

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Residência Médica em Patologia

JOÃO LEÔNIDAS OLIVEIRA VASCONCELOS

Expressão de GATA3 em carcinomas uroteliais de bexiga: revisão bibliográfica

Rio de Janeiro

2018

JOÃO LEÔNIDAS OLIVEIRA VASCONCELOS

Expressão de GATA3 em carcinomas uroteliais de bexiga: revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
do programa de residência médica em
patologia

Orientador: Dr. Antonio Ambrosio de
Oliveira Neto.

Mestre em Medicina (Anatomia
Patológica) - UFRJ

Rio de Janeiro

2018

JOÃO LEÔNIDAS OLIVEIRA VASCONCELOS

Expressão de GATA3 em carcinomas uroteliais de bexiga: revisão bibliográfica

Avaliado e Aprovado por:

Nome do orientador: Dr. Antonio Ambrosio de Oliveira Neto

Ass. _____

Nome do(a) avaliador(a) (Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg)

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

2018

RESUMO

VASCONCELOS, J. L. O. **Expressão de GATA3 em carcinomas uroteliais de bexiga: revisão bibliográfica.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O GATA3 vem sendo utilizado na patologia cirúrgica como marcador imuno-histoquímico para carcinomas uroteliais e de mama. O exame imuno-histoquímico pode ser fundamental no diagnóstico de neoplasias, primárias ou metastáticas, sempre que o diagnóstico apresentar dificuldades, assim como para caracterizar as neoplasias com quadro morfológico pouco usual, como ocorre no caso de variantes histológicas. O presente estudo tem por objetivo apresentar um levantamento dos dados publicados na literatura médica a respeito da expressão do GATA3 nos carcinomas uroteliais de bexiga. Realizou-se uma revisão da literatura na base de dados “PubMed”, compreendendo um período de 5 anos, de 2013 até 2017, com os seguintes descritores: “GATA3”, “immunohistochemistry”, “urothelial” e “carcinoma”. Analisando-se os artigos em conjunto, verificou-se que o GATA3 apresentou expressão nuclear em 1031 (75%) dos 1366 dos casos descritos. O carcinoma urotelial pode apresentar morfologias distintas com comportamento agressivo e prognóstico desfavorável. Reconhecer essas variantes pode ser fundamental para o diagnóstico correto e para a devida conduta médica a ser adotada. A realização de estudo imuno-histoquímico pode contribuir na identificação de metástases. Os carcinomas uroteliais metastáticos preservam sua expressão de GATA3, com marcação forte e difusa na maioria dos casos. O GATA3 é considerado o melhor marcador para carcinoma urotelial por apresentar alta sensibilidade e especificidade. Analisando os trabalhos, foram observados diversos painéis imuno-histoquímicos para o estudo do carcinoma urotelial. A partir desses trabalhos, é apresentado uma proposta de painel a ser utilizado na rotina de patologia cirúrgica quando houver necessidade de se demonstrar a possibilidade de se tratar de linhagem urotelial: GATA3, Uroplaquina II, S100P, CK7 e CK20.

Descritores: FATOR DE TRANSCRIÇÃO GATA3; CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSIÇÃO; IMUNO-HISTOQUÍMICA; NEOPLASIAS DA BEXIGA URINÁRIA.

ABSTRACT

VASCONCELOS, J. L. O. **GATA3 expression in bladder urothelial carcinomas: bibliographic review**. Monography – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

GATA3 has been used in surgical pathology as an immunohistochemical marker for urothelial and breast carcinomas. The immunohistochemical examination may be fundamental in the diagnosis of primary or metastatic neoplasias, when the diagnosis is problematic, as well as to characterize neoplasias with unusual morphological picture, as it happens with histological variants. The present study aims to present a survey of data published in the medical literature regarding the expression of GATA3 in bladder urothelial carcinomas. A review of the literature was performed in the PubMed database, comprising a period of 5 years, from 2013 to 2017, with the following terms: "GATA3", "immunohistochemistry", "urothelial" and "carcinoma" . Analyzing the articles together, it was verified that GATA3 presented nuclear expression in 1031 of the 1366 (75%) of the described cases. Urothelial carcinoma may present distinct morphologies with aggressive behavior and unfavorable prognosis. Recognizing these variants may be critical to the correct diagnosis and proper medical conduct to be adopted. The accomplishment of an immunohistochemical study can contribute to the identification of metastases. The metastatic urothelial carcinomas preserve their expression of GATA3, with strong and diffuse marking in most cases. GATA3 is considered the best marker for urothelial carcinoma because it has high sensitivity and specificity. From these works, a panel proposal is presented to be used in the routine of surgical pathology when it is necessary to demonstrate the possibility of being a urothelial lineage: GATA3, Uroplaquina II, S100P, CK7 and CK20.

