



Tratamento conservador do câncer de bexiga – melhores evidências para a decisão clínica

Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira

Introdução	Pág. 05
Métodos	Pág. 06
Perguntas respondidas.....	Pág. 08
1) Quais as características das lesões mais propícias para o tratamento conservador e qual a melhor maneira de estadiá-las?	Pág. 09
2) Quais são os diferentes protocolos de tratamento conservador e seus resultados?	Pág. 11
3) Existem protocolos de tratamento conservador considerados experimentais e quais os seus desenhos? Quais os resultados?	Pág. 13
4) Quimioterapia e tratamento sistêmico do câncer músculo-invasivo avançado de bexiga — existem melhores combinações e alternativas?	Pág. 15
5) Qual é o impacto na qualidade de vida do paciente após cistectomia imediate e com tratamento conservador?	Pág. 17
6) Quando indicar cistectomia radical como tratamento imediato e durante o protocolo conservador? Quando os resultados são diferentes?	Pág. 19
Referências.....	Pág. 22
Autores.....	Pág. 26

Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Otávio Clark [Oncologista]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter José Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr [TiSBU]

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Presidente

Os tumores vesicais músculo-invasivos têm apresentações variadas, desde tumores pequenos e com pouca infiltração até tumores mais agressivos, que invadem toda a parede da bexiga e até órgãos adjacentes. Na década de 1980 foram testados os primeiros protocolos de tratamento conservador da bexiga, usando combinação de quimioterapia com radioterapia. Esta técnica tem a vantagem presumida de melhorar a qualidade de vida ao manter os pacientes com sua própria bexiga, dado que não haja substituto adequado para este órgão, apesar das várias tentativas feitas com técnicas cirúrgicas.

Em 1990 foi publicado um estudo, de tratamento conservador, mostrando sobrevida de três anos de 66% com resposta completa após o tratamento de 75% dos pacientes⁽¹⁾. Este resultado trouxe maior in-

teresse no estudo desta modalidade de tratamento, porém, até hoje a cistectomia radical é considerada o tratamento padrão para o câncer da bexiga T2-T4, pois promove um controle local ao redor de 90% e sobrevida global de 40-60% em 5 anos⁽²⁾.

Há diversas modalidades de tratamento, com resultados diferentes e que variam largamente de acordo com algumas características do paciente e do tumor. Porém, até hoje, não estão bem determinados quais são estes fatores nem qual a sua influência real de acordo com o protocolo usado para tratamento.

O CoBEU (Comitê Brasileiro de Estudo em Uro-Oncologia) reuniu-se, desta vez, para tentar encontrar as respostas mais adequadas para estas questões. Revimos mais de 200 publicações das quais 74 são citadas neste documento.

MÉTODOS

Para uma visão esquemática do método utilizado pelo CoBEU, ver figura.

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder as questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente meta-análises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão-ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam, foi permitido o uso de outros desenhos.

Para cada questão foi elaborado, previamente, um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro, cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações, no texto, que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros.

Com bases na qualidade das informações cien-

tíficas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”, reproduzido na tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB). Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e grau de recomendação do “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” (tabela 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique, com facilidade, qual a qualidade da informação científica que sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não. Algumas vezes não é possível emitir uma recomendação seja pela falta de informações, seja pela natureza da pergunta. Nestes casos encerramos com uma conclusão sobre o tema.

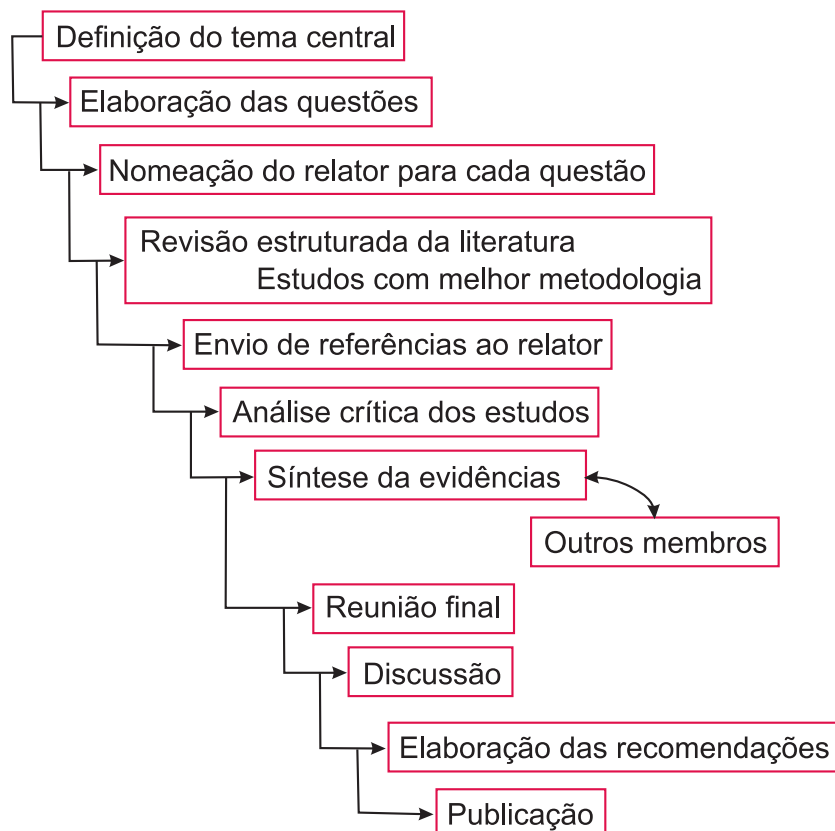
Tabela 1: Níveis de evidências de Oxford simplificados e os equivalentes graus de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	Revisões sistemáticas ou estudos randomizados com casuística grande	A- Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
2	Estudos randomizados com casuística pequena	A- Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
3	Estudos prospectivos não-randomizados	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados
4	Estudos retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas

Tabela 2: Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford simplificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia ou ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes ou ao menos um estudo comparativo duplo-cego	B
3	Estudo de acurácia onde o padrão-ouro não foi aplicado em todos os pacientes	B
4	Estudo de acurácia onde o padrão-ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas	D

Metodologia CoBEU



PERGUNTAS RESPONDIDAS

- 1) Quais as características das lesões mais propícias para o tratamento conservador e qual a melhor maneira de estadiá-las?
- 2) Quais são os diferentes protocolos de tratamento conservador e seus resultados?
- 3) Existem protocolos de tratamento conservador considerados experimentais e quais os seus desenhos? Quais os resultados?
- 4) Quimioterapia e tratamento sistêmico do câncer músculo-invasivo avançado de bexiga — existem melhores combinações e alternativas?
- 5) Qual é o impacto na qualidade de vida do paciente após cistectomia imediata e com o tratamento conservador?
- 6) Quando indicar cistectomia radical como tratamento imediato e durante o protocolo conservador? Quando os resultados são diferentes?

