



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Diana Alexandra Festas da Silva
Fatores preditivos da recorrência vesical do carcinoma urotelial
do trato urinário superior, após nefroureterectomia radical

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Diana Alexandra Festas da Silva
Fatores preditivos da recorrência vesical do carcinoma urotelial
do trato urinário superior, após nefroureterectomia radical

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Urologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor João Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

International Brazilian Journal of Urology

março, 2015

FMUP

Eu, **Diana Alexandra Festas da Silva**, abaixo assinado, nº mecanográfico **200901422**, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Diana Alexandra Festas da Silva

NOME

Diana Alexandra Festas da Silva

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13904236 9

mimed09028@med.up.pt

919003608

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200901422

23/03/2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Urologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

Fatores preditivos da recorrência vesical do carcinoma urotelial do trato urinário superior, após nefroureterectomia radical

ORIENTADOR

Doutor João Silva

COORDENADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Diana Alexandra Festas da Silva

Fatores preditivos da recorrência vesical do carcinoma urotelial do trato urinário superior, após nefroureterectomia radical

Diana Silva ¹, Luís Pacheco-Figueiredo^{2,3}, Carlos Silva^{1,2}, Francisco Cruz^{1,2}, João Silva^{1,2}

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

²Departamento de Urologia, Centro Hospitalar São João, Porto

³Instituto de Ciências da Vida e da Saúde, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga

Palavras-chave: ureter; carcinoma urotelial; neoplasias urológicas; carcinoma de células de transição; recorrência neoplásica; prognóstico.

Endereço para correspondência:

Morada: 2ª Travessa Mares da Gronelândia, nº 94, 4480-939 Vila do Conde, Portugal.

Telefone: 919003608

Correio eletrónico: mimed09028@med.up.pt

Resumo

Objetivos: Identificar os fatores preditivos associados com a recorrência vesical do carcinoma urotelial do aparelho urinário superior, em doentes submetidos a nefroureterectomia radical e determinar a sobrevivência global destes indivíduos.

Materiais e métodos: Análise retrospectiva dos doentes com carcinoma do urotélio alto submetidos a nefroureterectomia radical entre 2003 e 2013 no Serviço de Urologia do Hospital de São João, Porto, Portugal. Analisaram-se as seguintes variáveis: idade, género, características do tumor (estadio, grau, localização, invasão linfovascular, multifocalidade), neoplasia maligna prévia da bexiga, tipo de abordagem cirúrgica do ureter distal e quimioterapia adjuvante.

Resultados: A idade mediana foi de 71.0 anos (percentile25-percentile75: 64.5-75.5) e 65.6% eram do género masculino. O follow-up mediano foi de 33.8 meses (P25-P75: 15.0-64.6). Os estadios T3 e T4 [Hazard Ratio (HR)=1.35 (95%intervalo de confiança: 0.47-3.94)], a localização no ureter [HR=1.47 (95%IC: 0.53-4.06)], multifocalidade [HR=2.86 (95%IC: 0.89-9.12)] e quimioterapia adjuvante [HR=3.84 (95%IC:0.90-16.45)] estavam associados com pior sobrevivência global, embora de forma não estatisticamente significativa. Neoplasia maligna prévia da bexiga [HR: 2.03 (95%IC:0.66-6.26)], invasão linfovascular [HR=1.40 (95% IC: 0.49-4.05)] e tumores de alto grau [(HR=1.43 (95%IC: 0.33-6.29)] apresentaram recorrência vesical mais alta, embora não estatisticamente significativa. Uma tendência a um menor risco de recorrência vesical foi observado entre os pacientes sujeitos a QT adjuvante [HR=0.78 (95% IC: 0.22-2.72)].

Conclusões: A história prévia de neoplasia maligna da bexiga foi o preditor mais forte de recorrência vesical e indivíduos com marcadores de pior prognóstico tendem a ter um menor risco de recorrência vesical, devido a riscos competitivos entre morte e recorrência.

Introdução

O carcinoma de células uroteliais do trato urinário superior (CTUS) é um tumor raro, sendo responsável por 5% de todos os tumores uroteliais e 10% de todos os tumores renais.^(1,2,3) A recorrência vesical está presente em 22-47% dos pacientes,^(4,5) sendo que mais de 80 a 90% das recorrências ocorrem nos primeiros 2-3 anos após a cirurgia.⁽⁶⁾

Os CTUS são na maioria dos casos invasivos ao diagnóstico (60%)^(7,8), têm um pico de incidência entre os 70-80 anos e são três vezes mais prevalentes no sexo masculino.^(9,10)

A nefroureterectomia radical com excisão do “cuff” da bexiga é considerado o tratamento “gold-standard” para o CTUS.⁽⁸⁾

Até à data, vários fatores têm sido propostos como estando associados a recorrência vesical, entre eles, a idade, gênero, apresentação clínica, métodos de diagnóstico, localização do tumor primário, estadiopatológico, grau, estadiodal, presença de carcinoma *in situ* (CIS) concomitante, invasão linfovascular, configuração tumoral (papilar vs sésil), multifocalidade, tamanho do tumor, quimioterapia adjuvante, tumor na bexiga prévio/síncrono, Diabetes Mellitus, valor da albumina, score prognóstico de Glasgow, proteína C reativa, método cirúrgico (clássico vs laparoscópico), manipulação do uréter distal e excisão adequada do “cuff” da bexiga.^(6,8,11-17)

Contudo, os resultados têm sido controversos com evidência limitada em estabelecer estratégias de vigilância, bem como a falta de integração na análise multivariada das características patológicas e cirúrgicas.

O objetivo deste estudo é identificar quais os fatores preditivos (clínicos, patológicos ou cirúrgicos) associados com a recorrência vesical de CTUS em doentes sujeitos a nefroureterectomia radical e determinar a sobrevivência global destes indivíduos.

