

Cistectomias radicais por tumor vesical – valor prognóstico das características clínicas, analíticas e patológicas pré-operatórias

RITA DO BEM PINA PRATA

Trabalho realizado sob a orientação de:
Prof. Doutor Belmiro Ataíde da Costa Parada

Índice

Índice	2
Índice de tabelas e figuras.....	4
Agradecimentos	6
Lista de abreviaturas / conceitos	7
RESUMO	8
Abstract.....	10
Palavras-Chave	12
INTRODUÇÃO.....	13
MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
Colheita de dados	15
Parâmetros avaliados.....	16
Desenho da análise estatística	18
Métodos estatísticos	19
RESULTADOS	20
Caracterização geral da série clínica.....	20
Dados demográficos.....	21
Primeiro diagnóstico de TV - clínica inicial de apresentação.....	23
Estadiamento pré-cistectomia	27
Bioquímica pré-operatória	31
Cirurgia, Internamento e Complicações.....	38
Estadiamento pós cistectomia	40
Seguimento, sobrevivência e recorrência.....	43
DISCUSSÃO.....	46
Fumadores	47
Clínica de Apresentação Inicial – hematúria	47
Estadiamento do tumor pré-CR.....	48
Bioquímica pré-operatória	49
Complicações no internamento	50

Sobrevivência e recorrência	51
Limitações	52
Perspetivas futuras	52
CONCLUSÃO	53
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	
Anexo A: Resumo da Análise Univariada	57
Anexo B: Motivo de cistectomia radical dos tumor não musculo-invasivo.....	59
Anexo C: Complicações pós-operatórias mais frequentes no internamento da cistectomia radical..	59
Anexo D: Outras curvas de sobrevivência	60
Anexo E: Classificação TNM (2009) para Tumor da Bexiga	62

Índice de tabelas e figuras

Tabelas

TABELA 1 - Doentes excluídos da análise estatística.....	16
TABELA 2 - Caracterização geral da série clínica	20
TABELA 3 – Caracterização dos doentes - características demográficas.....	21
TABELA 4 - Comparação das complicações no internamento da cistectomia entre os diferentes grupos etários	22
TABELA 5 - Comparação do pN pós cistectomia entre doentes fumadores vs ex-fumadores e não fumadores.....	23
TABELA 6 – Caracterização dos doentes – clínica de apresentação inicial aquando o primeiro diagnóstico de tumor vesical.....	23
TABELA 7 – Comparação de características de estadiamento tumoral pós-cistectomia entre doentes com e sem hematúria macroscópica no primeiro diagnóstico de tumor vesical.....	25
TABELA 8 - Comparação do grau de diferenciação e da presença de CIS na peça de cistectomia consoante características da RTU-V do primeiro diagnóstico de tumor vesical.....	26
TABELA 9 – RTU-Vs prévias à cistectomia.....	27
TABELA 10 - Comparação do grau do tumor urotelial na peça operatória de cistectomia entre tumores primários e recidivantes	27
TABELA 11 – Comparação entre estadiamento pré e pós cistectomia.....	28
TABELA 12 - Comparação do pT e pN da peça operatória entre pT e N pré cistectomia	29
TABELA 13 – Características analíticas 1-3 dias antes da cistectomia.....	31
TABELA 14 - Comparação de diversos endpoints entre doentes estratificados por valores de hemoglobina e albumina pré cistectomia radical.....	34
TABELA 15 - Comparação de diversos <i>endpoints</i> entre doentes estratificados por valores de creatinina e PCR pré cistectomia	37
TABELA 16 – Características cirúrgicas e do internamento.....	38
TABELA 17 - Características da peça operatória de cistectomia e M.....	40
TABELA 18 – Estadiamento pT na última RTU-V pré cistectomia vs na peça de cistectomia.....	41
TABELA 19 –Estadiamento pT vs pN na peça de cistectomia	41
TABELA 20 - Comparação da percentagem de gânglios invadidos por tumor na peça operatória de cistectomia	42
TABELA 21 – Seguimento, sobrevivência e recorrência.....	43

Gráficos

GRÁFICO 1 - Volume cirúrgico anual do período contemplado no estudo	15
GRÁFICO 2 - Frequência absoluta do estadiamento pT na peça operatória de cistectomia consoante grupo etário e sexo dos doentes	22
GRÁFICO 3 – Clínica mais frequente de apresentação inicial no primeiro diagnóstico de tumor vesical - frequência absoluta de dados de 147 doentes.....	24
GRÁFICO 4 – Complicações mais frequentes durante o internamento	39
GRÁFICO 5 e 6 - frequência absoluta da mortalidade e das complicações no internamento da cistectomia consoante grupo etário.	39
GRÁFICO 7 e 8 – Tempo médio entre cistectomia e recorrência e entre recorrência e morte.	45

Curvas de Sobrevivência

CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 1 – Sobrevivência global dos doentes consoante clínica de hematúria macroscópica aquando a apresentação inicial no primeiro diagnóstico de tumor vesical	26
CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA 2 e 3 – Curva de sobrevivência global estratificado por pT e N pré CR	30
CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 4 – Sobrevivência livre de doença dos doentes estratificados por $pT \leq pT2$ vs $\geq pT3$ pré cistectomia.....	30
CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA 5 e 6 - curva de sobrevivência global e livre de doença estratificada por hemoglobina pré cistectomia	32
CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA 7 e 8 - curva de sobrevivência global e livre de doença estratificada por albumina pré cistectomia	33
CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 9 e 10 - curva de sobrevivência global e livre de doença estratificada por creatinina pré cistectomia	35
CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 11 e 12 - curva de sobrevivência global e livre de doença estratificada por PCR pré cistectomia	36
CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 13 e 14 - Curva de sobrevivência global e curva de sobrevivência livre de doença global.....	44

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Belmiro Parada, agradeço por ter acreditado que eu seria capaz de fazer um artigo científico original, por me transmitir o interesse e a importância de trabalhos académicos na formação de um médico e pelo incentivo ao desenvolvimento deste trabalho. Agradeço ao Dr. Mário Lourenço por apoiar a minha relativa obsessão com o trabalho e por me ter feito perceber os diferentes passos de um trabalho científico. Obrigada pelo vosso tempo e pela oportunidade de desenvolver este trabalho sob a vossa orientação.

Por último, ao meu irmão, mãe, pai e amigos por todo o apoio.

Rita do Bem Pina Prata

Coimbra, 9 de Fevereiro de 2016

Lista de abreviaturas / conceitos

Alb. – Albumina

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CIS – Carcinoma in situ

Cistectomia – neste trabalho, entenda-se, cistectomia radical

CR – Cistectomia Radical

Densidade ganglionar – percentagem de gânglios estudados invadidos por tumor na peça operatória de cistectomia radical

DP – Desvio padrão

Hb – Hemoglobina

ILV – Invasão linfovascular

IRA – Insuficiência renal aguda

ITU – Infecções do tracto urinário

LUTS – Sintomas do trato urinário inferior

PCR – Proteína C reativa

RTU-V – Ressecção transuretral – vesical

TMI – Tumor Musculo-Invasivo

TNM – Classificação “tumor, node, metastasis” (*ver anexo E*)

TNMI – Tumor Não Musculo-Invasivo

TV – Tumor vesical

UMA – Unidades massa-ano

RESUMO

Objetivo: Análise retrospectiva do valor prognóstico de fatores clínicos, bioquímicos e anatomopatológicos pré-cistectomia radical (CR) por tumor urotelial vesical.

Métodos: Foram recolhidos dados dos processos de 184 doentes submetidos a cistectomia radical. Análise descritiva, univariada e de sobrevivência com SPSS 20®.

Resultados: Dos 184 doentes, com idade média de 67,9 (38-86) anos, 83,2% do sexo masculino, 147 (79,9%) foram intervencionados por tumor urotelial musculo-invasivo (TMI). Após a cistectomia, o tempo de seguimento médio foi de 22.5 meses. O tempo médio para recorrência foi de 14.9±16.3 meses e, globalmente, a taxa de sobrevivência aos 12 meses de cerca de 76,3%.

Factores prognósticos relacionados com: **(a) resultados perioperatórios:** Valores séricos de hemoglobina $\geq 10,5$ g/dl, de albumina $\geq 3,5$ g/dl e creatinina $\leq 1,2$ mg/dl pré cistectomia estiveram associados a menor mortalidade ($p \leq 0,010$) e complicações ($p < 0,05$) no internamento. Valores elevados de creatinina sérica apresentaram maior taxa de deiscência da ferida operatória ($p = 0,007$), que foi o motivo mais frequente de reintervenção no internamento. **(b) resultados oncológicos na peça operatória de cistectomia:** fumadores apresentaram piores resultados quanto à invasão ganglionar tumoral na peça operatória ($p = 0,010$). No primeiro diagnóstico de tumor vesical, a presença de hematúria macroscópica condicionou menor *upstaging* ($p = 0,016$), menos margens tumorais invadidas ($p = 0,045$) na peça de cistectomia e ausência de doença metastática ($p = 0,025$). Estadiamento $\geq pT3$ na última ressecção transuretral vesical (RTU-V) pré-cistectomia mostrou uma maior percentagem de gânglios invadidos por tumor ($p = 0,030$). Valores baixos de hemoglobina e albumina e elevados de creatinina e PCR séricas pré-cistectomia estiveram globalmente associados a mau prognóstico na avaliação oncológica pós cistectomia. Tumores musculo-

invasivos com tumor não-musculo-invasivo prévio revelaram-se, significativamente, tumores mais bem diferenciados ($p=0,044$) relativamente a TMI primários. **(c) resultados oncológicos a longo prazo:** Doentes com TMI recorrente sobreviveram mais tempo em relação a doentes com TMI primários ($p=0,812$). Hematúria macroscópica no primeiro diagnóstico de tumor vesical e valores “normais” de hemoglobina, albumina, creatinina e PCR plasmáticas pré-cistectomia determinaram melhor sobrevivência livre de doença ($p=0,112$; $p=0,021$; $p=0,041$; $p<0,001$; $p=0,012$, respetivamente). Hemoglobina e albumina séricas diminuídas antes de cistectomia foram preditores de maior taxa de recorrência tumoral ($p=0,019$; $p=0,021$).

Conclusão: Este estudo unicêntrico obteve taxas aceitáveis de mortalidade no internamento e de sobrevivência a longo prazo para doentes submetidos a cistectomia radical. Realça-se o valor prognóstico da hematúria como clínica de apresentação inicial, dos valores analíticos pré cistectomia de albumina e PCR e, em particular, hemoglobina e creatinina, fatores que poderão ser alvo de um estudo mais detalhado em próximos trabalhos.

Abstract

Aim: To retrospectively review the prognostic value of clinical, analytical and pathological variables prior to radical cystectomy (RC) due to urothelial bladder cancer.

Methods: Data was collected from the clinical files of 184 patients who underwent radical cystectomy. Descriptive, univariate and survival analysis with SPSS 20®.

Results: Amongst the 184 patients with a mean age of intervention of 67,9 (38-86) years and 83,2% males, 147 (79,9%) underwent surgery due to muscle invasive urothelial tumor (MIBC). Mean follow-up after cystectomy was 22,5 months. Average time to recurrence was 14,9±16,3 months and overall 12-month survival rate 76,3%.

Prognosis' factors concerning: **(a) perioperative results:** Serum hemoglobin $\geq 10,5$ g/dl, albumin $\geq 3,5$ g/dl and creatinine $\leq 1,2$ mg/dl levels prior to cystectomy correlated with lower in-hospital mortality ($p \leq 0,010$) and morbidity ($p < 0,05$) rates. Higher levels of serum creatinine showed higher rates of wound dehiscence ($p = 0,007$) which was the most frequent reason for reoperations during the period of hospitalization. **(b) Cystectomy specimen results:** smokers had worse results concerning lymph-node invasion ($p = 0,010$). Patients who did not have gross hematuria on the first bladder cancer diagnosis had more *upstaging* ($p = 0,016$), tumor-invaded margins ($p = 0,045$) and metastatic disease ($p = 0,025$) following cystectomy. Having a $\geq pT3$ staging on the last transurethral resection of bladder tumor (TURB) prior to cystectomy was related to a higher percentage of tumor-invaded ganglions ($p = 0,030$). Overall, lower hemoglobin and albumin and higher creatinine and CRP levels were associated with worse prognosis in what concerns the evaluation of the cystectomy specimen. Muscle-invasive bladder cancers that progressed from prior non-MIBC presented more differentiated tumors (lower grade) ($p = 0,044$) in comparison with primary MIBC. **(c) long term results:** Recurrent MIBC had better overall survival than primary MIBC

($p=0,812$). Patients who did not present with gross hematuria on the first diagnosis of bladder cancer and who presented “abnormal” levels of hemoglobin, albumin, creatinine and CRP prior to cystectomy, had worse disease-free survival rates ($p=0,112$; $p=0,021$; $p=0,041$; $p<0,001$; $p=0,012$, respectively). Lower hemoglobin and albumin levels prior to cystectomy predicted higher recurrence rates ($p=0,019$; $p=0,021$).

Conclusion: This single-center study found acceptable in-hospital mortality and overall long-term survival rates for patients undergoing radical cystectomy. We emphasize the prognostic value of gross hematuria as a presenting sign at the first bladder cancer diagnosis as well as the value of the biochemical analysis prior to cystectomy concerning albumin, CRP and, in particular, hemoglobin and creatinine. These characteristics might be object of further studies in subsequent papers.

Palavras-Chave

DeCS: Neoplasias da Bexiga Urinária, Cistectomia, Prognóstico, Hematúria, Estadiamento de neoplasias, Mortalidade, Recidiva

MeSH: Urinary Bladder Neoplasms, Cystectomy, Prognosis, Hematuria, Neoplasm Staging, Mortality, Recurrence

INTRODUÇÃO

O carcinoma da bexiga é o 4º tumor mais frequente nos homens ocidentais, sendo responsável por 4% das mortes por cancro no sexo masculino. A sobrevivência média aos 5 anos é de 77%, não existindo alterações significativas deste valor nos últimos 30 anos [1].

O tabaco é o factor de risco melhor estabelecido para desenvolvimento de carcinoma urotelial, estando os fumadores cerca de 4 vezes mais suscetíveis ao seu desenvolvimento [2]. A clínica mais comum de apresentação é a hematúria macroscópica, indolor e intermitente, verificável em 85% dos doentes [3].

Os tumores musculo-invasivos (TMI) representam 20-40% dos tumores uroteliais da bexiga sendo que 15-30% destes progridem de um tumor não musculo-invasivo (TNMI) inicial [3, 4]. O tratamento padrão dos TMI localizados é a cistectomia radical associada a uma cirurgia de derivação urinária. A cistectomia pode também ser considerada em alguns doentes com TNMI de alto risco já que estes apresentam altas taxas de recorrência e progressão [4]. Este procedimento cirúrgico é tecnicamente exigente e os seus resultados prognósticos são dependentes do volume de cistectomias radicais do hospital e da experiência do cirurgião [5]. A cistectomia radical está associada uma taxa de morbilidade que atinge os 55,3% e uma mortalidade perioperatória de 3% aos 30 dias [6, 7].