Keywords: GATA3 TRANSCRIPTION FACTOR; CARCINOMA, TRANSITIONAL CELL; IMMUNOHISTOCHEMISTRY; URINARY BLADDER NEOPLASMS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Expressão de GATA3 em carcinomas uroteliais	3
Tabela 2. Expressão de GATA3 em variantes histológicas de carcinoma urotelial	4
Tabela 3. Outros marcadores utilizados em painéis imuno-histoquímicos	9

LISTA DE ABREVIATURAS

AML – Actina de músculo liso.

CD20 – *Cluster of differentiation 20.*

CD31 – *Cluster of differentiation 31.*

CD34 – *Cluster of differentiation 34.*

CD138 – *Cluster of differentiation 138.*

CDX2 – Do inglês *homeobox gene 2.*

CK5/6 – Citoqueratina 5/6.

CK7 – Citoqueratina 7.

CK8/18 – Citoqueratina 8/18.

CK14 – Citoqueratina 14.

CK20 – Citoqueratina 20.

FLI-1 - Do inglês *Friend leukemia integration 1 transcription factor .*

GCDFP-15 – Do inglês *gross cistic disease fluid protein.*

MUC1 – Do inglês *Mucin 1, cell surface associated.*

PAX8 – Do inglês *paired box 8.*

RE – Receptor de estrogênio.

RP – Receptor de progesterona.

S100P - Proteína S100.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	RESULTADOS.....	3
4	REVISÃO DA LITERATURA: A UTILIZAÇÃO DO GATA3 NO CARCINOMA UROTELIAL.....	5
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

GATA3 é um fator de transcrição da família GATA, proteínas nucleares que reconhecem a sequência de nucleotídeos G-A-T-A em genes alvos e atuam ativando ou suprimindo esses genes (BEZERRA et al, 2014). Em tecidos normais, o GATA3 é expresso em células trofoblásticas, epitélio ductal e lobular da mama, no mamilo, urotélio, alguns linfócitos T e epiderme. O GATA3 vem sendo utilizado na patologia cirúrgica como marcador imuno-histoquímico para carcinomas uroteliais e de mama, embora também possa ser positivo em tumores de pele, mesoteliomas, coriocarcinomas, tumores de glândulas salivares e adenocarcinoma ductal pancreático (MIETTINEN et al, 2014).

O carcinoma urotelial é a neoplasia mais comum do trato urinário, 90% com origem na bexiga, correspondendo ao sétimo carcinoma mais incidente no mundo. Caracteristicamente, o carcinoma urotelial apresenta diferentes padrões morfológicos, que constituem as variantes histológicas (MOCH et al, 2016)

O exame imuno-histoquímico pode ser fundamental no diagnóstico de neoplasias, primárias ou metastáticas, sempre que o diagnóstico apresentar dificuldades, assim como para caracterizar as neoplasias com quadro morfológico pouco usual, como é o caso das variantes histológicas (AMIN et al, 2014).

Como o marcador GATA3 é de uso recente, poucos são os trabalhos disponíveis na literatura médica. O presente estudo tem por objetivo apresentar os dados publicados na literatura médica a respeito da expressão do GATA3 nos carcinomas uroteliais de bexiga em situações diversas que ocorrem na prática diária da patologia cirúrgica.

2 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura médica na base de dados “PubMed”, compreendendo um período de 5 anos, de 2013 até 2017, com os seguintes descritores: “GATA3”, “immunohistochemistry”, “urothelial” e “carcinoma”.

Os critérios de inclusão foram: artigos relacionados a carcinoma urotelial de bexiga, publicados em língua inglesa com estudo imuno-histoquímico realizado em material humano. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em língua não-inglesa, estudos em animais ou que não se relacione diretamente com exame imuno-histoquímico em carcinoma urotelial da bexiga.

3 RESULTADOS

A pesquisa evidenciou 54 artigos com os descritores anteriormente citados. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 25 artigos para o presente estudo.

Os trabalhos encontrados na literatura com estudo imuno-histoquímico em carcinomas uroteliais são exibidos na Tabela 1.

Analisando-se os artigos em conjunto, verificou-se que o GATA3 apresentou expressão nuclear em 1031 dos 1366 (75%) dos casos descritos de carcinoma urotelial. As variantes histológicas microcística, rica em lipídio e de células claras exibiram maior positividade (100%). Já o carcinoma urotelial com diferenciação escamosa e o de pequenas células marcaram, em média, 20% dos casos.

TABELA 1. Expressão de GATA3 em carcinomas uroteliais

Referência	N° de casos de carcinomas uroteliais	Casos GATA3 positivos (%)
Borhan et al (2017)	45	37 (82)
Mai et al (2017)	10	10 (100)
Leivo et al (2016)	89	88 (99)
Mohammed et al (2016)	79	56 (71)
Sanfrancesco et al (2016)	26	16 (62)
Verduin et al (2016)	50	33 (66)
Samaratunga et al (2016)	10	9 (90)
Behzatoglu (2015)	10	10 (100)
Tian et al (2015)	286	262 (92)
Paner et al (2014a)	7	6 (85)
Mohanty et al (2014)	16	16 (100)
Lin et al (2014)	98	88 (90)
Clark et al (2014)	22	21 (90)
Bezerra et al (2014)	22	7 (32)
Paner et al (2014b)	49	43 (88)
Liang et al (2014)	244	115 (47)
Brandler et al (2014)	54	45 (83)
Beltran et al (2014)	20	20 (100)
Miettinen et al (2014)	54	49 (91)
Zhao et al (2013)	69	62 (90)
Chang et al (2013)	56	16 (28)
Gulmann et al (2013)	50	22 (48)
Total	1366	1031 (75)

A tabela 2 mostra a expressão do GATA3 nas variantes histológicas.

TABELA 2. Expressão de GATA3 em variantes histológicas de carcinoma urotelial

Variante histológica	Positivos/total de casos (%)	Referências
-----------------------------	-------------------------------------	--------------------

Em ninhos	7/10 (70)	Paner et al. (2014b)
Microcístico	24/24 (100)	Beltran et al. (2014); Paner et al. (2014b)
Micropapilar	88/111 (79)	Lin et al. (2014); Liang et al (2014); Paner et al; (2014b); Verduin et al. (2016)
Plasmocitoide	52/69 (75)	Borhan et al. (2017); Liang et al (2014); Paner et al. (2014b); Verduin et al. (2016)
Sarcomatoide	50/147 (34)	Chang et al. (2013); Liang et al. (2014); Paner et al. (2014b); Sanfrancesco et al. (2016); Verduin et al (2016)
Pleomórfica de células gigantes	9/10 (90)	Samaratunga et al. (2016)
Rico em lipídios	6/6 (100)	Behzatoglu (2016)
Células claras	16/16 (100)	Mai et al. (2017); Paner et al. (2014)
Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa	11/55 (20)	Gulmann et al (2013); Liang et al (2014); Paner et al., (2014b); Verduin et al (2016);
Carcinoma de células escamosas	4/31 (13)	Gulmann et al (2013); Verduin et al. (2016)
Carcinoma de pequenas células	12/62 (19)	Bezerra et al. (2014); Liang et al. (2014); Paner et al. (2014b); Verduin et al. (2016)

4 REVISÃO DA LITERATURA: A UTILIZAÇÃO DO GATA3 NO CARCINOMA UROTELIAL

O carcinoma urotelial pode apresentar morfologias distintas com comportamento agressivo e prognóstico desfavorável. Reconhecer essas variantes pode ser fundamental para o diagnóstico correto e para a devida conduta médica a ser adotada (LIANG et al, 2014).

A questão não é somente indicar qual é a variante histológica. O problema encarado pela patologia cirúrgica é que as variantes podem apresentar quadro morfológico que lembram tumores não uroteliais. O estudo imuno-histoquímico adequado auxilia, portanto, para se reconhecer que a neoplasia é, de fato, um carcinoma urotelial.

Gulmann et al (2013) evidenciou positividade em apenas 35% dos carcinomas uroteliais com diferenciação escamosa e não observou positividade para GATA3 em nenhum dos 12 carcinomas escamosos puros (sem componente urotelial). Contudo, de modo contrário, Verduin et al (2016) observou positividade em 21% (4/19) dos carcinomas escamosos puros e em nenhum dos 8 carcinomas uroteliais com diferenciação escamosa estudados.

