.; SHAPTER, R.K.; YONKMAN, F.F. **Rins, ureteres e bexiga**. Rio de Janeiro : Gianabara Koogan. 1976.

PAUWELS, R.P.E. et al. . Grading in urological cancer. 1-Morphological criteria. **Br. J. Urol.**, Oxford, v.61, p.129-134, 1988.

PROUT, G.R. et al. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. **J. Urol.**, Baltimore, v.148, p.1413-1419, 1992.

REUTER, V.E. Urinary bladder and ureter. In: STERNBERG, S. S., (Ed.). **Histology for pathologists**. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996. p.709-720.

REUTER, V.E.; MELAMED, M.R. **Diagnostic Surgical Pathology**. Ed. STERNBERG, S.S. 3ª ed. Lippincott Williams & Williams – Philadelphia, PA, 1999 cap.44, p.1853-1891.

SANCHEZ-CHAPADO, M.; CUESTA, J.A. La presencia de la muscularis mucosae de la vejiga urinaria en especímenes procedentes de resección transuretral. **Arch. Esp. Urol.**, v.48, n.2, p.117-122, 1995.

SMITS, G. et al. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: Identification of subgroups with distinct risks of progression. . **Urology**, Ridgewood, v.52, n.6, p.1009-1014, 1998.

SOWTER ,C. et al. Morphometry of bladder carcinoma: morphometry and grading complement each other. **Ann. Cell. Pathol.**, v.3, p.1-9, 1991.

SPENCER M. **Fundamentals of light microscopy**. Cambridge : University Press, 1982.

STEDMAN DICIONÁRIO MÉDICO, 23ª ed. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 1979

TORTI, F.M. et al. Superficial bladder cancer: the primacy of the grade in the development of invasive disease. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v.5, n.1, p.125-130, 1987.

VICENTE, J.; ALGABA, F. Carcinoma vesical. In: _____. **Semiología diagnóstica endovesical: valoración endoscópica y microscópica**. Barcelona : Pulso, 1999. p.152-168.

YONES, M.; SUSSMAN, J.; TRUE, L.D. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. **Cancer**, New York,, v.66, p.543-548, 1990.

ANEXO

| Número de Recidivas e Grau | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------|------|-----|------------------------------|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | Idade | Pcte | T | Outros | Grau Diag. | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 |
| 1 | 65 | AP | 49 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 2 | 64 | AT | 63 | Progressão/ pT2b | III | 3 | 3 | 3 | = | = | = | = | = | = |
| 3 | 62 | AFA | 99 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 4 | 44 | AMC | 46 | Displasia | II | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 5 | 55 | AK | 50 | == | II | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = | = |
| 6 | 72 | AM | 39 | == | III | 3 | 3 | 2 | = | = | = | = | = | = |
| 7 | 83 | AFVJ | 78 | == | II | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = | = |
| 8 | 62 | AR | 39 | CIS | III | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 9 | 70 | FBB | 47 | Evolução | I | 1 | 2 | = | = | = | = | = | = | = |
| 10 | 79 | FB | 61 | T1 | III | 3 | 3 | 3 | 2 | = | = | = | = | = |
| 11 | 73 | IIB | 70 | == | II | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 12 | 35 | IS | 64 | == | I | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 13 | 88 | JBR | 56 | == | II | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 14 | 58 | JSB | 77 | Progressão/ pT1 Displasia | III | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | = | = | = |
| 15 | 67 | JL | 90 | == | II | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 16 | 73 | JPM | 46 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 17 | 51 | JAP | 51 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 18 | 50 | JM | 93 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 19 | 70 | LG | 96 | Evolução | II | 2 | 2 | 3 | 2 | = | = | = | = | = |
| 20 | 64 | LM | 64 | T1/CIS | III | 3 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 21 | 78 | LS | 100 | == | II | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | = | = | = | = |
| 22 | 84 | MCF | 36 | T1 | III | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | = | = | = |
| 23 | 70 | MDP | 76 | == | II | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 24 | 67 | NK | 66 | == | II | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = | = |
| 25 | 82 | NPS | 36 | T1 | IV | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 26 | 45 | NRS | 72 | == | II | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 27 | 79 | PC | 66 | == | II | 2 | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = |
| 28 | 63 | PG | 76 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 29 | 69 | PN | 62 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 30 | 64 | RE | 56 | == | II | 2 | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = |
| 31 | 76 | RW | 95 | == | III | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = | = |
| 32 | 74 | RT | 84 | Evolução | II | 2 | 2 | 4 | = | = | = | = | = | = |
| 33 | 66 | TV | 82 | Evolução | III | 4 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 34 | 66 | VB | 77 | == | III | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 35 | 71 | VBFC | 58 | == | II | 2 | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = |
| 36 | 75 | VG | 49 | == | III | 3 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 37 | 61 | VM | 36 | == | II | 2 | = | = | = | = | = | = | = | = |
| 38 | 56 | ZPH | 84 | == | II | 2 | 2 | 2 | = | = | = | = | = | = |

Legenda: CIS- carcinoma "in situ"; Pcte- paciente; Grau diag. - grau da neoplasia no diagnóstico inicial ; Progressão T2a- progressão para estágio pT2a; Progressão T1- progressão para estágio pT1; Pacientes com progressão- vermelho; Pacientes com estágio inicial pT1-verde, os demais, estágio inicial pTa; Pacientes que apresentaram evolução- azul escuro; Pacientes com displasia/CIS- azul.