Os TMI apresentam alta taxa de recorrência e um mau prognóstico global, com a taxa de mortalidade aos 5 anos após a cistectomia a rondar os 50-70%. A cistectomia radical isolada tem-se mostrado insuficiente para a cura de alguns doentes com tumor vesical [8] o que poder-se-á dever a uma avaliação clínica que, por vezes, subestima o estadiamento/agressividade do tumor. Tal facto tem influenciado uma abordagem multidisciplinar, integrando tratamentos radio e/ou quimioterápicos adjuvantes [3]. O

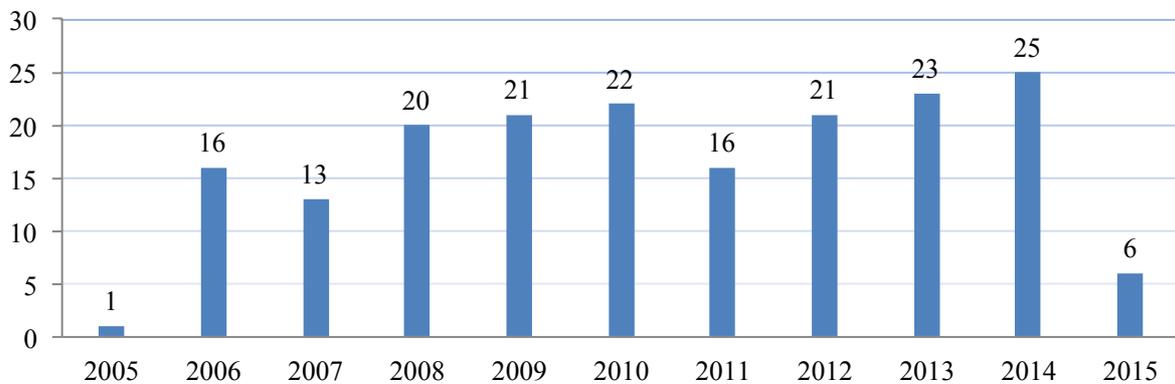
estabelecimento de fatores prognósticos pré-cistectomia pode ajudar a identificar doentes que beneficiam de tratamentos adjuvantes.

O objectivo deste estudo é apresentar a casuística de doentes submetidos a cistectomia radical no CHUC e, analisar retrospectivamente o valor prognóstico de variáveis clínicas, analíticas e anatomopatológicas pré-cirúrgicas, nos resultados perioperatórios e oncológicos numa série de doentes intervencionados por tumor vesical.

MATERIAIS E MÉTODOS

Colheita de dados

Foi construída uma base de dados informatizada contendo informação dos 212 doentes sujeitos a cistectomia entre 01-01-2005 a 24-02-2015 (*gráfico 1*) no serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC. Os dados incluídos no estudo foram colhidos retrospectivamente através do serviço informático e dos processos clínicos de doentes submetidos a cistectomia por tumor vesical. Foram excluídos 28 doentes (*tabela 1*) tendo sido obtida uma amostra total de 184 doentes.



- **GRÁFICO 1 - Volume cirúrgico anual do período contemplado no estudo**

<i>CR por tumor vesical primário não urotelial</i>	4
- 2 adenocarcinomas	
- 1 sarcoma	
- 1 leiomiossarcoma	
<i>CR por tumor primário não vesical</i>	6
- 2 recidivas de carcinoma colorectal na bexiga	
- 1 carcinoma do colo útero na bexiga	
- 1 melanoma na bexiga	
- 1 adenocarcinoma da uretra	
- 1 tumor do urotélio superior + antecedentes de tumor vesical	
<i>CR por motivos não oncológicos</i>	16
- 11 cistites rádicas	
- 3 cistites de repetição	
- 1 bexiga neurogénica	
- 1 cistite erosiva	
<i>Sem informação clínica suficiente</i>	2
Total	28

- **TABELA 1 - Doentes excluídos da análise estatística**
CR – cistectomia radical

Parâmetros avaliados

As variáveis clinicopatológicas recolhidas foram:

- (i) demográficas (sexo, idade do doente aquando a cistectomia),
- (ii) factores de risco para carcinoma urotelial (tabagismo, número de UMA, cessação tabágica, risco ocupacional, radioterapia pélvica prévia),
- (iii) clínica de apresentação inicial (hematúria, dor, LUTS, massa abdominal palpável, ITUs de repetição, IRA, uropatia obstrutiva),

- (iv) antecedentes tumorais (data, características macroscópicas (número e tamanho dos tumores) e variante histológica do 1º diagnóstico de TV, estadiamento (T, grau, presença de CIS), número total de RTU-Vs prévias à cistectomia),
- (v) estadiamento pré cistectomia (tumor primário ou recidivante¹, estadiamento TNM, grau, presença de CIS na última RTU-V pré cistectomia),
- (vi) dados do internamento (data e duração da cistectomia, duração do internamento, intervalo entre última RTU-V e cistectomia, extensão da cirurgia, tipo de linfadenectomia e de derivação urinária, cirurgião responsável, mortalidade no internamento, reintervenções),
- (vii) bioquímica pré-cistectomia (hemoglobina, creatinina, albumina e PCR sérica),
- (viii) complicações intra, pós-operatórias e reinternamentos,
- (ix) patologia da peça operatória pós cistectomia (tipo histológico, variante de carcinoma urotelial, TNM, grau, CIS da peça operatória, invasão linfovascular, margens livres, número de gânglios estudados/invadidos, existência de carcinoma da próstata concomitante),
- (x) terapia adjuvante
- (xi) dados de seguimento (data de morte e/ou data da última observação do doente, data e local de recorrência). Os últimos dados de seguimento consultados são referente a agosto de 2015.

Os estadiamentos N e M pré cistectomia e M pós cistectomia (obtidos por tomografia computadorizada) dizem respeito às informações retiradas diretamente dos processos clínicos dos doentes, não tendo sido reavaliados quando estes estavam omitidos.

¹ Entenda-se, como tumor recidivante, doentes com tumor vesical prévio que, após tratamento, recidivaram

Histologicamente, o sistema de classificação utilizado para o grau de diferenciação do tumor urotelial foi o da OMS de 1973 [9].

Desenho da análise estatística

Foi feita uma análise descritiva de vários parâmetros estudados e foram criados gráficos e tabelas de frequências. Foram analisadas curvas de sobrevivência globais assim como estratificados os doentes pelo estadiamento pT pré cistectomia; por clínica de apresentação inicial; por critérios bioquímicos. Também foram estudadas curvas de sobrevivência pós recorrência.

Após a dicotomização das variáveis pré-operatórias, foi feita uma análise univariada de diferentes correlações tendo sido definidas como variáveis:

(a) independentes (pré cistectomia) sexo, grupo etário, fumador/não fumador, presença/ausência de hematuria como clínica apresentação inicial, tamanho e número de tumores na RTU-V do primeiro diagnóstico de TV, bioquímica (albumina, hemoglobina, creatinina sérica e PCR) pré cistectomia, TMI primário *versus* secundário, tempo entre RTUV pré cistectomia e cistectomia, pT e N pré cistectomia.

(b) dependentes (pós cistectomia), características do (i) estadiamento pós cistectomia (pT, grau, CIS, ILV, margem tumoral, percentagem de gânglios estudados positivos, estadiamento pN e M, *upstaging*), (ii) internamento (tempo de cirurgia e de internamento, complicações e mortalidade no internamento, reintervenções, reinternamento a 90 dias) e do seguimento (mortalidade global, recorrência, sobrevivência livre de doença global).

Métodos estatísticos

O programa utilizado foi IBM SPSS Statistics 20®. Nível de significância $p < 0,050$. Testes de significância utilizados: (i) para variáveis independentes, não paramétricas (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis); (ii) para comparar sobrevida (Logrank test). Na avaliação da correlação entre variáveis independentes: coeficiente de Spearman. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para calcular sobrevivência, sobrevivência livre de doença pós cistectomia. As curvas de sobrevivência foram calculadas apenas com 118 dos doentes por falta de informação clínica quanto à recorrência em alguns dos doentes.

RESULTADOS

Caracterização geral da série clínica

	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Sexo</i>		
Masculino	153	83,2%
Feminino	31	16,8%
<i>Idade aquando a cistectomia</i>		
Média	67,87 (\pm 9,99)	
Mín.-máx.	38-86	
<i>Motivo de cistectomia</i>		
Tumor não musculo-invasivo	37	20,1%
Tumor musculo-invasivo (TMI)	147	79,9%
TMI primários	110	85,3%v
TMI secundários	19	14,7%v
<i>pT pré cistectomia</i>		
\leqT2	155	91,2%v*
\geqT3	15	8,8%v*
<i>N pré cistectomia</i>		
N0	33	84,6%v*
N+	6	15,4%v*
<i>Dias de internamento</i>		
Média	26,18 (\pm 23,92)	
Mín.-máx	4-144	
<i>Reintervenção no internamento</i>	39	21,2%
<i>Mortalidade internamento</i>	19	10,3%
<i>Duração cirurgia (horas)</i>		
Média	4H20 (\pm 1H12)	
Mín.-máx.	1H40 – 10H32	
<i>pT peça operatória</i>		
<pT2	57	30,98%
pT2	29	15,76%
>pT2	98	53,26%
<i>pN peça operatória</i>		
N0	116	63%
N+	55	29,9%
Nx	13	7,1%
<i>Upstaging pós cistectomia</i>	96	56,8%v*
<i>Downstaging pós cistectomia</i>	36	21,3%v*

- **TABELA 2 – Caracterização geral da série clínica**

*%v - % de válidos

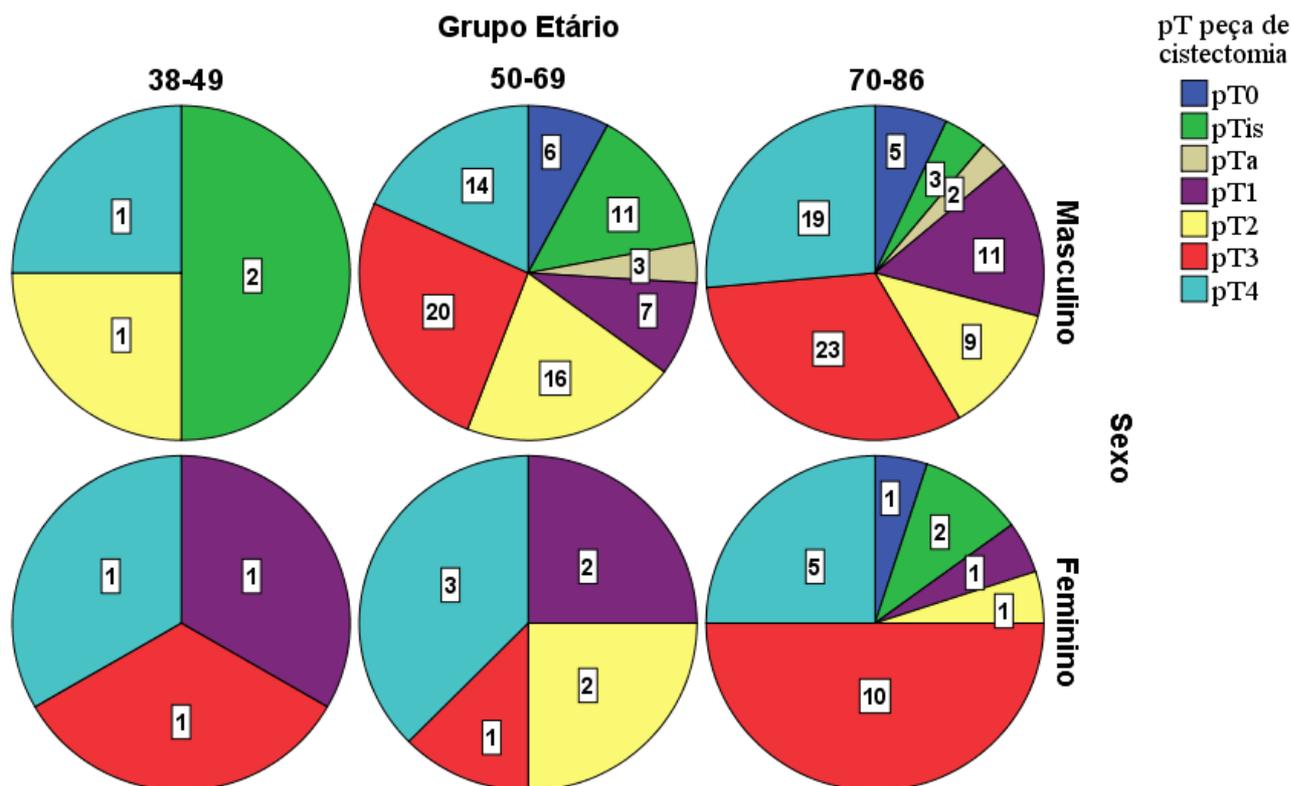
Dados demográficos

	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Idade média sexo masculino</i>	67,68 ±9,198	
<i>Idade média sexo feminino</i>	68,81 ±13,39	
<i>Nº doentes / Grupo Etário</i>		
38-49	7	3,8%
50-69	85	46,2%
70-86	92	50%
<i>Tabaco</i>		
Fumador/Ex-fumador	62	33,7%
Não fumador	34	18,5%
Sem informação	88	47,8%

- **TABELA 3 – Caracterização dos doentes - características demográficas**

População de 184 doentes, 83,2% do sexo masculino com idade média de intervenção de 67,87±9,99 anos (variância: 38-86) (*tabela 2*). 10,9% dos doentes tinham mais de 80 anos quando foram intervencionados; sem diferenças significativas entre média de idades antes e depois de 2010.

Consoante o sexo e grupo etário dos doentes, o estadiamento pT da peça operatória de cistectomia apresenta diferente distribuição (*gráfico 2*): doentes do sexo feminino apresentaram uma maior percentagem de tumores pT3 comparativamente aos doentes do sexo masculino (38,7% vs 28,1%; p=0,241), verificando-se também que existem mais doentes com pT3 nos grupos etários mais elevados (24,7% e 35,9% no grupo etário 50-69 e 70-86 anos, respetivamente; p=0,178), embora sem diferenças significativas. Nesta série de doentes, a presença de *upstaging* após a cistectomia não se relaciona com o sexo do doente ou grupo etário (*anexo A*).



• **GRÁFICO 2 – Frequência absoluta do estadiamento pT na peça operatória de cistectomia consoante grupo etário e sexo dos doentes**

Verifica-se que a idade do doente apresenta uma correlação forte com a duração do internamento, sendo que grupos etários mais elevados apresentam mais tempo de internamento ($p=0,012$) (*tabela 16*). Da mesma forma, grupos etários mais elevados predizem a ocorrência de mais complicações pós-operatórias durante o internamento ($p=0,007$) (*ver tabela 4 e gráfico 6*), que ocorreram em 53,8% (98) dos doentes com informação válida nesta variável.