Materiais e métodos

Os dados foram recolhidos a partir dos processos clínicos dos doentes, codificados no Serviço de Urologia do Hospital de São João, como tendo sido sujeitos a nefroureterectomia radical por CTUS, entre 1 de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2013, após autorização pela Comissão de ética da referida instituição. Os doentes que continham uma descrição na anatomia patológica compatível com carcinoma epidermóide do urotélio alto ou sem descrição do tipo histológico do carcinoma foram excluídos. Nenhum doente tinha história prévia de tumor músculo-invasivo da bexiga ou tumor da bexiga de alto grau. Sendo assim, foram incluídos no estudo um total de 64 doentes.

A análise de sobrevivência que permitiu avaliar os determinantes de recorrência vesical e comparar as sobrevivências globais, recorreu a curvas de Kaplan-Meier e a *hazard ratios* ajustados para a idade e género (estimados com a regressão de Cox). O nível de significância adoptado foi $p < 0,05$.

Todas as amostras cirúrgicas foram sujeitas a avaliação pelo Serviço de Anatomia Patológica do mesmo centro. Os tumores foram estadiados de acordo com 2002 *American Joint Committee on Cancer*. O grau tumoral foi definido baseado em duas classificações diferentes, a classificação de 1973 da *World Health Organization (WHO)* que distinguia três graus (G1,G2,G3) e a classificação de 2004 da WHO baseada em dados histológicos, onde estão incluídos os tumores de baixo e alto graus, dependendo da classificação adotada no momento pelo Serviço de Anatomia Patológica. Na análise dos dados optou-se pela classificação mais recente, considerando-se os tumores G1 e G2 como de baixo grau e os tumores G3 como de alto grau.

Os tumores com localização no bacinete ou na árvore pielocalicial foram reclassificados como localizados no rim, por outro lado, os que tinham localização no ureter ou na transição uretero-pélvica foram reclassificados como localizados no ureter. Alguns apresentavam ambas as localizações ao diagnóstico.

A multifocalidade do tumor foi definida como a presença de dois ou mais tumores síncronos no urotélio alto (árvore pielocalicial, bacinete, transição uretero-pélvica ou ureter) aquando da avaliação patológica.

Os tipos de abordagem cirúrgica quer do tumor, quer da desinserção do ureter distal, foram transcritas dos relatórios cirúrgicos dos pacientes.

O estadio ganglionar (N), a presença de metástases (M), o tipo de ressecção (R) e a existência de invasão linfovascular, foram obtidos após leitura do relatório da anatomia patológica.

O tempo até à recorrência vesical foi contabilizado em meses, desde a data da cirurgia para o tumor primário até à data do relatório da anatomia patológica que identifica um tumor vesical.

Os doentes foram seguidos segundo o protocolo habitual do Serviço; de 3 em 3 meses no 1º ano, de 6 em 6 meses até ao 5º ano e posteriormente de forma anual.

O “follow-up” consistia na colheita da história clínica e exame físico, hemograma, bioquímica, citologia urinária, ecografia/TAC abdomino-pélvico, radiografia/TAC torácico e cistoscopia.

Resultados

A idade mediana dos pacientes foi de 71 anos (Percentile25-Percentile75: 64.5-75.5). Dos 64 pacientes avaliados, 42 eram do sexo masculino (65.6%) e apenas 2 indivíduos (3.4%) do sexo feminino.

A maioria dos pacientes não apresentava história prévia de neoplasia da bexiga (85,9%), aquando o diagnóstico de carcinoma do urotélio alto. Dos 64 tumores uroteliais primários, 40 (62.5%) tinham localização no rim, 17 (26.6%) no ureter e 7 (10,9%), tinham quer localização no rim quer no ureter.

A maioria dos cirurgiões optou pela abordagem cirúrgica aberta (64.1%). Por outro lado, a desinserção endoscópica do ureter foi a opção mais utilizada (45.3%).

A maioria dos tumores primários apresentava multifocalidade aquando da cirurgia, com esta característica presente em 51.6% da população estudada.

Da análise dos relatórios da Anatomia Patológica, pode-se constatar que 47% dos tumores eram T3, e no total, 87.6% dos tumores apresentaram-se como invasores. Relativamente ao grau histológico, mais de 70% destes tumores (71.8%) eram de alto grau. A invasão linfovascular estava presente em 39.1% dos casos e a presença de CIS verificou-se apenas em 1.6%.

As margens cirúrgicas foram positivas em 12.5% dos casos. Relativamente aos gânglios regionais, apesar de haver informação em apenas 89.1% dos doentes, verificaram-se gânglios positivos em 9.4% do total.

O tempo mediano de "follow-up" foi de 33.8 meses. Dos 64 pacientes estudados, 18 apresentaram recorrência vesical (28.1%), verificando-se que aos 12 meses estavam presentes 66,7% das recorrências e aos 24 meses 83,3%. A taxa de mortalidade foi de 31.2% no período estudado (tabela 1).

As variáveis avaliadas como possíveis fatores preditivos de recorrência vesical foram as seguintes: características do tumor (grau, invasão linfovascular, multifocalidade), neoplasia maligna prévia da bexiga, tipo de abordagem cirúrgica do ureter distal e quimioterapia adjuvante. (fig.1)

Os indivíduos com tumores de alto grau (G3) tiveram uma probabilidade de recorrência vesical, em qualquer ponto no tempo, 40% maior que os indivíduos com tumores de baixo grau (G1, G2) [HR=1.4 (95% IC:0.33-6.29)]. Ao fim de 5 anos, a sobrevivência livre de recorrência em ambos os grupos foi superior a 50%. No entanto, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (p=0.63).