1) Quais as características das lesões mais propícias para o tratamento conservador e qual a melhor maneira de estadiá-las?

Os protocolos de preservação vesical, para o tratamento de tumores músculo-invasivos de bexiga, surgiram como uma opção para pacientes com restrições clínicas para a realização de cistectomia, e posteriormente evoluíram para tornarem-se também uma opção para aqueles pacientes que recusam a cirurgia e desejam a manutenção de sua micção e função sexual normais, com a bexiga. Em pacientes selecionados, alguns trabalhos mostram que se pode obter, com esta terapêutica, uma sobrevida livre de doença similar a da cistectomia^(3,4).

Os tumores vesicais músculo-invasivos, que necessitam de tratamento agressivo, apresentam-se de várias formas, desde pequenas neoplasias com infiltração apenas focal da parede muscular, até lesões multifocais, com infiltração vesical extensa e profunda, já em fase avançada loco - regional, associados ou não ao carcinoma *in situ* (CIS). Os resultados de tratamentos que preservam a bexiga serão diferentes, de acordo com características das lesões e fatores prognósticos diversos.

Um fator importante, portanto, na seleção de pacientes, é o correto estadiamento dos tumores e determinação da invasão na parede vesical.

Um trabalho analisou retrospectivamente 327 pacientes portadores de tumores músculo-invasivos ou T1 de alto grau de bexiga, dos quais 35(11%) eram elegíveis para preservação vesical devido às características de seu tumor, e apenas 27 desses optaram pelo tratamento, feito exclusivamente com ressecção transuretral (RTU) associado ou não ao BCG⁽⁵⁾ (NE 4). Os critérios utilizados para inclusão no protocolo foram ausência de neoplasia na re-RTU da bexiga ou de CIS em uretra prostática, bexiga móvel na palpação bimanual sob anestesia, e trato urinário superior normal. O fator mais reforçado pelos autores é a inexistência de tumor na re-ressecção, e a presença de CIS intravesical não foi considerada contra-indicação para o procedimento. A bexiga foi preservada em 19 pacientes (70%), com sobrevida global e doença específica de 81 e 93%, respectivamente, em seguimento médio de 29 meses. Os autores argumentam que os

11% de pacientes com critérios para inclusão no protocolo são semelhantes à taxa de 15% de pacientes com tumores de bexiga menos agressivos, que apresentam estágio patológico pT0 em séries que analisam cistectomia, e nos quais não existe mais tumor na peça. Os autores recomendam a cistectomia em qualquer recidiva tumoral com estágio T1 ou maior⁽⁶⁾ (NE 4).

Outros analisaram marcadores biomoleculares como p53, p21, KI-67, bcl-2, e índice apoptótico, para identificar as lesões mais propícias para o tratamento conservador, tanto para a preservação da bexiga como para a sobrevida livre de doença. Em estudo retrospectivo com 82 pacientes consecutivos, a expressão do p53 e p21 foram fatores prognósticos independentes para menor sobrevida com a bexiga preservada e menor sobrevida livre de doença, e a expressão de ambos piorava este prognóstico, bem como a sobrevida global (NE 4). Em outro trabalho, no entanto, apenas um alto índice apoptótico e de KI-67, mas não a expressão de p53 e bcl-2, acarretava pior prognóstico em protocolo que incluía RTU e quimiorradioterapia, em relação à resposta completa ao tratamento, controle local e sobrevida câncer-específica com a bexiga preservada⁽⁷⁾. Para a inclusão dos 70 pacientes no protocolo, era necessário a re-RTU, e nenhuma evidência clínica ou radiológica de metástases a distância, pela radiografia do tórax, tomografia (TC) do abdome e pelve, e cintilografia óssea (NE 4).

Outro estudo analisou retrospectivamente 340 pacientes com tumores T1-4, tratados com radioterapia, radioterapia associado à quimioterapia, ou quimioterapia neoadjuvante seguido de radioterapia. Os exames realizados para estadiamento foram a TC de abdome e pelve, radiografia do tórax e cintilografia óssea, além de cistoscopia e exame bimanual sob anestesia. Para os 131 pacientes com doença músculo-invasiva confinada à parede vesical (T2), a sobrevida câncer-específica e taxa livre de recidiva local em 10 anos foi de 68% e 60%, respectivamente, comparados com taxas de 26% e

de 0% para ambas variáveis, em tumores T3 e T4. Os tumores menores que 2 cm, e não associados ao CIS, obtiveram melhor taxa em 5 anos de controle local e ausência de recidiva, quando comparados a lesões maiores que 2 cm e com CIS associado: 60% vs 40% e 61% vs 29%, respectivamente⁽⁸⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

1) Os tumores músculo-invasivos mais favoráveis

para o tratamento conservador parecem ser aqueles com:

- Ausência de neoplasia na re-RTU da bexiga (NE 4);
- Ausência de CIS (NE 4);
- Bexiga móvel na palpação bimanual sob anestesia (NE 4);
- Ausência de hidronefrose (NE 4);
- Estadiamento clínico negativo para metástases com TC de abdome e pelve, radiografia do tórax e, se indicado, cintilografia óssea (NE 4);
- Tumores T2, até 3 cm (NE 4).

2) Quais são os diferentes protocolos de tratamento conservador e seus resultados?

Em 1987, nos Estados Unidos, foi primeiro demonstrado que o tumor de bexiga poderia ser tratado associando cisplatina à radioterapia em pacientes maus candidatos a cistectomia radical⁽⁹⁾ (NE 3).

Em 1990, foi publicado um estudo fase 2 comparando radioterapia com ou sem cisplatina após RTU de tumor vesical músculo-invasivo. A sobrevida de três anos foi de 66% com resposta completa após o tratamento de 75% dos pacientes⁽¹⁾ (NE 3).

Mais tarde, um grupo em Paris iniciou um estudo prospectivo de quimioterapia pré-operatória com 5-fluoracil e cisplatina e radioterapia concomitante seguida de cistectomia ou quimioterapia adicional. A cistectomia foi realizada naqueles que não responde-

ram e os demais tiveram suas bexigas preservadas. O trabalho foi publicado em 1993 resultando em sobrevida de 5 anos de 63%, no mínimo igual aos resultados de cistectomia radical⁽¹⁰⁾ (NE 3).

Desde então, estudos incluindo mais de 1000 pacientes foram publicados, preservando a bexiga em tumores invasores de músculo e submetidos à terapêutica trimodal incluindo ressecção transuretral extensa de bexiga, e quimioradioterapia concomitante com uma sobrevida global de 5 anos de 50 a 60%. Cerca de três quartos dos pacientes conservavam a sua bexiga após 5 anos⁽⁴⁾.

A tabela 3 mostra estes estudos, alguns incluindo também tumores T1 de alto grau.