		Grupo Etário			Total
		0-49	50-69	70-100	
Complicações no internamento da CR ($p=0,007$)	Não	3,8%	22,5%	19,8%	46,2%
	Sim		23,6%	30,2%	53,8%
	Total	3,8%	46,2%	50,0%	100,0%

• **TABELA 4 - Comparação das complicações no internamento da cistectomia (CR) entre os diferentes grupos etários**

Dos doentes com história tabágica registada (96), 62 (64,6%) eram fumadores ou ex-fumadores (48,10±36,71UMA) (*tabela 3*). Ser fumador ou ex-fumador prediz, nesta série de doentes, um estadiamento pN pós-cirúrgico mais avançado ($p=0,010$) (*tabela 5*), estando mesmo relacionado com uma maior percentagem de gânglios invadidos pelo tumor na peça cirúrgica ($p=0,016$) (*tabela 20*). Fumar não permitiu inferir o estadiamento T, M pós cistectomia, a duração / complicações do internamento ou mesmo a sobrevivência global nesta série de doentes (*anexo A*).

		Fumador ou ex-fumador		Total
		Não	Sim	
pN peça	pN0	28,7%	35,6%	64,4%
operatória	pN1	1,1%	8,0%	9,2%
($p=0,010$)	pN2,3	4,6%	21,8%	26,4%
	Total	34,5%	65,5%	100,0%

- **TABELA 5 - Comparação do pN pós cistectomia entre doentes fumadores vs ex-fumadores e não fumadores**

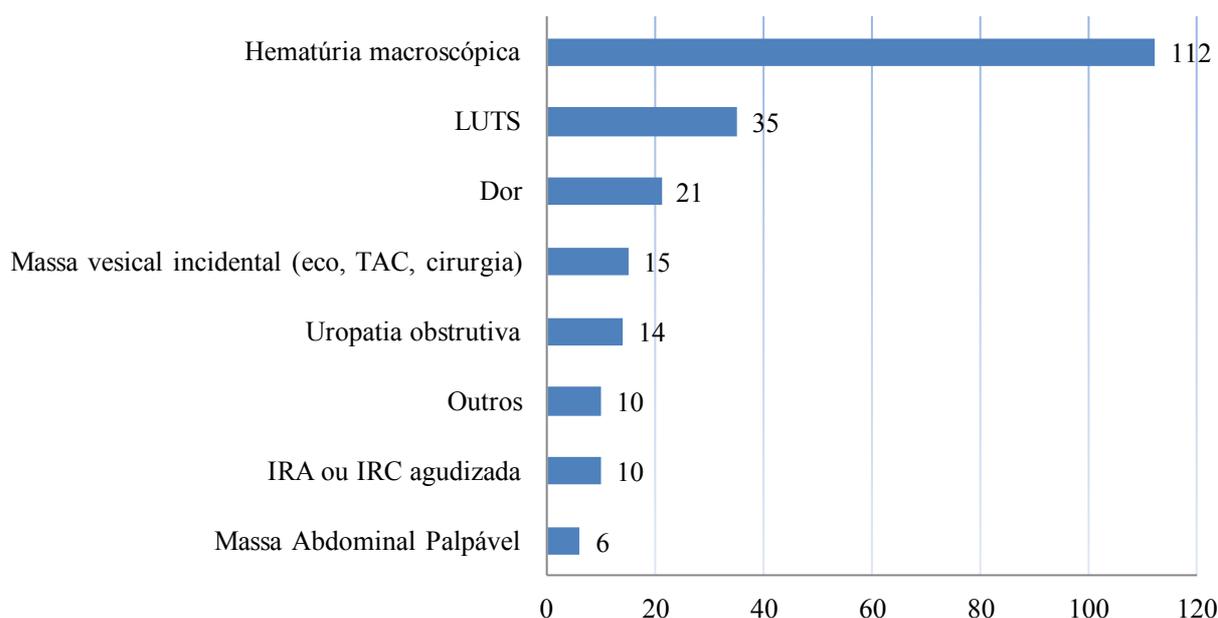
Primeiro diagnóstico de TV - clínica inicial de apresentação

	N	%v*
<i>Idade média ao 1º diagnóstico</i>	67,09 (±9,99)	
<i>Características da clínica de apresentação inicial</i>	Válidos=143	
<i>Hematúria macroscópica</i>	112	78,3%v
<i>Sem hematúria macroscópica</i>	31	21,7%v

- **TABELA 6 – Caracterização dos doentes – clínica de apresentação inicial quando o primeiro diagnóstico de tumor vesical.**

*%v - % de válidos

A idade média do primeiro diagnóstico de TV destes doentes foi $67,09 \pm 9,99$ anos. De entre os 143 doentes com informações clínicas sobre clínica de apresentação do primeiro diagnóstico de tumor vesical, 78,3% apresentavam hematúria macroscópica (*tabela 6; ver gráfico 3*).



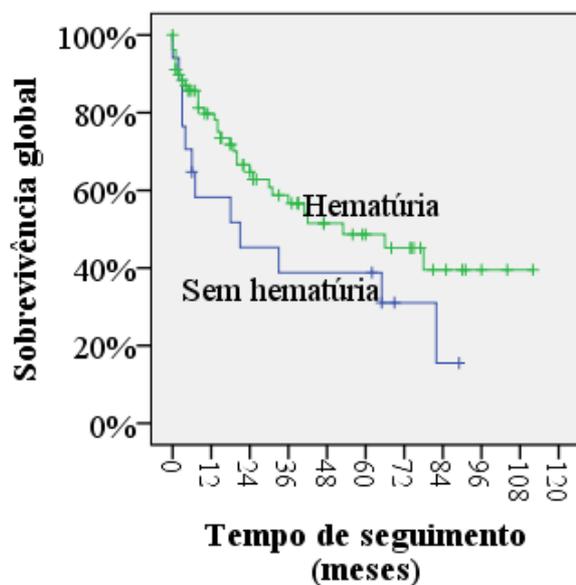
- **GRÁFICO 3 – Clínica mais frequente de apresentação inicial no primeiro diagnóstico de tumor vesical - frequência absoluta de dados de 147 doentes.**

A presença de hematúria macroscópica na clínica de apresentação inicial correlacionou-se com a presença de CIS ($p=0,016$), com margens cirúrgicas livres de tumor na peça operatória de cistectomia ($p=0,045$) e com a ausência de metástases pós cistectomia ($p=0,025$) (*tabela 7*), mas não com o estadiamento pT ($p=0,199$) ou pN ($p=0,083$) pós-CR. Três em cada quatro doentes que não apresentaram hematúria no primeiro diagnóstico de TV, tiveram *upstaging* pós-CR ($p=0,016$) (*tabela 7*).

		Hematúria no 1º diagnóstico de TV		Total
		Não	Sim	
<i>Upstaging</i> pós-CR (p=0,016)	Sim	15,6%	39,3%	54,8%
	Não	5,2%	40,0%	45,2%
	Total	20,7%	79,3%	100,0%
CIS concomitante na peça de CR (p=0,016)	Não	9,1%	18,2%	27,3%
	Sim	10,6%	62,1%	72,7%
	Total	19,7%	80,3%	100,0%
Margens cirúrgicas da peça operatória (p=0,045)	Invadidas	7,0%	12,6%	19,6%
	Livres	14,7%	65,7%	80,4%
	Total	21,7%	78,3%	100,0%
M pós-CR (p=0,025)	M0	2,3%	24,2%	26,6%
	M1	3,9%	7,0%	10,9%
	Mx	17,2%	45,3%	62,5%
	Total	23,4%	76,6%	100,0%

- **TABELA 7 – Comparação de características de estadiamento tumoral pós-cistectomia (CR) entre doentes com e sem hematúria macroscópica no primeiro diagnóstico de tumor vesical**

A presença de hematúria permitiu, embora não significativamente, predizer uma melhor sobrevivência global (p=0,112) (*curva de sobrevivência I*), não existindo relação estatística com a sobrevivência livre de doença (p=0,149).



- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 1 - Hematúria macroscópica na clínica de apresentação inicial no primeiro diagnóstico de tumor vesical – p=0,112**

86,7% dos doentes com tumores de menos de 3cm na RTU-V do 1º diagnóstico de tumor vesical apresentaram CIS na peça operatória de cistectomia (p=0,045). Doentes com tumor macroscópico único nesta RTU-V correlacionam-se com tumores mais indiferenciados na peça operatória (p=0,042) (tabela 8).

		Tamanho do tumor (cm)		Total
		<3	≥3	
CIS na peça de CR (p=0,045)	Não	3,3%	24,4%	27,6%
	Sim	21,1%	51,2%	72,4%
	Total	24,4%	75,6%	100%
		Nº de tumores		Total
		único	≥2	
Grau do tumor urotelial na peça de CR (p=0,042)	Não	16,7%	10,2%	26,9%
	Sim	59,3%	13,9%	73,1%
	Total	75,9%	24,1%	100%

- **TABELA 8 - Comparação do grau de diferenciação e da presença de CIS na peça de cistectomia (CR) consoante características da RTU-V do primeiro diagnóstico de tumor vesical**

Em média, foram feitas $1,45 \pm 0,94$ RTU-Vs antes da cistectomia, sendo que o tempo entre a última RTU-V e a cistectomia foi de mais de 3 meses num quarto dos doentes, não existindo diferenças prognósticas a nível de complicações operatórias, a nível de estadiamento pós-cirúrgico ou de sobrevivência comparativamente com os doentes com menor intervalo inter-cirúrgico (*anexo A*).

Estadiamento pré-cistectomia

	<i>N</i>	<i>%v*</i>
Nº médio de RTU-Vs prévias à cistectomia	1,45 ($\pm 0,94$)	
Tumores primários (apenas 1 RTU-V ou RTU-V+reRTU-V com tumor vesical)	135	79,4%v
Tumores recorrentes	31	18,2%v
<i>Tempo entre última RTU-V e cistectomia</i>		
<3 meses	127	72,6%v
≥ 3 meses	45	25,7%v

- **TABELA 9 – RTU-Vs prévias à cistectomia.**

*%v - % de válidos.

Tumores primários tiveram grau do tumor urotelial mais indiferenciado na peça operatória de CR ($p=0,027$) (*tabela 10*).

	Tumor primário pré-CR		Total	
	primário	recidivante		
Grau do tumor urotelial na peça operatória ($p=0,027$)	1-2	18,9%	8,4%	27,3%
	3	62,2%	10,5%	72,7%
	Total	81,1%	18,9%	100,0%

- **TABELA 10 - Comparação do grau do tumor urotelial na peça operatória de cistectomia (CR) entre tumores primários e recidivantes**

Apesar de 37 (20,1%) doentes terem sido intervencionados por tumor não musculoinvasivo (TNMI) (*tabela 2; ver anexo B para consultar motivo de CR nos TNMI*), 46% destes doentes tinham, efetivamente, invasão tumoral na camada muscular da peça de cistectomia (*tabela 11*).

Doentes cujo motivo de cistectomia foi tumor musculoinvasivo obtiveram estatisticamente maior estadiamento pTN pós-cistectomia (*ver tabela 11*). Um em cada quatro doentes com pT1 pré cistectomia não tinham evidência de tumor pós cistectomia ou apresentavam apenas carcinomas papilares não invasivos ou pTis. 22,2% dos doentes com pT3 pré cistectomia tinham doença limitada à bexiga na peça cirúrgica de cistectomia. Metade dos doentes com pT4 na última RTU-V pré cistectomia tinham evidência de metástase após a cirurgia.

		Estadiamento pósCR								Total
		pT0TaTisN0	pT1N0	pT2N0	pT3N0	pT4N0	N+	M+	Nx	
Estadiamento pT pré-CR (p=0,001)	pT1	4,8%	6,1%	2,4%	1,8%	1,2%	1,2%	0,6%	1,2%	19,4%
	pT2	10,3%	4,2%	9,7%	14,5%	5,5%	17,0%	4,2%	6,1%	71,5%
	pT3	0,6%	0,6%			1,2%	2,4%	0,6%		5,5%
	pT4					1,2%	0,6%	1,8%		3,6%
Total		15,8%	10,9%	12,1%	16,4%	9,1%	21,2%	7,3%	7,3%	100,0%
Motivo de CR (p=0,002)	TMI	11,4%	4,3%	9,2%	13,0%	7,1%	22,3%	7,1%	5,4%	79,9%
	TNMI	4,3%	6,5%	1,6%	1,6%	2,2%	1,6%	1,1%	1,1%	20,1%
	Total	15,8%	10,9%	10,9%	14,7%	9,2%	23,9%	8,2%	6,5%	100,0%

• **TABELA 11 – Comparação entre estadiamento pré e pós cistectomia**

O estadiamento pT pré cistectomia \geq pT3 obteve uma correlação significativa com maior estadiamento pT e pN pós cistectomia ($p=0,020$; $0,047$, respetivamente) (*tabela 12*) mas não com o tempo de internamento ou complicações pós-operatórias (*anexo A*). O estadiamento \geq pT3 da última RTU-V antes da CR mostrou, ainda, correlação com uma maior

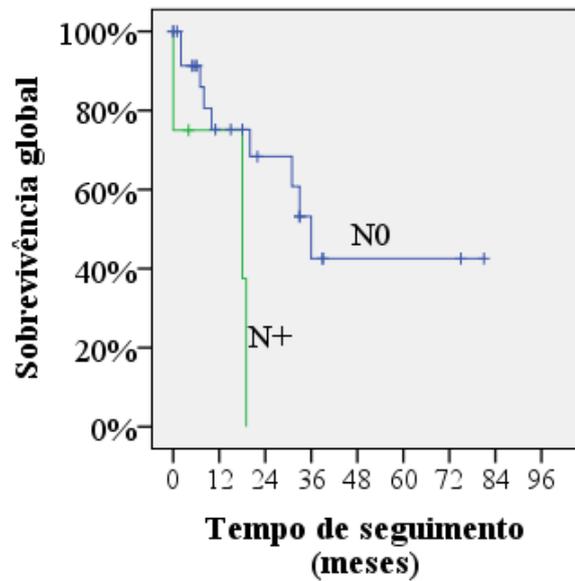
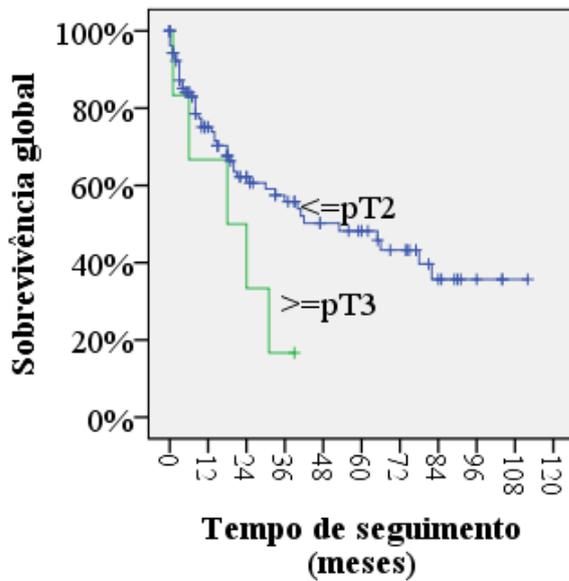
percentagem de gânglios invadidos por tumor ($p=0,030$) (tabela 20) mas não com a presença de margens invadidas ($p=0,888$) na peça operatória.