Quando comparamos pacientes com CTUS com invasão linfovascular, verifica-se que os indivíduos com tumores apresentando essa característica, tiveram uma probabilidade de recorrência vesical 40% superior relativamente ao grupo sem invasão linfovascular [HR: 1.4 (95%IC: 0.49-4.05)]. Em ambos os grupos a sobrevivência livre de recorrência ao fim de 5 anos, foi superior a 50%. Essas diferenças não apresentaram significância estatística (p=0.53).

Em relação à variável multifocalidade do tumor primário, os traçados apresentaram-se praticamente sobrepostos, não se verificando diferenças importantes entre os grupos [HR=1.02 (95%IC: 0.36-2.96) p=0.96]. Os indivíduos com história prévia de neoplasia maligna da bexiga (baixo grau) apresentaram uma probabilidade duas vezes superior de recorrência vesical em relação aos indivíduos sem história prévia da mesma [HR=2.03 (95%IC:0.66-6.3)]. Ao fim de um período de 5 anos, mais de 50% dos primeiros apresentaram recorrência vesical (p=0.22).

A abordagem cirúrgica para desinserção do ureter distal, foi também uma das variáveis consideradas. Quando comparamos os dois grupos de pacientes sujeitos a abordagens diferentes, por via aberta vs endoscópica, os indivíduos com desinserção uretérica por via endoscópica apresentaram uma probabilidade de recorrência vesical, em qualquer momento do tempo, 34% superior em relação ao grupo sujeito à abordagem aberta [HR=1.34 (95%IC: 0.36-5.04)]. Em ambos os grupos a sobrevivência livre de recorrência aos 5 anos foi superior a 50% (p=0.66).

A quimioterapia adjuvante apresentou-se como uma variável protetora neste estudo, embora as diferenças entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas [HR=0.78 (95%IC:0.22-2.72) p=0.69].

Os pacientes sujeitos a quimioterapia adjuvante apresentaram uma pior sobrevivência global em relação aos indivíduos que foram tratados apenas com nefroureterectomia radical, com uma sobrevivência inferior a 50% ao fim de 5 anos [HR=3.8 (95%IC: 0.90-16.45) p=0.07]. (fig.2)

Em relação à invasão linfovascular, as curvas de sobrevivência global foram praticamente sobreponíveis [HR=1.00 (95%IC: 0.37-2.69) p=0.99].

Para avaliação do impacto do estadió tumoral na sobrevivência global, agruparam-se os doentes em dois grupos (Ta, T1, T2) vs (T3, T4). Os indivíduos portadores de tumores no estadió T3 ou T4 estavam associados com uma pior sobrevivência global, quando comparados aos tumores nos estádios Ta-T2. [HR: 1.35 (95%IC: 0.47-3.94) p=0.57].

A sobrevivência global não foi estatisticamente diferente entre indivíduos com tumores de alto grau (G3) vs baixo grau (G1,G2) [HR=0.42 (95%IC: 0,12-1.41) p=0.16].

A presença de multifocalidade no tumor primário demonstrou estar associada com pior sobrevivência global, embora ambos os grupos tenham uma sobrevivência global ao fim de 5 anos superior a 50% [HR: 2.86 (95%IC: 0.89-9.12) p=0.07]. (fig.2)

A história prévia de neoplasia maligna da bexiga demonstrou estar associada a pior prognóstico, com queda abrupta na sobrevivência global acima dos 20 meses após nefroureterectomia radical [HR=1.84 (95%IC:0.60-5.70) p=0.29]. (fig.2)

A localização do tumor primário no ureter foi associada a pior sobrevivência global, relativamente à localização primária no rim [HR=1.47 (95%IC: 0.53-4.06) p=0.46].

Indivíduos com diferentes abordagens de desinserção do ureter distal apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevivência global. Os

doentes sujeitos à abordagem endoscópica tiveram sobrevivências globais aos 5 anos acima de 75%, enquanto nos pacientes sujeitos à desinserção clássica a sobrevivência global ao fim de 5 anos não ultrapassou os 50% [HR=0.20 (95%IC: 0.06-0.71) p=0.01]. (fig.2)

Ao longo do estudo, verificaram-se 20 óbitos, sendo que o número de recorrências na bexiga neste grupo ocorreu apenas em 3 indivíduos (15.0%) (dados não apresentados).

Discussão

A recorrência vesical no nosso grupo de pacientes foi de 28.1%, com um tempo mediano de follow-up de 38 meses, o que está de acordo com estudos prévios.^(4,5)

Até ao momento, vários fatores de risco têm sido propostos para a recorrência vesical, no entanto, os resultados têm sido controversos com evidência limitada em estabelecer estratégias de vigilância.⁽⁶⁾

No nosso estudo as variáveis avaliadas como possíveis fatores preditivos de recorrência vesical foram as seguintes: características do tumor (grau, invasão linfovascular, multifocalidade), neoplasia maligna prévia da bexiga, tipo de abordagem cirúrgica do ureter distal e quimioterapia adjuvante.

Cho et al mostraram que não havia diferenças significativas na recorrência vesical com as variáveis idade, gênero, grau, estadio, tamanho, invasão linfovascular e QT adjuvante.⁽⁶⁾ Contudo, outros estudos têm sugerido o oposto, ao apresentar estadio, grau, gênero e outros fatores como preditivos de recorrência na bexiga.^(6,11,18-23) No nosso coorte, os indivíduos com tumores de alto grau (G3) apresentaram uma probabilidade de recorrência vesical 40% superior em relação aqueles com tumores de baixo grau (G1, G2). Do mesmo modo, os tumores com invasão linfovascular tinham uma probabilidade de recorrência vesical superior relativamente aos tumores sem essa característica. No entanto, em ambas as situações as diferenças não foram estatisticamente significativas, o que pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra. Os indivíduos sujeitos a QT adjuvante apresentaram uma tendência de menor risco de recorrência vesical, o que pode ser justificado não só pela ação protetora da QT, mas também por apresentarem pior prognóstico e morrerem antes do desenvolvimento da recorrência.