Tabela 3: Tratamento conservador do câncer de bexiga – melhores evidências para a decisão clínica

Autor	n	Estádio	Neo-adjuvante	Concomitante	Consolidação	SG 5 anos	Bexiga preservada
Russel	34	T1-4	RTU/TV	FU/44Gy	FU/16Gy	64%(4a)	10 cist.
Rotman	20	T1-4	RTU/TV	FU/60-65Gy	—	39%	—
Given	93	T2T4	RTU/TV 2-3 ciclos de MVAC ou MVC	Cis/64Gy	—	39%	1 cist.
Housset	120	T2T4	RTU/TV	Cis/5FU 24Gy	Cis/5Fu/20Gy	63%	—
RTOG 85-12	42	T2T4	RTU/TV	Cis/\$0Gy	Cis 25,2Gy	52%	42%
RTOG 88-02	91	T2T4	RTU/TV 2 ciclos MCV	Cis/ 39,6Gy	Cis 25,2Gy	62% (4 anos)	44% 4 anos
MGH	106	T2T4	RTU/TV 2 ciclos MCV	Cis/ 39,6Gy	Cis 25,2Gy	52%	43%
Varveris	42	T1-T4	RTU/TV	Cis + D/ 68-74Gy	—	78%	—
Felin	56	T2T4	RTU/TV 2 ciclos MCV	Cis/ 40Gy	Cis 24Gy	55%	41%
RTOG 89-03	123	T2T4	RTU/TV +-2 ciclos MCV	Cis 39,6Gy	Cis 25,2Gy	49%x48%	36%x40%
MGH	18	T2T4	RTU/TV	Cis e 5FU/MCVx3	Cis/5Fu e 3ciclos de MCV	83% (3 anos)	78%
Cervek	105	T2T4	RTU/TV 3 ciclos MCV	50Gy	50Gy	58% (4 anos)	45% (4 anos)
RTOG 95-06	34	T2T4	RTU/TV	Cis/5FU 24Gy	Cis/5Fu/20Gy	83% (3 anos)	66% (3 anos)
Zapatero	40	T2T4	RTU/TV 2 ciclos MCV	60 Gy	60Gy	84% (4 anos)	82% (4 anos)
Arias	50	T2T4	RTU/TV 2 ciclos MVAC	Cis/45Gy	20 Gy	50%	—
Rodel	415	T1-T4	RTU/TV	Cis, CP 50-59Gy	—	50%	42%
RTOG 97-06	47	T2T4	RTU/TV	Cis 40,8 Gy	Cis/ MCV 3 ciclos adj	61% (3 anos)	48% (3 anos)
MGH	190	T2T4	RTU/TV	Cis/ 40Gy	Cis/ 65Gy	54%	66/190 cist
Chen	23	T3T4	RTU/TV	Cis/5FU/Leuco/60 - 61,2 Gy	—	69% (3 anos)	—
Hagan	47	T2T4	RTU/TV	Cis/ 44,2Gy	Cis/ 25Gy	—	8/47 cist
Peyromaure	43	T2	RTU/TV	Cis/5FU 24Gy	2 ciclos RT	60% (câncer específica)	25,60%
Danesi	77	T2T4	RTU/TV 2 ciclos MVAC	Cis/5FU 69 Gy	—	58%	47%
Hussaim	41	T2T4	RTU/TV	5Fu/Mitomicina/55Gy	—	36%	12% cist
Kragelj	84	T1-T4	RTU/TV	Vin/ 64Gy	—	25% (9 anos)	—
Dunst	68	T2T4	RTU/TV	Cis/Pacl/50,4-59 Gy	—	45%	—

Abreviações: SG: sobrevida global, RTU/TV: ressecção transuretral de tumor vesical, FU: 5-Fluoracil, cist.: cistectomia, MVAC: metotrexato, vincristina, adriamicina e cisplatina, MCV: Metotrexato, cisplatina e Vinblastina, Docet: Docetaxel, CP: Carboplatina, Leuco: Leucovorin, Vin: Vinblastina, Pacli: Paclitaxel

Os esquemas mais usados foram completa ressecção transuretral de bexiga seguida de quimiorradioterapia usando, em geral, cisplatina e 40 a 60 Gy de radioterapia iniciais. Outros quimioterápicos usados em monoterapia ou em combinação foram 5-Fluoracil, MVAC, MCV, Mitomicina, Docetaxel, Vinblastina, Metotrexato, Carboplatina, e mais raramente Leucovorin e recentemente Paclitaxel. Após este tratamento inicial, houve reavaliação dos pacientes através de biópsia e citologia urinária. Nos que responderam, uma dose adicional de quimiorradioterapia na dose de 40-60 Gy foi aplicada, os demais foram submetidos a cistectomia.

Um grupo de Amsterdã publicou uma nova estratégia de trimodalidade sem cistectomia para tumores T1 e T2, de até 5 cm de diâmetro, sem quimioterapia, evitando assim a toxicidade da mesma. Inicialmente, os pacientes foram tratados com ressecção transuretral seguida de radio-

terapia (30Gy) e após 40 Gy de braquiterapia com sementes de ¹⁹²Iridium. A sobrevida global de 5 anos em 108 pacientes foi de 62% e de 10 anos 50%. Trata-se, contudo, de um grupo altamente selecionado de pacientes com tumores relativamente pequenos e pouco invasivos^(11,12) (NE 3).

Recomendações

Os esquemas mais usados de tratamento conservador trimodalidade devem incluir RTU para tumor vesical seguida de quimiorradioterapia inicial usando 40 a 60 Gy. O paciente deve ser reavaliado através de biópsia e, caso responder ao tratamento, a quimiorradioterapia adicional deve ser aplicada.

Os demais pacientes precisam ser submetidos à cistectomia.

3) Existem protocolos de tratamento conservador considerados experimentais e quais os seus desenhos? Quais os resultados?

A cistectomia radical é considerada o tratamento padrão para o câncer da bexiga T2-T4 e promove um controle local ao redor de 90% e sobrevida global de 40-60% em 5 anos⁽²⁾ (NE 4).

Apesar das sofisticadas técnicas cirúrgicas desenvolvidas para a criação de reservatórios urinários contínuos, ainda não existem substitutos ideais para a bexiga⁽¹³⁾. Por isso, tentativas de preservação da bexiga, nos casos de tumores invasivos, vêm sendo realizadas há quase 3 décadas⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Com exceção de casos extremamente selecionados de tumores pequenos, resultados iniciais da monoterapia com RTU ou associada à radioterapia ou quimioterapia sistêmica isoladamente, mostraram resultados desapontadores, com menos de 30% de sobrevida global em 5 anos e recidiva local entre 38-78%⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (NE 3).

Um único estudo randomizado comparou radioterapia com radioterapia mais cisplatina (C-RT), com função de agente radiosensibilizante e demonstrou um melhor controle local com a terapia de associação⁽²¹⁾ (NE 2).

Estudos pioneiros das Universidades de Harvard nos EUA, de Paris na França e de Erlangen na Alemanha

demonstraram que a associação de RTU com C-RT poderia promover preservação da bexiga em casos selecionados, com sobrevida similar à obtida com a cistectomia^(9,10,16,22) (NE 4).

Porém, até o momento não existem estudos randomizados que compararam cistectomia radical com protocolos de tratamento conservador.

O “Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG) conduziu 6 estudos clínicos com o intuito de preservar a bexiga de pacientes com tumores invasivos que seriam candidatos a cistectomia. A abordagem foi similar em todos os estudos: os pacientes receberam uma RTU “máxima” do tumor vesical, seguida de C-RT de indução. Nova biópsia endoscópica foi realizada 4-6 semanas após o início do tratamento. Pacientes com respostas completas continuaram no protocolo e receberam C-RT de consolidação⁽¹⁶⁾ (NE 3).

Os dois estudos iniciais⁽²³⁾ (NE 3), RTOG 85-12 e RTOG 88-02, documentaram a efetividade da combinação RTU + C-RT.

O estudo RTOG 89-03⁽²⁴⁾ (NE 2) mostrou que não existiu benefício na adição de quimioterapia sistêmica com CMV logo após a RTU, mas antes do tratamento com C-RT (tabela 4).

Tabela 4: Características e resultados dos estudos RTOG para preservação vesical em tumores T2-T4

Estudo RTOG ⁽²³⁾	N	Neoadjuvante	Adjuvante	Consolidação	Respostas completas (%)	Sobrevida global 5 anos (%)	Sobrevida global 5 anos (com bexiga preservada)
85-12	42	RTU;	C + 40 Gy	C + 24 Gy	66	52	42.
88-02 ⁽²⁵⁾	91	RTU + 2 ciclos de CMV;	C + 39.6 Gy	C + 25.2 Gy	75	62*	44*.
89-03 ⁽²⁴⁾	123	RTU + 2 ciclos de CMV vs RTU	C + 39.6 Gy	C + 25.2Gy	61 vs 55	49 vs 48	36 vs 40.

* 4 anos

C: cisplatina

CMV: cisplatina, metotrexate e vinblastina

O estudo fase 1-2 RTOG 95-06 analisou 34 pacientes com tumores T2-T4 sem hidronefrose submetidos à RTU, seguida de radioterapia hipofracionada (2X ao dia) com cisplatina e 5FU. A quimioterapia foi feita nos dias 1-3 e 15-17. A radioterapia foi realizada nos dias 1,3, 15, 17 imediatamente após a quimioterapia. Obtiveram-se 67% de respostas completas, 83% de sobrevida global e 66% de sobrevida com preservação vesical após 29 meses de seguimento. Porém, 21% dos pacientes desenvolveram toxicidade graus 3 e 4, e o protocolo foi abandonado⁽²⁶⁾ (NE 3).

O estudo fase 1-2 RTOG 97-06 analisou 47 pacientes provenientes de 17 instituições, submetidos à RTU seguida de C-RT para tumores T2-T4a. Radioterapia fracionada duas vezes ao dia foi realizada durante 13 dias com cisplatina concomitante nos 3 primeiros dias. Pacientes com respostas completas foram submetidos à C-RT de consolidação seguida de 3 ciclos de CMV adjuvante, sendo que 45% dos pacientes completaram o protocolo. Respostas completas foram obtidas em 74% dos casos. Toxicidade grau 3 foi observada em 11% dos casos durante o tratamento de indução e consolidação, e em 41% dos casos durante a quimioterapia adjuvante. Os resultados obtidos com 3 anos de seguimento foram 61% de sobrevida global e 48% de sobrevida com preservação vesical⁽²⁷⁾ (NE 3).

O estudo fase 1-2 RTOG 99-06 avaliou radioterapia fracionada em 80 pacientes com tumores T2-T4a utilizando um protocolo similar ao estudo 97-06, porém incorporando paclitaxel e cisplatina como agentes radiosensibilizadores e utilizando gencitabina e cisplatina como terapia adjuvante. To-

xicidade grau 3 ou 4 foi observada em 32% dos casos durante o tratamento de indução e consolidação, predominantemente gastrointestinal e em 72% dos casos durante a quimioterapia adjuvante. Após um seguimento mediano de 49 meses, a sobrevida global e câncer-específica foram de 56% e 71% respectivamente⁽²⁸⁾ (NE 3).

Em 20 a 30% dos pacientes que apresentaram resposta completa nos protocolos de preservação vesical ocorre recidiva tumoral superficial (Ta-T1-Tis). A maioria desses casos pode ser tratada com nova RTU associada ou não à quimio ou imunoterapia intravesical. Recidivas músculo-invasivas devem ser tratadas com cistectomia radical.

Conclusões

1. O regime ideal de radioterapia e quimioterapia, nos protocolos de preservação vesical, ainda não está determinado.
2. Todos os protocolos existentes podem ser considerados experimentais.
3. Pacientes selecionados sem fatores tumorais de risco e que apresentam respostas completas nos protocolos atuais de preservação vesical tem sobrevida global e câncer específica similar àquela obtida com a cistectomia radical. Cerca de 2/3 destes casos preservam a sua bexiga.
4. A toxicidade do esquemas atuais de tratamento é significativa.

4) Quimioterapia e tratamento sistêmico do câncer músculo-invasivo avançado de bexiga — existem melhores combinações e alternativas?

Atualmente, existem dados consistentes demonstrando que a terapia combinada de radioterapia e quimioterapia pode propiciar, em casos selecionados, controle local da doença, evitando o aparecimento de metástases e melhorando a sobrevida dos pacientes portadores de câncer vesical localizado^(10,29-32).

A cisplatina é o agente mais ativo no tratamento desta neoplasia, intensificando também o efeito citotóxico quando utilizada em associação com a radioterapia. Várias séries de casos e estudos fase III demonstram resultados animadores quando da utilização conjunta de quimio e radioterapia no tratamento do tumor invasivo da bexiga (tabela 5).

Rodel et al. publicaram sua experiência com 415 pacientes portadores de tumor vesical T1 a T4⁽²²⁾ (NE 4). Mais de 50% dos pacientes apresentavam estádios entre T3 e T4. Todos foram tratados com RTUV acompanhada de radioterapia. Quimioterapia com cisplatina, carboplatina e/ou 5 – fluorouracil (5 –FU) foi usada concomitantemente em 289 pacientes. Regressão tumoral completa ocorreu em 72% dos casos, comprovados por cistoscopia e biópsia 6 semanas após o término do tratamento. Dos pacientes com resposta completa, 50% permaneceram livres de recidiva após 10 anos. Do total, 20% dos pacientes necessitaram realizar cistectomia de salvação. Metástase à distância ocorreu em 35% dos casos. A sobrevida câncer-específica após 10 anos foi de 42%.