	pT pré CR		Total	N pré CR		Total	
	$\leq pT2$	$\geq pT3$		N0	N+		
pT na peça operatória	$pT \leq 2$	47,1%	1,8%	48,8%	56,4%	56,4%	
	$pT \geq 3$	44,1%	7,1%	51,2%	28,2%	15,4%	43,6%
	Total	91,2%	8,8%	100,0%	84,6%	15,4%	100%
pN na peça operatória	pN0	66,2%	4,5%	70,7%	63,2%	2,6%	65,8%
	pN1	6,4%	1,9%	8,3%	5,3%		5,3%
	pN2,3	17,8%	3,2%	21,0%	15,8%	13,2%	28,9%
	Total	90,4%	9,6%	100,0%	84,2%	15,8%	100%

- **TABELA 12 - Comparação do pT e pN da peça operatória entre pT e N pré cistectomia (CR)**

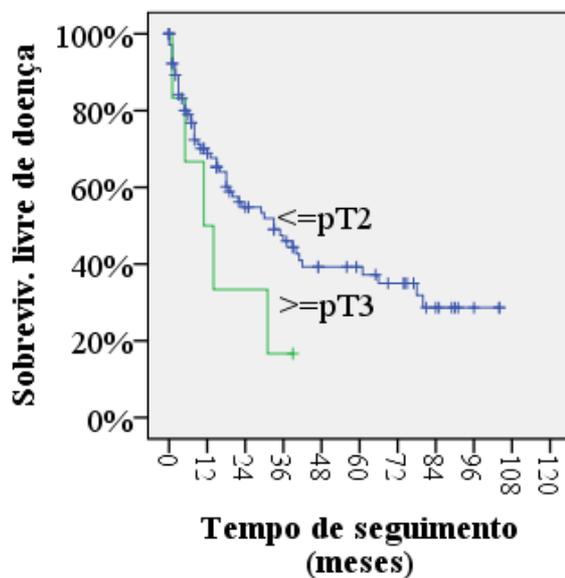
Doentes com estadiamento $\leq pT2$ pré cistectomia tiveram sobrevivência global aos 2 anos de 62,2%, contra 33,3% dos doentes com $\geq pT3$ ($p=0,073$) (curva de sobrevivência 2). Estratificando os doentes por pT1, pT2, pT3 pré cistectomia os valores foram de 67,3%, 60,5%, 25%, respectivamente ($p=0,435$) (ver anexo D: curva de sobrevivência A).

Doentes sem sinais de invasão tumoral ganglionar pré-cistectomia sobreviveram significativamente mais tempo do que os doentes com invasão ganglionar (curva de sobrevivência 3) ($p=0,021$). Sem grande surpresa, estes doentes apresentaram também correlação com menor estadiamento pN e pT pós-CR (tabela 12) correlacionando-se ainda com menor percentagem de gânglios invadidos por tumor na peça operatória ($p=0,003$) (tabela 20).



- **CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA 2 (esq.) e 3 (dta.)** – Curva de sobrevivência global estratificado por pT ($p=0,073$) e N ($p=0,021$) pré CR

A sobrevivência livre de doença a 1 ano dos doentes com $\leq pT2$ foi de 92,3% contra cerca de 50% do segundo grupo ($p=0,128$) (*curva de sobrevivência 4*).



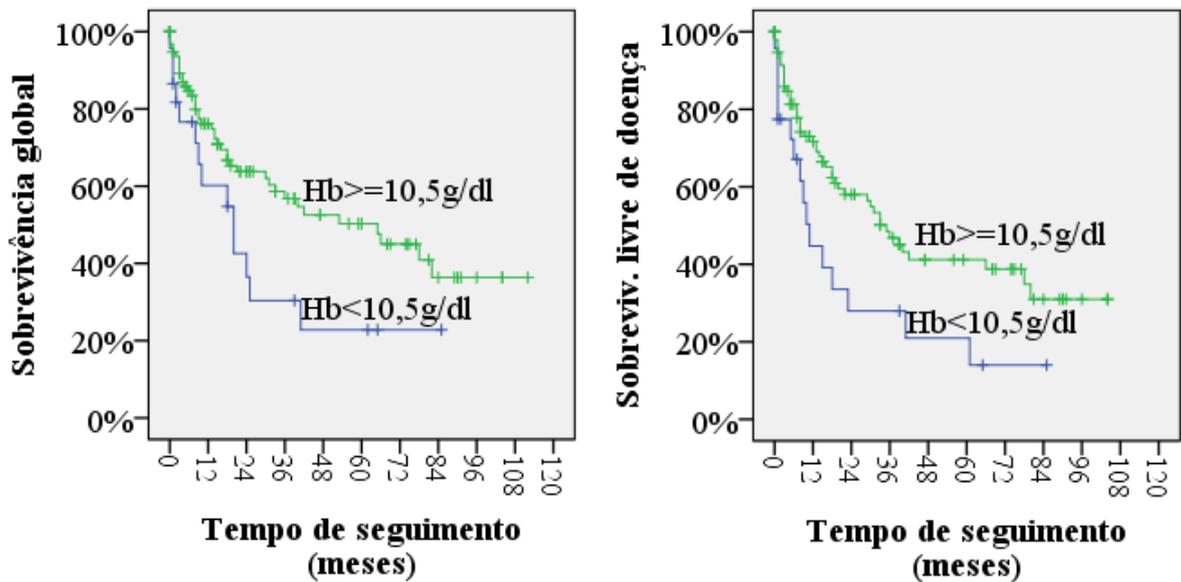
- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 4** – Sobrevivência livre de doença dos doentes estratificados por $pT \leq pT2$ vs $\geq pT3$ pré cistectomia – $p=0,128$

Bioquímica pré-operatória

	<i>Média</i>	<i>N</i>	<i>%v*</i>	<i>Duração média (±DP) da cirurgia (minutos)</i>	<i>Duração média (±DP) do internamento (dias)</i>
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>					
Média	12,44				
<10,5		44	23,9%	218,5 ± 61,2	32,8 ± 26,8
≥10,5		140	76,1%	273,0 ± 68,5	24,1 ± 22,7
<i>Albumina (g/dl)</i>					
Média	3,90				
<3,5		21	21,2%v		32,9 ± 17,7
≥3,5		78	78,8%v		25,5 ± 22,3
<i>Creatinina sérica (mg/dl)</i>					
Média	1,61				
≤1,2		111	60,7%v	269,3 ± 71,5	23,1 ± 22,7
>1,2		72	39,3%v	246,6 ± 67,9	31,1 ± 25,3
<i>PCR (mg/dl)</i>					
Média	4,57				
≤0,5		26	31,3%v	279,5 ± 58,8	17,9 ± 11,8
>0,5		57	68,7%v	241,8 ± 70,5	35,1 ± 27,8

- **TABELA 13 – Características analíticas 1-3 dias antes da cistectomia.**
*%v - % de válidos; consultar valores de significância das diferenças de duração média de cirurgia e de internamento no *anexo A*

Este estudo encontrou um grande valor prognóstico na estratificação dos doentes por valores de bioquímica pré-operatória obtidos 1 a 3 dias antes da cistectomia (*estratificação dos doentes na tabela 13*).

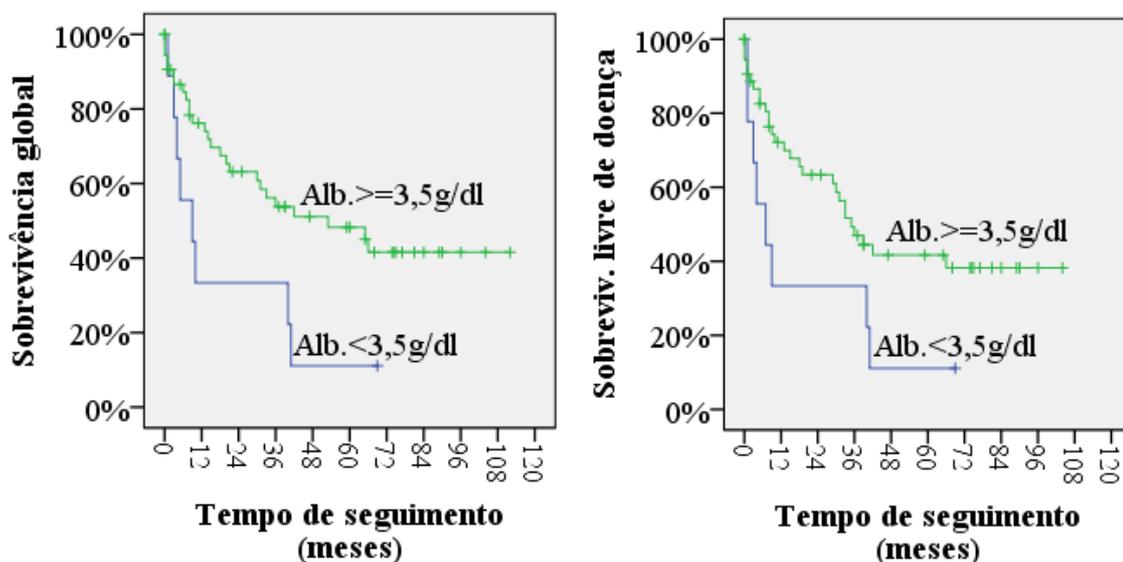


- **CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA 5 (esq.) e 6 (dta.)** - curva de sobrevivência global (esq. – p=0,042) e livre de doença (dta. – p=0,021) estratificada por hemoglobina pré cistectomia

Em termos de resultados peri-operatórios, taxas de hemoglobina $\geq 10,5$ g/dl estão correlacionadas com um período de hospitalização mais curto (p=0,005) (*tabela 13*) e com menor taxa complicações e mortalidade no internamento (p=0,004 e p=0,002, respetivamente) (*tabela 14*). Os doentes com taxas mais altas de hemoglobina demonstraram ainda: menor estadiamento T (p=0,009), maior taxa de margens livres e menor invasão linfovascular e ganglionar (menor percentagem de gânglios invadidos e menor pN) por tumor (todos com p<0,050) (*tabela 14 e anexo A*). Apresentaram, também, menor percentagem de *upstaging*, com um valor de significância muito elevado (p<0,001) (*tabela 14*).

Valores de albumina sérica $\geq 3,5$ g/dl apresentaram valor prognóstico semelhante à hemoglobina no que diz respeito ao tempo de internamento (*tabela 13*) e taxa de complicações e mortalidade no internamento ($p=0,008$; $p=0,018$ e $p=0,010$, respetivamente) (*tabela 14*), mas não mostrando relação com taxas de reinternamento ou tempo de cirurgia (*anexo A*).

Os doentes com taxas mais altas de albumina demonstraram também menor estadiamento pT pós cistectomia ($p<0,001$), maior taxa de margens livres ($p=0,047$), menor *upstaging* ($p=0,004$) (*tabela 14*), menor percentagem de invasão ganglionar pelo tumor (*tabela 20*) e menor pN pós cistectomia (*tabela 14*) (ambos com $p=0,002$).



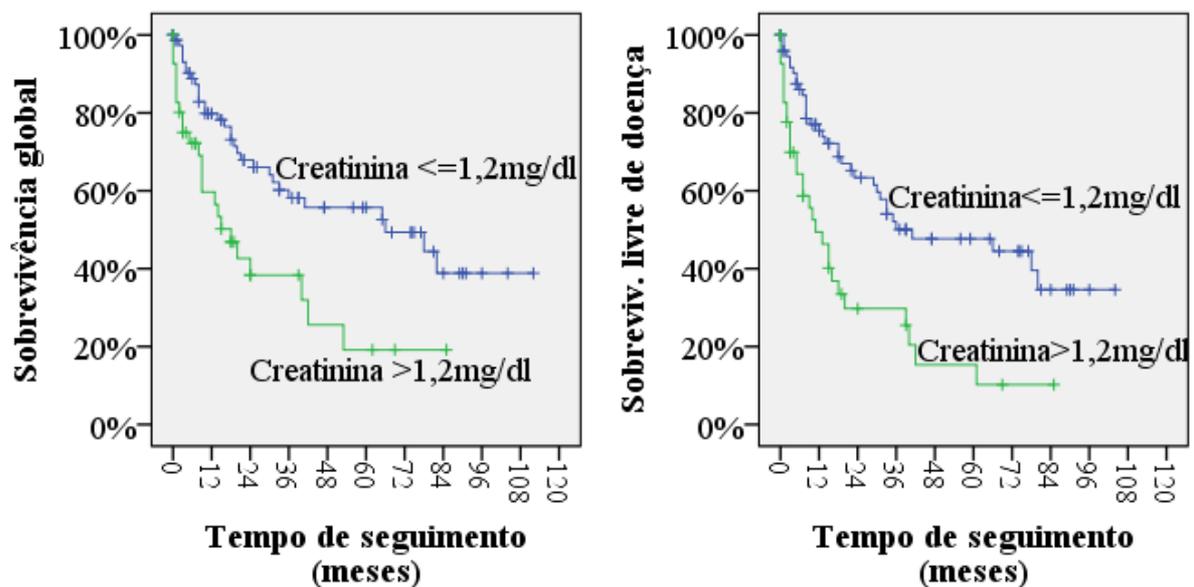
- **CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA 7 (esq.) e 8 (dta.)** - curva de sobrevivência global (esq. – $p=0,019$) e livre de doença (dta. – $p=0,041$) estratificada por albumina pré cistectomia

		Hemoglobina (g/dl)		Total	Albumina (g/dl)		Total
		<10,5	≥10,5		<3,5	≥3,5	
Complicações pós-CR no internamento	Não	6,6%	39,6%	46,2%	6,1%	45,5%	51,5%
	Sim	17,6%	36,3%	53,8%	15,2%	33,3%	48,5%
	Total	24,2%	75,8%	100,0%	21,2%	78,8%	100,0%
Reinternamento	Não	25,0%	47,6%	72,6%			
	Sim	3,2%	24,2%	27,4%			
	Total	28,2%	71,8%	100,0%			
Mortalidade no internamento CR	Não	18,6%	70,6%	89,3%	15,1%	72,0%	87,1%
	Sim	5,6%	5,1%	10,7%	6,5%	6,5%	12,9%
	Total	24,3%	75,7%	100,0%	21,5%	78,5%	100,0%
Recorrência pós CR	Não	9,4%	54,7%	64,1%	6,2%	64,6%	70,8%
	Sim	12,0%	23,9%	35,9%	9,2%	20,0%	29,2%
	Total	21,4%	78,6%	100,0%	15,4%	84,6%	100,0%
Upstaging pós CR	Sim	18,9%	37,9%	56,8%	15,9%	35,2%	51,1%
	Não	3,6%	39,6%	43,2%	3,4%	45,5%	48,9%
	Total	22,5%	77,5%	100,0%	19,3%	80,7%	100,0%
pT peça operatória	pT≤2	7,1%	39,7%	46,7%	3,0%	49,5%	52,5%
	pT≥3	16,8%	36,4%	53,3%	18,2%	29,3%	47,5%
	Total	23,9%	76,1%	100,0%	21,2%	78,8%	100,0%
ILV na peça operatória	Não	3,8%	28,2%	32,1%			
	Sim	22,1%	45,8%	67,9%			
	Total	26,0%	74,0%	100,0%			
Margens cirúrgicas da peça operatória	Invadidas	8,3%	13,3%	21,5%	7,1%	11,2%	18,4%
	Livres	16,0%	62,4%	78,5%	14,3%	67,3%	81,6%
	Total	24,3%	75,7%	100,0%	21,4%	78,6%	100,0%
pN peça operatória	pN0	11,7%	56,1%	67,8%	6,7%	62,2%	68,9%
	pN1	2,3%	7,0%	9,4%	2,2%	7,8%	10,0%
	pN2,3	7,6%	15,2%	22,8%	8,9%	12,2%	21,1%
	Total	21,6%	78,4%	100,0%	17,8%	82,2%	100,0%

- **TABELA 14 - Comparação de diversos *endpoints* entre doentes estratificados por valores de hemoglobina e albumina pré cistectomia (CR).**
Diferenças estatisticamente significativas – consultar *valor p* no anexo A.