Vários estudos têm indicado a história prévia de neoplasia da bexiga, como o fator preditivo mais importante de recorrência vesical de CTUS.^(14,17,24) De acordo com estudos prévios, essa variável foi o fator preditivo mais forte de recorrência vesical do CTUS no nosso coorte.

Perante ausência de história prévia de neoplasia da bexiga, a multifocalidade é um fator de risco independente para recorrência vesical.⁽¹⁴⁾ Um outro estudo demonstrou que o risco de tumores recorrentes na bexiga é quase três vezes superior para CTUS multifocais quando comparados a tumores primários únicos.⁽¹³⁾ No presente estudo, as curvas de sobrevida livre de recorrência vesical apresentaram-se praticamente sobrepostas em relação à variável multifocalidade do tumor primário.

Diversos trabalhos têm mostrado que as taxas de recorrência na bexiga após a nefroureterectomia radical para CTUS não são dependentes da técnica usada para abordagem do ureter distal.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Contudo, um estudo mais recente defende que a abordagem endoscópica do ureter distal está significativamente associada com maior recorrência intravesical.⁽¹⁷⁾ No nosso estudo, assistimos a uma tendência de maior

risco de recorrência nos indivíduos que foram sujeitos a desinserção do ureter distal por via endoscópica.

Para além dos fatores preditivos de recorrência vesical, foram avaliados neste grupo de indivíduos possíveis indicadores de sobrevivência global.

Vários indicadores de mau prognóstico têm sido identificados em estudos prévios, como localização do tumor no ureter, história prévia de carcinoma na bexiga, invasão linfovascular, multifocalidade, entre outros. ^(13,28,29,30)

No presente estudo, doentes portadores de tumores em estádios mais elevados (T3-T4) apresentaram pior sobrevida global, quando comparados com indivíduos com tumores nos estádios Ta-T2. Em relação ao grau tumoral, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em termos de sobrevida quando comparados indivíduos com tumores de baixo grau vs alto grau.

A utilização de quimioterapia adjuvante foi associada a pior resultado, o que poderá ser explicado pelo fato de serem doentes com estádios mais avançados, no entanto as evidências relativamente ao impacto desta variável no prognóstico são atualmente controversas.

No presente estudo a presença de invasão linfovascular não esteve associada com piores resultados, ao contrário do demonstrado em trabalhos anteriores. ⁽²⁸⁾

Indivíduos sujeitos a desinserção endoscópica do ureter distal apresentaram melhor prognóstico quando comparados a indivíduos com desinserção por via aberta ($p=0.01$), o que poderá ser explicado pelo fato de se ter optado por esta técnica em casos de tumores aparentemente menos avançados, no entanto serão necessários estudos com maior tamanho amostral para comprovarem a validade deste achado.

Este estudo apresenta limitações inerentes à sua natureza retrospectiva, pequeno tamanho amostral devido à recolha de dados de um único centro e à raridade da patologia, ausência de revisão das lâminas por um único patologista experiente no sentido de anular possível variabilidade interobservador e a exclusão do estudo de pacientes sem informação histológica da peça cirúrgica poderá ter introduzido um possível viés de seleção.

Conclusões

A história prévia de neoplasia maligna da bexiga (baixo grau) foi o preditor mais forte de recorrência vesical de CTUS e aqueles indivíduos com marcadores de pior prognóstico tendem a ter um menor risco de recorrência vesical, devido a riscos competitivos entre morte e recorrência. Verificou-se que características do tumor como o grau, multifocalidade e a presença de invasão linfovascular não se associam a maior taxa de recorrência vesical. Também a técnica cirúrgica utilizada para a desinserção do ureter, não revelou diferenças em relação à recorrência vesical. No entanto, estudos prospectivos multicêntricos com maior tamanho amostral são necessários, de forma a proporcionar uma melhor validade externa dos resultados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

Abreviaturas

CIS – *carcinoma in situ*

CTUS – carcinoma do trato urinário superior

TAC – tomografia computadorizada

WHO – Organização Mundial de Saúde

Referências

- [1].Munoz JJ, Ellison LM: Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000; 164(5):1523-5.
- [2].Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H: The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*. 2004; 171:621-5.
- [3].Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57:43-66.
- [4].Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF: Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012;61(5):1069-70.
- [5].Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, et al: Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008; 101(11):1368-74.
- [6].Cho Y, Seo Y, Hwang I, Yang Hyun Cho, Young Ho Seo, Seung Jun Chung, et al: Predictors of Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: an inflammation-based Prognostic Score. *Korean J Urol*; 55:453-459.
- [7].Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59(6):997-1008.
- [8].Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al: Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; 115(6):1224-33.
- [9].Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al: Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011; 29(4):481-6.
- [10].Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shahrokh F. Shariat, Claudio Jeldres, Lars Budäus, et al: Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010; 75(2):321-7.
- [11].Murta C, Antunes A, Dall'Oglio M, Mosconi A, Leite KR, Srougi M: Analysis of the clinicopathological characteristics of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Clinics* 2008; 63(2):223-8.
- [12].Stein B, Schader A, Wegener G, Mosconi A, Leite KR, Srougi M: Preoperative serum C-reactive protein: a prognostic marker in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *BMC Cancer* 2013, 13:101.
- [13].Kang C, Yu T, Hsieh H, Yang JW, Shu K, Huang CC, et al: The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003; 98:8.