O grupo do “Massachusetts General Hospital” implementou, entre 1986 e 1997, um intensivo programa de conservação vesical efetuando RTUV, radioterapia e quimioterapia⁽³³⁾ (NE 4). O paciente era submetido à ressecção endoscópica do tumor, acompanhada de radioterapia indutiva com 40 Gy e concomitante quimioterapia, à base de cisplatina. Os pacientes com resposta completa realizavam radioterapia de consolidação com 25 Gy e quimioterapia complementar, en-

quanto que aqueles com doença residual eram submetidos à cistectomia. Dos 190 casos tratados desta maneira, 82% completaram o tratamento de acordo com o protocolo. Sessenta por cento dos pacientes tratados permaneceram livres de recidiva após 5 anos. A sobrevida câncer-específica, nos pacientes que tiveram sua bexiga mantida, após 10 anos, foi de 45%.

Mais recentemente^(6,34,35) começou-se a utilizar a resposta à quimioterapia como um fator prognóstico para a preservação vesical nos pacientes com neoplasia invasiva (NE 4).

Todavia, este fato pode representar uma seleção inadequada, pois os pacientes que respondem bem ao quimioterápico poderiam apresentar características favoráveis e que poderiam evoluir bem mesmo sem este tipo de terapia.

Apesar de não haver evidência científica satisfatória, o esquema de quimio e radioterapia mais utilizado, com o intuito de preservação vesical nos casos de câncer invasivo é: RTUV radical, seguida de quimio-radioterapia de indução, Re-RTUV e radioterapia de consolidação nos casos em que haja regressão tumoral completa. Na ocorrência de doença residual, indica-se a cistectomia.

Perdona e cols. estudaram 121 pacientes portadores de tumor T2 a T4 submetidos ao esquema acima mencionado e obtiveram 85,7% de resposta completa após 6 semanas de tratamento⁽³⁶⁾ (NE 4). Após 5 anos de seguimento, 65,7% dos pacientes estavam livres de recidiva tumoral, a sobrevida câncer-específica foi de 73,5% e a sobrevida com bexiga preservada foi de 67,7%.

O regime ideal de combinação de radio e quimioterapia ainda está por ser estabelecido. A introdução de novas drogas pode melhorar o controle local da doença após a RTUV. Uma dessas drogas é a gemcitabina, por causa do seu efeito sinérgico à cisplatina e por atuar como um bom radiosensibilizador⁽³⁷⁾.

Tabela 5: Tratamento conservador multimodal do câncer vesical músculo-invasivo

Estudo	n	Tratamento	% RC	Terapia de Consolidação	SG 5 anos (%)	Sobrevida livre de cistectomia 5 anos (%)
Housset, 1993 ⁽¹⁰⁾	120	RT (24 Gy + cisplatina/5FU)	77	RT (24 Gy + cisplatina/5FU)	63	—
Sauer, 1998 ⁽³⁸⁾	184	RT (45-54 Gy + cisplatina/carboplatina)	80	—	56	41
Rodel, 2002 ⁽²²⁾	415	RT (50.4-59 Gy + carboplatina/cisplatina)	72	—	50	42
Tester, 1993 ⁽²³⁾	49	RT (40 Gy + cisplatina)	66	RT (24 Gy + cisplatina)	60	42
Shipley, 1998 ⁽²⁴⁾	61	MCV (2 ciclos) + RT (39.6 Gy + cisplatina)	61	RT (25.2 Gy + cisplatina)	48	36
Shipley, 1998 ⁽²⁴⁾	62	RT (39.6 Gy + cisplatina)	55	RT (25.2 Gy + cisplatina)	49	40
Kachnic, 1997 ⁽³⁹⁾	106	TUR + MCV (2 ciclos) + RT (40 Gy + cisplatina)	66	RT (24.8 Gy + cisplatina)	52	43
Arias, 2000 ⁽⁴⁰⁾	50	MVAC (2 ciclos) + RT (45 Gy + cisplatina)	68	RT (20 Gy)	48	—
Danesi, 2004 ⁽⁴¹⁾	77	MCV (2 ciclos) + RT (69 Gy + cisplatina/5FU)	90.3	—	58.5	46.6
George, 2004 ⁽⁴²⁾	60	MVAC/MCV (2 ciclos) + RT (65 Gy + cisplatina/carboplatina/5FU)	75	—	36	56
Cobo et al., 2006 ⁽⁴³⁾	29	MCV/GC (2 ciclos) + RT (45 Gy + cisplatina)	86	RT (64.8Gy)	72	48

5) Qual é o impacto na qualidade de vida do paciente após cistectomia imediata e com o tratamento conservador?

O objetivo do tratamento conservador com preservação vesical é maximizar as taxas de cura e a qualidade de vida do paciente. A remoção cirúrgica da bexiga é evitada por acreditar-se que sua manutenção resulte em melhor qualidade de vida^(44,45).

Dados de estudos com pacientes em protocolos de preservação vesical confirmam que as taxas de sobrevida global e de sobrevida de doença específica, em casos selecionados de 10 anos, são comparáveis àquelas reportadas em séries contemporâneas de cistectomia^(22,46-48) (NE 3). Em adição, estudos avaliando a qualidade de vida com esta abordagem conservadora demonstraram que os pacientes mantêm uma boa qualidade de vida, com adequada função vesical e sexual preservadas e apenas uma minoria (1/5) apresenta sintomas intestinais leves ou moderados^(4,31,49-51) (NE 3).

Em estudo com 49 pacientes avaliados através de estudo urodinâmico, 75% dos pacientes mantiveram a bexiga funcionando normalmente; complacência reduzida foi observada em 22%, mas em apenas um terço destes resultou em sintomas urinários; sintomas intestinais (urgência retal) afetaram 22% dos pacientes, sendo que apenas 14% destes relataram algum grau de desconforto. A qualidade de vida relacionada à saúde geral foi alta e a maioria dos homens manteve função sexual⁽³³⁾, com apenas 8% relatando perda (NE 4). Em outro estudo com mulheres, 71% não apresentaram declínio na satisfação com o intercursos sexual⁽³²⁾ (NE 3).

No entanto, um número substancial de pacientes com câncer de bexiga e tratados com os protocolos de preservação vesical apresentam efeitos colaterais significativos com a quimioterapia sistêmica, sendo que até 20% dos pacientes necessitam de modificação do regime quimioterápico ou suspensão do tratamento⁽²⁴⁾ (NE 2). Há relatos de mortalidade relacionada com o MCV em 1 a 4% dos pacientes⁽²⁴⁾. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, fadiga, neutropenia e diarreia em 40% a 70% dos pacientes, e efeitos severos (toxicidade graus 3 e 4) podem ocorrer em mais de 10% dos casos⁽⁵²⁾ (NE 4). O risco de

sequela actínica tardia grave é inferior a 5%⁽²²⁾ (NE 4). Em adição, os efeitos colaterais relacionados à terapia com preservação vesical podem resultar no aumento da morbidade e da mortalidade havendo necessidade de cirurgia radical devido à doença recorrente ou progressiva⁽⁵³⁾ (NE 4).

Os bons resultados com longo seguimento, observados após cistectomia, e a criação de uma neobexiga ortotópica, tornam questionável a vantagem da estratégia de preservação vesical quando a qualidade de vida do paciente é avaliada^(45,54). A satisfação geral com a neobexiga ortotópica permanece alta, com mais de 95% dos pacientes satisfeitos com sua escolha⁽⁵⁵⁾, com taxas de continência urinária diurna de 80%-98% e continência noturna de 65%-95%⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾ (NE 4). Menos de 5% dos pacientes necessitam de cateterismo intermitente devido ao esvaziamento incompleto da neobexiga. Na cistectomia radical com preservação dos feixes vasculonervosos há preservação da potência sexual em aproximadamente 50% dos homens, com taxas variando de 33%-83%, sem nenhum comprometimento aparente no controle do câncer^(61,62) (NE 4). Na cistectomia com preservação da próstata são observadas continência completa em 97% e adequada função sexual em 82% dos pacientes, um ano após a cirurgia⁽⁶³⁾ (NE 4). Dados sobre função sexual em mulheres são limitados — em um estudo, a função sexual feminina foi preservada naquelas que tiveram o sistema neurovascular preservado⁽⁶⁴⁾ (NE 4).

Não há estudos clínicos randomizados ou estudos prospectivos bem desenhados comparando os diversos tipos de derivação urinária pós-cistectomia. Apesar desta limitação, a maioria dos estudos mostra qualidade de vida geral favorável após a cistectomia, independente da derivação urinária escolhida, incluindo as derivações incontinentes^(30,65) (NE 4). Futuros estudos deverão analisar dados prospectivos, com longo seguimento e instrumentos de qualidade de vida específicos para o câncer da bexiga e previamente validados.

Apesar dos resultados animadores com a preserva-

ção vesical, deve-se ressaltar que, até o momento, não existem estudos randomizados e controlados baseados nos resultados oncológicos e funcionais comparando preservação vesical com cistectomia radical. Não existem, também, estudos randomizados e controlados avaliando qualidade de vida com preservação vesical *versus* cistectomia radical. Nenhuma melhora na qualidade de vida tem sido claramente reportada com os regimes de preservação vesical.

Concluindo, na ausência de estudos prospectivos e controlados, comparando os resultados oncológicos e a qualidade de vida relacionados ao câncer de bexiga musculo-invasivo, a abordagem cirúrgica radical ainda deve ser considerada o tratamento padrão. Estratégias de preservação vesical podem ser uma opção terapêutica para pacientes cuidadosamente selecionados, geralmente inseridos em protocolos clínicos investigacionais.

6) Quando indicar cistectomia radical como tratamento imediato e durante o protocolo conservador? Quando os resultados são diferentes?

A cistectomia radical com linfadenectomia pélvica permanece o tratamento mais eficiente para pacientes com tumores invasivos da bexiga^(2,66), quando se consideram parâmetros como a sobrevida livre de doença, controle local, recorrência e sobrevida global.

A sobrevida global é maior para pacientes com moléstia órgão-confinada nos quais são encontrados índices >70% em 5 anos. Neoplasias localmente avançadas ou com infiltração de linfonodos têm esses resultados significativamente comprometidos^(2,66).

Em uma série de 1054 pacientes⁽²⁾ submetidos à cistectomia radical com seguimento médio de 10,2 anos (NE 4), os índices de sobrevida global livre de recorrência foram, respectivamente, 68% e 66% aos 5 e 10 anos. Quando particularizado para neoplasia órgão-confinada, nesse mesmo período, os percentuais foram de 89% e de 76%. Estes valores são menos expressivos para tumores localmente avançados, mesmo sem invasão linfonodal, destacando o valor prognóstico do estágio patológico. Assim, para T3bN0 a sobrevida neste período foi de 62% e de 61% e para estágio T4N0 de 50% e 40%. A infiltração linfonodal (24%) comprometeu significativamente estes resultados, mesmo com quimioterapia adjuvante. Nesta série, a sobrevida de 5 anos foi de 35%.

Na avaliação de 300 pacientes do “Memorial Sloan Kettering Cancer Center”⁽⁶⁷⁾ (NE 4) com seguimento médio de 65 meses, a sobrevida câncer-específica foi de 67%, ocorrendo nítida diferença para neoplasia órgão-confinada e localmente avançada (60%-63% para pT2a-b e 31% para pT3-T4).

A maior casuística realizada em um centro foi analisada em estudo retrospectivo com 2720 casos⁽⁶⁶⁾ (NE 4) com seguimento que variou de 0 a 34 anos (média de 5,5). Quanto ao tipo histológico, o carcinoma epidermoide representou 49,4% (característica regional), células transicionais 36,4% e adenocarcinoma 9,6%. Linfonodos regionais estavam envolvidos em 20,4% dos casos. A sobrevida câncer-específica para 5 e 10 anos foi de 55,5% e 50%, respectivamente. Variáveis independentes que interferiram com a sobrevida fo-

ram o estágio tumoral, o grau histológico e a infiltração linfonodal.

Apesar da diminuição significativa dos índices de complicações secundárias à cistectomia radical, estas ainda são significativas com 1%-3% de mortalidade e de 25%-30% de complicações, em geral no primeiro mês de pós-operatório. Estas são representadas principalmente por íleo adinâmico, extravasamento urinário, drenagem duradoura de linfa, embolização pulmonar, entre outras^(68,69) (NE 4).

O momento adequado para a realização da cistectomia radical, depois de estabelecido o diagnóstico de carcinoma invasivo da bexiga, constitui tema controverso que tem sido objeto de inúmeros estudos retrospectivos^(70,71).

Um trabalho envolvendo 167 pacientes⁽⁷⁰⁾ (NE 4) submetidos à cistectomia radical dos quais 50 não receberam tratamento específico no peroperatório mostrou que o grupo de pacientes operados (n = 28) dentro do período de 3 meses demonstrou maior tempo livre de recorrência e menor mortalidade câncer-específica e sobrevida global que aqueles operados (n = 22) mais tardiamente (p<0,05). A análise histopatológica mostrou que a distribuição do estágio patológico, grau e envolvimento linfonodal foram similares entre os grupos. Destaque-se, porém, que a incidência de infiltração vascular foi significativamente maior que no grupo de tratamento tardio (p<0,05), apesar de ser semelhante para os dois grupos durante a ressecção transuretral.

Uma série de 247 pacientes⁽⁷²⁾ (NE 4) com carcinoma invasivo da bexiga (T2-T4) submetidos a tratamento radical, analisada retrospectivamente, dividiu o intervalo entre o diagnóstico e a cistectomia em grupos: 1) <4 semanas, 2) 4-6 semanas, 3) 7-9 semanas, 4) 10-12 semanas, 5) 13-16 semanas e 6) >16 semanas. O período de seguimento médio foi de 36 meses. Envolvimento extravesical ou linfonodal foi encontrado em 84% no grupo de pacientes com mais de 12 semanas do início da terapêutica cirúrgica comparados a 48,2% dos tratados em período menor (p<0,01). Quando os valores são ajustados para o grau

de infiltração linfonodal e estágio patológico, o intervalo para o início do tratamento foi também estatisticamente significativo, em favor da terapêutica precoce (HR 1.93; 93% CI; $p = 0,05$). Apesar desta relação, a presença de metástases em linfonodos permanece como o fator preditivo mais importante na evolução tumoral. De maneira similar, a sobrevida estimada de 3 anos foi menor (34,9%) para os pacientes pertencentes ao grupo de tratamento tardio em comparação àqueles de intervalo menor (62,1%; HR 2.5; $p = 0,006$).

A história natural dos tumores invasivos baseada nos fatores de risco de progressão conhecidos mostra melhor evolução nos casos de invasão muscular superficial, ausência de infiltração vascular e linfonodal. O período necessário para que estes tumores progridam é pouco conhecido e apresenta variações individuais.

Estas considerações, assim como os resultados aqui apresentados, sinalizam para que o tratamento desses tumores seja feito o mais breve possível depois de estabelecido o diagnóstico.

A demora para o início da terapêutica deve-se, em geral, pelo pouco conhecimento da história natural do tumor, pelo desejo dos pacientes na obtenção de uma segunda opinião, da necessidade do preparo pré-operatório e a disponibilidade das condições médico-hospitalares para a realização de procedimentos de alta complexidade.

As contraindicações para cistectomia radical no tratamento do câncer vesical invasivo são restritas a não aceitação do método pelos pacientes, às más condições clínicas e comorbidades que aumentem significativamente os riscos cirúrgicos.

Conclui-se que a cistectomia radical é o tratamento padrão para tumores invasivos da bexiga. Sua realização deve ser o mais precoce possível, sendo seus resultados significativamente melhores.

Protocolos terapêuticos com preservação vesical têm sido empregados como alternativa à cistectomia radical em casos selecionados de câncer músculo-invasivo da bexiga. Entre estes inclui-se a cistectomia

parcial, a ressecção transuretral e combinações desta com quimioterapia sistêmica/radioterapia. Os resultados para 5 anos de sobrevida global oscilam de 48% a 76% e manutenção da bexiga entre 36% e 57%. Mesmo neste grupo selecionado entre 34% e 45% dos casos, a cistectomia radical é necessária para a complementação terapêutica por falha inicial ou recorrência tardia de lesão invasiva. Recidivas tumorais superficiais que podem ser tratadas com medidas conservadoras (RTU – BCG) ocorrem em aproximadamente 25% dos casos^(53,73,74).

Em uma série de 432 pacientes⁽⁷³⁾ (NE 4) com tumores invasivos de bexiga, 151 após ressecção transuretral inicial foram tratados por cistectomia radical (52 pacientes) ou conservadoramente (99 pacientes) caso a re-RTU não encontrasse tumor (T0) ou quando havia tumor não invasivo. Destes últimos, 34 pacientes (34%) tiveram recorrência de tumores invasivos e foram tratados pela cistectomia radical. Os pacientes tiveram seguimento a cada 3-6 meses. Cinco pacientes tiveram recorrência no primeiro ano, 20 entre 1 e 5 anos e 9 entre 5 e 15 anos de seguimento. Destes, 18 (53%) foram tratados com sucesso pela cistectomia radical e 16 (47%) sem tratamento ou tratados tardiamente faleceram pelo câncer vesical. Daqueles que tiveram recorrência com lesões não invasivas ($n = 65$; 66%), 90% sobreviveram e 38% morreram devido à neoplasia.

Resultados semelhantes foram obtidos por Solsona et al.⁽⁷⁴⁾ com 59 pacientes seguidos por pelo menos 10 anos. Destaque-se que nesta casuística, 28% dos pacientes tiveram progressão tumoral e apenas 29,7% tiveram sucesso terapêutico com a cistectomia de salvação.

Cistectomia radical de resgate pode, também, ser uma opção válida para pacientes tratados conservadoramente com radioterapia visando cura do Ca músculo-invasivo da bexiga que apresentou recidiva ou progressão da neoplasia.

Conclui-se, pela análise da literatura, que a cistectomia de resgate pós-recorrência ou progressão do câncer invasivo da bexiga é um procedimento techni-

camente factível e que deve ser efetuado logo após o diagnóstico da falha terapêutica.

Conclusões / Recomendações do CoBEU

- A cistectomia radical com linfadenectomia pélvica é o tratamento padrão para o câncer invasivo da bexiga (NE 2).
- Não havendo contraindicações clínicas ou objeção do paciente, a operação deve ser realizada o mais brevemente possível (NE 4).
- Cistectomia radical realizada tardiamente (>3 meses do diagnóstico) tem resultados menos efetivos (NE 4).
- Após falha do tratamento conservador, a cistectomia radical é a terapia de resgate mais eficaz e deve ser efetuada logo após estabelecido este diagnóstico (NE 4).
- Os índices de complicações da cistectomia radical de resgate são comparáveis aos do procedimento eletivo ressaltando-se, no entanto, maior grau de dificuldade e de incontinência urinária (reconstrução ortotópica) quando o tratamento conservador envolver radioterapia (NE 4).

REFERÊNCIAS

1. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, Fischer H, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Sep;19(3):687-91.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):666-75.
3. Bradley BA, Wajsman Z. The role of chemotherapy and radiation in organ-preservation strategies for muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2002 Aug;20(3):167-74.
4. Efsthathiou JA, Zietman AL, Kaufman DS, Heney NM, Coen JJ, Shipley WU. Bladder-sparing approaches to invasive disease. *World J Urol.* 2006 Nov;24(5):517-29.
5. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, Pettaway CA, Wu X, Dinney CP, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology.* 2007 Sep;70(3):473-6.
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):859-66.
7. Garcia del Muro X, Condom E, Vignes F, Castellsague X, Figueras A, Munoz J, et al. p53 and p21 Expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer.* 2004 May 1;100(9):1859-67.
8. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2007 Jul-Aug;25(4):303-9.
9. Shipley WU, Prout GR, Jr., Einstein AB, Coombs LJ, Wajsman Z, Soloway MS, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA.* 1987 Aug 21;258(7):931-5.
10. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1993 Nov;11(11):2150-7.
11. Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM, Hart AA, Horenblas S. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. *Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):239-45.
12. Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):678-86.
13. Hautmann RE. Complications and results after cystectomy in male and female patients with locally invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 1998;33(4):23-4.
14. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett MA, Thomas GM, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol.* 1989 Dec;142(6):1448-53; discussion 53-4.
15. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1298-301.
16. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM, Radiation Therapy Oncology G. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer.* 2003 Apr 15;97(8):2115-9.
17. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology.* 2002 Jul;60(1):62-7; discussion 7-8.
18. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol.* 1986 Dec;7(4):299-310.
19. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, Johnston OL. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res.* 1977 Aug;37(8 Pt 2):2895-7.
20. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am.* 1992 Nov;19(4):701-11.
21. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1996 Nov;14(11):2901-7.
22. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 15;20(14):3061-71.
23. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Apr 2;25(5):783-90.
24. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and

- chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3576-83.
25. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):119-26.
 26. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*. 2000;5(6):471-6.
 27. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):665-72.
 28. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 Apr;73(4):833-7.
 29. Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol*. 1997 Jul;80(1):44-9.
 30. Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, Kohl UN, Basler HD, Riedmiller HN. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol*. 1997 Sep;158(3 Pt 1):778-85.
 31. Hashine K, Miura N, Numata K, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M. Health-related quality of life after bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol*. 2008 May;15(5):403-6.
 32. Kachnic LA, Shipley WU, Griffin PP, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, et al. Combined modality treatment with selective bladder conservation for invasive bladder cancer: long-term tolerance in the female patient. *Cancer J Sci Am*. 1996 Mar-Apr;2(2):79-84.
 33. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1772-6.
 34. Sternberg CN. Current perspectives in muscle invasive bladder cancer. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38(4):460-7.
 35. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*. 2003 Apr 1;97(7):1644-52.
 36. Perdona S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):75-83.
 37. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Valduga F, Bolner A, Luciani L, et al. Phase I study of gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Dec 1;57(5):1310-6.
 38. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 1;40(1):121-7.
 39. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1022-9.
 40. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):373-8.
 41. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, Altavista P, Mecozzi A, Saracino B, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2540-8.
 42. George L, Bladou F, Bardou VJ, Gravis G, Tallet A, Alzieu C, et al. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology*. 2004 Sep;64(3):488-93.
 43. Cobo M, Delgado R, Gil S, Herruzo I, Baena V, Carabante F, et al. Conservative treatment with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy followed by radiochemotherapy in stage T2-3 transitional bladder cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006 Dec;8(12):903-11.
 44. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strat-

- egy for bladder preservation. *Semin Oncol*. 2007 Apr;34(2):122-8.
45. Sumiyoshi Y. Chemoradiotherapy as a bladder-preservation approach for muscle-invasive bladder cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol*. 2004 Dec;9(6):484-90.
 46. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Coen JJ, Sandler HM. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates—the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Jan;15(1):36-41.
 47. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9 Pt B):1345-53.
 48. Kuczyk M, Machtens S, Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Hartmann J, Kondoh M, et al. Surgical bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2002 Aug;20(3):183-9.
 49. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Luciani L. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer*. 1996 Sep 1;78(5):1089-97.
 50. Herman JM, Smith DC, Montie J, Hayman JA, Sullivan MA, Kent E, et al. Prospective quality-of-life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy. *Urology*. 2004 Jul;64(1):69-73.
 51. Miyanaga N, Akaza H, Okumura T, Sekido N, Kawai K, Shimazui T, et al. A bladder preservation regimen using intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for invasive bladder cancer: a prospective study. *Int J Urol*. 2000 Feb;7(2):41-8.
 52. Weiss C, Sauer R, Rodel C. [Radiochemotherapeutic options for bladder cancer]. *Aktuelle Urol*. 2008 Mar;39(2):123-9.
 53. Kim HL, Steinberg GD. Complications of cystectomy in patients with a history of pelvic radiation. *Urology*. 2001 Oct;58(4):557-60.
 54. Montie JE. Against bladder sparing: surgery. *J Urol*. 1999 Aug;162(2):452-5; discussion 5-7.
 55. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, Smith JA, Jr., Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):164-7.
 56. Cancrini A, De Carli P, Pompeo V, Fattahi H, Lamanna L, Giuseppe C, et al. Lower urinary tract reconstruction following cystectomy: experience and results in 96 patients using the orthotopic ileal bladder substitution of Studer et al. *Eur Urol*. 1996;29(2):204-9.
 57. Cookson MS. The surgical management of muscle invasive bladder cancer: a contemporary review. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Jan;15(1):10-8.
 58. Hautmann RE, Simon J. Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. *J Urol*. 1999 Dec;162(6):1963-6.
 59. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, Miranda G, Skinner DG. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):584-7.
 60. Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, Feichtinger H, Bartsch G. The use of neobladders in women undergoing cystectomy for transitional-cell cancer. *World J Urol*. 1996;14(1):15-21.
 61. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006 Aug;24(3):305-14.
 62. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol*. 1987 Dec;138(6):1402-6.
 63. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2413-7.
 64. Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, Ulchaker J, Jones S, Rackley R, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: impact on female sexual function. *Urology*. 2006 Apr;67(4):742-5.
 65. Parkinson JP, Konety BR. Health related quality of life assessments for patients with bladder cancer. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2130-6.
 66. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):121-7.
 67. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1111-6.
 68. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB. The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int*. 2000 Mar;85(4):427-30.
 69. Soulie M, Straub M, Game X, Seguin P, De Petriconi R, Plante P, et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1325-8.
 70. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, et al. Optimal timing of radical cystectomy for patients with

-
- invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol.* 2002 Jan;32(1):14-8.
71. May M, Nitzke T, Helke C, Vogler H, Hoschke B. Significance of the time period between diagnosis of muscle invasion and radical cystectomy with regard to the prognosis of transitional cell carcinoma of the urothelium in the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(3):231-5.
72. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA, Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085-7.
73. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):89-93.
74. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. *J Urol.* 1998 Jan;159(1):95-8; discussion 8-9.

AUTORES

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD, Diretor da Evidências Consultoria.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente de Urologia pela FMUSP. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005. Professor Adjunto-Regente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.
Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia, Disciplina de Urologia - Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina, Unifesp.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.



Planmark Editora Ltda.

Rua Basílio da Cunha, 891 - V. Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2009 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida,

sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. e da AstraZeneca do Brasil Ltda.

www.editoraplanmark.com.br

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Acess Net/ SAC 0800 014 55 78
www.astrazeneca.com.br

**Esse estudo foi patrocinado pelo laboratório
AstraZeneca do Brasil.**

“Material destinado à classe médica.”

AstraZeneca 
ONCOLOGIA