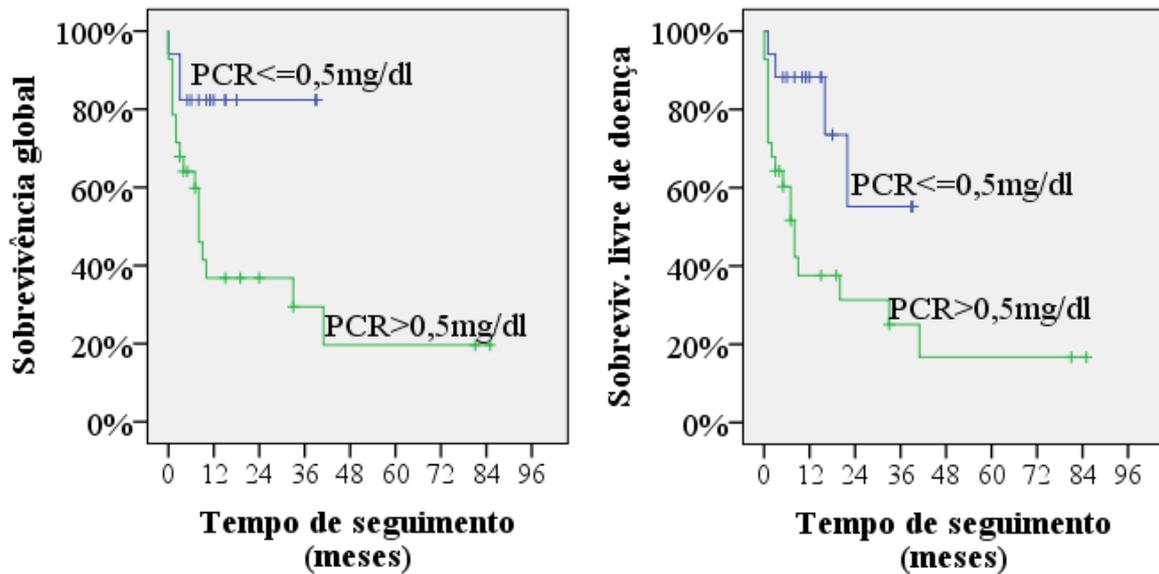
Em geral, a creatinina tem um grau de significância muito elevado nos *endpoints* avaliados neste estudo: taxas mais elevadas traduziram-se em mais dias de internamento ($p=0,005$) (*tabela 13*) e em maiores taxas de complicações pós-operatórias e de mortalidade no internamento ($p=0,009$ e $p=0,006$, respetivamente) (*tabela 15*).

Doentes com valores elevados de creatinina plasmática revelaram maior estadiamento pT pós cistectomia, com maior taxa de margens positivas e de *upstaging* (todos com $p \leq 0,004$), maior taxa de invasão linfovascular ($p=0,001$) (*tabela 15*) e maior percentagem de invasão ganglionar pelo tumor ($p=0,034$) (*tabela 20*) do que doentes com creatininemia normal.



- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 9 e 10 - curva de sobrevivência global (esq. – $p=0,002$) e livre de doença (dta. – $p<0,001$) estratificada por creatinina pré cistectomia**

Valores de PCR $>0,5$ mg/dl demonstraram uma correlação significativa com uma maior duração da cirurgia ($p=0,013$) e do internamento ($p=0,004$) (*tabela 13*) bem como com os resultados anatomo-patológicos da peça operatória correlacionando-se com maior estadiamento pT pós cistectomia, margens invadidas (ambos $p<0,01$), uma maior percentagem de invasão ganglionar tumoral e um maior estadiamento pN pós cistectomia (ambos $p<0,05$) (*tabela 15 e anexo A*). De salientar uma forte correlação entre valores elevados de PCR e maior taxa de *upstaging* pós cistectomia ($p<0,001$) (*tabela 15*).



- CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 11 e 12 - curva de sobrevivência global (esq. – $p=0,009$) e livre de doença (dta. – $p=0,012$) estratificada por PCR pré cistectomia

Verificou-se uma melhor sobrevivência global em doentes cujos valores pré-operatórios de hemoglobina e albumina eram iguais ou superiores a 10,5g/dl ($p=0,042$) e 3,5g/dl ($p=0,019$), respetivamente (*curvas de sobrevivência 5 e 7*). Taxas de creatininemia $\leq 1,2$ mg/dl e de PCR $\leq 0,5$ mg/dl mostraram uma significativa melhoria na sobrevida global ($p<0,01$) (*curvas de sobrevivência 9 e 11*). Verificou-se uma menor taxa de recorrência tumoral em doentes cujos valores pré-operatórios de hemoglobina e albumina eram iguais ou superiores a 10,5g/dl ($p=0,019$) e 3,5g/dl ($p=0,021$), respetivamente (*tabela 14 e anexo A*). Quanto ao valor prognóstico dos valores de bioquímica na sobrevivência livre de doença, demonstrou-se correlação a nível da hemoglobina ($p=0,021$), albumina ($p=0,041$), creatinina ($p<0,001$) e PCR ($p=0,012$) pré-cirúrgicos (*ver curvas de sobrevivência 6, 8, 10 e 12*).

		Creatinina (mg/dl)		Total	PCR (mg/dl)		Total
		≤1,2	>1,2		≤0,5	>0,5	
Complicações pós-operatórias no internamento	Não	32,6%	13,3%	45,9%			
	Sim	28,2%	26,0%	54,1%			
	Total	60,8%	39,2%	100,0%			
Mortalidade pós-operatória no internamento	Não	57,4%	31,8%	89,2%			
	Sim	3,4%	7,4%	10,8%			
	Total	60,8%	39,2%	100,0%			
Upstaging pós CR	Sim	29,8%	27,4%	57,1%	9,2%	51,3%	60,5%
	Não	32,1%	10,7%	42,9%	21,1%	18,4%	39,5%
	Total	61,9%	38,1%	100,0%	30,3%	69,7%	100,0%
pT peça de CR	pT≤2	33,3%	13,1%	46,4%	20,5%	20,5%	41,0%
	pT≥3	27,3%	26,2%	53,6%	10,8%	48,2%	59,0%
	Total	60,7%	39,3%	100,0%	31,3%	68,7%	100,0%
Invasão linfovascular na peça operatória	Não	23,8%	7,7%	31,5%			
	Sim	30,8%	37,7%	68,5%			
	Total	54,6%	45,4%	100,0%			
Margens cirúrgicas da peça operatória	Invadidas	8,9%	12,8%	21,7%	2,5%	25,9%	28,4%
	Livres	52,2%	26,1%	78,3%	29,6%	42,0%	71,6%
	Total	61,1%	38,9%	100,0%	32,1%	67,9%	100,0%
pN na peça operatória de CR	pN0				25,0%	39,5%	64,5%
	pN1				3,9%	5,3%	9,2%
	pN2,3				2,6%	23,7%	26,3%
	Total				31,6%	68,4%	100,0%

- **TABELA 15 - Comparação de diversos *endpoints* entre doentes estratificados por valores de creatinina e PCR pré cistectomia (CR)**

Diferenças estatisticamente significativas – consultar *valor p* no anexo A

Cirurgia, Internamento e Complicações

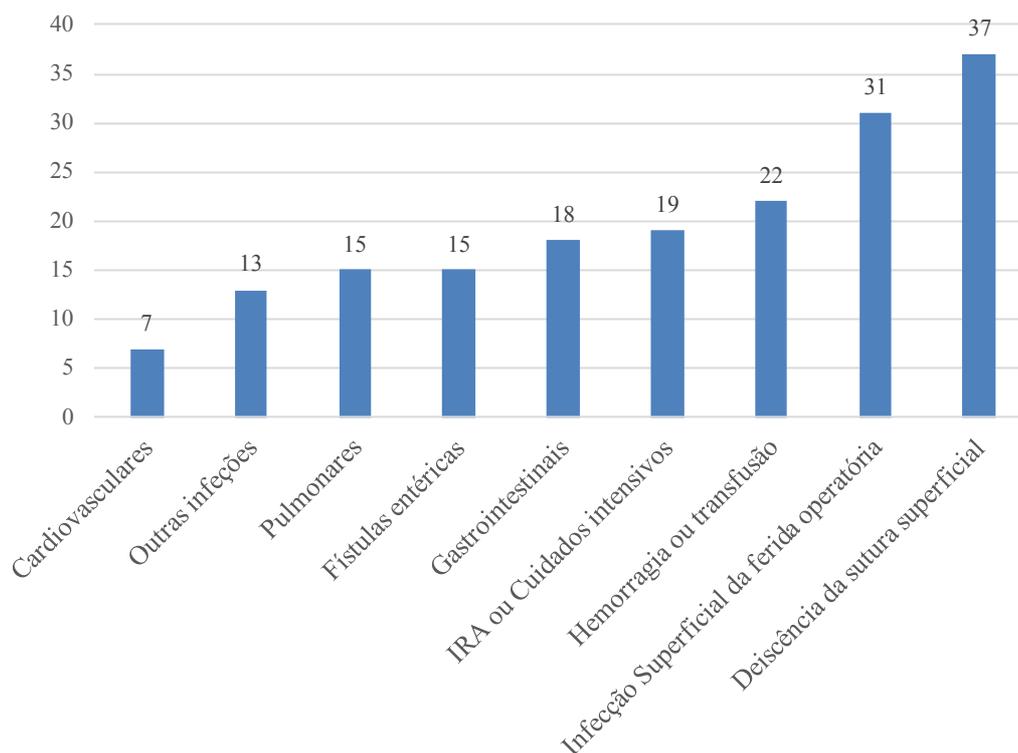
	<i>Média (±DP)</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Média de dias de internamento por grupo etário (p=0,012)</i>			
0-49	14,7 ± 8,2		
50-69	23,9 ± 24,7		
70-100	29,2 ± 23,7		
<i>Complicações intra-operatórias</i>		24	13%
<i>Complicações pós-operatórias</i>		98	53,8%v*
<i>Reinternamento a 90 dias</i>		34	27,4%v*
<i>Derivação urinária</i>			
neobexiga ortotópica		43	23,4%
idade média	61,3 (±8,1)		
conduto ileal		88	47,8%
idade média	68,9 (±9,5)		
ureterostomia cutânea		45	24,5%
idade média	71,3 (±9,8)		
outros		8	4,3%
idade média	72,6 (±10,7)		

- **TABELA 16 – Características cirúrgicas e do internamento.**

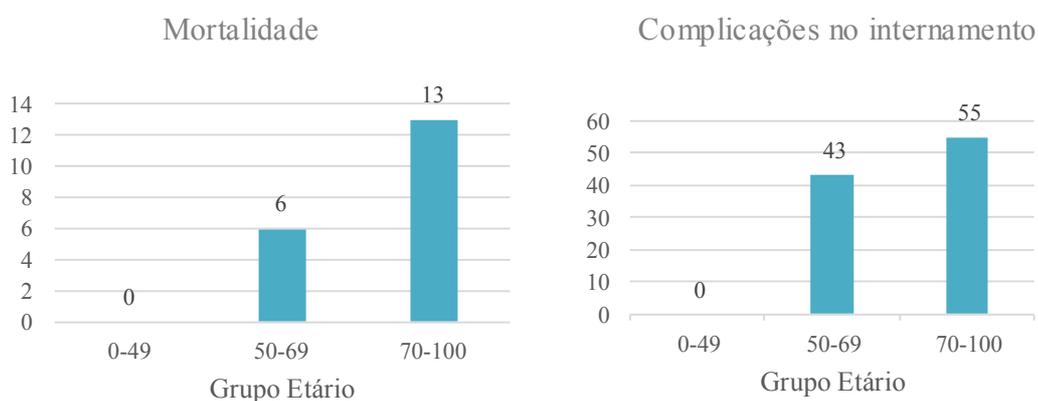
*v - % de válidos.

Praticamente metade dos doentes foram submetidos a uma cirurgia de derivação urinária por conduto ileal (*tabela 16*). A duração da cirurgia foi maior quando executada uma derivação urinária continente (média: 5H04 min) ($p < 0,001$).

As complicações mais frequentes foram: deiscência / eventração (20,1%) e infeção superficial da ferida operatória (16,8%) (*ver gráfico 4 e anexo C*).



- **GRÁFICO 4 – Complicações mais frequentes durante o internamento (182 doentes)**



- **GRÁFICO 5 (esq.) e 6 (dta.) - frequência absoluta da mortalidade (esq.) e das complicações no internamento (dta.) da cistectomia consoante grupo etário.** Existe uma correlação estatisticamente significativa entre um grupo etário mais elevado e maiores taxas de complicações ($p=0,007$) mas não com a mortalidade no internamento ($p=0,190$).

A taxa de mortalidade no internamento foi de 10,3% (*tabela 2*), e a idade média dos doentes que faleceram neste internamento foi 72,58 ($\pm 9,063$) anos ($p < 0,05$). Estes doentes estiveram internados entre três e 108 dias pós cistectomia (mediana = 21 dias).

39 (21,2%) dos doentes foram reintervencionados durante o internamento da cistectomia. O motivo mais frequente de reintervenção foi evisceração / deiscência da ferida operatória (35,9%), seguido de fistulas urinárias e/ou intestinais (30,8%). 12 doentes (30,8%) foram reintervencionados mais de uma vez. De entre os fatores prognósticos avaliados neste trabalho, nenhum foi estatisticamente significativo para a previsão de reintervenção no internamento (*ver anexo A*).