- [14].Koda S, Mita K, Shigeta M, Usui T: Risk factors for intravesical recurrence following urotelial carcinoma of the upper urinary tract: no relationship to the mode of surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(4) 296-301.
- [15].Taweemonkongsap T, Nualyong C, Amornvesukit T, Leewansangtong S, Srinualnad S, Chaiyaprasithi B, et al: Outcomes of surgical treatment for upper urinary tract transitional cell carcinoma: comparison of retroperitoneoscopic and open nephroureterectomy. *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6:3.
- [16].Hou C, Chang P, Chen C, Lin YH, Tsui KH: Does adequate bladder cuff excision impact outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Chang Gung Med J* 2011; 34:5.
- [17]. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, et al: Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *European Urology* 2014; 65:650-658.
- [18].Yates DR, Hupertan V, Colin P, A Ouzzane, A Descazeaud, J A Long, et al: Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *British Journal of Cancer* 2012; 106(6): 1083-1088.
- [19]. Azémar M-D, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M: Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011; 29:130–6.
- [20].Sakamoto N, Naito S, Kumazawa J, Asami Ariyoshi, Yukio Osada, Tetsuo Omoto, et al: Prophylactic intravesical instillation of mitomycin C and cytosine arabinoside for prevention of recurrent bladder tumors following surgery for upper urinary tract tumors: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2001; 8:212-6.
- [21].Kusuda Y, Miyake H, Terakawa T, Kondo Y, Miura T, Fujisawa M: Gender as a significant predictor of intravesical recurrence in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract following nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2013; 31:899–903.
- [22].Kobayashi Y, Saika T, Miyaji Y, Saegusa M, Arata R, Akebi N, et al: Preoperative positive urine cytology is a risk factor for subsequent development of bladder cancer after nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2012; 30:271–5.
- [23].Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ: Predictive factors for bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Int* 2013; 91: Epub ahead of print.
- [24].Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, Vaughan ED Jr, Sosa RE, Scherr DS: Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int.* 2005; 96:1031-5.
- [25].Walton TJ, Sherwood BT, Parkinson RJ, Obakponovwe O, Thomas SA, Taylor MC, et al: Comparative outcomes following endoscopic ureteral detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2009; 181: 532–539.

- [26].Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, et al: Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009; 55:1397–1407.
- [27].Berger A, Haber GP, Kamoi K, Aron M, Desai MM, Kaouk JH et al: Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years. *J Urol* 2008; 180: 849–854.
- [28].Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayr I, Rehak P, Zigeuner R: pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol.* 2006; 19:272-279.
- [29].Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, et al: Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011; 60:1258–65.
- [30].Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, et al: Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172:2177–81.

Tabelas e Legendas

Tabela 1

Variável	Total de pacientes
Idade (mediana, anos)	71.0
Gênero, n (%)	
Masculino	42 (65.6%)
Feminino	22 (34.4%)
Neoplasia maligna prévia da bexiga, n (%)	
Sim	9 (14.1%)
Não	55 (85.9%)
Localização do tumor primário, n (%)	
Rim	40 (62.5%)
Ureter	17 (26.6%)
Ambas as localizações	7 (10.9%)
Multifocalidade n (%)	
Sim	33 (51.6%)
Não	23 (35.9%)
SI	8 (12.5%)
Abordagem cirúrgica, n (%)	
Aberta	41 (64.1%)
Laparoscópica	14 (21.9%)
SI	9 (14.1%)
Desinserção do ureter distal, n (%)	
Extravesical	18 (28.1%)
Endoscópica	29 (45.3%)
SI	17 (26.6%)
Estadio pT n (%)	
pTa	4 (6.2%)
pT1	10 (15.6%)
pT2	11 (17.2%)
pT3	30 (47.0%)
pT4	5 (7.8%)
SI	4 (6.2%)
Grau, n (%)	
Baixo	9 (14.1%)
Alto	46 (71.8%)
SI	9 (14.1%)
Estadio ganglionar n (%)	
pN0	16 (25.0%)
pNx	35 (54.7%)
pN+	6 (9.4%)
SI	7 (10.9%)
CIS concomitante, n (%)	
Sim	1 (1.6%)
Não	56 (87.5%)
SI	7 (10.9%)
Metástases, n (%)	
Mx	31 (48.4%)
M0	3 (4.7%)
M1	3 (4.7%)
SI	27 (42.2%)
Resseção, n (%)	
R0	43 (67.2%)
R1	7 (10.9%)
R2	1 (1.6%)
SI	13 (20.3%)
Invasão linfovascular, n (%)	
Sim	25 (39.1%)
Não	33 (51.5%)
SI	6 (9.4%)
Quimioterapia adjuvante, n (%)	
Sim	16 (25%)
Não	26 (40.6%)
SI	22 (34.4%)
Recorrência intravesical, n (%)	18 (28.1%)
Follow-up mediano, meses	33.8
Mortalidade, n (%)	20 (31.2%)

SI – Sem informação.

Tabela 1- Características clínicas, patológicas e cirúrgicas dos 64 pacientes tratados com nefroureterectomia radical por carcinoma do urotélio alto.

Fig1. Análise de sobrevivência para determinação de variáveis clínicas, patológicas e cirúrgicas associadas com recorrência vesical de CTUS.

Fig2. Análise de sobrevivência para determinação de variáveis clínicas, patológicas e cirúrgicas associadas com sobrevivência global de CTUS.

Estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier

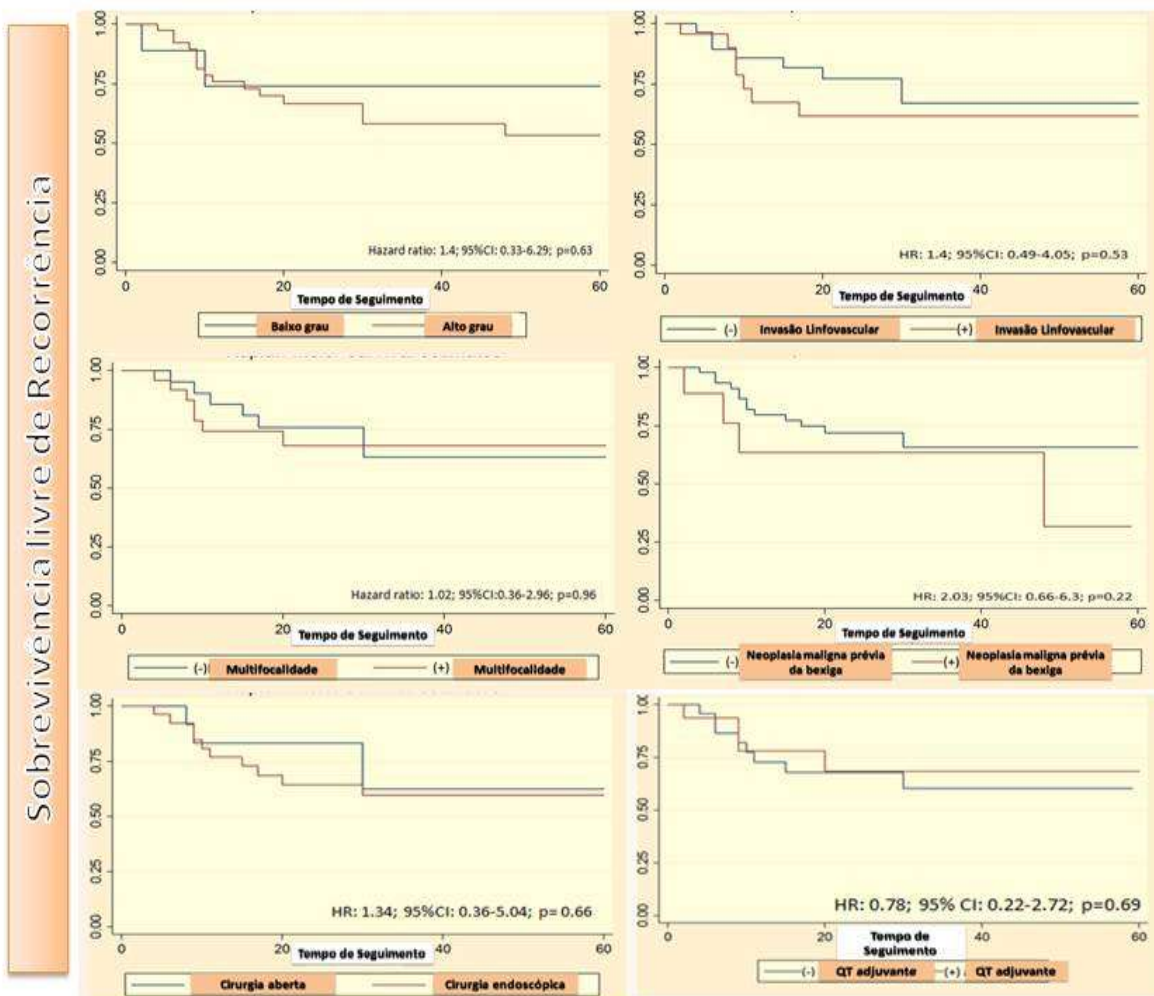


Fig.1

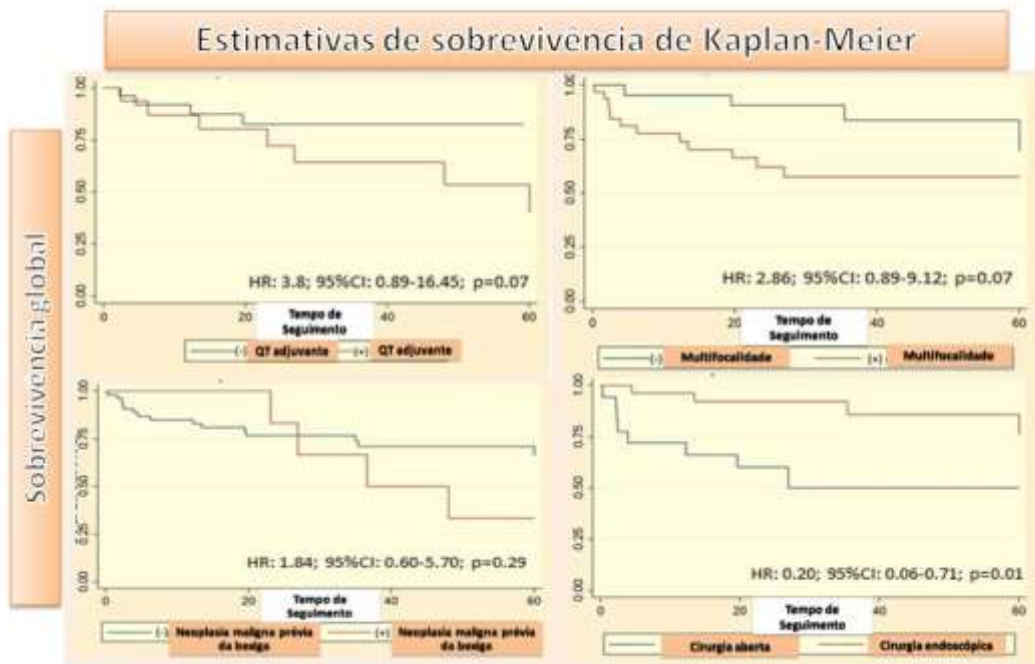


Fig.2

INFORMATION FOR AUTHORS

Manuscripts must be written in current English or Portuguese. Non-native English speakers should ask a native specialist in medical English for checking the grammar and style. Either American or British English may be used but should be consistent throughout the manuscript.

A submission letter signed by all authors must accompany each manuscript. This letter must state that: a)- the paper or portion thereof have not been previously published and are not under consideration by another Journal, b)- that all authors have contributed to the information or material submitted for publication, and that all authors have read and approved the manuscript, c)- that the authors have no direct or indirect commercial financial incentive associated with publishing the manuscript, d)- that the source of extra-institutional funding, specially that provided by commercial companies, is indicated, e)- that the study had been reviewed and approved by a certified Ethical Board or Committee, f)- a non-plagiarism statement (I (We) declare that all material in this assignment is my (our) own work and does not involve plagiarism). After accepted for publication, the manuscript will become property of the **International Braz J Urol**.

Conflict of Interest – Any conflict of interest, mainly financial agreement with companies whose products are alluded to in the paper, must be clearly disclosed when submitting a manuscript for review. If accepted, a disclosure will be published in the final manuscript.

The requirements for authorship and the general rules for preparation of manuscripts submitted to the **International Braz J Urol** are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med, 126: 36-47, 1997). An electronic version of the Uniform Requirements is available on various websites, including the International Committee of Medical Journal Editors web site: www.icmje.org.

In response to the concerns of the editors of scientific medical journals with ethics, quality and seriousness of published articles, a Committee on Publication Ethics (COPE) was established in 1997 and a guideline document was published. The International Braz J Urol signed, approved, and follows the COPE guidelines. The Editor strongly encourages the authors to carefully read these guidelines before submitting a manuscript (www.publicationethics.org.uk/guidelines or www.brazjurol.com.br, vol. 26 (1): 4-10, 2000).

Peer Review

All submissions are subject to editorial review. Typically, each manuscript is anonymously forwarded by the Editor to 4 Reviewers (at least 2). If the Editor receives conflicting or inconclusive revisions, the manuscript is always sent to 1 or 2 additional Reviewers before the Editor's decision. If considered necessary by the Editor or by the

Reviewers, statistical procedures included in the manuscript will be analyzed by a statistician.

The **International Braz J Urol** contains six sections: **Original Articles, Review Articles, Video Section, Radiology Page, Surgical Techniques** and **Challenging Clinical Cases**. The articles should be written in Portuguese or English official orthography.

Abbreviations should be avoided, and when necessary must be specified when first time mentioned. Unusual expressions may not be used. A list of abbreviations must be provided at the end of the manuscript.

Every manuscript submitted to publication should have a cover page containing the title, short title (up to 50 characters), authors and institution. Up to six key words should be provided. These words should be identical to the medical subject headings (MeSH) that appear in the Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

One of the authors should be designated as correspondent and the complete correspondence address, telephone and fax numbers and E-mail should be provided.

If any financial support has been provided, the name of the institution should be mentioned.

Original Articles: Original articles should contain a Cover Page, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, Tables and Legends, each section beginning in a separate page and numbered consecutively. Original articles should cover contemporary aspects of Urology or experimental studies on Basic Sciences applied to urology. The manuscript text should contain no more than 2500 words, excluding the Abstract. The number of authors is limited to five. References should contain no more than 30 citations, including the most important articles on the subject. Articles not related to the subject must be excluded.

Review Articles: Review articles are accepted for publication upon Editorial Board's request in most of the cases. A Review Article is a critical and systematic analysis of the most recent published manuscripts dealing with a urological topic. A State of the Art article is the view and experience of a recognized expert in the topic. An abstract must be provided.

Surgical Technique: These manuscripts should present new surgical techniques or instruments and should contain Introduction, Surgical Technique, Comments and up to five References. An abstract must be provided. At least five cases performed with the technique must be included.

Challenging Clinical Cases: These manuscripts should present relevant clinical or surgical situations which can bring or consolidate our understanding of genesis, natural history, pathophysiology and treatment of diseases (More information).

Structure of the articles

Abstract (maximum 200 words) and should contain

- **Main findings:** Report case(s) relevant aspects
- **Case(s) hypothesis:** Proposed premise substantiating case(s) description
- **Promising future implications:** Briefly delineates what might it add? Lines of research that could be addressed

Full text (maximum 2000 words):

- **Scenario:** Description of case(s) relevant preceding and existing aspects;
- **Case(s) hypothesis and rationale:** precepts, clinical and basic reasoning supporting the case(s) hypothesis and the raised scenario. Why is it important and is being reported?
- **Discussion and future perspectives:** what might it add and how does it relate to the current literature. 'Take-home message' - lessons learnt;
- **Table and/or Figure limits:** 2 (plates aggregating multiple images are encouraged) each exceeding table or figure will decrease 250 words of the full text;
- **Number of references:** 10-15.

Radiology Page: Will be published upon the Section Editor decision.

Video Section: The material must be submitted in the appropriate local, in the Journal's site, where all instructions may be found (Video Section link).

Letters to the Editor: The letter should be related to articles previously published in the Journal, should be useful for urological practice and must not exceed 500 words. They will be published according to the Editorial Board evaluation.

ILLUSTRATIONS:

The illustrations should not be sent merged in the text. They should be sent separately, in the final of the manuscript.

- 1) The number of illustrations should not exceed 10 per manuscript.
- 2) Check that each figure is cited in the text.
- 3) The legends must be sent in a separate page.
- 4) The legends of histological illustrations should contain the histological technique and the final magnification.
- 5) The International Braz J Urol encourages color reproduction of illustrations wherever appropriate.

6) All histological illustrations should be supplied in color.

ELECTRONIC SUBMISSION

1) Do not embed the figures in the text, but supply them as separate files.

2) For Submitting Photographs Electronically, please:

Supply photographs as TIFF (preferable) or JPG files. The TIFF or JPG should be saved at a resolution of 300 dpi (dots per inch) at final size. If scanned, the photographs should be scanned at 300 dpi, with 125mm width, saved as TIFF file and in grayscale, **not embed in Word or PowerPoint.**

3) For Submitting Line Artwork Electronically please note that:

Line drawings must be supplied as EPS files (give an EPS extension, e.g. Fig01.eps). Use black text over light to mid grey and white text over dark grey or black shades. Use lower case for all labeling, except for initial capitals for proper nouns and necessary mathematical notation. Centre each file on the page and save it at final size with the correct orientation. We recommend a minimum final width of 65 mm, but note that artwork may need to be resized and relabeled to fit the format of the Journal.

4) IMPORTANT - Avoid - Do Not

- a) **DO NOT** embed the images in the text; save them as a separate file
- b) **DO NOT** supply artwork as a native file. Most illustration packages now give the option to “save as” or export as EPS, TIFF or JPG.
- c) **DO NOT** supply photographs in PowerPoint or Word. In general, the files supplied in these formats are at low resolution (less than 300 dpi) and unsuitable for publication.
- d) **DO NOT** use line weights of less than 0.25 point to create line drawings, because they will not appear when printed.

TABLES: The tables should be numbered with Arabic numerals. Each table should be typed on a single page, and a legend should be provided for each table. Number tables consecutively and cite each table in text in consecutive order.

REFERENCES: The References should be numbered following the sequence that they are mentioned in the text. The references should not be alphabetized. They must be identified in the text with Arabic numerals in parenthesis. Do not include unpublished material and personal communications in the reference list. If necessary, mention these in the body of the text. For abbreviations of journal names refer to the “List of Journals Indexed in Index Medicus” (<http://www.nlm.nih.gov>). The authors must present the references according to the following examples; the names of all authors must be included; when exist more than six authors, list the first six authors followed by et al. The initial and the final pages of the reference should be provided:

Papers published in periodicals:

- Paterson RF, Lifshitz DA, Kuo RL, Siqueira Jr TM, Lingeman JE: Shock wave lithotripsy monotherapy for renal calculi. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:291-301.
- Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rossete J: Does ultrastructural morphology of human detrusor smooth muscle cell characterize acute urinary retention? *J Urol.* 2002; 167:1705-9.

Books:

- Sabiston DC: *Textbook of Surgery.* Philadelphia, WB Saunders. 1986; vol. 1, p. 25.

Chapters in Books:

- Penn I: Neoplasias in the Allograft Recipient. In: Milford EL (ed.), *Renal Transplantation.* New York, Churchill Livingstone. 1989; pp. 181-95.

The *Int Braz J Urol* has the right of reject inappropriate manuscripts (presentation, number of copies, subjects, etc.) as well as proposes modifications in the original text, according to the Referees' and Editorial Board opinion.

THE EDITORS SUGGEST THE AUTHORS TO OBSERVE THE FOLLOWING GUIDELINES WHEN SUBMITTING A MANUSCRIPT:

The **Ideal Manuscript** may not exceed 2500 words.

The **Title** must be motivating, trying to focus on the objectives and content of the manuscript.

Introduction must exclude unnecessary information. It should briefly describe the reasons and objective of the paper.

Materials and Methods should describe how the work has been done. It must contain sufficient information to make the study reproducible. The statistical methods have to be specified.

The **Results** should be presented using Tables and Figures whenever possible.

Excessive Tables and Figures must be avoided. The tables should not be repeated on the text.

The **Discussion** must comment only the results of the study, considering the recent literature.

Conclusions must be strictly based on the study findings.

References should contain no more than 30 citations, including the most important articles on the subject. Articles not related to the subject must be excluded.

The **Abstract** must contain up to 250 words and must conform to the following style: Purpose, Materials and Methods, Results and Conclusions. Each section of the manuscript must be synthesized in short sentences, focusing on the most important aspects of the manuscript. **The authors must remember that the public firstly read only the Abstract, reading the article only when they find it interesting.**

NOTE:

Recent issues of the *International Braz J Urol* must be observed concerning the presentation form of the manuscript.

h SCA C/Un
formul DC
30-9

AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO REUNIÃO DE 02 OUT 2014
 Presidente do Conselho de Administração

Directora Clínica
 Enfermeira Directora
 Vogal Executivo
 Vogal Executivo

(Dra. Mariana Soares) (Enfermeira Eunídice Portela) (Dr. João Oliveira) (Dr. Armando Pereira)

Exmo. Senhor
 Presidente do Conselho de Administração do
 Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Diana Alexandra Festas da Silva

Título do projecto de investigação: Fatores Preditivos da recorrência vesical do Carcinoma Urotelial após Nefroureterectomia Radical

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Urologia

do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 4 / Maio / 2014

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Diana Silva

Comissão de Ética para a Saúde – Centro Hospitalar São João

Parecer

Título do Projecto: Factores Preditivos da recorrência vesical do Carcinoma Urotelial após Nefroureterectomia Radical

Nome do Investigador Principal: Diana Alexandra Festas da Silva

Local onde sera realizado o estudo: Serviço de Urologia – CHSJ, havendo autorização do respectivo Diretor de Serviço para a realização do mesmo. Está garantido a presença de Elo de Ligação (Prof. João Silva).

Objectivo do estudo: Estudo retrospectivo com o objectivo de identificar quais os factores preditivos associados com a recorrência intravesical de Carcinoma Urotelial em doentes sujeitos a Nefroureterectomia Radical, após diagnóstico de Carcinoma do Urotélio Alto.

Período previsto de conclusão: Março 2015

Benefício / Risco: Não existem benefícios imediatos, nem riscos para os doentes.

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio: N/A

Confidencialidade dos dados: está garantida a confidencialidade dos dados e esta informação será restrita ao investigador principal.

A Investigadora Principal dispõe de competência técnica e científica para a realização do estudo.

Não prevê a realização de questionário.

Custos: O estudo não prevê custos acrescidos para a instituição.

Parecer: Em face da análise do protocolo de estudo, proponho a sua aprovação pela CES do CHSJ.

Porto, CHSJ, 15 de maio de 2014

O Relator

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'John Preto', with a stylized flourish at the end.

Dr. John Preto

7. SEGURO

a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO

NÃO APLICÁVEL

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Diana Alexandra Festas da Silva

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 4 / Maio / 2014

Diana Silva

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de
16, Maio / 2014

A Comissão de Ética para a Saúde
APROVA por unanimidade o parecer do
Reator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética