



Câncer Avançado de Bexiga

Melhores evidências para a decisão clínica

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

9ª Reunião do CoBEU
Florianópolis - SC, 24 de Março de 2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Reunião do Cobeu (9. : 2006 : Florianópolis)
Câncer avançado de bexiga : melhores evidências.
-- São Paulo : PlanMark, 2006.

Vários autores.
Pág. de rosto: Comitê Brasileiro de Estudos em
Uro-Oncologia.
Bibliografia.

1. Bexiga - Câncer - Diagnóstico 2. Bexiga -
Câncer - Tratamento 3. Bexiga - Cirurgia
4. Evidências I. Título.

06-4416

CDD-616.99462

NLM-WJ 500

Índice para catálogo sistemático:

1. Bexiga : Câncer avançado : Diagnóstico e tratamento : Medicina 616.99462
2. Câncer avançado da bexiga : Diagnóstico e tratamento : Medicina 616.99462

ÍNDICE

Introdução.....	Pág. 05
Método.....	Pág. 06
Perguntas respondidas.....	Pág. 07
1. Quais os exames de imagem indicados para o estadiamento correto da doença?	Pág. 08
2. Há indicação de terapia com preservação da bexiga? Para quais pacientes?	Pág. 11
3. Quando há indicação de cirurgia parcial, da cistectomia com preservação da cápsula prostática, da cistoprostatectomia radical e da linfadenectomia?.....	Pág. 14
4. Quais são as indicações, os resultados e os riscos das derivações urinárias após a cistectomia?.....	Pág. 17
5. Quando e como indicar quimioterapia ou radioterapia, para tratamento neoadjuvante, adjuvante e para doença avançada?.....	Pág. 20
6. Quais são os fatores prognósticos e o seguimento após o seu tratamento?	Pág. 22

**Caro colega, visite nossa Homepage
www.cobeu.com.br**

O câncer de bexiga é o segundo mais comum do trato geniturinário e representa o quinto maior gasto entre todos os tumores⁽¹⁾. É uma doença altamente prevenível, porque a maioria dos tumores resulta provavelmente de exposição a carcinógenos. A maioria

dos tumores é diagnosticada na fase precoce, porém muitos evoluem ou já têm diagnóstico na fase avançada. Quando pacientes com câncer de bexiga desenvolvem doença avançada, a sobrevida em cinco anos é de apenas 5%.

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Francisco Horta Bretas [TiSBU]
Marcus Vinicius Sadi [TiSBU]
Walter José Koff [TiSBU]
Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU]
Ubirajara Ferreira [TiSBU]
Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]
Otávio Clark [Oncologista]

MÉTODO

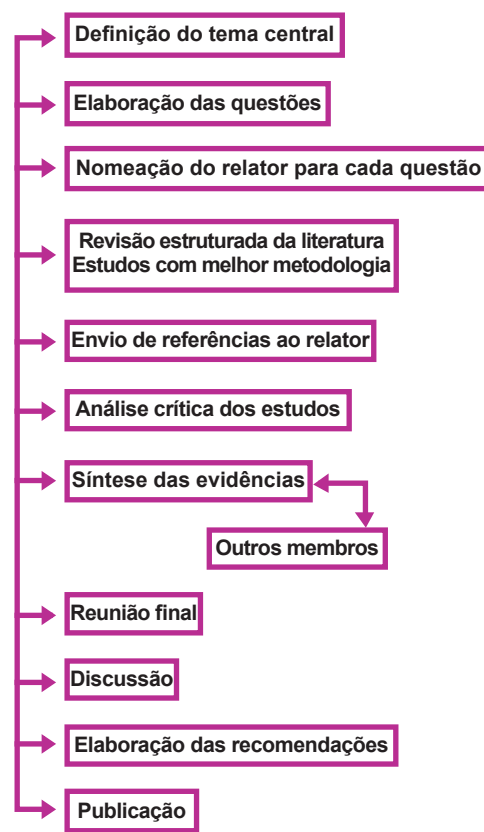
Para uma visão esquemática do método utilizado pelo CoBEU, ver figura.

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequados para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises 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. Mais de 2.000 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca, as quais foram filtradas e 315 foram inicialmente selecionadas. A estas, foram adicionadas mais 50 referências de conhecimento do especialista e que não haviam sido recuperadas nas buscas em bases de dados, totalizando 365 artigos estudados. No final, 126 artigos foram citados.

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 que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas 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 Centre for Evidence Based Medicine de Oxford⁽²⁾, reproduzido na tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita

previamente⁽³⁾. Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e grau de recomendação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford⁽²⁾ (tabela 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica 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.

Método CoBEU



PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Quais os exames de imagem indicados para o estadiamento correto da doença?
2. Há indicação de terapia com preservação da bexiga? Para quais pacientes?
3. Quando há indicação de cirurgia parcial, da cistectomia com preservação da cápsula prostática, da cistoprostatectomia radical e da linfadenectomia?
4. Quais são as indicações, os resultados e os riscos das derivações urinárias após a cistectomia?
5. Quando e como indicar quimioterapia ou radioterapia, para tratamento adjuvante e para doença avançada?
6. Quais são os fatores prognósticos e o seguimento após o seu tratamento?

Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões	D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Siglas: **AMB:** Associação Médica Brasileira/ **MA:** Metanálise/ **RCT:** Estudo randomizado com grupo controle.

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 <u>ou</u> ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes <u>ou</u> 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

1. Quais os exames de imagem indicados para o estadiamento correto da doença?

O carcinoma urotelial da bexiga apresenta extensão local através da membrana basal para a lâmina própria, e após, para a camada muscular, onde atinge os vasos e tecido linfático, e a seguir acomete a gordura perivesical. Os locais mais comuns de metástases são os linfonodos, pulmões, ossos, fígado e cérebro. O sistema de estadiamento empregado é o TNM (quadro 1), que aborda as características do tumor, linfonodos e metástases.

Considerando-se que a avaliação da extensão da doença com cistoscopia e palpação bimanual sob anestesia geral dos tumores invasivos é incorreta em mais de 50% dos pacientes, o emprego de exames de imagem é indispensável nestes casos⁽⁴⁾ (NE 5). O objetivo é se detectar invasão extravesical e metástases, mas nenhum método é ainda capaz de identificar o acometimento microscópico da gordura perivesical, linfonodos ou outros órgãos.

Quadro 1. Estadiamento do câncer de bexiga (UICC, 2002)

DESCRIÇÃO	TNM
Ausência de tumor	T0
Carcinoma in situ (CIS)	Tis
Tumor papilífero, não-invasivo	Ta
Tumor papilífero, invasão da lâmina própria	T1
Invasão muscular	T2
Invasão da musculatura superficial	T2a
Invasão da musculatura profunda	T2b
Invasão da gordura perivesical	T3
Invasão microscópica	T3a
Invasão macroscópica (massa extravesical)	T3b
Invasão de próstata, útero, vagina ou parede pélvica/abdominal	T4
Invasão de próstata, útero, vagina	T4a
Invasão da parede pélvica/abdominal	T4b
Adenopatia regional única ipsolateral ≤ 2 cm	N1
Adenopatia pélvica única > 2 cm, ≤ 5 cm ou múltipla ≤ 5 cm	N2
Adenopatia pélvica > 5 cm	N3
Ausência de metástases a distância	M0

Urografia excretora (UE)

Embora apenas cerca de 60% dos tumores de bexiga sejam visibilizados pela UE, quando esta detecta obstrução ureteral na região da junção ureterovesical (JUV) o quadro geralmente está associado a tumores invasivos⁽⁵⁾ (NE 3) Com a introdução da urotomografia computadorizada (uro-TC) ela perdeu parte de sua importância no estadiamento da doença⁽⁶⁾ (NE 4).

Radiografia e TC do tórax

Todos os pacientes com tumores uroteliais invasivos precisam de avaliação pulmonar. A radiografia do tórax é método efetivo, barato e aceitável nestes casos. Os casos com radiografias inconclusivas e aqueles com lesões suspeitas de metástases e/ou com alto risco devem realizar uma TC do tórax⁽⁷⁾ (NE 4).

Cintilografia óssea (CO)

A CO tem uma sensibilidade de 69-100%, mas lesões ósseas únicas detectadas com este método são metástases apenas em 55% dos casos. Em estudo retrospectivo de 458 CO realizadas, somente 2,8% dos casos foram positivos verdadeiros, e em apenas 0,9% o tratamento foi modificado pelo exame⁽⁸⁾ (NE 4). Outro estudo retrospectivo avaliou 221 pacientes com tumores invasivos, encontrando uma sensibilidade da CO na detecção de metástases de 38%. A conclusão destes dois trabalhos foi que ela não estaria indicada como exame rotineiro de estadiamento do câncer invasivo de bexiga⁽⁹⁾ (NE 4). Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea fosfatase alcalina e o N-telopeptídeo encontraram-se elevados na presença de metástases ósseas documentadas pela CO, em grande série de pacientes portadores de vários tipos de tumores metastáticos⁽¹⁰⁾. Este estudo sugere que a CO deva ser reservada para pacientes com dor óssea e/ou fosfatase alcalina elevada e/ou tumores localmente avançados (T3-T4), quando a incidência de metástases pode atingir 15% dos casos⁽¹⁰⁾ (NE 4). Uma avaliação adicional pode incluir exame de ressonância nuclear magnética (RNM) óssea e biópsias dirigidas, em casos selecionados⁽¹¹⁾ (NE 4).

Ultra-sonografia abdominal, transretal, transuretral, tridimensional (USA, USTR, USTU, 3D-US)

O USA apresenta detecção limitada de extensão extravesical e/ou linfadenomegalia, bem como não diferencia adequadamente edema de parede, pregas de mucosa, alterações pós-operatórias, coágulos ou lesões benignas. O USTR não é confiável em casos de tumores maiores que 3 cm, tumores com calcificações ou com infiltração perivesical⁽¹¹⁾ (NE 4). O USTU parece ter maior acurácia no estadiamento local em um trabalho retrospectivo, com cerca de

100% de diagnóstico de lesões T3 e T4, sem, contudo, avaliar os linfonodos⁽¹²⁾ (NE 2). O método, entretanto, não é difundido. O 3D-US foi avaliado prospectivamente em 63 pacientes com tumores superficiais e invasivos, e 100% dos casos com lesões invasivas (> pT1) foram estadiados corretamente com o método. O trabalho, entretanto, diferencia apenas se as lesões eram superficiais (pTa, pT1) ou invasivas (> pT1), não especificando sobre a presença de invasão da gordura perivesical ou o estado dos linfonodos⁽¹³⁾ (NE 2).

Tomografia computadorizada do abdômen e pelve (TC)

As inovações tecnológicas incorporadas nos últimos anos, como a TC multislice com reconstrução multiplanar e tridimensional, aumentaram sua habilidade em detectar corretamente tumores órgão-confinados e extensão extravesical, bem como linfadenomegalia⁽¹⁴⁾ (NE 2). Também as metástases a distância e a presença de tumores sincrônicos do trato superior são adequadamente avaliadas⁽¹⁴⁾ (NE 2). Um estudo retrospectivo demonstrou 92 e 98% de sensibilidade e especificidade no diagnóstico de invasão da gordura extravesical, com acurácia de 96%, em 44 pacientes que realizaram o exame com técnica diferenciada, sete ou mais dias após a RTU de bexiga⁽¹⁵⁾ (NE 2). Também Wang e cols., usando a TC com reconstrução multiplanar, encontraram uma acurácia de 88% para todos os estádios de tumores de bexiga avaliados, e de 95% para o grupo de tumores T3-4; 86% dos linfonodos acometidos foram detectados⁽¹⁶⁾ (NE 2). A distensão vesical com ar ou urina misturada com contraste aumentou a acurácia da TC no estadiamento, para cerca de 90%, em outro estudo⁽¹⁷⁾ (NE 3). A avaliação pela TC pode ser dificultada em áreas como base e cúpula vesicais, e é igualmente incapaz de diferenciar a presença de tumor e invasão da parede vesical, do edema e fibrose presentes logo

após a RTU ou pós-radioterapia. Ainda não existem condições técnicas da TC detectar infiltração microscópica ou de pequeno volume da gordura perivesical, bem como de metástases em linfonodos não aumentados⁽¹¹⁾.

Ressonância nuclear magnética (RNM)

Um estudo retrospectivo da RNM no estadiamento de 71 pacientes com tumores superficiais e invasivos de bexiga mostrou uma acurácia de 85 e 82% na diferenciação dos tumores superficiais de invasivos, e de órgãos-confinados para aqueles com extensão extravesical, respectivamente. Quando se analisou o acerto do estágio correto, contudo, a acurácia global foi de 62%, sendo o superestadiamento da lesão o erro mais comum, em 32% dos casos. A RNM apresentou ainda acurácia de 96% na detecção de envolvimento ganglionar. O intervalo para a realização do exame menor ou maior que 60 dias após a RTU não influenciou sua acurácia⁽¹⁸⁾ (NE 3). Outros autores revendo 340 ressonâncias encontraram acurácia no estadiamento de 73 a 96% dos casos, e na detecção de linfonodos e metástases a distância em 73 e 98% dos casos⁽¹⁹⁾ (NE 5). O uso de ferumoxtran-10 (partículas de óxido de ferro superparamagnético) como contraste demonstrou acurácia de 92% no diagnóstico de linfonodos acometidos e sensibilidade de 96%, em estudo prospectivo com 58 pacientes; o exame de RNM, no entanto, necessita ser repetido por dois dias seguidos, o que aumenta seu custo⁽²⁰⁾.

Vários autores realizaram estudos comparativos da TC com a RNM. Embora existam alguns que mostrem que os exames são comparáveis, e que ambos possam ser usados em tumores maiores que 5 cm e naqueles sólidos⁽⁴⁾, outros concluem ser a RNM igual a TC em diferenciar lesões T3a de T3b, e superior à TC para tumores na cúpula ou base, e nos casos de tumores muito infiltrativos (T3b-T4b)⁽¹⁹⁾ (NE 5).

Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

A PET usando 18F-fluorodeoxiglicose (FDG-PET) não é recomendada para o estadiamento do tumor de bexiga, devido à excreção urinária do traçador, que dificulta a visualização da lesão. O método demonstrou sensibilidade de apenas 60% na detecção de linfonodos e/ou metástases a distância, em estudo prospectivo com 55 pacientes⁽²¹⁾ (NE 2).

Recomendações do CoBEU

1. A uro-TC deve ser realizada para demonstração de alterações do trato superior, podendo ser substituída pela urografia excretora (NE4, GR C).
2. Radiografia do tórax deve ser realizada em todos os pacientes e, se necessário, TC do tórax (NE4, GR C).
3. A CO não está indicada como exame rotineiro de estadiamento do câncer invasivo de bexiga, devendo ser reservada para pacientes com dor óssea e/ou fosfatase alcalina elevada e/ou tumores localmente avançados (T3-T4). NE4 GR C.
4. A US e suas variações não é método adequado de estadiamento dos tumores invasivos de bexiga, pois apresenta detecção limitada de extensão extravesical e/ou linfadenomegalia (NE 2; GR A).
5. A TC helicoidal multislice com reconstrução multiplanar e tridimensional ou a RNM devem ser realizadas para o estadiamento locorregional, sendo consideradas similares em sua acurácia (NE 2; GR A).
 - a. Estes exames devem ser realizados sete ou mais dias após a RTU de bexiga (NE 2; GR A).
 - b. A RNM é superior à TC nos casos de tumores T3b-T4. (NE 3; GR B).
6. A PET (FDG-PET) não é recomendada para o estadiamento do tumor de bexiga (NE 2; GR A).

2. Há indicação de terapia com preservação da bexiga? Para quais pacientes?

A preservação vesical era realizada apenas como terapia paliativa. Recentemente, tem sido oferecida a pacientes com doença músculo-invasiva, candidatos à cistectomia, com a intenção de maximizar as taxas de cura e qualidade de vida⁽²²⁾.

Os resultados de protocolos prospectivos com grande número de pacientes e estudos populacionais sugerem que um esquema trimodal, incluindo ressecção transuretral (RTUB), radiação e quimioterapia, é possível e sem prejuízo da sobrevida. Esquema trimodal é superior ao uso individual, que alcança taxa de controle insatisfatória de apenas 20 a 40%. Os argumentos para combinar a quimioterapia sistêmica com a radioterapia são devidos à sensibilização do tecido tumoral à radioterapia e erradicação das metástases ocultas, presentes em 50% dos pacientes à época do diagnóstico primário⁽²²⁻²⁵⁾ (NE 3).

A abordagem básica para a preservação vesical inclui RTUB completa, em uma ou mais sessões, seguida por radioterapia e quimioterapia incluindo cisplatina. Ao final desse ciclo, os pacientes são submetidos à cistoscopia com biópsias do local ressecado e áreas suspeitas, e citologia. Apenas pacientes com resposta completa à radioquimioterapia de indução (isto é, ausência de tumor na rebiópsia) são candidatos à segunda fase de radioquimioterapia (consolidação). Além destes aspectos, o paciente deve apresentar doença em estágio precoce (T2), ausência de obstrução ureteral associada e possibilidade de completar totalmente a terapia multimodal. Pacientes com tumor presente na rebiópsia devem ser submetidos à cistectomia radical^(22,24-26) (NE 5).

Com a adequada seleção de pacientes, as taxas de sobrevida global são de 50% em cinco anos e 40 a 80% desse grupo terá a bexiga mantida^(22,25,26).

Estudos clínicos com as diversas modalidades de preservação vesical

Em sete estudos totalizando mais de 1.300 pacientes que utilizaram o esquema RTUB seguido por radioterapia e

quimioterapia com cisplatina ou carboplatina, resposta completa após o ciclo de indução variou de 67 a 84%. A sobrevida global em cinco anos variou de 50 a 72%, sendo que 41 a 80% dos pacientes permaneceram vivos e com a bexiga mantida^(22,24-28) (NE 2).

Outros estudos utilizaram o mesmo esquema descrito acima com a adição de 5-fluorouracil à cisplatina. Num total de oito estudos com mais de 400 pacientes, as taxas de resposta completa variaram de 66 a 90%, com sobrevida global de 48 a 83% em cinco anos, sendo que 47 a 71% dos pacientes permaneceram vivos e com a bexiga intacta^(22,26,29-31) (NE 3).

Outra abordagem analisada empregou quimioterapia neo-adjuvante à radioquimioterapia de indução. As drogas foram metotrexato, cisplatina e vimblastina (MCV), seguidos por quimioterapia com cisplatina concomitante à radioterapia. A sobrevida global em cinco anos variou de 35 a 55%, e a sobrevida global de pacientes com bexiga intacta e funcional variou entre 18 e 55%^(22,26,32-34) (NE 3). Uma outra possibilidade é a utilização da RTUB inicial seguida de quimioterapia sistêmica, mas sem a utilização de radioterapia. Um estudo randomizado e controlado, com 37 pacientes com tumores estágio T2-T3a comparou RTUB e quimioterapia sistêmica com MCV. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi 69%, sendo 47% para o primeiro grupo e 88% para o grupo quimioterapia mais cistectomia. Embora o número de pacientes nas séries não permita traçar conclusões de significância estatística, há dados suficientes para considerar que a preservação vesical baseada em RTUB e quimioterapia sistêmica como tratamento definitivo é uma opção inadequada, não alcançando as taxas de sobrevida dos pacientes tratados com cistectomia⁽³⁵⁾ (NE 2).

Em outro estudo semelhante, foram utilizados três ciclos de metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina (MVAC) em 104 pacientes com doença T2-T4. Após completar a quimioterapia, os pacientes foram reestadiados com tomografia da pelve e cistoscopia

com RTUB do sítio original do tumor. A resposta à quimioterapia neo-adjuvante foi o preditor mais importante do prognóstico. Pacientes que responderam à QT e que tiveram sua doença reestadiada para estágio T0 ou para doença superficial (Ta) tiveram uma sobrevida média de 63 meses e taxa de sobrevida em cinco anos de 69%, com 44% mantendo a bexiga. Em contraste, pacientes com presença de tumor residual estágio T1 ou superior tiveram sobrevida média de 31 meses e sobrevida global de 20%. A sobrevida média para 27 pacientes idosos (mais de 70 anos) foi de 90 meses, com preservação vesical em 47%⁽³⁶⁾ (NE 3). Outras séries de quimioterapia sistêmica sem radioterapia mostraram taxas de resposta completa variando de 51 a 70%, com preservação vesical em 44 a 82% dos pacientes^(22,26,37,38). Outro estudo utilizou quimioterapia sistêmica sem radioterapia seguida por cistectomia parcial em 30 pacientes. Após cinco anos, 53% dos pacientes estavam vivos, mas apenas 20% tiveram suas bexigas preservadas⁽³⁹⁾ (NE 3).

Outra possibilidade é a utilização de quimioterapia intra-arterial ao invés de quimioterapia sistêmica, com a finalidade de aumentar a resposta tumoral local. Concentrações maiores de drogas foram observadas na área do tumor e a toxicidade sistêmica era minimizada. Entretanto, não foi confirmada a eficácia do tratamento contra as micrometástases sistêmicas. Em seis estudos não randomizados incluindo 321 pacientes utilizando quimioterapia intra-arterial e radioterapia após a RTUB inicial, a taxa de resposta completa variou de 74% a 93%, com sobrevida global de 65 a 77% e sobrevida doença específica de 75 a 82% em cinco anos, e bexiga preservada em 54 a 91%^(22,40,41) (NE 3). No entanto, estudos prospectivos e randomizados são necessários para responder se a quimioterapia intra-arterial é mais efetiva que a quimioterapia sistêmica para pacientes com CaB e se essa abordagem é útil para tratar micrometástases sistêmicas.

A braquiterapia também foi empregada para preserva-

ção vesical. Em dois estudos, pacientes com tumores estágio T1-G3 e T2-T3a, solitários e com um diâmetro menor ou igual a 5 cm, foram tratados com RTU e um curso de radioterapia externa seguido por braquiterapia^(42,43). Aos cinco e dez anos as taxas de sobrevida global foram 62 e 50%, sobrevida doença específica 73 e 67%, controle local 73 e 73% e sobrevida doença específica para pacientes com bexiga preservada 68 e 59%, respectivamente⁽⁴²⁾ (NE 3).

Recorrência após terapia de preservação vesical

Recorrência com tumor superficial - O índice de recorrência de tumor superficial é de 20 a 30%. Esses tumores geralmente responderam bem à terapia intravesical. A sobrevida global nesses pacientes não é influenciada pela recorrência superficial. Observou-se sobrevida em dez anos de 54% em pacientes com recorrência contra 61% naqueles sem recorrência. No entanto, a probabilidade de perder a bexiga é maior, devido a múltiplas recorrências superficiais ou doença invasiva (taxa de cistectomia tardia é de 61% na presença de recorrências contra 34% sem recorrência)⁽⁴⁴⁾ (NE 3). Portanto, a preservação vesical torna mandatória a vigilância com cistoscopia por toda a vida.

Recorrência ou persistência com tumores músculo-invasivos - Nos tumores músculo-invasivos, persistentes ou recorrentes, a cistectomia de salvamento está indicada⁽²³⁾ (NE 4).

Efeitos colaterais

Um número substancial de pacientes com CaB tratados com os protocolos de preservação vesical sofre de efeitos colaterais significantes com a quimioterapia sistêmica. Em estudo empregando a quimioterapia de indução, a taxa de mortalidade foi de 4%⁽⁴⁵⁾. O estudo RTOG III foi interrompido prematuramente devido a efeitos colaterais intoleráveis da quimioterapia sistêmica

com MCV⁽³⁴⁾. Em outro estudo, o regime quimioterápico precisou ser modificado em 20% dos pacientes devido a toxicidade significativa⁽³³⁾. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômito, fadiga, neutropenia e diarreia em 40 a 70% dos pacientes.

O risco de seqüela actínica tardia grave é inferior a 5%. Aproximadamente 75% dos sobreviventes evoluem por longo período com a bexiga intacta. Disfunção sexual (particularmente disfunção erétil em homens) ocorre em 25% dos casos⁽²⁶⁾.

Qualidade de vida

A razão mais óbvia para estabelecer as estratégias de preservação vesical é evitar a remoção cirúrgica da bexiga, resultando numa melhor qualidade de vida⁽²²⁾. Num estudo em longo prazo de sobreviventes tratados com RTUB radical e radioquimioterapia concorrente, 75% mantiveram as bexigas funcionando normalmente, num seguimento médio de seis anos. Complacência vesical diminuída foi vista em 22% dos pacientes⁽²²⁾ (NE 5).

Em outro estudo, incluindo 48 pacientes com a bexiga nativa, a qualidade de vida relacionada à saúde global foi alta, pois a maioria dos homens reteve a função sexual. Outro estudo com 120 casos de seis instituições concluiu que a qualidade de vida tendeu a ser melhor nos pacientes com suas bexigas intactas^(22,46) (NE 4). No entanto, as melhorias na técnica cirúrgica e, prin-

cipalmente, a introdução da neobexiga ortotópica na rotina clínica, têm enfraquecido o argumento que a qualidade de vida seja melhor com a preservação vesical. As taxas de incontinência urinária diurna e noturna após a cistectomia radical e neobexiga ortotópica são da ordem de 10 a 15%. A necessidade de cateterismo intermitente devido ao esvaziamento incompleto da neobexiga ocorre em menos de 5% dos pacientes. Na cistectomia com preservação da próstata, a sobrevida doença-específica em cinco anos para pacientes com CaB estágio T2 pode alcançar 73%, com taxas de continência completa de 97% e adequada função sexual de 82%, um ano após a cirurgia⁽⁴⁷⁾ (NE 4).

Recomendação do CoBEU

Os candidatos ideais para preservação vesical devem apresentar doença em estágio precoce T2, ausência de obstrução ureteral associada, ressecção transuretral completa e resposta completa à radioquimioterapia de indução ou ainda aqueles que não apresentem condições clínicas operatórias e/ou se recusem à cistectomia (NE 3; GR B).

A preservação vesical seletiva é uma opção terapêutica válida que deve ser oferecida aos pacientes de centros que disponham de equipes multidisciplinares. No entanto, a cistectomia radical permanece o tratamento padrão para o câncer da bexiga músculo-invasivo (NE 2; GR A).

3. Quando há indicação para cistectomia parcial, da cistectomia prostática, da cistoprostatectomia radical e da linfanectomia?

Cistectomia parcial

A cistectomia parcial no tratamento do carcinoma transicional de bexiga infiltrativo de bexiga baseia-se essencialmente na possibilidade de conservar a bexiga e a função erétil. Nos últimos anos, tendo em vista a popularização das derivações urinárias continentais e especialmente com o advento das reconstruções vesicais ortotópicas e cirurgias de cistoprostatectomias com preservação nervosa, as

vantagens na qualidade de vida da cistectomia parcial sobre a cistectomia radical praticamente desapareceram⁽⁴⁸⁾. Além disso, deve ser levado em consideração ser o carcinoma de células transicionais vesical geralmente uma doença multicêntrica e quase sempre metassincrônica. As indicações desta cirurgia são limitadas, mas existem alguns pacientes que podem se beneficiar deste procedimento ou que recusam a cistectomia radical.

Os critérios que poderiam indicar esta cirurgia são⁽⁴⁹⁾ (NE 4):

Tumor único

- ausência de carcinoma in situ ou atipias nas biópsias efetuadas fora da área tumoral ou próximos a ela.
- no mínimo 2 cm de margem livre em volta do tumor.
- tumor no interior de divertículo e nenhuma história de tumor vesical prévio.

Contra-indicações relativas são⁽⁴⁹⁾ (NE 4):

Tumores Múltiplos

- presença de carcinoma in situ na bexiga, próstata ou ureter.
- próstata ou ureter.
- invasão de trígono ou colo vesical.
- tumores com potencial de invasão extravesical.
- metástases linfáticas regionais.
- bexigas de baixa capacidade

Considerando todas estas contra-indicações e limitações, a percentagem de pacientes com tumor vesical e passíveis de indicação de cistectomia parcial é pequena. A maior parte dos relatos é dos anos anteriores ao desenvolvimento da reconstrução vesical ortotópica, e um estudo com de 2.000 cirurgias para câncer vesical da Cleveland Clinic mostrou que em apenas 50 pacientes (2,5%) foi possível efetuar este procedimento⁽⁵⁰⁾ (NE 4). Outro estudo publicado na mesma época da Mayo Clinic com 3.454 pacientes mostrou que em somente 199 (6%) esta cirurgia foi indicada⁽⁵¹⁾ (NE 4).

Uma preocupação tem sido a possibilidade de recorrência tumoral local dentro ou fora da bexiga devido à implantação de células carcinomatosas disseminadas pela cirurgia, e alguns trabalhos têm demonstrado que implantação tumoral ocorre em 10 a 20% dos pacientes^(51,52) (NE 4). O emprego de quimioterapia pré-operatória na cistectomia parcial com a finalidade de diminuir a recidiva tem sido pouco relatado, mas um estudo não randomizado com 26 pacientes mostrou recorrência em 12 pacientes (46%), sendo invasiva em cinco e superficial intravesical em sete. Após cinco anos, 17 doentes

ainda estavam vivos, incluindo 14 com sua bexiga conservada⁽⁵³⁾ (NE 3) Um estudo incluiu cistectomia parcial em dez pacientes de 37 que foram submetidos a quimioterapia neo-adjuvante com cisplatina e radioterapia (40 Gy). Todos os dez pacientes estavam livres de recorrência após três anos⁽⁵⁴⁾ (NE 3).

Resta interrogar também as vantagens de realizar linfadenectomia associada a esta cirurgia, já que estudos a respeito ainda não foram realizados.

Não existem estudos randomizados comparando cistectomia parcial com radical nas situações em que a primeira é uma possibilidade terapêutica possível.

Cistectomia radical

A cistectomia radical é o tratamento mais eficiente para tumor invasivo de bexiga, superior tanto à radioterapia isolada como à quimioterapia como monoterapia. Os melhores resultados em sobrevida e os menores índices de recorrência são obtidos com este tratamento^(48,55) (NE 4). A cirurgia também permite realizar linfadenectomia.

O uso da derivação continente e especialmente das técnicas de neobexiga ortotópica melhorou de modo dramático a qualidade de vida destes pacientes antes submetidos aos problemas e complicações dos estomas e uso de dispositivos de urostomias.

As complicações perioperatórias e a mortalidade da cistectomia radical, tanto em homens como em mulheres, antes em torno de 35 e 20%, respectivamente, têm diminuído nas séries mais recentes para menos que 10% de complicações e 2% de mortalidade^(48,55) (NE 4).

As últimas grandes séries publicadas demonstram uma recorrência local em torno de 10% quando os linfonodos regionais não estão comprometidos e cerca de 20% quando existe comprometimento linfático regional^(56,57) (NE 4). A sobrevida doença-específica em cinco anos gira entre 60 e 70% conside-

rando as principais séries publicadas nos últimos dez anos^(48,55-57) (NE 4).

Cistectomia com preservação da cápsula prostática

A partir dos últimos anos têm surgido relatos de cistectomia radical poupando a próstata ou pelo menos a cápsula da próstata visando diminuir o risco de incontinência na construção de neobexiga ortotópica e preservar a potência, sem diminuir a segurança oncológica da cirurgia.

O primeiro estudo, publicado em 2002, mostrando dez anos de experiência em 100 pacientes selecionados, mostrou preservação de potência em 82% daqueles com função erétil normal previamente à cirurgia. Oitenta e oito pacientes (92%) apresentaram continência diurna completa após um ano. Três pacientes apresentaram câncer de próstata durante o seguimento⁽⁴⁷⁾. Um estudo menor em 2003 mostrou que o grau de continência pós-operatória se aproxima do obtido na cistoprostatectomia radical⁽⁵⁸⁾ (NE 4).

Outro estudo, publicado em 2005, do mesmo grupo, com resultados em 44 pacientes, mostrou bons resultados quanto à continência e preservação da potência; contudo, os resultados são muito recentes para conclusões acerca do seu valor oncológico⁽⁵⁹⁾ (NE 3)

Um relato estudando a presença de câncer de próstata em espécimes de cistoprostatectomias mostrou a prevalência de 51% mesmo que sua importância clínica não pudesse ser determinada neste estudo⁽⁶⁰⁾ (NE 4).

Uma metanálise de estudos não randomizados publicada em 2005, focando em estudos realizados nos últimos 15 anos e compreendendo 13 centros em todo o mundo, mostrou um controle local da doença igual à cirurgia convencional (7% de falha), mas com ocorrência de metástases a distância de

5%, o dobro do esperado. O risco de câncer na próstata remanescente foi de 6%. A necessidade de cateterismo intermitente nos pacientes com preservação de próstata foi maior mesmo que os índices de continência de dia e noite fossem iguais nos dois grupos. Parece haver vantagens na preservação da potência, mas à custa de uma cirurgia oncológica inferior. A conclusão dos autores é que a cistectomia com preservação da próstata é um passo na direção errada e deve ser abandonada⁽⁶¹⁾ (NE 3). Nenhum estudo randomizado prospectivo foi publicado até hoje sobre esta técnica.

Linfadenectomia

Não há estudos randomizados comparando cistectomia radical com e sem linfadenectomia. Alguns estudos de coortes sugerem que uma dissecação mais ampla leva a um aumento de sobrevida⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ (NE 4). Estes estudos enfatizam a necessidade de dissecação metódica e ampla para identificar todos os linfonodos. Não há consenso quanto ao número ideal de linfonodos a serem dissecados. Em um estudo, a remoção de cinco ou mais linfonodos foi associada com uma melhora de 23% de sobrevida⁽⁶³⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

- A cistectomia radical é o melhor tratamento para o câncer invasivo de bexiga (NE 1; GR A).
- A linfadenectomia pélvica deve ser realizada de rotina, seus limites ideais são motivo de controvérsia (NE 4; GR C).
- A cistectomia parcial no câncer de bexiga pode ser empregada com segurança em um número reduzido de pacientes. As vantagens de preservação da bexiga e da potência têm diminuído de importância com o advento da reconstrução urinária com neobexiga ortotópica e da cirurgia com preservação de nervos eretores (NE 4; GR C).
- O emprego de derivações continentais e reconstrução com neobexiga ortotópica melhoraram a qualidade de vida dos doentes no pós-operatório (NE 4; GR B).
- Não existem estudos controlados que demonstrem que a cistectomia radical com preservação da cápsula é método oncológica-mente adequado; seu uso deve ser restrito a ensaios clínicos até que estudos randomizados sejam publicados.

4. Quais são as indicações, os resultados e os riscos das derivações urinárias após a cistectomia?

Apesar dos avanços obtidos na oncologia médica, radioterapia e na biologia molecular, a cistectomia radical com derivação urinária constitui o tratamento padrão para o câncer invasivo da bexiga⁽⁶⁶⁾.

Durante décadas os condutos ileais – operação de Bricker – e a ureterossigmoidostomia constituíram as principais opções de derivação urinária nestas situações. Embora esta última tenha sido praticamente abandonada pelas complicações metabólicas, infecciosas e deterioração do trato urinário superior, os condutos ileais ainda permanecem como opção técnica no armamentário dos urologistas.

A evolução da técnica operatória e o conhecimento das alterações metabólicas mudaram as metas a serem

alcançadas pelas reconstruções urinárias que evoluíram para modalidades que, além de derivar a urina e proteger o trato urinário superior, permitem soluções mais aceitáveis social e psicologicamente.

Embora exista apelo para a confecção de neobexigas ortotópicas ou reservatórios continentais, não existem evidências consistentes de que exista diferença em termos de qualidade de vida entre as derivações. Na atualidade, dispomos de número expressivo de técnicas que empregam segmentos do trato digestivo como o estômago, íleo e cólons. Claramente não existe uma técnica que seja ideal para todos os pacientes e a indicação deve ser individualizada baseada em critérios (tabela 1).

Tabela 1. Critérios que interferem na opção da derivação urinária

- **Condições clínicas do paciente**
- **Função renal e hepática**
- **Estadiamento e localização tumoral**
- **Patologias intestinais**
- **Tratamentos prévios (ex.: radioterapia)**
- **Prognóstico da doença**
- **Condições físicas e mentais adequadas para conviver com o tipo de derivação**
- **Participação do doente na decisão**

Para a realização de derivações urinárias continentais ou de neobexigas ortotópicas alguns critérios quanto à função renal devem ser observados (tabela 2).

Tabela 2. Recomendações quanto à função renal em pacientes a serem submetidos à derivação urinária continente*

- **Creatinina sérica ≤ 2 mg/dL**
- **Se creatinina sérica > 2 mg/dL-**
- **Clearance > 35 mL/min-**
- **Acidificação da urina pH $< 5,8$ -**
- **Capacidade de concentração > 600 mOsm/kg**
- ***em casos com obstrução urinária o potencial de melhora com a desobstrução**

Tabela 3. Alterações metabólicas das reconstruções urinárias

Íleo - Intestino grosso
- Acidose hiperclorêmica
Jejuno
- Acidose hipercalêmica, hiponatrêmica
Estômago
Alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica

Alguns conceitos fundamentais devem ser considerados para a execução dessas operações. O segmento intestinal interposto no aparelho urinário não perde sua capacidade de absorção e excreção de fluidos, eletrólitos e outros elementos, o que pode causar alterações metabólicas no paciente. Este potencial varia de acordo com o segmento gastrointestinal empregado, de sua extensão, do tempo de contato com a urina e da capacidade funcional dos pacientes em compensar estes distúrbios⁽⁶⁷⁾. As principais alterações metabólicas encontradas nas reconstruções urinárias, de acordo com o segmento gastrointestinal escolhido, encontram-se na tabela 3.

Existe uma preferência pela utilização de segmentos de íleo e cólon. O emprego de jejuno apresenta maior risco de anormalidades metabólicas e, por esta razão, é usado quando os outros segmentos não podem ser escolhidos como ocorre nos casos das enterites regionais. Sempre que possível deve-se evitar o emprego do íleo terminal, principal local de absorção de vitamina B12 e sais biliares. As conseqüências potenciais são anemia megaloblástica e diarreia osmótica ou mesmo esteatorréia causada pelos sais biliares não absorvidos⁽⁶⁸⁾ (NE 4).

Dentre as complicações não-cirúrgicas relacionadas às alterações metabólicas já mencionadas, que ocorrem mais tardiamente e cuja prevenção e tratamento são fundamentais para os pacientes com derivações urinárias, deve-se destacar a descompensação da função renal e hepática, a calculose urinária e desmineralização óssea.

Estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com derivações urinárias desenvolvem cálculos no seguimento de 20 anos. Entre as causas sobressaem as infecções urinárias causadas por germes produtores de urease (Proteus, Klebsiella), a acidose tubular renal e o aumento da excreção urinária de cálcio secundária à acidose metabólica. Além desses fatores, favorecem ainda a litogênese nos segmentos intestinais da derivação a presença de muco, os fios de sutura e o uso de staple⁽⁶⁹⁾ (NE 5).

A desmineralização óssea que evolui para osteomalacia em aproximadamente 55% dos casos tem como principais causas a acidose, que favorece a perda de cálcio e fosfato pela urina, além do desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário que facilita a mobilização do cálcio ósseo⁽⁶⁷⁾ (NE 5).

Dentre as complicações cirúrgicas das derivações externas incontinentes destacam-se as relacionadas ao estoma, à reimplantação ureteral e às anastomoses para reconstrução do trato digestivo. Quanto ao estoma, as estenoses ocorrem em incidência de 5-18%, sendo mais freqüente nas formas terminais em comparação às técnicas “em alça”⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ (NE 4).

As causas são em geral técnicas, na confecção do estoma ou mesmo na escolha de segmentos intestinais com irrigação sangüínea deficiente, o que facilita fibrose e retração local⁽⁷³⁾ (NE 5). Hérnias paraestomais são encontradas menos freqüentemente, mas correspondem a 4-7% dos casos, em geral secundárias a falhas técnicas^(70,74) (NE 4).

A localização da exteriorização da alça, com

freqüência, também causa dificuldades para adaptação dos coletores. O local ideal para sua confecção deve ser escolhido no pré-operatório fora da linha da cintura, do umbigo e de cicatrizes. Via de regra é confeccionada nos quadrantes inferiores à direita ou à esquerda, conforme a maior facilidade de manipulação pelos pacientes⁽⁷⁵⁾.

As estenoses significativas ao nível da implantação ureteroentérica variam com a experiência dos serviços e oscilam entre 2-10%. Quando particularizamos as derivações externas continentas, a incontinência do reservatório é observada em 10-30% e a de estenoses de conduto, que dificultam cateterização, entre 3-12,5% dos casos⁽⁷⁶⁾ (NE 5). Estima-se que pacientes com derivações externas necessitam de reoperações em um porcentual considerável de casos (15-23% no pós-operatório precoce e 17-23% em seguimento tardio). As causas dessas reintervenções são as obstruções e as fístulas da anastomose enteroentérica e ureteroileais, assim como pelos problemas de estoma⁽⁷⁷⁾ (NE 5).

As reconstruções vesicais não apresentam complicações relacionadas ao estoma, porém, em contrapartida, como se trata de procedimento cirúrgico de maior porte e que emprega segmentos intestinais mais longos, em que o contato com a urina é mais prolongado, têm maiores índices de complicações metabólicas e cirúrgicas. As primeiras já foram abordadas anteriormente e, entre as últimas, as fístulas urinárias variam de 1-4%, obstruções ureterais de 1,8-28,6%. A incontinência urinária diminuiu, de maneira significativa, com a introdução de segmentos intestinais destubulizados, porém ainda é uma preocupação

importante para pacientes e urologistas, com índices em torno de 10% dos casos. Esses valores merecem crítica, principalmente quanto à definição de incontinência, pois para alguns, perdas urinárias pouco expressivas não são incluídas na referida definição. Os índices de processos infecciosos de parede abdominal e de trato urinário superior têm variações na literatura. Em uma revisão contemporânea, infecção de incisão variou de 0,4 a 5,8% e de pielonefrite aguda entre 0 e 8%⁽⁷⁶⁾ (NE 5).

Recomendações do CoBEU

- A recomendação para a reconstituição do trato urinário deve ser individualizada, segundo condições clínicas, estágio tumoral e desejo do paciente.
- Indica-se a neobexiga ortotópica em todos os pacientes que não apresentem as seguintes contra-indicações (NE 4; GR D):
 - Neoplasia uretral;
 - Infiltração do colo vesical, na mulher;
 - Contra-indicações clínicas;
 - Radioterapia pélvica prévia.
- Os reservatórios externos continentas são recomendáveis para pacientes com contra-indicações com neobexigas ortotópicas, que tenham função renal e hepática satisfatórias, cujo paciente tenha habilidade para o autocateterismo (NE 4; GR D).
- A ureteroileostomia cutânea (Bricker) é recomendada nas contra-indicações dos reservatórios continentas (NE 5; GR D).
- O controle clínico metabólico deve ser efetuado periodicamente (NE 5; GR D).

5. Quando e como indicar quimioterapia ou radioterapia, para tratamento neo-adjuvante, adjuvante e para doença avançada?

Quimioterapia neo-adjuvante

Uma metanálise publicada em 2005 comparou dois grupos de pacientes com tumor urotelial invasivo de bexiga (T2-4, N0). Um grupo foi submetido à quimioterapia (QT) seguida de tratamento local para a doença e outro submetido apenas ao mesmo tratamento local. Foram selecionados 11 estudos com 3.005 pacientes. Observou-se benefício de sobrevida global de 5% em cinco anos para o grupo que realizou QT neo-adjuvante com combinações que continham cisplatina. Houve também um benefício na sobrevida livre de doença de 9% em cinco anos. Tais resultados se referem a pacientes com idade inferior a 70 anos, em bom estado e com clearance de creatinina superior a 50 ml/min⁽⁷⁸⁾ (NE 1).

Quimioterapia adjuvante

Uma metanálise de dados individuais de pacientes publicada em 2005 comparou dois grupos. Um grupo recebeu tratamento local seguido de QT para tumor invasivo (T2-T4, N0, M0) de bexiga e outro submetido apenas ao mesmo tratamento local. Os resultados são baseados em seis estudos com um total de 491 pacientes. Houve um benefício na sobrevida global de 9% após três anos de seguimento no grupo que foi submetido à QT adjuvante com combinações de cisplatina. Os resultados, porém, foram heterogêneos e vários dos estudos incluídos apresentaram problemas metodológicos e vieses. Não foi possível se obter uma conclusão definitiva e mais estudos são necessários. Os autores enfatizam a necessidade de séries randomizadas com casuística maior e com testes estatísticos mais adequados para que se obtenha uma conclusão mais segura⁽⁷⁹⁾ (NE 1). Outra metanálise, publicada no início de 2006, com desenho metodológico mais limitado, chegou a conclusões similares à anterior⁽⁸⁰⁾ (NE 1).

Quimioterapia na doença avançada

Na década de 80, esquemas de QT que incluíam metotrexato, cisplatina e vimblastina, com ou sem doxorubicina (M-VAC) foram testados com resposta completa que chegava a 35%, mas não havia conclusões sobre ganhos de sobrevida^(81,82) (NE 3).

Um estudo prospectivo e randomizado utilizando o M-VAC em comparação com a cisplatina, ciclofosfamida e doxorubicina (CISCA) demonstrou melhor índice de resposta parcial e completa no grupo submetido a M-VAC (65 vs 46%)⁽⁸³⁾ (NE 2).

Um estudo multicêntrico randomizado fase III comparando a combinação de gencitabina/cisplatina (GC) com o esquema M-VAC em 405 pacientes com câncer avançado ou metastático de bexiga mostrou sobrevida global semelhante, mas GC apresentou menor toxicidade e melhor tolerabilidade que o esquema M-VAC⁽⁸⁴⁾ (NE 2).

Em 2001, um estudo randomizado da EORTC comparou altas doses de MVAC administrado a cada duas semanas com o MVAC clássico em pacientes com câncer vesical avançado. O estudo mostrou maior sobrevida global (72 vs 58%) e resposta completa (25 vs 11%) após dois anos em favor do regime de altas doses, à custa de um alto índice de toxicidade⁽⁸⁵⁾ (NE 2).

Radioterapia neo-adjuvante

Existem poucos relatos analisando o impacto na sobrevida dos pacientes com tumor invasivo de bexiga tratados com radioterapia (RT) previamente à cistectomia radical. Estudos da década de 80 mostram resultados conflitantes em relação aos seus possíveis benefícios⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Em um estudo mais recente, 140 pacientes portadores de tumor vesical invasivo ou com recorrência precoce de tumor superficial de alto grau foram randomizados

para receber 2.000 cgy de irradiação pélvica seguida de cistectomia após uma semana ou cistectomia isoladamente. A sobrevida de cinco anos foi de 53% no grupo submetido apenas à cirurgia contra 43% no grupo submetido a RT neo-adjuvante. Não houve, portanto, benefício no grupo submetido à RT prévia, podendo haver prejuízo⁽⁸⁹⁾ (NE 2).

Uma revisão sistemática da literatura encontrou três estudos randomizados comparando RT seguida de cistectomia versus RT definitiva com cistectomia de salvação, num total de 439 pacientes, sendo 221 submetidos a RT seguida de cistectomia e 218 a RT definitiva e cirurgia de salvação. A sobrevida global após três e cinco anos foi de 45 e 36%, respectivamente, no grupo submetido a RT mais cirurgia, e 28 e 20% no grupo submetido a RT definitiva e cistectomia de salvação. Deve-se considerar que o número de pacientes estudados foi relativamente pequeno para conclusões definitivas⁽⁹⁰⁾ (NE 2).

Radioterapia paliativa

Um estudo prospectivo e randomizado comparando a eficácia e a toxicidade de dois esquemas de RT (35 Gy em dez frações e 21 Gy em três frações) para palição de sintomas foi realizado em 272 pacientes

com câncer avançado de bexiga sem indicação de cistectomia. Houve 68% de melhora dos sintomas (71% para o grupo de 35 Gy, 64% no grupo de 21 Gy), sem diferença na eficácia ou na toxicidade entre os dois grupos⁽⁹¹⁾ (NE 2).

Recomendações do CoBEU

- QT neo-adjuvante: A pequena melhora de sobrevida demonstrada pela QT neo-adjuvante deve ser cuidadosamente ponderada contra os efeitos colaterais e os custos deste tratamento. Baseados nesses dados, não recomendamos seu emprego sistemático (NE 1; GR A).
- QT adjuvante: Devido à falta de dados conclusivos que demonstrem benefícios da QT adjuvante, não recomendamos seu emprego sistemático (NE 1; GR A).
- Radioterapia neo-adjuvante: Não há indicação de radioterapia neo-adjuvante (NE 2; GR A).
- Radioterapia adjuvante: Não há indicação de radioterapia adjuvante pela falta de estudos adequados.
- Radioterapia paliativa: Está indicada para pacientes sintomáticos, refratários a outros tratamentos (NE 2; GR A).
- QT paliativa: Está indicada QT com esquema “GC” para pacientes com doença irresssecável ou metastática (NE 2; GR A).
- Não há QT padrão de segunda linha.

6. Quais são os fatores prognósticos e o seguimento após o seu tratamento?

Fatores prognósticos nos tumores invasivos

A capacidade para prever quais os tumores vesicais invasivos que irão apresentar metástases a distância ou recidiva pélvica está predominantemente relacionada ao estadiamento TNM⁽⁹²⁾ (NE 4). Outros fatores anatomopatológicos estudados são a presença de *ca in situ*, variantes histológicas, o grau de anaplasia do tumor, multicentricidade e invasão linfovascular⁽⁹³⁾ (NE 5).

O grau de comprometimento da parede vesical pelo tumor é reconhecido como o fator prognóstico mais importante para prever sobrevida⁽⁹⁴⁾ (NE 4).

Pacientes com tumores pT2N0 têm sobrevida global de 78% aos cinco anos, estatisticamente superior àqueles pacientes com tumores pT3N0 (58%) ou pT4N0 (47%)⁽⁴⁸⁾ (NE 1).

Entretanto, além do estágio TNM, somente a presença de invasão vascular é fator prognóstico independente⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾ (NE 2). Em algumas análises multivariadas a hidronefrose também parece ser um fator independente^(99,100) (NE 2).

O prognóstico também está claramente relacionado com o comprometimento linfonodal pélvico. Após a cistectomia radical, pacientes com linfonodos negativos têm risco de recidiva local ou a distância de 30 a 40%, comparado com 70 a 80% nos casos com linfonodos comprometidos pela neoplasia^(99,100-103) (NE 1). O grau de comprometimento linfonodal, assim como o número de linfonodos comprometidos retirados durante a linfadenectomia pélvica, também são importantes. Em análises multivariadas, a extensão tumoral extracapsular e o envolvimento neoplásico em mais de cinco linfonodos são fatores adversos independentes na sobrevida global⁽¹⁰⁴⁾ (NE4). Outros estudos demonstram que a retirada de menos de dez linfonodos pélvicos é fator prognóstico adverso independente (Hazard ratio = 0,51, $p < 0,0001$)⁽¹⁰⁵⁾ (NE 1).

Recidivas uretrais estão diretamente relacionadas à invasão tumoral da próstata ou à presença de tumor

no colo vesical, nas mulheres^(106,107) (NE 4). Nos homens, recidivas uretrais ocorrem em 17 a 37% dos pacientes com invasão tumoral da próstata, mas somente em 1 a 6% dos casos sem comprometimento prostático^(108,109) (NE 4). Invasão direta do estroma prostático pela neoplasia promove um risco de recidiva uretral de 21 a 64%, enquanto isto só ocorre em 10 a 25% dos casos com invasão ductal e é mínimo quando existe somente o comprometimento da uretra prostática⁽¹⁰⁸⁾ (NE 5).

Com relação à recidiva tumoral no trato urinário superior, o único fator preditivo reconhecido é a presença de carcinoma no ureter distal⁽¹¹⁰⁾ (NE 4). Em um estudo retrospectivo com 430 pacientes, margens intra-operatórias, *ca in situ* na bexiga ou na uretra prostática, grau, estágio e multiplicidade do tumor vesical não foram fatores prognósticos independentes para recidiva tumoral no trato urinário superior⁽¹¹⁰⁾ (NE 4). No entanto, o estadiamento TNM é insuficiente para determinar-se adequadamente a evolução individual destes pacientes. Por isto, existe a necessidade de incorporar-se marcadores moleculares que possam fornecer informações prognósticas adicionais. Os marcadores de maior potencial prognóstico no câncer de bexiga avançado são aqueles relacionados ao ciclo celular - p53⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ (NE 4), p21, p27⁽¹¹⁴⁾ (NE 4) e focos de novas terapias, como fatores de angiogênese⁽¹¹⁵⁾ (NE 4). Todavia, estudos prospectivos com estes marcadores tumorais são inexistentes.

Uma análise de 138 publicações retrospectivas com 3.764 pacientes demonstrou que o p53 não é fator prognóstico independente⁽¹¹⁶⁾, e após mais de dez anos de pesquisas clínicas, o p53 não é considerado como marcador molecular útil nos tumores vesicais⁽¹¹⁷⁾ (NE 2).

O valor prognóstico de diversos outros marcadores moleculares estudados no câncer de bexiga avançado, tais como p21, p27, bcl2/bax, metaloproteínas, lamininas, topoisomerasas, telomerase, e-caderina, entre outros, ainda não está definido⁽¹¹⁴⁻¹¹⁸⁻¹²²⁾ (NE4).

Seguimento dos tumores invasivos

O risco de progressão após a cistectomia radical ou terapia conservadora para os tumores invasivos é maior durante os primeiros dois anos do tratamento, declinando consideravelmente após 36 meses^(108,123) (NE 5). Assim, o maior benefício dos exames utilizados no seguimento ocorrem nos primeiros três anos após o tratamento radical.

A primeira avaliação deve ser realizada no 3º mês e inclui exame físico, testes de função hepática e renal, avaliação metabólica para os pacientes derivados, ultra-som do abdome total e RX tórax. Em casos de exames normais, controles quadrimestrais estão indicados pela Associação Européia de Uro-

logia⁽¹²³⁾ (NE 5), enquanto o National Cancer Comprehensive Network nos EUA recomenda exames a cada seis ou 12 meses⁽¹²⁴⁾ (NE 5).

Nos casos de tumores mais avançados (pT3-T4 ou N+) deve-se realizar tomografia abdominal a cada três ou seis meses por dois anos e depois a critério clínico⁽¹²⁴⁾ (NE 5). Mapeamento ósseo deve ser individualizado⁽¹²³⁻¹²⁵⁾ (NE 2).

Pacientes com preservação da uretra necessitam de citologia oncológica seriada e/ou uretroscopia^(109,126) (NE 4). Como não existem evidências de que o risco de recidiva neoplásica na uretra diminua com o tempo, a monitorização uretral deve ser feita por toda a vida dos pacientes. Não é claro o intervalo recomendado para estes exames.

Seguimento sugerido dos tumores superficiais, segundo a SBU (Sociedade Brasileira de Urologia)

Baixo risco

Cistoscopia de controle com três meses

Cistoscopias posteriores com intervalos semestrais até o 2º ano e anual até cinco anos

Risco intermediário e alto

Cistoscopia de controle com três meses

Cistoscopias posteriores, a cada três meses por dois anos, semestrais por mais dois anos e, depois anuais, por mais seis anos

Citologia oncológica a cada três meses por dois anos, semestral por mais dois anos e anual até o 10º ano

Imagem do trato urinário superior a cada seis ou dois anos durante o tempo de seguimento

Marcadores moleculares são opcionais

Recomenda-se nova ressecção endoscópica antes do 3º mês para os de alto risco

Recomendações do CoBEU

- Não existem critérios bem estudados sobre qual o melhor esquema de seguimento para pacientes com tumores vesicais avançados. Sugerimos seguir as recomendações da SBU, reproduzidas na tabela acima [NE 5; GR D].
- O fator prognóstico mais importante nos tumores

avançados da bexiga é o estadiamento TNM (NE 4; GR C).

- O único fator prognóstico independente ao estadiamento TNM é a invasão vascular, embora alguns estudos também considerem a uropatia obstrutiva (NE 4; GR C).
- Marcadores moleculares não têm aplicabilidade clínica, até esta data (NE 4 GR C).

REFERÊNCIAS

01. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315-30.
02. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford University www.cebm.net. 2002 [cited Apr 2006]. Available from:
03. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O, et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: COBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
04. Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):455-65.
05. Hatch TR, Barry JM. The value of excretory urography in staging bladder cancer. *J Urol*. 1986 Jan;135(1):49.
06. Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, Hartman RP, McCollough CH, King BF, Jr. CT urography. *Radiographics*. 2004 Oct;24 Suppl 1:S35-54; discussion S5-8.
07. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am*. 1992 Nov;19(4):663-83.
08. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*. 1988 Mar-Apr;29(2):251-2.
09. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath AT. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol*. 1985 Jan;36(1):77-9.
10. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2919-26.
11. Jafri SZH, Shetty M, Choyke PL, Bluth EI, Bush WH, Casalino DD. Pretreatment staging of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*. 2000;215(Suppl):697-702.
12. Akdas A, Turkeri L, Ersev D, Ersev A, Kullu S. Transurethral ultrasonography, fiberoptic cystoscopy and bladder washout cytology in the evaluation of bladder tumours. *Int Urol Nephrol*. 1992;24(5):503-8.
13. Wagner B, Nessler T, Bartsch G, Jr., Hautmann RE, Gottfried HW. Staging bladder carcinoma by three-dimensional ultrasound rendering. *Ultrasound Med Biol*. 2005 Mar;31(3):301-5.
14. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):725-31.
15. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1693-6.
16. Wang D, Zhang WS, Xiong MH, Yu M, Xu JX. Bladder tumors: dynamic contrast-enhanced axial imaging, multiplanar reformation, three-dimensional reconstruction and virtual cystoscopy using helical CT. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Jan;117(1):62-6.
17. Caterino M, Giuglio S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, et al. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abdom Imaging*. 2001 Jul-Aug;26(4):433-8.
18. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jan;184(1):121-7.
19. Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 May;160(5):937-47.
20. Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, Jager GJ, Witjes JA, Mulders PF, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):449-56.
21. MacVicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int*. 2000 Jul;86 Suppl 1:111-22.
22. 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.
23. Liu MC, Zietman AL, Shipley WU. Organ preservation approaches with radiation therapy in muscle-invasive bladder carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*. 1996 May;25(3):441-7.
24. Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Schrott KM, et al. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol*. 2001 Feb;177(2):82-8; discussion 9.
25. 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.
26. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Jan;15(1):28-35.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Aug 30;33(1):173-8.
 32. Cervek J, Cufer T, Zakotnik B, Kragelj B, Borstnar S, Matos T, et al. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 May 1;41(2):273-8.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Angulo Cuesta J, Flores Corral N. [Systemic chemotherapy with cisplatin, methotrexate, and vinblastine, and bladder preservation in T2/T3a bladder cancer]. *Actas Urol Esp*. 1997 Jan;21(1):28-33.
 36. 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.
 37. de la Rosa F, Garcia-Carbonero R, Passas J, Rosino A, Lianes P, Paz-Ares L. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy with selective bladder preservation for muscle invasive carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2413-8.
 38. Pieras E, Palou J, Salvador J, Rosales A, Marcuello E, Villavicencio H. Management and prognosis of transitional cell carcinoma superficial recurrence in muscle-invasive bladder cancer after bladder preservation. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):222-5; discussion 5.
 39. Srougi M, Simon SD. Primary methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer: a 5-year followup. *J Urol*. 1994 Mar;151(3):593-7.
 40. Aota Y, Yoshida K. [Intra-arterial chemotherapy for locally advanced bladder cancer]. *Hinyokika Kyo*. 1999 Feb;45(2):149-53.
 41. Miyayama 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.
 42. 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.
 43. Van der Steen-Banasik EM, Visser AG, Reinders JG, Heijbroek RP, Idema JG, Janssen TG, et al. Saving bladders with brachytherapy: implantation technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jul 1;53(3):622-9.
 44. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of T_a, T₁, and T_{is} recurrence within the retained bladder. *Urology*. 2001 Sep;58(3):380-5.
 45. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL. An update of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 1998;33 Suppl 4:32-4.
 46. Miyayama N, Akaza H, Shinohara N, Koyanagi T, Tsujino S, Miki M, et al. [Assessment of QOL and survival for patients undergoing radical cystectomy or bladder preservation for invasive bladder cancer]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1999 Mar;90(3):445-53.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):878-81.
 50. Novick AC, Stewart BH. Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1976 Nov;116(5):570-4.
 51. Utz DC, Schmitz SE, Fugelso PD, Farrow GM. Proceedings: A clinicopathologic evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1973 Nov;32(5):1075-7.
 52. Faysal MH, Freiha FS. Evaluation of partial cystectomy for carcinoma of bladder. *Urology*. 1979 Oct;14(4):352-6.
 53. Herr HW, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1994 May;12(5):975-80.
 54. Kageyama Y, Okada Y, Arai G, Hyochi N, Suzuki M, Masuda H, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer: results of partial cystectomy in elderly or high-risk patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 Dec;30(12):553-6.
 55. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997 Aug;158(2):393-9.
 56. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, et al. 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol*. 1998;33 Suppl 4:25-6.

REFERÊNCIAS

57. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol.* 1999 May;161(5):1494-7.
58. Meinhardt W, Horenblas S. Sexuality preserving cystectomy and neobladder (SPCN): functional results of a neobladder anastomosed to the prostate. *Eur Urol.* 2003 Jun;43(6):646-50.
59. Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Horenblas S. Clinical outcomes after sexuality preserving cystectomy and neobladder (prostate sparing cystectomy) in 44 patients. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1314-7.
60. Ruffion A, Manel A, Massoud W, Decaussin M, Berger N, Paparel P, et al. Preservation of prostate during radical cystectomy: evaluation of prevalence of prostate cancer associated with bladder cancer. *Urology.* 2005 Apr;65(4):703-7.
61. Hautmann RE, Stein JP. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. *Urol Clin North Am.* 2005 May;32(2):177-85.
62. Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2425-31.
63. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1295-8.
64. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):19-23.
65. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):449-54.
66. Porter MP, Wei JT, Penson DF. Quality of life issues in bladder cancer patients following cystectomy and urinary diversion. *Urol Clin North Am.* 2005;32(2):207-16.
67. Kosko JW, Kursh ED, Resnick MI. Metabolic complications of urologic intestinal substitutes. *Urol Clin North Am.* 1986 May;13(2):193-200.
68. Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF, Jr. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases. *J Urol.* 1980 Dec;124(6):797-801.
69. Kock NG, Myrvold HE, Nilsson LO, Philipson BM. [18 years' experience with continent ileostomy]. *Chirurg.* 1985 May;56(5):299-304.
70. Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA. Complications, results and problems of ileal conduit diversions. *J Urol.* 1973 Feb;109(2):210-6.
71. Loening SA, Navarre RJ, Narayana AS, Culp DA. Transverse colon conduit urinary diversion. *J Urol.* 1982 Jan;127(1):37-9.
72. Johnson DE, Lamy SM. Complications of a single stage radical cystectomy and ileal conduit diversion: review of 214 cases. *J Urol.* 1977 Feb;117(2):171-3.
73. Remigailo RV, Lewis EL, Woodard JR, Walton KN. Ileal conduit urinary diversion. Ten-year review. *Urology.* 1976 Apr;7(4):343-8.
74. Marshall FF, Leadbetter WF, Dretler SP. Ileal conduit parastomal hernias. *J Urol.* 1975 Jul;114(1):40-2.
75. Orr JD, Shand JE, Watters DA, Kirkland IS. Ileal conduit urinary diversion in children. An assessment of the long-term results. *Br J Urol.* 1981 Oct;53(5):424-7.
76. Rowland RG. Complications of continent cutaneous reservoirs and new bladders. 1987 series using contemporary techniques. *AUA Update Series.* 1995;25:XIV.
77. Benson MC, Olsson CA. Urinary diversion. *Urol Clin North Am.* 1992 Nov;19(4):779-95.
78. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):202-5; discussion 5-6.
79. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):189-99; discussion 99-201.
80. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, Carlini P, Felici A, Nelli F, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer.* 2006 106(4):783-8.
81. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1985 Nov;3(11):1463-70.
82. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989 Dec 15;64(12):2448-58.
83. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol.* 1990 Jun;8(6):1050-5.
84. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3068-77.

85. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2638-46.
86. Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol.* 1983;9(3):142-7.
87. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, Whitmore WF, Jr. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol.* 1985 Aug;134(2):266-8.
88. Parsons JT, Million RR. Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Apr;14(4):797-810.
89. Smith JA, Jr., Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):805-7; discussion 7-8.
90. Shelley MD, Wilt TJ, Barber J, Mason MD. A meta-analysis of randomised trials suggests a survival benefit for combined radiotherapy and radical cystectomy compared with radical radiotherapy for invasive bladder cancer: are these data relevant to modern practice? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 May;16(3):166-71.
91. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):379-88.
92. Novara G, Ficarra V, Alrabi N, Dalpiaz O, Martignoni G, Galfano A, et al. Prognostic factors in a recent series of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Int.* 2005;75(1):10-6.
93. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol.* 1997 May;14(2):109-22.
94. Mazzucchelli L, Bacchi M, Studer UE, Markwalder R, Sonntag RW, Kraft R. Invasion depth is the most important prognostic factor for transitional-cell carcinoma in a prospective trial of radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Int J Cancer.* 1994 Apr 1;57(1):15-20.
95. Fung CY, Shipley WU, Young RH, Griffin PP, Convery KM, Kaufman DS, et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1533-42.
96. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Prognostic factors, pattern of recurrence and survival in a Danish bladder cancer cohort treated with radical cystectomy. *Acta Oncol.* 2003;42(2):160-8.
97. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):955-60.
98. Thieblemont C, Fendler JP, Trillet-Lenoir V, Petris C, Chauvin F, Brunat-Mentigny M, et al. [Prognostic factors of survival in infiltrating urothelial bladder carcinoma. A retrospective study of 158 patients treated by radical cystectomy]. *Bull Cancer.* 1996 Feb;83(2):139-46.
99. Matos T, Cufer T, Cervek J, Bornstnar S, Kragelj B, Zumer-Pregelj M. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 15;46(2):403-9.
100. Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, Venner PM, Hanson J, Houle G, et al. Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patterns of care and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Sep 1;51(1):23-30.
101. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2002 Apr;41(4):440-8.
102. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2003 Mar;39(5):604-13.
103. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol.* 2003 Jul;170(1):35-41.
104. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2358-65.
105. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2781-9.
106. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, et al. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology.* 1998 Jun;51(6):951-5.
107. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):950-5.
108. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov;30(4):777-89.
109. Stockle M, Gokcebay E, Riedmiller H, Hohenfellner R. Urethral

REFERÊNCIAS

- tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? *J Urol*. 1990 Jan;143(1):41-2; discussion 3.
110. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):501-3.
111. Kuczyk MA, Bokemeyer C, Serth J, Hervatin C, Oelke M, Hofner K, et al. p53 overexpression as a prognostic factor for advanced stage bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1995 Dec;31A(13-14):2243-7.
112. Plastiras D, Moutzouris G, Barbatis C, Presvelos V, Petrakos M, Theodorou C. Can p53 nuclear over-expression, Bcl-2 accumulation and PCNA status be of prognostic significance in high-risk superficial and invasive bladder tumours? *Eur J Surg Oncol*. 1999 Feb;25(1):61-5.
113. Sengelov L, Horn T, Steven K. p53 nuclear immunoreactivity as a predictor of response and outcome following chemotherapy for metastatic bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997;123(10):565-70.
114. Kuczyk MA, Machtens S, Bokemeyer C, Hradil K, Macheel I, Jetscho V, et al. Prognostic value of p27Kip1 and p21WAF/Cip protein expression in muscle invasive bladder cancer. *Oncol Rep*. 1999 May-Jun;6(3):687-93.
115. Inoue K, Slaton JW, Karashima T, Yoshikawa C, Shuin T, Sweeney P, et al. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. *Clin Cancer Res*. 2000 Dec;6(12):4866-73.
116. Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists? *Eur Urol*. 2000 Dec;38(6):691-9;discussion 700.
117. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D, et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2005 Sep;6(9):678-86.
118. Mungan U, Kirkali G, Celebi I, Kirkali Z. Significance of serum laminin P1 values in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 1996 Sep;48(3):496-500.
119. Garcia del Muro X, Torregrosa A, Munoz J, Castellsague X, Condom E, Vignes F, et al. Prognostic value of the expression of E-cadherin and beta-catenin in bladder cancer. *Eur J Cancer*. 2000 Feb;36(3):357-62.
120. Gohji K, Hirano H, Okamoto M, Kitazawa S, Toyoshima M, Dong J, et al. Expression of three extracellular matrix degradative enzymes in bladder cancer. *Int J Cancer*. 2001 Sep 20;95(5):295-301.
121. Nakopoulou L, Zervas A, Lazaris AC, Constantinides C, Stravodimos C, Davaris P, et al. Predictive value of topoisomerase II alpha immunostaining in urothelial bladder carcinoma. *J Clin Pathol*. 2001 Apr;54(4):309-13.
122. Monier F, Mollier S, Guillot M, Rambeaud JJ, Morel F, Zaoui P. Urinary release of 72 and 92 kDa gelatinases, TIMPs, N-GAL and conventional prognostic factors in urothelial carcinomas. *Eur Urol*. 2002 Oct;42(4):356-63.
123. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse C, Malmström PU, Stockle M, Sternberg C. EUA bladder cancer non-muscle invasive and muscle invasive guidelines. Consensus Guideline: Uroweb; 2004.
124. Montie JE, Bahnson RB, Cohen SM, Mario A, Eisenberger MA. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Bladder Cancer; 2006.
125. Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology*. 1996 Dec;48(6):868-75.
126. 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.

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 Vinicius Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter 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 e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Associado 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.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista clínico, especialista em medicina baseada em evidências, e diretor da Evidências Consultoria.

ZOMETA® ácido zoledrônico

ZOMETA® ácido zoledrônico

USO ADULTO Forma farmacêutica e apresentações: solução concentrada de ácido zoledrônico 4 mg para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL. Indicações: prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radiação/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno metastático com comprometimento ósseo. Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor (HIT). Posologia: a dose recomendada na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumor maligno metastático é de 4 mg (diluído com 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%), administrada por infusão intravenosa durante pelo menos 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Recomenda-se redução da dose em pacientes com insuficiência renal pré-existente leve ou moderada. Para o tratamento da HIT – Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante pelo menos 15 minutos. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. Pacientes sem hipercalcemia devem receber um suplemento de cálcio 500 mg oral e vitamina D 400 UI diariamente. Contra-indicações: pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação de ZOMETA®. Precauções e advertências: antes da administração de ZOMETA®, o paciente deve ser avaliado para assegurar se está adequadamente hidratado. Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Dores graves e ocasionalmente incapacitantes nos ossos, músculos e/ou nas articulações foram relatados infreqüentemente em pacientes em tratamento com bisfosfonatos. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com ZOMETA®; o seu uso nesta população não é recomendado. Recomenda-se redução de dose em pacientes com insuficiência renal pré-existente leve ou moderada. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de ZOMETA®, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática grave, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. Pacientes devem informar ao dentista que estão recebendo ZOMETA® se estiverem sob tratamento odontológico ou se uma cirurgia dental estiver programada. Interações medicamentosas: o ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e não inibe as enzimas do P450 humano in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. Reações adversas: as reações adversas ao ZOMETA® são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. As mais comuns são: aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, calafrios, e dores nos ossos, articulações e/ou músculos; dor de cabeça; elevação da creatinina sérica; insuficiência renal; anemia; conjuntivite; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato (hipofosfatemia é a reação adversa mais freqüente); o cálcio sérico deve diminuir à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações de hipersensibilidade, hipertensão, hipotensão resultando muito raramente em síncope ou colapso circulatório, respiração curta, vertigem, distúrbios gastrintestinais noturnos como náuseas e vômitos ou diarreia; perda de apetite; reações no local da infusão como vermelhidão ou inchaço; alguns casos de rash (erupção) e prurido. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS. Reg. MS - 1.0068.0154 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. BSS – 08.09.05

Material destinado à classe médica.



Editora PlanMark Ltda

Av. Miruna, 601 - Moema - São Paulo - SP - CEP: 04084-002

Tel.: (11) 5543-0040 - Email: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2006 Editora PlanMark 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 Editora PlanMark Ltda.
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es)
e não reflete, necessariamente a posição da Novartis.



ZOMETA® 
ácido zoledrônico

 **NOVARTIS**
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

6059285 *-* ZA SEP COBEU CA BEXIGA 3 0606BR