Estadiamento pós cistectomia

	<i>Média</i>	<i>N</i>	<i>%v</i>
<i>Grau tumor urotelial pós CR</i>			
1-2		44	28%v
3		113	72%v
<i>CIS concomitante</i>		124	74,3%v
<i>Número de gânglios estudados</i>	13,0 ($\pm 8,3$)		
<i>Número de gânglios positivos</i>	1,5 ($\pm 3,9$)		
<i>ILV</i>			
+		89	48,4%
-		42	22,8%
<i>Margens cirúrgicas</i>			
positivas		39	21,5%v
livres		142	78,5%v
<i>M</i>			
M0		40	24,4%v
M1		15	9,1%v
Mx		109	66,5%v
<i>Homens com carcinoma próstata concomitante</i>		49	32%

• **TABELA 17 - Características da peça operatória de cistectomia (CR) e M.**

*v - % de válidos.

		Estadio tumoral da peça operatória pósCR							
		pT0	pTis	pTa	pT1	pT2	pT3	pT4	
Estadio tumoral da peça da última RTU-V préCR	?	0	1	1	1	0	4	7	14
	pTis	0	0	1	1	0	0	0	2
	pTa	0	0	0	1	1	0	1	3
	pT1	2	4	3	10	4	5	4	32
	pT2	10	11	0	8	24	43	22	118
	pT3	0	2	0	1	0	3	3	9
	pT4	0	0	0	0	0	0	6	6
	Total	12	18	5	22	29	55	43	184

• **TABELA 18 – Estadiamento pT na última RTU-V pré cistectomia vs na peça de cistectomia.**

69% dos doentes apresentavam invasão da camada muscular na peça operatória (*ver tabela 2 e 18*). Mais de 70% dos doentes tinha tumor urotelial grau 3; 48,4% apresentavam ILV (*tabela 17*).

63% dos doentes não apresentaram invasão tumoral ganglionar (*tabela 2*). Dos que apresentaram, 83,6% eram doentes com doença \geq pT3. Foi encontrada invasão ganglionar em 11% dos doentes com doença \leq pT2 ($p=0,032$) (*ver tabela 19*). A percentagem de *upstaging* e de *downstaging* da RTU-V pré-CR para a peça de CR foi de 56,8% e 21,3%, respetivamente (*tabela 2*). Doentes com *upstaging* tiveram uma sobrevivência global significativamente pior ($p=0,001$) (*ver anexo D: curva de sobrevivência E*).

		pN			Total
		pN0	pN1	pN2,3	
pT na peça de cistectomia	pT0	5,3%		1,8%	7,0%
	pTis	9,9%	0,6%		10,5%
	pTa	2,3%			2,3%
	pT1	12,3%			12,3%
	pT2	12,9%	1,2%	1,8%	15,8%
	pT3	14,0%	5,3%	9,9%	29,2%
	pT4	11,1%	2,3%	9,4%	22,8%
	Total	67,8%	9,4%	22,8%	100,0%

• **TABELA 19 –Estadiamento pT vs pN na peça de cistectomia**

Em média, foram estudados 13,03 ($\pm 8,30$) gânglios por doente encontrando-se 1,48 ($\pm 3,87$) gânglios positivos. Nesta série de doentes, cirurgias mais longas estão associadas a um maior número de gânglios excisados ($p=0,008$) e mais gânglios estudados refletiram-se em maior número de gânglios positivos ($p=0,002$).

40 dos doentes com estadiamento M conhecido não apresentaram metástases à distância após a cistectomia, contra 15 doentes com metástases identificadas.

32% dos homens intervencionados apresentaram tumor prostático concomitante na peça operatória.

	Média (\pmDP) da densidade ganglionar	
Não fumadores	9,4	$\pm 24,5$
Fumador ou ex-fumadores	18,7	$\pm 30,1$
	(p=0,016)	
N0 pré-CR	6,7	$\pm 15,6$
N+ pré-CR	45,8	$\pm 31,1$
	(p=0,003)	
$\leq pT2$ pré-CR	11,4	$\pm 25,4$
$\geq pT3$ pré-CR	25,1	$\pm 35,0$
	(p=0,030)	
Hb<10,5g/dl	23,8	$\pm 35,2$
Hb $\geq 10,5$ g/dl	11,3	$\pm 24,8$
	(p=0,011)	
Albumina<3,5g/dl	33,5	$\pm 38,8$
Albumina $\geq 3,5$ g/dl	10,6	$\pm 25,3$
	(p=0,002)	
Creatinina $\leq 1,2$ mg/dl	9,4	$\pm 21,4$
Creatinina>1,2mg/dl	21,4	$\pm 34,4$
	(p=0,034)	
PCR $\leq 0,5$ mg/dl	5,9	$\pm 17,6$
PCR>0,5mg/dl	23,0	$\pm 34,0$
	(p=0,024)	

- **TABELA 20 - Comparação da percentagem de gânglios invadidos por tumor na peça operatória de cistectomia (CR) entre doentes estratificados por fumador/não fumador, pT e N pré cistectomia e bioquímica pré cistectomia**

Seguimento, sobrevivência e recorrência

	<i>Média</i>	<i>N</i>	<i>%v</i>
<i>QT adjuvante</i>			
Sim		19	12,2%v*
Não		137	87,8%v*
<i>Tempo de seguimento (meses)</i>			
Média	22,46		
Mínimo - máximo	0-112		
<i>Seguimento</i>			
≥ 12 meses		94	51,1%
24 meses		61	33,2%
5 anos (60 meses)		25	13,6%
<i>Recorrência</i>			
Sim		42	29,6%v*
Não		75	52,8%v*
Tumor residual/metastizado imediatamente após cistectomia		25	17,6%v*
<i>Sobrevivência média após recorrência (meses)</i>			
	4,93		
Mínimo-máximo	0-35		
<i>Mortalidade absoluta</i>			
		96	52,2%
<i>Sobrevivência média pós cistectomia (meses)</i>			
	12,78		
	11,69		
TNMI	13,0		
TMI			

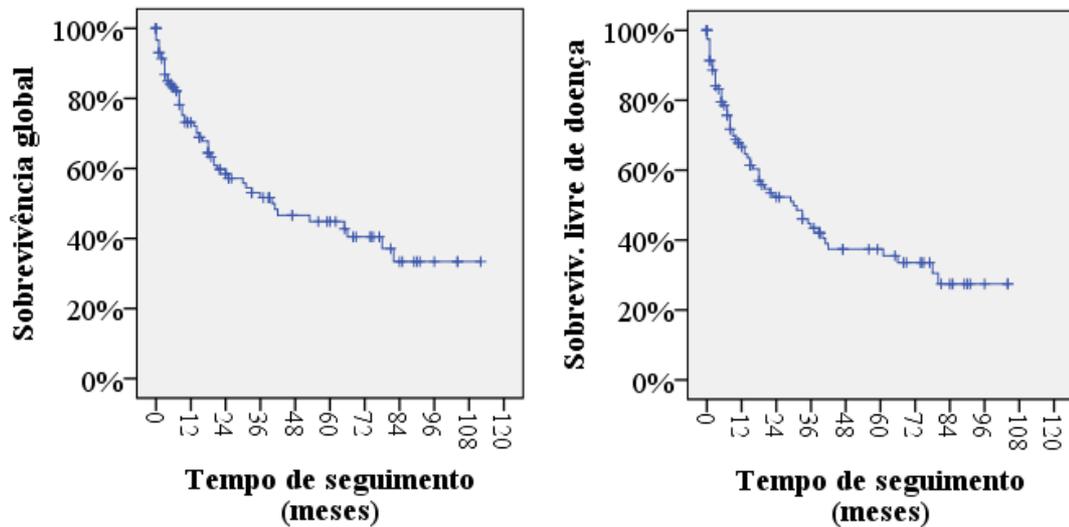
- **TABELA 21 – Seguimento, sobrevivência e recorrência.**

*v - % de válidos

19 doentes receberam quimioterapia neoadjuvante.

As taxas de sobrevivência e sobrevivência livre de doença globais aos 5 anos foram de cerca de 44,9% e 37,4%, respectivamente (*curvas de sobrevivência 13 e 14*). 50,2 % dos doentes faleceram nos primeiros 2 anos de seguimento.

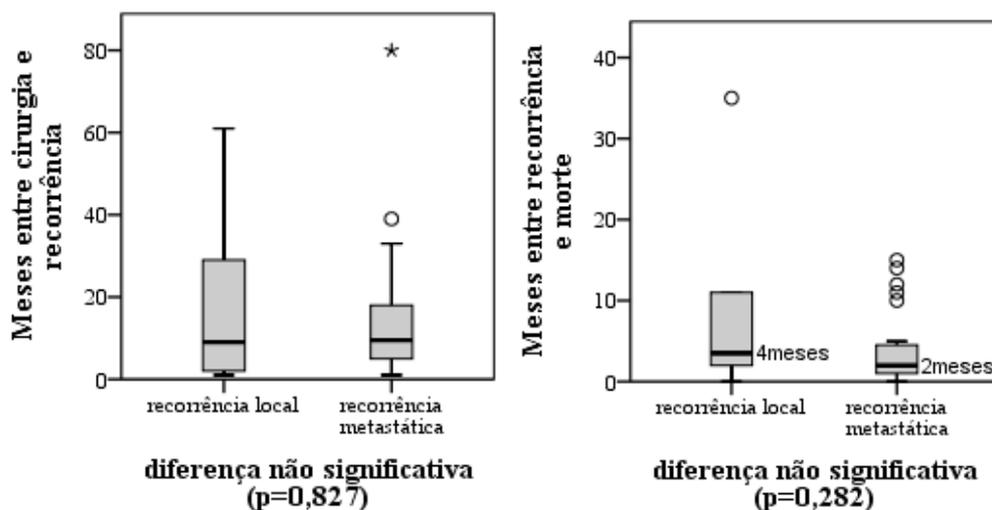
A sobrevivência livre de doença aos 2 anos, segundo o estadiamento pT na peça operatória, foi de cerca de 74,8% em doentes com \leq pT1, 53,6% com pT2, 36,9% com pT3 e 30,3% com pT4 pós-operatórios (p=0,004).



- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA 13 (esq.) e 14 (dta.) - Curva de sobrevivência global (esq.) e curva de sobrevivência livre de doença global (dta.)**

Doentes sem invasão ganglionar pós cistectomia tiveram 20,7% de taxa de recorrência contra 75% nos doentes com pN+ ($p < 0,001$). A sobrevivência livre de doença a 2 anos para os doentes sem invasão tumoral linfática foi de 66,7%, comparada com 13,6% nos doentes com invasão tumoral ganglionar pós-operatória (pN+) ($p < 0,001$) (*anexo D: curva de sobrevivência C*).

De entre 117 doentes com pM0 ou sem tumor residual pós cistectomia, 42 (35,9%) recorreram a nível local/locoregional (10) ou metastático (32) ao fim de, em média, $14,88 \pm 16,27$ meses (*gráfico 7*). Após recorrência, os doentes sobreviveram, em média, 4,93 meses ($\pm 7,23$) sem diferença estatisticamente significativa entre doentes com recorrência local ou metastática ($p = 0,282$) (*gráfico 8*).



- GRÁFICO 7 (esq.) e 8 (dta.) – Tempo médio entre cistectomia e recorrência e entre recorrência e morte (meses).**
 Diferenças não estatisticamente significativas entre recorrência local e metastática na curva de sobrevivência ($p=0,71$ e $p=0,14$, respectivamente).

DISCUSSÃO

A identificação de fatores de prognóstico no carcinoma vesical é essencial para a otimização das abordagens terapêuticas, melhoria dos resultados oncológicos e minimização da morbidade.

Actualmente, a característica mais utilizada para prever o prognóstico a longo prazo dos doentes submetidos a cistectomia radical por tumor vesical é a classificação TNM pós-cirúrgica, com particular importância no estadiamento pN, já que doentes com pN+ estão associados a um risco significativamente elevado de recorrência e mortalidade [10], com taxas de sobrevivência aos 5 anos descritas entre 20-35%[8]. Além disso, o número de gânglios excisados, o número de gânglios positivos, bem como a densidade ganglionar, também são fatores prognósticos commumente reportados. A invasão linfovascular na peça operatória é uma característica prognóstica independente do estadiamento pN [8].

A avaliação prognóstica dos tumores musculo-invasivos está, no entanto, muito limitada a fatores anatomopatológicos. O estabelecimento de fatores prognósticos pré-cistectomia pode ajudar na identificação de doentes que beneficiam de tratamentos radio e/ou quimioterápicos (neo)adjuvantes. Recentemente, tem sido estudado o valor prognóstico de biomarcadores moleculares com o objetivo de, não só, identificar possíveis alvos terapêuticos, como também estudar a sua aplicação no estudo do prognóstico dos doentes [8]. O marcador mais estudado até à data é o p53 que, isoladamente, está significativamente associado a maior grau histológico de tumor vesical, embora existam estudos contraditórios no que diz respeito aos resultados a longo prazo [8]. A avaliação de um painel de biomarcadores que inclui p53, pRB, p21, p27 e ciclinaE1 em peças de cistectomia permitiu, em conjugação com o estadiamento TNM, uma maior exatidão na previsão de taxas de recorrência e sobrevivência em doentes com estadiamento Ta-3N0M0 [8].

Outros fatores prognósticos frequentemente identificados na literatura incluem: idades mais avançadas e sexo feminino com pior prognóstico após a cistectomia, o que não é corroborado em estudos de grandes séries clínicas [8]. Sugere-se, embora com resultados contraditórios, que um período maior de 3 meses entre a última RTU-V pré cistectomia e a cistectomia pode estar associado a pior prognóstico a longo prazo [8].

De seguida discutem-se os principais factores prognósticos identificados neste trabalho:

Fumadores

Este estudo mostra que fumar é, não só, um fator de risco para o desenvolvimento de tumor vesical, mas também para o desenvolver mais cedo (idade média de diagnóstico=62,6anos, $p<0,001$) e que estes doentes têm piores resultados oncológicos, apresentando maior pN e maior densidade ganglionar. Doentes fumadores ou ex-fumadores apresentaram 4,2 vezes mais invasão ganglionar na peça operatória que doentes que nunca fumaram, o que está de acordo com a bibliografia [11].