O carcinoma urotelial plasmocitoide é uma neoplasia rara de bexiga, com prognóstico ruim, caracterizada por células descoesas, isoladas, com núcleo hipercromático central ou excêntrico, e citoplasma amplo eosinofílico (MOCH et al, 2016).

Borhan et al (2017) avaliaram 45 casos de carcinomas uroteliais plasmocitoides para o diagnóstico diferencial entre neoplasia primária da bexiga e envolvimento secundário por carcinoma lobular da mama, encontrando positividade para GATA3 em 37 casos (82%), uroplaquina em 15 (33%), GCDFP15 em 11 (24%), RP em 6 (13%), CDX2 em 22 (48%), RE e mamoglobina em nenhum caso (0%), sugerindo um painel imuno-histoquímico composto por mamoglobina, RE e uroplaquina II.

A variante de células claras do carcinoma urotelial é rara e subdiagnosticada, com comportamento agressivo. Mai et al (2017) descreveram 10 casos dessa variante com GATA3 e CK7 positivos. No mesmo trabalho observou-se PAX8

positivo em 6 casos (3 com positividade difusa e 3 focais). De acordo com esses autores, áreas típicas de carcinoma urotelial, assim como ausência de vascularização em “tela de galinheiro”, diferenciam essa variante do carcinoma renal de células claras. Segundo Miettinen et al (2014), a positividade do GATA3 no carcinoma renal de células claras é menor que 2%.

A positividade para GATA3 na variante sarcomatoide do carcinoma urotelial variou entre 16 e 66%, com média de 34%. Embora pouco sensível, o GATA3 se mostrou altamente específico nessa variante. Chang et al (2013) comparou a expressão de GATA3 entre diversos sarcomas e carcinomas sarcomatoides renais e uroteliais. Nesse estudo, nenhum sarcoma ou carcinoma renal marcou GATA3. No entanto, houve positividade em 16/56 (28,6%) dos carcinomas uroteliais sarcomatoides. Essa neoplasia geralmente se apresenta como doença avançada com metástases e sobrevida média de 9 meses (CHANG et al, 2013; LIANG et al, 2014; PANER et al, 2014b; SANFRANCESCO et al, 2016; VERDUIN et al, 2016).

O carcinoma urotelial micropapilar é agressivo e frequentemente se apresenta com metástase para linfonodos ou para outros órgãos. A positividade do GATA3 variou entre 57% (LIANG et al, 2014) e 100% (VERDUIN et al, 2016). Verduin et al associam esse resultado divergente ao clone de anticorpos utilizados.

Apenas um estudo avaliou o GATA3 e uroplaquina III na variante pleomórfica de células gigantes do carcinoma urotelial, com positividade em 9 de 10 casos para os dois marcadores. Essa variante é caracterizada por comportamento agressivo e células epitelioides, monucleadas anaplásicas, bizarras e células gigantes multinucleadas, geralmente com componente urotelial convencional ou “in situ” associado. Pode ser necessário estudo imuno-histoquímico em materiais exíguos de biópsia ou quando a neoplasia consistir inteiramente de padrão pleomórfico (SAMARATUNGA et al, 2016).

Behzatoglu (2015) descreveu positividade para GATA3 em seis casos de carcinoma urotelial de células lipídicas. Histologicamente, essa variante se apresenta com mais de 10% de suas células com aparência semelhante a lipoblastos, núcleo excêntrico e citoplasma vacuolizado. Esse autor descreve, ainda, um caso de diferenciação sebácea em carcinoma urotelial.

A variante microcística frequentemente se apresenta em estágio avançado, com aparência benigna, semelhante à cistite glandular, com cistos de 1-2 mm revestidos por células uroteliais, sem desmoplasia (MOCH et al, 2016). Apenas 24

casos foram estudados com GATA3, todos positivos (BELTRAN et al, 2014; PANER et al, 2014b).

Outras questões desafiam o patologista cirúrgico. Uma delas, por vezes de difícil elucidação, é determinar se uma tumoração de bexiga é primária ou se o acometimento da bexiga é secundário, por extensão de uma neoplasia da região pélvica, ou mesmo, por metástase de um tumor primário à distância.

A realização de estudo imuno-histoquímica pode contribuir para a caracterização na identificação de metástases, especialmente em biópsias ou peças cirúrgicas que não possuam componente urotelial clássico ou área de neoplasia “in situ” (PANER et al, 2014).

Vários marcadores imuno-histoquímicos são utilizados no diagnóstico de lesões uroteliais, como o p63, o CK5/6 e a coexpressão de CK7 e CK20. Entretanto, esses marcadores não são específicos, por isso foram desenvolvidos novos marcadores nas últimas décadas, como o GATA3, o S100P e as uroplaquinas II e III. (SURYAVANSHI et al, 2017).

O GATA3 é considerado o melhor marcador para carcinoma urotelial por apresentar alta sensibilidade e especificidade. A sensibilidade para carcinomas uroteliais de baixo grau varia entre 86 a 100%, nas lesões de alto grau é 84% (TIAN, 2015).

Diversos trabalhos referenciam o estudo de Higgins, (2007) como o que inicialmente descreveu o GATA3 como marcador altamente específico para tumores de uroteliais e de mama. Estudos posteriores mostraram positividade em outros tecidos e tumores, como carcinoma basocelular da pele (praticamente 100%), mesoteliomas (58%), carcinoma ductal de glândulas salivares (43%), adenocarcinoma ductal de pâncreas (37%), endométrio (7%), ovário (10%), como também em carcinoma de colo uterino (CLARK et al, 2014; MIETTINEN et al, 2014; SCWARTZ et al, 2016).

Mohanty et al. (2014) estudaram o diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma de próstata e carcinoma urotelial pouco diferenciado, encontrando especificidade de 100% do GATA3 para o carcinoma urotelial.

Bezerra et al. (2014) também descrevem especificidade de 100% do GATA3 no cenário entre carcinoma de próstata e carcinoma urotelial. Esse foi o primeiro estudo a comparar a positividade do GATA3 entre carcinomas de pequenas células

primários da próstata e primários da bexiga. Foi também o primeiro a descrever positividade em carcinoma de pequenas células de pulmão em 2/15 (13%) casos.

Tian et al. (2015), entretanto, relata marcação para GATA3 em 5% dos adenocarcinomas pouco diferenciados de próstata.

Segundo Miettinen et al. (2014), os carcinomas ductais de mama expressam GATA3 em 92% dos casos primários e 96% das metástases. Para Clark et al. (2014), a média foi 95%, com sensibilidade de 73% para os casos triplo negativos. Para esse autor, o GATA3 é útil em um painel imuno-histoquímico para lesões primárias da mama triplo-negativas que apresentam morfologia sugestiva de possível metástase.

Se o diagnóstico diferencial entre tumor primário de mama ou urotelial se faz necessário, o GATA3 deve ser associado com outros marcadores, como receptor de estrogênio, mamoglobina, GCDFP15 e uroplaquina (BORHAN et al, 2017).

O patologista cirúrgico é solicitado, ainda, para analisar metástases tumorais, quer tenham tumor primário conhecido ou não. Os carcinomas uroteliais metastáticos preservam sua expressão de GATA3, com marcação forte e difusa na maioria dos casos. A intensidade da marcação tende a ser maior na metástase linfonodal do que no tumor primário. Curiosamente, dois estudos relataram quatro casos nos quais as metástases foram positivas e o tumor primário negativo (ZHAO et al, 2013; LIANG et al, 2014).

Em relação aos tumores com diferenciação escamosa, Miettinen et al (2014) descrevem positividade para GATA3 em 81% dos carcinomas escamosos de pele e apenas 33% dos cervicais, 16% dos de laringe e 12% dos carcinomas escamosos de pulmão, denotando um certo valor desse marcador para a diferenciação entre tumoração cutânea primária e tumores metastáticos.

Analisando os trabalhos em conjunto, foram observados diversos painéis imuno-histoquímicos para o estudo do carcinoma urotelial. Os trabalhos que apresentam painéis imuno-histoquímicos estão sumarizados na tabela 3. A partir desses resultados é apresentado uma proposta de painel a ser utilizado na rotina de patologia cirúrgica em casos suspeitos de carcinoma urotelial: GATA3, Uroplaquina II, S100P, CK7 e CK20.

TABELA 3. Painéis imuno-histoquímicos utilizados (além de GATA3)

Referência	Nº de casos	Objetivos enfrentados	Marcador (positividade %)
Borhan et al. (2017)	45	Carcinoma lobular da mama x carcinoma urotelial plasmocitóide	CDX-2 (48,8) p-CEA (48,8) GCDFP-15 (24,5) mamoglobina (0) RE (0) RP (13,3) uroplaquina II (33)
Mai et al. (2017)	10	Carcinoma urotelial de células claras	CD44 (90) CK5 (90) CK7 (100) CK20 (50) PAX8 (60)
Leivo et al. (2016)	89	Carcinoma urotelial	p40 (87) uroplaquina II (80)
Sanfrancesco et al. (2016)	26	Carcinoma urotelial sarcomatoide	AE1AE3 (85) CK5/6 (62) CK7 (62) AML (85) desmina (0) HMB45 (0) CD31(0) CD34 (0) STAT6 (0)
Samaratunga et al. (2016)	10	Carcinoma urotelial de células pleomórficas gigantes	AE1AE3 (100) CK7 (90) CK8/18 (100)

CK20 (90%)

p63 (30%)

Uroplaquina III (90)

β HCG (0)

Behzatoglu (2015)	10	Carcinoma urotelial de células lipídicas	AE1/AE3 (100) adipofilina (60) racemase (40) S100 (0) PAX-8 (0) Vimentina (0)
Tian et al. (2015)	306	Carcinoma urotelial	RE (13) Uroplaquina II (83)
Paner et al. (2014a)	7	Carcinoma urotelial pseudoangiossarcomatoso	CK7(100) CK20 (100) CD31 (0) CD34 (0) CD138 (100) FLI-1 (0) E-caderina (0)
Mohanty at al. (2014)	16	Carcinoma urotelial x adenocarcinoma prostático	S-100P (88) p63 (75) CK5/6 (56) CK7 (75) CK20 (63)
Lin et al. (2014)	98	Carcinoma urotelial	P40 (65) p63 (51)
Paner et al. (2014b)	129	Carcinoma urotelial e suas variantes	S100P (70) uruplaquina II (19) Trombomodulina (36) CK (74) CK20 (39) p63 (64)

Beltran et al. (2014)	20	Carcinoma urotelial microcístico x cistite glandular	CK (100) CK20 (80) p63 (90) MUC1 (100) MUC5AC (100)
Brandler et al (2014)	54	Carcinoma urotelial metastático	P40 (91) p63 (76)
Zhao et al. (2013)	69	Carcinoma urotelial metastático	CK7 (92) p63 (75)
Chang et al. (2013)		Carcinoma renal sarcomatoide x carcinoma urotelial sarcomatoide	PAX-8 (7)
Gulmann et al. (2013)		Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa	S100P (83) uroplaquina III (13) CK14 (87) Desmogleína (70)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O GATA3 é um novo marcador para carcinomas uroteliais e de mama com alta sensibilidade sendo encontrada positividade de 75% nos casos de carcinoma urotelial presentemente estudados. Seu uso é particularmente útil no carcinoma urotelial pouco diferenciado. Também contribui para o diagnóstico das variantes histológicas do carcinoma urotelial, embora com baixa sensibilidade para os carcinomas com diferenciação escamosa, sarcomatoide e de pequenas células. Por apresentar positividade em diversos tumores, o GATA3 deve ser associado a outros marcadores em um painel imuno-histoquímico. Propomos o seguinte painel para carcinomas uroteliais: GATA3, Uroplaquina II, S100P, CK7 e CK20.

REFERÊNCIAS

AMIN, M. B. et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. **Am J Surg Pathol**, v. 38, n. 8, p. e20–e34, 2014.

BEHZATOGLU, K. Urothelial carcinoma with shadow cell, lipid cell and sebaceous (skin adnexal) differentiation: clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 19, n. 5, p. 314-319, 2015.

BELTRAN, A. L. et al. Microcystic urothelial carcinoma morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. **Histopathology**, v. 64, n. 6, p. 872-879, 2014.

BEZERRA, S. M. et al. GATA3 expression in small cell carcinoma of bladder and prostate and its potential role in determining primary tumor origin, **Hum Pathol**, v. 45, n. 8, p. 1682-7, 2014.

BORHAN, W. M. et al. Immunohistochemical differentiation of plasmacytoid urothelial carcinoma from secondary carcinoma involvement of the bladder. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 41, n. 11, p. 1570-1575, 2017.

BRANDLER, T. C. et al. Usefulness of GATA3 and p40 immunostains in the diagnosis of metastatic urothelial carcinoma in cytology specimens. **Cancer Cytopathology**, v. 122, n. 6, p.468-473, 2014.

CHANG, A. et al. Use of PAX8 and GATA3 in diagnosing sarcomatoid renal cell carcinoma and sarcomatoid urothelial carcinoma. **Hum Pathol**, v. 44, n. 8, p. 1563–1568, 2013.

CLARK, B. Z. et al. Semiquantitative GATA-3 immunoreactivity in breast, bladder, gynecologic tract, and other cytokeratin 7–Positive Carcinomas. **Am J Clin Pathol**, v. 142, n. 1, p. 64-71, 2014.

GULMANN, C. et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. **Hum Pathol**, v. 44, n. 2, p. 164–172, 2013.

HIGGINS, J. et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. **Am J Surg Pathol**, v. 31, p. 673–680, 2007.

LEIVO, M. Z. et al. A combination of p40, GATA-3 and uroplakin II shows utility in the diagnosis and prognosis of muscle-invasive urothelial carcinoma. **Pathology**, v. 48, n. 6, p. 543-549, 2016.

LIANG, et al. Differential expression of GATA-3 in urothelial carcinoma variants. **Hum Pathol**, v. 45, n. 7, p. 1466–1472, 2014.

LIN, X. et al. The utility of p63, p40, and GATA binding protein 3 immunohistochemistry in diagnosing micropapillary urothelial carcinoma. **Hum Pathol**, v. 45, n. 9, p. 1824–1829, 2014.

MAI, K. T. et al. Clear Cell Urothelial Carcinoma: A Study of 10 Cases and Meta-Analysis of the Entity. Evidence of Mesonephric Differentiation. **International Journal of Surgical Pathology**, v. 25, n. 1, p. 18-25, 2017.

MIETTINEN, M. et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. **Am J Surg Pathol**, v 38, n. 1, p. 13–22, 2014.

MOCH, H. et al. (Ed.). **WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs**. 4. ed. Lyon: IARC, 2016. p. 81-98.

MOHAMMED, K. H.; SIDDIQUI, M. T.; COHEN, C. GATA3 immunohistochemical expression in invasive urothelial carcinoma. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 34, p. 432.e9-432.e13, 2016.

MOHANTY, S. K. et al. Evaluation of contemporary prostate and urothelial lineage biomarkers in a consecutive cohort of poorly differentiated bladder neck carcinomas. **Am J Clin Pathol**, v. 142, n. 2, p. 173-183, 2014.

PANER, G. P. et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. **Hum Pathol**, v. 45, n. 7, p. 1473–1482, 2014a.

PANER, G. P. et al. Pseudoangiosarcomatous urothelial carcinoma of the urinary bladder. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 38, n. 9, p. 1251-1259, 2014b.

SAMARATUNGA, H. et al. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder: an extreme form of tumour de-differentiation. **Histopathology**, v. 68, n. 4, p. 533-540, 2016.

SANFRANCESCO, J. et al. Sarcomatoid urothelial carcinoma of the bladder: analysis of 28 cases with emphasis on clinicopathologic features and markers of epithelial-to-mesenchymal transition. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 140, n. 6, p. 543-551, 2016.

SCWARTZ, E. et al. Carcinoma of the uterine cervix involving the genitourinary tract: a potential diagnostic dilemma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 40, n. 1, p. 27-35, 2016.

SURYAVANSHI, K. et al. S100P as a marker for urothelial histogenesis: a critical review and comparison with novel and traditional urothelial immunohistochemical markers. **Advances In Anatomic Pathology**, v. 24, n. 3, p. 151-160, 2017.

TIAN W. et al. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. **Hum Pathol**, v. 46, n.1, p. 58-64, 2015.

VERDUIN, L. et al. The utility of GATA3 in the diagnosis of urothelial carcinomas with variant morphologic patterns. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 24, n. 7, p. 509-513, 2016.

ZHAO, L. et al. Is GATA3 expression maintained in regional metastases? a study of paired primary and metastatic urothelial carcinomas. **Am J Surg Pathol**, v. 37, n. 12, p. 1876–1881, 2013.