Clínica de Apresentação Inicial – hematúria

A presença de hematúria aquando o primeiro diagnóstico de tumor vesical relacionou-se com melhor resultado prognóstico global, o que pode sugerir que estes doentes apresentam menor agressividade tumoral ou foram diagnosticados mais precocemente aquando o aparecimento de sinais clínicos valorizáveis. No caso da primeira hipótese, apesar de a hematúria estar relacionada, neste estudo, com maior taxa de presença de CIS na peça

operatória (que, na literatura, é indicado como factor de risco para recidiva, progressão e mortalidade específica nos tumores não músculo-invasivos [12]), está também relacionada com menor taxa de *upstaging* pós cistectomia, podendo indiciar que tumores que se manifestam primariamente por hematúria são menos agressivos. Um diagnóstico mais precoce poderá estar relacionado com uma sensibilidade diagnóstica superior em doentes com tumores que se manifestam com hematúria, submetidos a cistoscopia e citologia urinária para avaliação do risco de tumor vesical. A sensibilidade de deteção de tumor vesical na citologia urinária de doentes com CIS é próxima dos 90% [12], permitindo uma intervenção mais precoce podendo justicar que doentes com hematúria tenham melhor sobrevivência global. O facto de as mulheres deste estudo terem uma idade média de diagnóstico mais tardia e apresentarem estadiamento pT mais avançado poderá ser consequência da hematúria macroscópica ser desvalorizada durante mais tempo, dada a maior prevalência de outros diagnósticos diferenciais neste sexo. Tais dados confirmam que é importante não só a pesquisa de marcadores citológicos que identifiquem o risco de tumor vesical em geral, mas também que substratifiquem o risco entre doentes que se apresentam com hematúria, procurando não atrasar investigações complementares. Neste sentido, vários marcadores urinários foram testados na tentativa de melhorar a sensibilidade de deteção de tumor vesical na citologia urinária, não se tendo ainda provado a sua utilidade e fiabilidade [12]. De ressaltar que, na literatura internacional, a clínica de LUTS no contexto de tumor vesical está frequentemente associada ao CIS e ao carcinoma invasivo [12].

Estadiamento do tumor pré-CR

Existem vários estudos que confirmam a significância prognóstica do estadiamento pT pré cistectomia [8] e este estudo encontrou melhor sobrevida global em doentes com pT pré

cistectomia \leq pT2. A percentagem de *upstaging* (56,8%) e *downstaging* (21,3%), verificável neste estudo, é sobreponível a outros estudos da literatura, nomeadamente um estudo com 778 doentes submetidos a cistectomia com taxas de 42% e 22%, respetivamente [8].

Na literatura, não existe unanimidade relativamente ao prognóstico relativo dos tumores musculo-invasivos (TMI) primários *vs* recorrentes (que provém de tumor não musculo invasivo prévio), existindo estudos que vão desde melhor prognóstico nos primeiros, sem diferenças significativas, a melhor sobrevivência nos segundos [4]. No caso deste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global de doentes com TMI primários *vs* recorrentes. No entanto, a sobrevivência dos tumores recorrentes atinge um valor *plateau* de 60% desde os 7 meses de seguimento, *plateau* que, só é verificável após os 6 anos e meio de seguimento nos TMI primários com uma sobrevivência de 31,8% (ver anexo D, curva de sobrevivência D – $p=0,812$). Neste estudo, TMI recorrentes são, significativamente, mais bem diferenciados (menor grau, $p=0,044$), o que poderia indiciar melhor prognóstico deste grupo. De ressaltar que, apesar de esta associação não ser replicada na literatura internacional, a percentagem de doentes com TMI primário deste estudo é sobreponível à da literatura (85% de TMI primários – *tabela 2*) [4].

Bioquímica pré-operatória

Este estudo encontrou alto valor prognóstico na avaliação bioquímica pré cistectomia. No entanto, a sua análise não foi suficientemente aprofundada e pode estar tendencialmente enviesada: deveria ter sido apresentada a média dos diferentes valores de bioquímica consoante os vários *endpoints* avaliados e, sobretudo, a média conforme as outras características bioquímicas.

Surpreendentemente, ou não, taxas de hemoglobina $\geq 10,5$ g/dl apresentaram maior duração de cistectomia e maior taxa de reinternamentos a 90 dias pós cistectomia. Uma possível justificação, e que é verificável neste estudo, é que doentes com melhor estado geral (entenda-se, valores mais elevados de hemoglobina), tenham sido submetidos a derivações urinárias mais complexas ($p=0,001$) e a linfadenectomias mais alargadas (foi excisado um maior número de gânglios a doentes com valores de hemoglobina $\geq 10,5$ g/dl ($p=0,007$), albumina $\geq 3,5$ g/dl ($p=0,002$) e creatinínemia $\leq 1,2$ mg/dl ($p=0,040$)).

É interessante constatar que a creatinínemia pré cistectomia $> 1,2$ mg/dl teve um valor prognóstico muito significativo nesta série de doentes: mais dias de internamento, mais complicações e mortalidade no internamento, maior estadiamento pT, mais invasão linfovascular, mais margens cirúrgicas invadidas por tumor e maior percentagem de *upstaging* pós cistectomia (todos com $p < 0,01$) e, em particular, menor sobrevivência global e livre de doença ($p=0,002$ e $p < 0,001$, respetivamente).

Vários estudos revelam que valores baixos de albumina sérica estão associados à existência de, pelo menos, uma complicação pós-operatória [7, 14]. Neste estudo, também foi encontrada uma relação entre valores baixos de albumina e maior taxa de complicações pós-operatórias, mas a correlação foi mais significativa com valores baixos de hemoglobina ou elevados de creatinina sérica. Em particular, valores elevados de creatinina sérica apresentam maior taxa de deiscência / eventração da ferida operatória ($p=0,007$), que foi o motivo mais frequente de reintervenção no internamento.

Complicações no internamento

Constatou-se que, a duração do internamento foi, em média, mais longa comparando com outras séries de doentes [7, 15, 16].

A alta frequência de complicações pós-operatórias permanece um problema associado à cistectomia, em geral, e a esta série de doentes, em particular. Estudos de grandes séries apontam que, as complicações mais frequentes pós cistectomia são necessidade de transfusão, infecções urinárias, da ferida operatória e sépsis [7], indiciando que, a presente série de doentes, tem uma alta taxa de deiscência de ferida operatória, uma das complicações mais frequentemente constatadas. A taxa de mortalidade no internamento foi de 10,3%. 68,4% dos doentes que faleceram tinham invasão tumoral do tecido perivesical ($\geq pT3$) na peça de cistectomia ($p=0,143$). Albumina, hemoglobina e creatinina séricas correlacionam-se com a mortalidade no internamento.

As taxas de mortalidade aos 30 dias e 90 dias pós cistectomia foram, respetivamente, 6,5% e 14,7%, sendo que foram reportados, numa série de 5207 doentes, valores semelhantes, de 5,2 e 10,6%, tanto maiores quanto maior o grupo etário [5]. Em geral, menores taxas de morbidade e mortalidade associam-se a hospitais e cirurgiões mais experientes, isto é, com maior volume de casos. A ICUD-EAU 2012 (*International Consultation on Urologic Diseases-European Association Urology*) definiu centros de grande volume onde são feitas 40-45 cistectomias por ano com 1 ou 2 cirurgiões responsáveis por, pelo menos, metade dos doentes [17]. De notar que o presente serviço não apresenta estas características (volume médio anual = 19,7 cistectomias entre 2006 e 2014 e os dois cirurgiões com maior volume cirúrgico intervieram 79 (42,9%) dos doentes).

Sobrevivência e recorrência

A literatura aponta para taxas de sobrevivência dos tumores musculo-invasivos de 30% a 50% aos 5 anos[8]. Tais valores correspondem aos encontrados neste estudo mas continuam longe do ideal.

Limitações

Além de várias limitações já apontadas ao longo do texto, salienta-se ainda:

Trabalho sobretudo descritivo não tendo sido colocada uma questão/hipótese única. O facto de ser um estudo unicêntrico, retrospectivo e com um limitado número de doentes, permite apenas comparar, e não extrapolar, resultados.

O estudo apresenta ainda um grupo muito heterogéneo de doentes, não tendo sido criados subgrupos de análise consoante características específicas. Em particular, a avaliação de possíveis fatores prognósticos devia ter sido realizada separadamente consoante o motivo de cistectomia (TNMI vs TMI).

O estudo das complicações pós-operatórias ficou limitado por não ter sido aplicada a escala de *Clavien* e por estas serem referentes ao período de hospitalização e não a um período de 30 ou 90 dias, como é usual na literatura.

Sendo um estudo retrospectivo, a base de dados contém células sem valor atribuído e não é o melhor método para avaliar taxas de mortalidade, recorrência e de sobrevivência.

Perspetivas futuras

Tendo o presente estudo focado, não exaustivamente, no valor prognóstico de características pré-operatórias dos doentes, a recolha de dados efetuada permitirá análises mais detalhadas das correlações verificadas neste estudo, bem como de outros fatores prognósticos, nomeadamente fatores do internamento e do estadiamento pós-CR. A recolha de outras variáveis pré-operatórias nomeadamente comorbilidades / score de *Charlson*

também poderia ser de interesse. A referir ainda que, partindo de dados obtidos deste estudo, poderão ser formuladas hipóteses de possíveis escalas de risco cirúrgico e risco oncológico.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu conhecer melhor a população e alguns fatores pré-operatórios de mau prognóstico dos doentes deste centro hospitalar.

(i) A nível de resultados perioperatórios:

Grupos etários mais elevados apresentaram mais complicações no internamento da cistectomia, o que também foi verificável em doentes com valores elevados de creatininémia e diminuídos de hemoglobina e albumina séricas pré cistectomia. Os mesmos valores analíticos predizem mais mortalidade no internamento. Nesta série clínica, os doentes com hemoglobina pré cistectomia $\geq 10,5$ g/dl tiveram mais reinternamentos a 90 dias.

(ii) A nível de resultados oncológicos na peça operatória de cistectomia:

Coincidente com a literatura, fumadores ou ex-fumadores apresentaram piores resultados a nível de invasão ganglionar tumoral na peça operatória (maior percentagem de gânglios invadidos por tumor e maior estadiamento pN).

A ausência de hematúria macroscópica no primeiro diagnóstico de tumor vesical ditou mau prognóstico implicando mais *upstaging* pós cistectomia, margens tumorais invadidas por tumor na peça operatória e presença de doença metastática pós cistectomia. Também está associado, nesta série clínica, a menor percentagem de tumores com CIS concomitante na peça de cistectomia.

Tumores primários tiveram grau do tumor urotelial mais indiferenciado na peça de cistectomia e, doentes com $\geq pT3$ na última avaliação patológica pré cistectomia mostraram correlação com lesão extravesical ($\geq pT3$ / N+) e uma maior percentagem de gânglios invadidos por tumor na peça operatória.

Valores baixos de hemoglobina e albumina e elevados de creatinina e PCR séricas pré-cistectomia estão globalmente associados a mau prognóstico na avaliação oncológica. De salientar que valores elevados de PCR e diminuídos de hemoglobina estão, muito significativamente ($p < 0,001$), associados a *upstaging* e que valores de albumina baixos têm forte correlação ($p < 0,001$) com estadiamento $\geq pT3$ na peça de cistectomia.

(iii) A nível de resultados oncológicos a longo prazo:

Tumores musculo-invasivos com tumor não-musculo-invasivo prévio sobreviveram mais tempo relativamente a TMI primários. Verifica-se, sem surpresa, que um maior estadiamento pT e N pré cistectomia têm pior sobrevivência global. Doentes com *upstaging* tiveram uma sobrevivência global significativamente pior.

A ausência de hematúria macroscópica no primeiro diagnóstico de tumor vesical e valores “alterados” de hemoglobina, albumina, creatinina e PCR plasmáticas pré cistectomia determinaram pior sobrevivência global. Hemoglobina e albumina séricas diminuídas antes da cistectomia radical foram preditores de maior taxa de recorrência tumoral. Valores elevados de creatinina sérica tiveram uma correlação forte com pior sobrevivência livre de doença ($p < 0,001$).

O *anexo A* apresenta uma tabela com um resumo dos valores de significância da análise univariada dos fatores prognósticos avaliados neste estudo.

Considerações Gerais

Este estudo unicêntrico, que analisou retrospectivamente 10 anos de intervenções, permitiu uma melhor caracterização da população submetida a cistectomia radical por tumor vesical, assim como de alguns fatores prognósticos associados ao procedimento.

Quanto à avaliação de fatores pré cistectomia que tiveram impacto no *outcome* dos doentes, realça-se o valor prognóstico da hematúria como clínica de apresentação inicial e dos valores analíticos pré cistectomia de hemoglobina e creatinina que poderão ser alvo de um estudo mais detalhado em próximos trabalhos.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(1): p. 5-29.
2. Freedman, N.D., et al., *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. JAMA, 2011. **306**(7): p. 737-45.
3. Park, J.C., et al., *Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer*. Curr Probl Cancer, 2014. **38**(3): p. 80-108.
4. Hidas, G., D. Pode, and A. Shapiro, *The natural history of secondary muscle invasive bladder cancer*. BMC Urology, 2013. **13**(23).
5. Schiffmann, J., et al., *Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(12): p. 1738-45.
6. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1039-47.
7. Lavallee, L.T., et al., *Peri-operative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e111281.
8. Youssef, R.F. and Y. Lotan, *Predictors of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer*. ScientificWorldJournal, 2011. **11**: p. 369-81.
9. Chen Z, D.W., Xu K, Tan J, Sun C, et al, *The 1973 WHO Classification Is More Suitable than the 2004 WHO Classification for Predicting Prognosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*. PLoS ONE 7(10): e47199. doi:10.1371/journal.pone.0047199, 2012.
10. Fajkovic, H., et al., *Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis*. Eur Urol, 2013. **64**(5): p. 837-45.
11. Ku, J.H., et al., *Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 447.
12. Parada, B., *Mecanismos Patológicos e Prevenção Farmacológica da Carcinogênese Urotelial: Estudo Experimental*. PhD [tese de Doutorado em Ciências da Saúde, área de Medicina]. ; 2014.
13. Sylvester, R.J., et al., *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials*. Eur Urol, 2006. **49**(3): p. 466-5; discussion 475-7.
14. Tomaszewski, J.J. and M.C. Smaldone, *Perioperative strategies to reduce postoperative complications after radical cystectomy*. Curr Urol Rep, 2015. **16**(5): p. 26.
15. Kim, S.H., et al., *Incidence and risk factors of 30-day early and 90-day late morbidity and mortality of radical cystectomy during a 13-year follow-up: a comparative propensity-score matched analysis of complications between neobladder and ileal conduit*. Jpn J Clin Oncol, 2014. **44**(7): p. 677-85.
16. Harraz, A.M., et al., *Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series*. BJU Int, 2015. **115**(1): p. 94-100.
17. Hautmann, R.E., et al., *Urinary diversion: how experts divert*. Urology, 2015. **85**(1): p. 233-8.
18. Manoharan, M., R. Ayyathurai, and M.S. Soloway, *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcome*. BJU Int, 2009. **104**(9): p. 1227-32.

ANEXOS

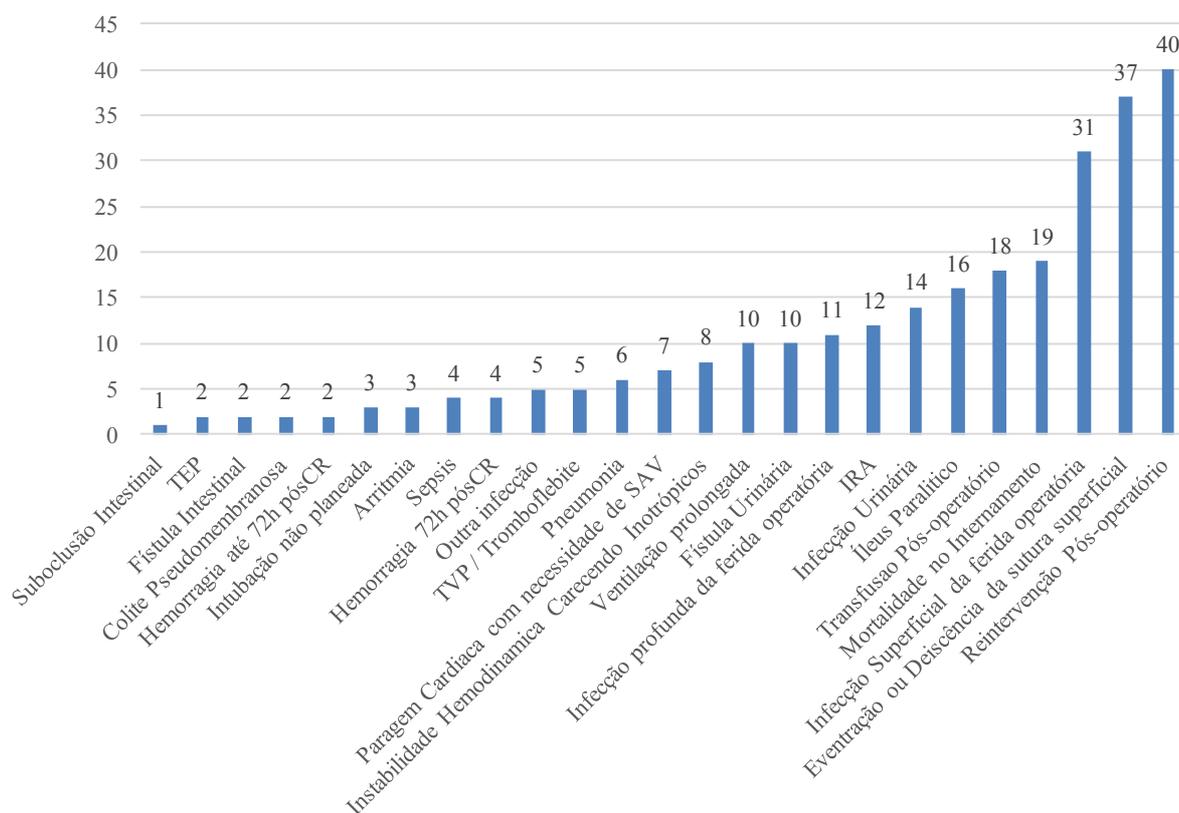
Anexo A: Resumo da Análise Univariada – valores $p < 0,001$ $0,001 \leq p < 0,01$ $0,01 \leq p < 0,05$

		Internamento CR						Estadiamento pós-CR						Seguimento					
		Duração Cirurgia	Dias de internamento	Complicações pós-operatórias (S/N)	Reintervenção Internamento (S/N)	Reinternamento a 90 dias (S/N)	Mortalidade Internamento (S/N)	pT pós-CR (\leq pT2/ \geq pT3)	Grau tumor urotelial pós-CR (1-2,vs3)	CIS pós-CR (S/N)	ILV (S/N)	Margens Cirúrgicas (positivas /livres)	Densidade ganglionar	pN (N0/N1/N2,3)	pM	Upstaging (S/N)	Recorrência (S/N)	Sobrevivência global	
Pós-CR	Pré-CR																		
		Clínica	Sexo (M/F)	0,489	0,447	0,504	0,942	0,907	0,509	0,077	0,790	0,494	0,306	0,267	0,589	0,696	0,597	0,197	0,817
Grupo Etário (<50/50-69/ \geq 70)	0,092		0,012	0,007	0,342	0,684	0,190	0,062	0,289	0,470	0,324	0,711	0,774	0,883	0,549	0,262	0,238	0,068	
Fumador ou Ex-fumador / Não-fumador	0,762		0,747	0,819	0,520	0,076	0,643	0,094	0,207	0,581	0,426	0,746	0,016	0,010	0,936	0,931	0,173	0,564	
Hematúria macros cópica na clínica de apresentação ao primeiro diagnóstico de TV (S/N)	0,440		0,420	0,810	0,535	0,712	0,418	0,199	0,707	0,016	0,224	0,045	0,130	0,083	0,025	0,016	0,395	0,112	
Bioquímica	Hemoglobina (g/dl) Hb<10,5 Hb \geq 10,5	<0,001	0,005	0,004	0,728	0,013	0,002	0,009	0,268	0,554	0,012	0,020	0,011	0,035	0,060	<0,001	0,019	0,042	
	Albumina plasmática (g/dl) Alb<3,5 Alb \geq 3,5	0,064	0,008	0,018	0,610	0,826	0,010	<0,001	0,481	0,976	0,098	0,047	0,002	0,002	0,286	0,004	0,021	0,019	
	Creatinina plasmática (mg/dl) Creat \leq 1,2 Creat>1,2	0,020	0,005	0,009	0,564	0,609	0,006	0,004	0,129	0,252	0,001	0,004	0,034	0,065	0,471	0,003	0,386	0,002	
	PCR plasmática (mg/dl) PCR \leq 0,5 PCR>0,5	0,013	0,004	0,403	0,600	0,920	0,058	0,002	0,481	0,062	0,197	0,005	0,024	0,038	0,110	<0,001	0,713	0,009	
Estadiamento	pT pré-CR \leq pT2 \geq pT3	0,279	0,715	0,618	0,846	0,974	0,619	0,020	0,326	0,321	0,374	0,881	0,030	0,047	0,227	0,799	0,660	0,073	
	N pré-CR N0/N+	0,805	1	0,690	0,448	0,978	1	0,008	0,174	0,982	0,122	0,644	0,003	0,013	0,509	0,330	0,091	0,021	
	Tumor primário / recidivante	0,882	0,581	0,909	0,920	0,530	0,831	0,286	0,027	0,356	0,279	0,278	0,528	0,460	0,965	0,419	0,728	0,192	
	Intervalo entre última RTUV e CR $<$ 3meses \geq 3 meses	0,270	0,441	0,558	0,640	0,355	0,624	0,055	0,736	0,535	0,881	0,520	0,288	0,167	0,872	0,398	0,168	0,894	
	Tamanho tumor 1 ^a cistoscopia/RTUV $<$ 3cm/ \geq 3cm	0,532	0,361	0,316	0,777	0,926	0,607	0,925	0,703	0,045	0,085	0,108	0,294	0,519	0,964	0,706	0,943	0,687	
	N ^o tumores 1 ^a cistoscopia/RTUV Único/múltiplo	0,928	0,523	0,149	0,784	0,962	0,543	0,902	0,042	0,069	0,255	0,182	0,064	0,060	0,410	0,992	0,845	0,826	

Anexo B: Motivo de cistectomia radical dos tumor não musculo-invasivo

Motivo de CR	Nº de doentes
Recidivas múltiplas ou progressão/recidiva pós terapia intravesical	10
T1G3	14
T1G2	5
Ressecção incompleta de tumor na RTU-V	3
Outros	5
Total	37

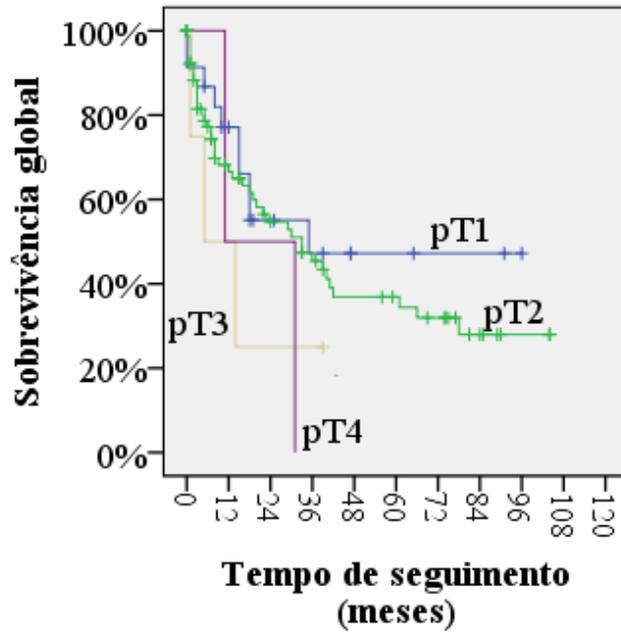
Anexo C: Complicações pós-operatórias mais frequentes no internamento da cistectomia radical



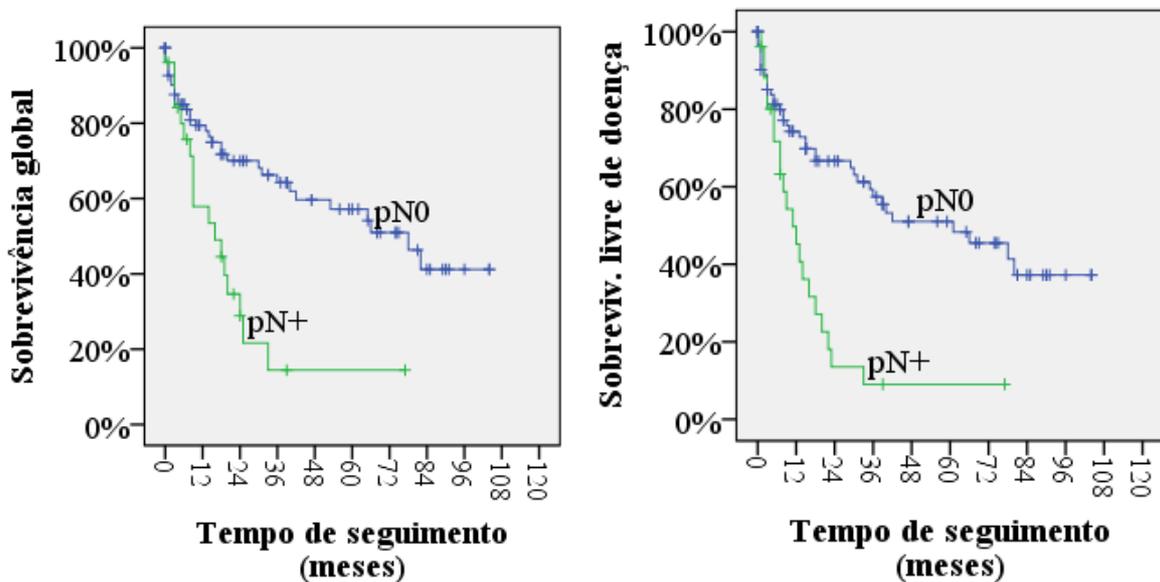
- **GRÁFICO – Frequência absoluta das complicações mais frequentes durante o internamento (182 doentes)**

Anexo D: Outras curvas de sobrevivência

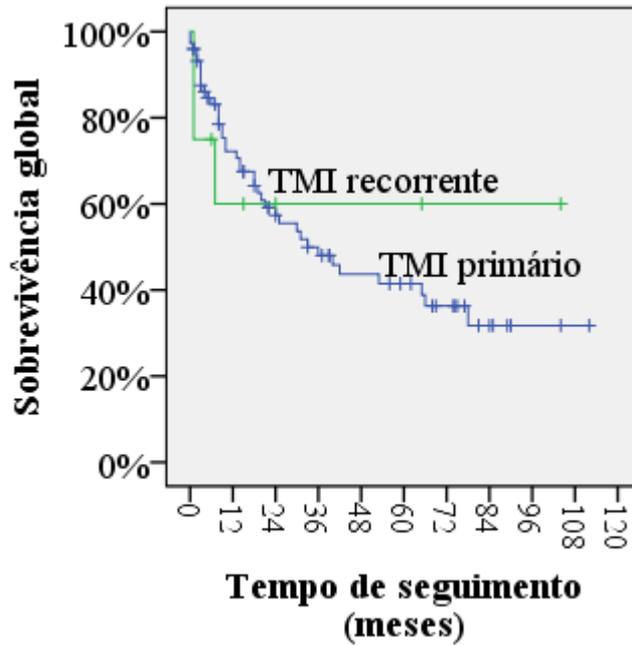
- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA A** – Sobrevivência global dos doentes estratificados por pT pré cistectomia – $p=0,435$:



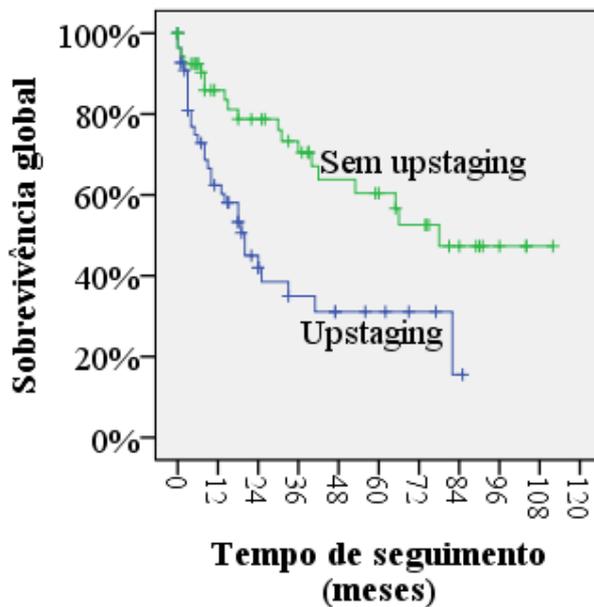
- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA B (esq.) e C (dta.)** – Sobrevivência global (esq. $p=0,001$) e sobrevivência livre de doença (dta. $p<0,001$) dos doentes estratificados por pN da peça operatória:



- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA D** – Sobrevivência global dos doentes com TMI estratificados por TMI primário vs recorrente (com TNMI anterior) – $p=0,812$:



- **CURVA DE SOBREVIVÊNCIA E** – Comparação da sobrevivência global dos doentes com e sem *upstaging* pós cistectomia – $p=0,001$:



Anexo E: Classificação TNM (2009) para Tumor da Bexiga

T – Tumor Primário	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilar 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 camada muscular superficial (metade interna)
T2b	Tumor que invade a camada muscular profunda (metade externa)
T3	Tumor que invade o tecido perivesical
T3a	Microscopicamente
T3b	Macroscopicamente (massa extravescical)
T4	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
T4a	Tumor invade próstata, útero ou vagina
T4b	Tumor invade parede pélvica ou abdominal
N – gânglios linfáticos regionais	
NX	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em gânglios linfáticos regionais
N1	Metástase em um único gânglio linfático na bacia pélvica (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sagrado)
N2	Metástase em múltiplos gânglios linfáticos regionais na bacia pélvica (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos ou pré-sagrados)
N3	Metástase em gânglios linfáticos da íliaca comum
M - Metástases à distância	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância