



Cistectomia no câncer de bexiga localmente avançado (pT3-pT4 NX ou pTX N1-N3) e metastático a distância

Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark
Rodolfo Borges dos Reis
Antônio Carlos Lima Pompeo

Introdução.....	Pág. 05
Métodos.....	Pág. 06
Perguntas respondidas.....	Pág. 08
1) Situações especiais: Há indicação de cirurgia para pacientes com câncer de bexiga localmente avançado ou metastático com resposta completa após quimioterapia? Há indicação de cirurgia para os casos refratários a quimioterapia neoadjuvante?	Pág. 09
2) Há indicação de cistectomia exclusiva no câncer de bexiga localmente avançado ou metastático? Se sim, para quem?	Pág. 10
3) Qual é melhor: Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante à cistectomia? ..	Pág. 12
4) Há indicação de quimioterapia sistêmica no câncer de bexiga localmente avançado/metastático? Se sim, quais as drogas utilizadas, esquemas terapêuticos e complicações deste tratamento?	Pág. 14
5) Há indicação de radioterapia no câncer de bexiga localmente avançado ou metastático? Se sim, quando e para quais casos?	Pág. 16
6) Quais os fatores prognósticos, os cuidados na seleção dos pacientes, os detalhes técnicos de importância e o tipo de derivação urinária?	Pág. 19
Autores	Pág. 23

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

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário

Marcus Sadi [TiSBU] - Presidente

Ubirajara Ferreira [TiSBU]

Otávio Clark [Oncologista]

Rodolfo Borges dos Reis [TiSBU]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

A cistoprostatectomia radical, no homem, e a exenteração pélvica anterior, na mulher, com uma linfadenectomia pélvica estendida, é o tratamento cirúrgico padrão para o carcinoma de bexiga músculo-invasivo. Os tumores vesicais 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 locorregional, associados ou não ao carcinoma *in situ* (CIS) difuso. O tumor localmente avançado da bexiga apresenta, no entanto, uma perspectiva terapêutica diversa das lesões menos agressivas, uma vez que quimioterapia ou radioterapia neoadjuvantes ou adjuvantes podem ser empregadas naqueles casos com finalidade citoredutora, e com resultados variados. Alguns aspectos devem ser considerados quando da possível indicação da quimioterapia neoadjuvante, como atraso do tratamento cirúrgico e efeitos colaterais que possam afetar os resultados da cistectomia e até influenciar no tipo de derivação urinária. Muitos dos pacientes que realizam uma abordagem conservadora inicial, não cirúrgica, para um tumor invasivo ou localmente

avançado, precisam de tratamento cirúrgico adicional quando a resposta é parcial, e há doença residual clinicamente confinada à bexiga.

Outro questionamento é aberto com o grupo de pacientes que, após um tratamento neoadjuvante, obtém como resultado um estágio pT0, devendo então ser avaliada a necessidade ou não de realização da cistectomia e, caso feita, se haveria ganho de sobrevida câncer-específica e global.

Os pacientes com metástases à distância são habitualmente tratados com quimioterapia sistêmica, e a cistectomia nesta situação é habitualmente feita com finalidade higiênica.

A reconstrução ou derivação do trato urinário após a cistectomia em pacientes com câncer invasivo de bexiga tem como objetivos prevenir a deterioração da função renal, restabelecer a anatomia tão próxima quanto possível do estado pré-operatório e facilitar o controle neoplásico, permitindo melhor qualidade de vida aos pacientes com baixos índices de complicações. Devido à variedade de opções de derivações, uma análise crítica destas técnicas e critérios de seleção dos pacientes é necessária para a escolha do método a ser empregado, buscando-se melhores resultados.

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 que o grupo julgou pertinente. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros.

Tendo em vista a qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida

com base nos níveis de evidência (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 evidência 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.

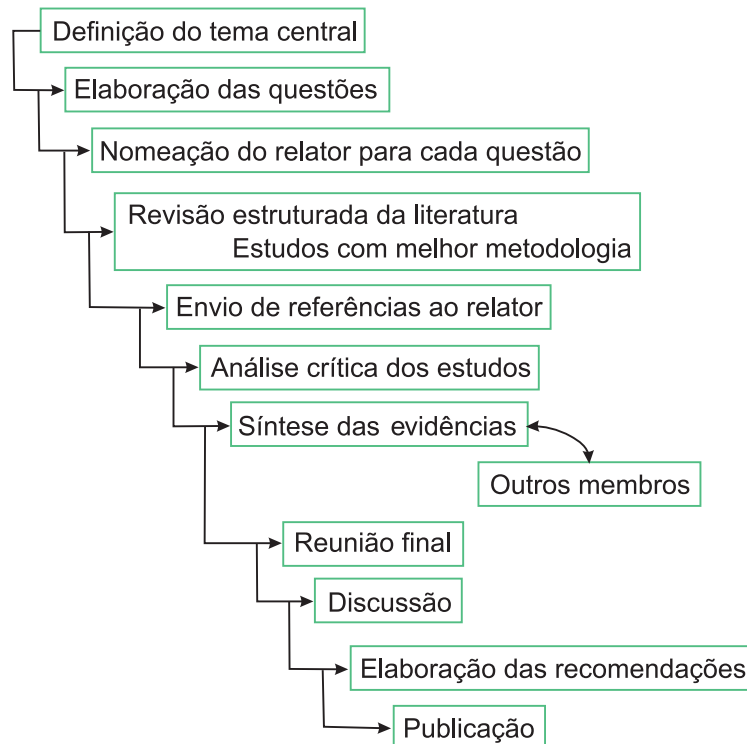
Tabela 1: Níveis de evidência de Oxford simplificados e os equivalentes graus de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	Revisões sistemáticas ou estudos randomizados	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados com casuística grande 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 evidência 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) Situações especiais: há indicação de cirurgia para pacientes com câncer de bexiga localmente avançado ou metastático com resposta completa após quimioterapia? Há indicação de cirurgia para os casos refratários a quimioterapia neoadjuvante?
- 2) Há indicação de cistectomia exclusiva no câncer de bexiga localmente avançado ou metastático? Se sim, para quem?
- 3) Qual é melhor: quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante a cistectomia?
- 4) Há indicação de quimioterapia sistêmica no câncer de bexiga localmente avançado/metastático? Se sim, quais as drogas utilizadas, esquemas terapêuticos e complicações deste tratamento?
- 5) Há indicação de radioterapia no câncer de bexiga localmente avançado ou metastático? Se sim, quando e para quais casos?
- 6) Quais os fatores prognósticos, os cuidados na seleção dos pacientes, os detalhes técnicos de importância e o tipo de derivação urinária?

1) Situações especiais: Há indicação de cirurgia para pacientes com câncer de bexiga localmente avançado ou metastático com resposta completa após quimioterapia? Há indicação de cirurgia para os casos refratários a quimioterapia neoadjuvante?

A quimioterapia neoadjuvante (QTn) pode permitir a avaliação pré-operatória da quimiossensibilidade do tumor, bem como diminuir seu estágio clínico, aumentando sua ressecabilidade, além de também tratar micrometástases do tumor em uma ocasião em que o paciente não esteja debilitado pela cistectomia.¹

Um trabalho analisou 207 pacientes com tumores considerados irresssecáveis ou metastáticos loco-regionais, dos quais 80 (39%) realizaram cistectomia pós-QTn à base de cisplatina.

Dos 80 pacientes cistectomizados, 24 (30%) atingiram o estágio pT0, obtendo uma resposta completa à QTn; destes, 14 (58%) apresentaram sobrevida de nove meses a cinco anos. O tumor residual foi completamente ressecado em 49 (61%) casos, resultando em resposta completa à QTn + cirurgia, dos quais 20 (41%) sobreviveram por nove meses a cinco anos. A cistectomia pós-QTn beneficiou apenas aqueles pacientes que obtiveram uma resposta completa ou parcial com a combinação de cisplatina. Apenas 1 dos 12 pacientes (8%) que recusaram a cirurgia permaneceu vivo. Os autores concluem que os casos de melhor prognóstico são aqueles com tumores restritos a bexiga, pelve e linfonodos e que tenham apresentado uma resposta significativa à QTn.¹

A cistectomia precedida por QTn (MVAC) *versus* apenas cistectomia foi avaliada em estudo prospectivo randomizado do Southwestern Oncology Group (SWOG) (protocolo SWOG-S8710/INT-0080), no qual se observou aumento de sobrevida global de 2,5 anos no grupo tratado com quimioterapia pré-cirurgia. De 307 pacientes com estágio T2 a T4a, 153 receberam tratamento combinado e 154 apenas cistectomia, com seguimento médio de 8,7 anos. A sobrevida média foi de 77 meses no primeiro grupo, e de 46 meses no segundo (p= 0,06). Em ambos os grupos, uma melhor sobrevida foi obtida nos pacientes sem doença residual na peça de cistectomia, obtendo-se estágio pT0 em 38% dos pacientes submetidos a QTn e cistectomia, contra 15% dos cistectomizados (p< 0,001).²

Um estudo de fase II do SWOG submeteu pacientes com tumores invasivos de bexiga a combinação

de QTn com paclitaxel, carboplatina e gencitabina, seguidos de ressecção endoscópica da bexiga (RTUB). Após a QTn, os pacientes pT0 documentados pela RTUB poderiam optar entre realizar cistectomia imediata ou controles periódicos com cistoscopia. Pacientes com estágio > pT0 seriam submetidos a cistectomia imediata.

De 74 pacientes do estudo, 34 (46%) foram considerados pT0, desses, 10 realizaram cistectomia imediata. Seis (60%) apresentavam ainda tumor na peça cirúrgica. Os autores advertem que os pacientes que realizam QTn devem considerar a realização de cistectomia posterior, a despeito de atingirem pT0 com quimioterapia.³

O CoBEU não encontrou informações adequadas sobre o papel da cistectomia nos pacientes com doença metastática submetidos a quimioterapia e que apresentaram resposta clínica completa.

Conclusões

Nos pacientes com tumores localmente avançados submetidos a quimioterapia neoadjuvante baseada em cisplatina está indicada a cistectomia. Um maior ganho de sobrevida é obtido nos pacientes que se tornaram p0 com a QTn.

Referências

1. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Postchemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001;165:811-4.
2. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Ago 28;349(9):859-66. Erratum in: *N Engl J Med* 2003 Nov 6;349(19):1880. PMID: 12944571.
3. de Vere White RW, Lara PN Jr, Goldman B et al. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol* 2009 Jun;181(6):2476-80.

2) Há indicação de cistectomia exclusiva no câncer de bexiga localmente avançado ou metastático? Se sim, para quem?

A sobrevida global de cinco anos para pacientes submetidos a cistectomia radical e linfadenectomia pélvica para tumores pT3b-pT4 N0 está entre 26% a 44% e para os casos com linfonodos positivos, de 13% a 29% (tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Sobrevida após cistectomia exclusiva para pT3-T4¹⁻⁴

Autor principal	Nº	Sobrevida de 5 anos
Dalbagni ¹	129	26%
Stein ²	254	44%
Maderbacher ³	111	38%
Herr ⁴	353	42%

Tabela 2: Sobrevida após cistectomia exclusiva para N2-3¹⁻⁶

Autor principal	Nº	Sobrevida de 5 anos
Dalbagni ¹	39	13%
Stein ²	86	24%
Maderbacher ³	44	26%
Herr ⁴	108	28%
Frank ⁵	24	15%
Mills ⁶	60	29%

Embora a cistectomia radical represente um procedimento cirúrgico de grande porte, com mortalidade estimada em 5% e morbidade perioperatória de até 30%,⁷ esta cirurgia promove o controle local na doença localmente avançada. Na análise retrospectiva do grupo da UCLA com 139 pacientes portadores de neoplasias pT3a-b e tratados exclusivamente com cirurgia, a sobrevida global após dez anos foi de 20% e 54% dos sobreviventes não apresentaram recidiva clínica local da doença. Além disto, não houve diferença no percentual de linfonodos positivos e na sobrevida entre pacientes portadores de pT3a e pT3b.⁸

O estadiamento cirúrgico adequado parece ser crítico. Vários estudos demonstram que uma cirurgia meticulosa e a extensão da linfadenectomia realizada são importantes fatores prognósticos.^{2-4,8} Apesar de

não existirem estudos prospectivos comparativos sobre qual deva ser a extensão da linfadenectomia neste grupo de pacientes, diversas séries de casos demonstram um pior prognóstico quando existem linfonodos pélvicos acometidos; e que o número de linfonodos ressecados tem relação com a sobrevida câncer específica.⁹⁻¹¹

Dhar *et col.*⁹ realizaram uma análise retrospectiva conjunta dos casos de tumores uroteliais pT3N0-2M0 da bexiga tratados na *Cleveland Clinic* e em Berna, Suíça. Relataram uma sobrevida câncer específica de cinco anos de 13% e 7% para pacientes com linfadenectomia simples (nível 1) (n=136) comparado com 26% e 35% para aqueles com linfadenectomia estendida (n=172).

Em outra série de 447 casos tratados com cistectomia radical e linfadenectomia pélvica houve um ganho de sobrevida de 22% após o seguimento mediano de 38,7 meses, quando mais de 16 linfonodos foram ressecados nos pacientes com pT3-pT4.¹²

No estudo de Steven e Paulsen¹¹ com 336 pacientes, a sobrevida de cinco anos foi estatisticamente maior quando, após linfadenectomia estendida, existiram menos de cinco linfonodos acometidos por neoplasia (50% *versus* 13% p < 0,002).

O papel da cistectomia radical como único tratamento quando existem linfonodos evidentes nos exames de imagem pré-operatórios é difícil de ser analisado. Herr e Donnat estudaram 84 pacientes com N2-N3 submetidos somente à cistectomia radical e linfadenectomia estendida.¹³ Documentaram uma sobrevida global de dez anos de 24% com sobrevida mediana de 19 meses, sugerindo que a cirurgia exclusiva pode curar um subgrupo seleto destes pacientes.

Em outro estudo e de forma interessante os pacientes com linfonodos positivos N1 mais beneficiados com a cirurgia foram os portadores de pT2 e não pT3-T4.¹⁴

Não existem evidências do benefício de sobrevida da cirurgia nos pacientes com *performance status* ruim e tumores T4b ou portadores de metástases hematogênicas ou com linfonodos acima da bifurcação

dos vasos ilíacos próximos à emergência da artéria mesentérica inferior.¹⁵

Situações especiais

Embora o CoBEU não tenha encontrado informações científicas suficientes, a recomendação é a de que a cistectomia pode ser considerada com finalidade paliativa para pacientes com doença metastática que necessitem de controle local devido a manifestações clínicas relativas ao tumor primário.

Conclusões

Cistectomia radical exclusiva sugere curar cerca de 20% a 25% dos pacientes com tumores de bexiga localmente avançado quando associada à linfadenectomia estendida. O limite da linfadenectomia ainda é motivo de controvérsia.

Pacientes com tumores fixos na pélvis, que invadem a parede pélvica, e metástases sistêmicas não apresentam ganho de sobrevida quando submetidos à cirurgia radical.

Referências

1. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H et al. Cystectomy for bladder cancer: A contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111-6.
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;19:666-75.
3. Maderbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R et al. Radical cystectomy for bladder cancer today: Homogenous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690-6.
4. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169:943-5.
5. Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, Karnes RJ, Zincke H et al. Transitional cell carcinoma of urinary bladder with regional node involvement treated by cystectomy: Clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer* 2003;97:2425-31.
6. Mills RD, Turner WH, Feishmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic metastasis from bladder cancer: Outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166:19-23.
7. 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;167:1325-8.
8. Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, Groshen S, Lieskovsky G, Quinn DI, Raghavan D, Skinner DG et al. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumour extension. *Cancer* 2003;98:955-61.
9. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008;179(3):873-8.
10. Buscarini M, Josephson DY, Stein JP. Lymphadenectomy in bladder cancer: a review. *Urol Int* 2007;79(3):191-9.
11. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1):1218-23.
12. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85(7):817-23.
13. Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001;165(1):62-4.
14. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161(1):72-6.
15. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173-81.

3) Qual é melhor: Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante à cistectomia?

QT neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante (QTn), aplicada antes da cistectomia, só pode ser considerada nos casos de doença localizada e localmente avançada. Não há indicação na doença metastática. Alguns aspectos devem ser considerados quando da possível indicação da QTn, como atraso do tratamento cirúrgico e efeitos colaterais que possam afetar os resultados da cistectomia e até influenciar no tipo de derivação urinária.¹⁻³

Uma metanálise na qual foram analisados 3.005 pacientes de 11 estudos randomizados, publicada em 2005, mostrou que a quimioterapia combinada baseada em cisplatina resultou num ganho de sobrevida global de 5% em cinco anos nos pacientes portadores de tumor urotelial de bexiga T2-T4 N0. A análise mais detalhada dos achados desta metanálise demonstrou que tal benefício é restrito a pacientes com bom performance status, boa função renal e menos de 70 anos.⁴

QT adjuvante

As principais vantagens do uso da terapia adjuvante no câncer vesical são a ausência de atraso da cirurgia e a avaliação histopatológica adequada. Existe uma metanálise publicada em 2005 com 491 pacientes de seis estudos selecionados. Houve ganho de 9% em três anos de sobrevida global no grupo tratado com quimioterapia combinada baseada em cisplatina em relação ao grupo controle. Porém, esta metanálise apresenta falhas metodológicas e deve ser interpretada com cautela. Foram encontrados poucos estudos apropriadamente randomizados, o número de pacientes incluídos foi pequeno, as análises estatísticas não foram uniformes, e vários dados importantes, como idade e estágio da doença, nem sempre foram relatados.⁵

Em 2006, foi publicado um estudo no qual 49 pacientes com câncer vesical localmente avançado foram randomizados, sendo que 26 receberam terapia adjuvante combinada baseada em cisplatina e 23 pa-

cientes foram tratados com cistectomia isoladamente. Após dez anos de seguimento, a sobrevida câncer-específica era de 41,7% no grupo tratado com QT contra 17,4% no grupo controle – HR 2,52 (1,28-4,99; p= 0,007). O estudo tinha como objetivo incluir 100 pacientes, porém foi interrompido antes pelo expressivo resultado da sobrevida câncer-específica, embora não tenha havido diferença estatisticamente significante quanto à sobrevida global (HR 1,75 - (0,95-3,23; p= 0,069), 17,4% *versus* 26,9%).⁶

Conclusões

Existe um pequeno ganho de sobrevida com quimioterapia neoadjuvante para pacientes com tumores de bexiga T2-T4 jovens e com bom estado geral.

Existe um pequeno ganho de sobrevida com quimioterapia adjuvante para pacientes com tumores de bexiga pT2-pT4 jovens e com bom estado geral.

A decisão de oferecer ou não o tratamento deve ser individualizada.

Referências

1. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003;97:1644–52.
2. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169:110–5.
3. Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003;169:116–7.
4. Advanced Bladder Cancer (ABC). Meta-analysis Collaboration. 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 Ago;48(2):202-5; discussion 205-6. Epub 2005 Abr 21. PubMed PMID: 15939524.
5. Vale CA, Advanced Bladder Cancer (ABC). Meta-analysis

Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:189–201, discussion 199–201.

6. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, Stockle M. Complete long term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs. control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:42-7.

4) Há indicação de quimioterapia sistêmica no câncer de bexiga localmente avançado/metastático? Se sim, quais as drogas utilizadas, esquemas terapêuticos e complicações deste tratamento?

Os esquemas mais usados para tratar câncer de bexiga são aqueles baseados em gencitabina combinada com cisplatina ou carboplatina ou a combinação de três ou quatro drogas, nos esquemas mais antigos MVC e MVAC.

A tabela abaixo mostra os medicamentos, as doses e os dias de aplicação:

	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
CG	Gencitabina	1.000	D1, D8, D15	4
	Cisplatina	70	D2	
M-VAC	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Metotrexato	30	D1, D15, D22	de 4 a 5
	Vinblastina	3	D1 ou D2, D15, D22	
	Doxorrubicina	30	D1 ou D2	
	Cisplatina	70	D1 ou D2	
CMV	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Cisplatina	70-100	D1 ou D2	3
	Vinblastina	4	D1 e D8	
	Metotrexato	30	D1 e D8	
	Leucovorin	15 x4/d	D2 + D9 24 horas após MTX	
Paclitaxel + Cisplatina	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Paclitaxel	175	D1	3
	Cisplatina	75	D1	
ITP	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Paclitaxel	200	D1	de 3 a 4
	Cisplatina	70	D1	
	Ifosfamida	1.500	D1-D3	
Carboplatina + Gencitabina	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Carboplatina	AUC 5	D1	3
	Gencitabina	1000	D1 e D8	
Carboplatina + Paclitaxel + Gencitabina	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Carboplatina	AUC 5	D1	3
	Paclitaxel	200	D1	
	Gencitabina	800	D1 e D8	
Docetaxel + Gencitabina	Esquema	Dose em mg/m²	Dias de aplicação	Intervalo em semanas
	Docetaxel	75	D1	3
	Gencitabina	1.000	D1 e D8	

Principais eventos adversos relacionados ao tratamento quimioterápico do câncer de bexiga

Os esquemas de quimioterapia utilizados para tratar o câncer de bexiga são baseados em cisplatina e/ou gemcitabina em combinação com outras drogas.

Durante muitos anos, o esquema M-VAC foi considerado o padrão para o tratamento do câncer de bexiga, mas, devido à grande incidência de eventos adversos,¹ foi sendo abandonado gradualmente. O esquema CMV foi desenvolvido na tentativa de amenizar os eventos adversos do M-VAC pela remoção da doxorubicina (Adriamicina) deste esquema.² Este esquema (CMV) tem sido abandonado por sua menor efetividade, apesar de ter menor toxicidade.

Os eventos adversos graves relatados em estudos de fase III são os comumente associados a estes medicamentos, como anemia, leucopenia, náuseas e vômitos. Em um estudo randomizado que comparou o uso de M-VAC contra GC, a incidência de eventos adversos do esquema GC foi substancialmente menor neste grupo que no M-VAC, inclusive com uma proporção menor de mortes tóxicas.¹ Outros esquemas de quimioterapia foram testados, principalmente em estudos de fase II, mas ainda não são largamente utilizados na prática.

Os três esquemas mais utilizados, GC, M-VAC e Platina + Paclitaxel (P+T),^{1,3} têm as seguintes incidências de eventos adversos graves (graus III e IV):

	GC	M-VAC	P+T
Mortes tóxicas	1%	3%	2%
Náuseas	8%	71%	7%
Vômitos	22%	21%	2%
Anemia	18%	27%	5%
Trombocitopenia	21%	57%	10%
Neutropenia	71%	82%	29%
Mucosite	1%	22%	0%

É importante lembrar que estas incidências são derivadas de estudos feitos para pacientes que recebem primeira linha de tratamento e que quimioterapia usada em pacientes previamente tratados leva à tendência de aumento significativo da toxicidade.

Alguns esquemas substituem a cisplatina pela carboplatina na tentativa de diminuir a toxicidade desta última. A substituição encontra suporte de menor toxicidade sem perda de eficácia no esquema GC, pois um estudo comparou a combinação de gemcitabina com cisplatina ou carboplatina.⁴ Os resultados foram semelhantes em termos de eficácia, mas com menor toxicidade no grupo que recebeu carboplatina.

Referências

1. 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 Set;18(17):3068-77.
2. Mead GM, Russell M, Clark P, Harland SJ, Harper PG, Cowan R et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. *MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. Br J Cancer* 1998 Out;78(8):1067-75.
3. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004 Abr 15;100(8):1639-45.
4. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):134-41.

5) Há indicação de radioterapia no câncer de bexiga localmente avançado ou metastático? Se sim, quando e para quais casos?

TUMOR VESICAL AVANÇADO

Papel da radioterapia

A radioterapia (RTX) é utilizada há mais de cem anos no tratamento do câncer. Nas últimas décadas, devido aos resultados referentes ao controle loco-regional, à melhora da técnica cirúrgica e à popularização dos diferentes tipos de derivação urinária, o emprego da RTX nos tumores vesicais foi deixado em segundo plano. Até hoje não foram realizados estudos fase 3 comparando a realização da cistectomia à RTX + cistectomia de salvação para tumores que invadam a musculatura vesical.

Nos tumores localmente avançados, a RTX pode ser utilizada antes (neoadjuvante) ou depois (adjuvante) da radioterapia, e pode estar associada ou não a quimioterapia.

Vários fatores têm sido relacionados ao “sucesso” da RTX nos pacientes portadores de neoplasia vesical. Os resultados obtidos são negativamente influenciados pela massa tumoral, estágio T avançado e presença de hidronefrose.^{1,2} Fatores genéticos, como a expressão do p-RB-retinoblastoma e do bcl-2, também foram relacionados à resposta da RTX; esses genes controlam parte do ciclo celular, o reparo do DNA e o controle da apoptose induzida pela RTX.

Radioterapia neoadjuvante

Historicamente, a argumentação utilizada para o emprego da RTX antes da cistectomia era baseada na diminuição do risco de recorrência pélvica, entretanto as séries publicadas são antigas e apresentam populações heterogêneas.

Deve-se frisar que pacientes (pT3 – pT4) que não apresentam exames de imagem com suspeita de envolvimento linfonodal têm risco de 30% a

50% de ser portadores de doença disseminada.

Pollack e colaboradores³ publicaram, em 1994, o maior estudo realizado por uma única instituição. Foram estudados, retrospectivamente, 338 pacientes tratados com RTX neoadjuvante, entre 1960 e 1983. Os resultados demonstraram uma redução do estágio patológico em 65% dos casos, com pT0 em 42%. Aparentemente, o maior benefício encontrado deu-se para os pacientes que apresentavam doença cT3b. Apesar do número de pacientes envolvidos e de ter sido realizado em uma única instituição, pode-se notar que o tempo de recrutamento, as técnicas de RTX empregadas no período e a heterogeneidade da amostra tornam difícil a interpretação dos resultados.

Três estudos randomizados, fase 3,^{4,5,6} compararam o emprego de RTX neoadjuvante à cistectomia *versus* somente cistectomia. Entretanto, o pequeno número de pacientes, a inclusão de casos em estádios iniciais e a extrema variação na dosagem de RTX empregada tornaram difícil a interpretação dos resultados. Uma metanálise realizada com estes estudos não demonstrou melhora de sobrevida. Uma metanálise que envolveu os três estudos acima, publicada em 1998, não evidenciou ganho de sobrevida com a utilização de RTX neoadjuvante.⁷

Shelley e colaboradores, em 1988,⁸ publicaram uma metanálise que envolveu outros três^(9,10,11) estudos, nos quais os pacientes foram randomizados para receber RTX + cistectomia ou RTX radical e cistectomia de salvação. Os resultados demonstraram um pequeno ganho de sobrevida a favor do uso da RTX neoadjuvante, entretanto, os próprios autores salientam que os resultados devem ser vistos com cautela devido ao pequeno número de pacientes e à evolução das técnicas de cirurgia e RTX nos últimos 20 anos.

Tabela 1: Estudos randomizados que utilizaram RTX neoadjuvante + cistectomia versus RTX ou cistectomia como monoterapia

Estudo	Pac (n)	Estádio	Grupo tratado	Grupo controle	Sobrevida 3 a 5 anos	Nível de evidência
Smith et al. 1997 ⁴	140	Tis-T3 (64% T3)	PreRT 20Gy + cistect	Cistect isolada	43% vs. 53% (P não sign)	2
Anderstrom et al. 1983 ⁵	44	T1 a T3		Cistect isolada	75% vs. 61%	2
Ghoneim et al. 1985 ⁶	92		PreRT 20Gy + cistect	Cistect isolada		2
Miller et al. 1977 ⁹	68	T2 a T3	PreRT 50Gy + cistect	RT 70Gy + salvag cistect	46% vs. 16% (P<0,01)	2
Bloom et al. 1982 ¹⁰	189	T3	PreRT 40Gy + cistect	RT 60Gy + salvag cistect	38% vs. 29% (P não sign)	1
Sell et al. 1991 ¹¹	183	T2 a T4a	PreRT 40Gy + cistect	RT 60Gy + salvag cistect	20% vs. 20% (P não sign)	1

RTX adjuvante

Não existem estudos com bom nível de evidência comparando o emprego da RTX adjuvante após a cistectomia nos pacientes portadores de neoplasia vesical avançada.

RTX combinada a Quimioterapia

A RTX tem sido combinada a QTX em vários estudos para o tratamento do câncer de bexiga. O

principal objetivo dessa associação é a melhora do controle local da doença. A cisplatina tem sido demonstrada como o agente mais ativo para os tumores uroteliais.

Existem sete estudos fase 3 realizados comparando RTU+QTX+RTX com RTX+ cistectomia ou RTX isolada (tabela 2). A variação das doses e técnicas de RTX empregadas, a variação dos protocolos de seguimento e a dos esquemas de QTX limitam as conclusões obtidas. Todos os trabalhos foram publicados antes de 2002.

Tabela 2: Estudos randomizados utilizando a combinação de RTX com QTX

Estudo	n	Estádio	Grupo de estudo	Grupo Controle	Sobrevida: 3-5 anos	Nível de evidência
Richards et al. (1982) ¹²	129	T3	± Adj Doxo + 5-FU ×4	Somente RTX	35% vs. 37% (p = NS)	2
Shearer et al. (1988) ¹³	423	T3	± Neo e Adj MTX	Somente RT 64 Gy ou Pre RT 44 Gy + cistectomia	39% vs. 37% (p = NS)	2
Wallace et al. (1991) ¹⁴	255	T2-T4	± Neo Cis	Somente RTX	NS	2
Coppin et al. (1996) ¹⁵	99	T2-T4	± Con Cis ×3 + indução RTX	Indução com RT 40 Gy RT boost 20 Gy ou cistectomia	47% vs. 33% (p = NS)	1
Shipley et al. (RTOG 89-03) (1998) ¹⁶	123	T2-T4	± Neo CMV ×2 depois RTU	RTU + RTX 39.6 Gy + Con Cis RT boost 25.2 Gy + Cis se CR, cistectomia se não CR	48% vs. 49% (p = NS)	1
Ghers D et al. (1999) ¹⁷	976	T2-T4	± Neo CMV ×3	RTX ou cistectomia	55% vs. 50% (p = NS)	1
Senglov et al. (2002) ¹⁸	153	T2-T4	± Neo Cist e MTX ×3	RTX cistectomia	29% vs. 29% (p = NS)	1

Conclusão

Ainda hoje não se conhece como a RTX e a QTX devem ser combinadas para que se possa atingir os melhores resultados, além do mais, ainda não se conhece o subgrupo de pacientes que mais se beneficiaria dessa associação aliada a cistectomia.

Não é possível fazer uma recomendação baseada em evidência sobre a utilização da RTX associada a cistectomia nos pacientes com neoplasia vesical avançada.

Referências

1. Pollack A, Zagars GK e Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:267–277.
2. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW et al. Bladder cancer: long term follow-up results of patients treated with radical radiation. *Clin Oncol* 1991;3:155–161.
3. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP et al. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994;74: 2819–2827.
4. Smith J, Crawford E, Paradelo J 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;157:805–808.
5. Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9:142–147.
6. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1985;134:266–268.
7. Huncharek M, Muscat J e Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18:1931–1934.
8. Shelley M, Wilt T, Barber J et al. A meta-analysis of randomized 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?
9. Miller LS. Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. *Cancer* 1977;39:973–980.
10. Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM et al. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982;54:136–151.
11. Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B et al. Treatment of advanced bladder cancer category T2, T3 and T4a. *Scand J Urol Nephrol* 1991;138:193–201.
12. Richards B, Bastable JRG, Freedman L et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin (Adriamycin) and 5-fluorouracil in T3, NX, MO bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 1982;55:386–391.
13. Shearer RJ, Chilvers CED, Bloom HJG et al. Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder: a prospective trial. Preliminary report. *Br J Urol* 1988;62:558–564.
14. Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA et al. Neoadjuvant (preemptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991;67:608–615.
15. Coppin C, Gospodarowicz M, James K et al., for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol* 1996;14: 2901–2907.
16. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS 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;16:3576–3583.
17. Ghersi D, Stewart LA, Parmar MKB et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:533–540.
18. Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41:447–456.

6) Quais os fatores prognósticos, os cuidados na seleção dos pacientes, os detalhes técnicos de importância e o tipo de derivação urinária?

A reconstrução ou derivação do trato urinário após a cistectomia em pacientes com câncer invasivo de bexiga tem como objetivos prevenir deterioração da função renal, restabelecer a anatomia tão próxima quanto possível do estado pré-operatório, facilitar o controle neoplásico, permitindo melhor qualidade de vida aos pacientes com baixos índices de complicações.¹ NE-1

Uma revisão sistemática feita pela *World Health Organization* (WHO) e pela *Société Internationale d'Urologie* (SIU) com mais de 300 trabalhos analisados, a maioria com nível de evidência 3 e 4, mostra a tendência atual baseada em mais de 7 mil pacientes submetidos a cistectomia radical e derivação urinária. Nesta, a distribuição percentual de cada procedimento foi: neobexiga ortotópica 47%, Bricker 33%, ureterossigmoidostomia 10%, derivação externa continente 8%, derivações cutâneas incontinentes (ureterostomia/nefrostomia) 2% e outras 0,1%.² NE-2

Esta distribuição apresenta variações significativas de acordo com a origem da pesquisa. Embora exista tendência à realização de derivações continentes com destaque para as neobexigas ortotópicas, critérios de seleção dos pacientes são necessários para a escolha do método a ser empregado buscando melhores resultados. Dentre as contraindicações absolutas para as derivações continentes destaca-se a função urinária deficiente de origem variada definida por creatinina sérica acima de 150-200 $\mu\text{mol/L}$, considerando-se exceção a esta diretriz os casos cuja insuficiência possa ser revertida, principalmente por obstrução secundária à neoplasia cuja recuperação funcional é esperada. A disfunção hepática significativa também é uma contraindicação para derivações continentes pela possibilidade de piora do quadro por absorção da amônia urinária. O comprometimento da função intestinal, particularmente por processos inflamatórios e ressecções cirúrgicas amplas, deve ser considerado e, nessas circunstâncias, são preferíveis as derivações incontinentes. A necessidade de uretrectomias por invasão tumoral durante a cistectomia também constitui impedimento para neobexigas ortotópicas. As contraindicações relativas, cada vez menos frequen-

tes e que merecem destaque, incluem as alterações mentais/psicológicas, idade cronológica, deficiências esfinterianas e as estenoses uretrais com potencial significativo de recorrência e radioterapia abdominal prévia. A participação dos doentes/familiares na decisão sobre reconstrução do trato urinário é sempre desejável.^{1,3,4} NE-1-3

Com relação à qualidade de vida após cistectomia e derivação urinária, a literatura, embora extensa, apresenta níveis de evidência insatisfatórios com falhas na seleção dos pacientes e na metodologia empregada. A conclusão dos trabalhos a respeito não permite definir claramente vantagens de um método de derivação sobre os outros, principalmente quando se compara reconstrução ortotópica com as derivações externas incontinentes (Bricker).⁵⁻⁷ NE-3

Destacamos, a seguir, aspectos oncológicos que podem ser determinantes na escolha da reconstrução urinária. Entre esses merece comentário a recorrência neoplásica uretral, cuja incidência em homens após a cistectomia é de aproximadamente 6% com variação de 0-18%.⁸ NE-2. Uma metanálise sobre o tema relata recorrência em 8,1%.⁹ NE-1

Paradoxalmente, alguns trabalhos demonstram que as reconstruções ortotópicas têm menores índices de tumores uretrais secundários quando comparadas com derivações heterotópicas.⁹⁻¹¹ NE-3

Stein *et al.* reportaram incidência de 5% nas reconstruções vesicais comparadas a 9% das com derivações externas. As justificativas são muito controversas e destacam o eventual efeito protetor da proximidade do segmento intestinal à uretra ou secundárias à seleção não uniforme dos pacientes. Em homens constitui fator de risco significativo para recorrência uretral o envolvimento da uretra prostática (superficial ou estromal). Na experiência relatada por Stein *et al.* com 768 pacientes, tumores uretrais secundários foram encontrados em 6% dos casos sem envolvimento da uretra prostática, em 12% naqueles com comprometimento superficial e em 18% nos casos com infiltração estromal em seguimento médio de 13 anos.¹² NE-2

Outros fatores oncológicos são relatados, merecendo destaque a multifocalidade tumoral e a presença de carcinoma *in situ*.¹³ NE-3

Discordam desta teoria alguns autores que não encontraram correlação nestes achados.^{11,14} NE-3

O critério que estabelece a biópsia negativa por congelamento da margem uretral durante a cistectomia, como preconizado pela USC, recebe críticas pela alta incidência de resultados falso-negativos. Nas mulheres submetidas a cistectomia, a incidência de envolvimento neoplásico uretral é de 2-7%. Constituem fatores de risco dessa ocorrência (50%) a infiltração do colo vesical e da parede anterior da vagina.^{15,16} NE-3

Por estas razões, além da avaliação uretral é recomendável a biópsia de rotina do colo vesical visando afastar a presença de neoplasia ou Cis, que contraindicam a reconstrução ortotópica, dando-se preferência às derivações heterotópicas.^{16,17} NE-2

Com relação à recorrência pélvica, a cistectomia radical com linfadenectomia bilateral promove expressivo controle regional da neoplasia. Em estudo que incluiu 1.054 pacientes submetidos a esse procedimento a recorrência foi de 7% no seguimento médio de 10 anos.¹⁸ NE-2

Mesmo em pacientes com tumores da parede vesical posterior pouco extensos submetidos à reconstrução ortotópica, em que foi efetuada preservação vaginal, a recidiva local foi observada apenas em 5% dos casos.¹⁹ NE-3

Estes índices são significativos em pacientes com tumores não confinados à bexiga com linfonodos pélvicos positivos ou mesmo negativos para tumor (13-16%) quando comparados com neoplasias que não ultrapassaram a parede vesical com linfonodos negativos (6%).^{18,20,21} NE-3

Baseados nestes resultados, número expressivo de autores não contraindica o restabelecimento ortotópico para tumores localmente avançados que têm sobrevida câncer-específica de 30-60% após dez anos, valores semelhantes aos dos pacientes com derivação a Bricker ou externa continente. Porém, os estudos que

alcançaram estes resultados são de baixa qualidade metodológica.²²⁻²⁴ NE-3

A presença de linfonodos pélvicos comprometidos não constitui contraindicação formal para as reconstruções ortotópicas, pois não interferem significativamente no tratamento adjuvante/complementar. Exceção é feita para o acometimento linfonodal extenso observado durante a linfadenectomia. Nestas condições, a derivação externa é preferível pelo mau prognóstico e limitado tempo de sobrevida no qual a continência usualmente não é ainda totalmente observada.²⁵ NE-3

Pacientes que não são candidatos a cistectomia devido ao estágio avançado da doença e/ou más condições clínicas podem necessitar de derivação urinária pelos sintomas locais (ex.: hematuria) ou sistêmicos (uremia). Nestas circunstâncias a nefrostomia percutânea tem a preferência de muitos por ser menos invasiva, especialmente nos casos terminais, com curta expectativa de vida.² NE-2

Nos pacientes submetidos a cistectomias paliativas ou naqueles que, por razões que impossibilitem o uso de segmentos intestinais, a ureterostomia cutânea entubada ou sem uso de cateter (ureter dilatado) é opção válida aos condutos ileais.²⁶ NE-3

Quanto à doença metastática, os fatores prognósticos são de grande importância na decisão sobre a escolha da reconstrução urinária, ou seja, quanto pior a perspectiva maior a tendência por procedimentos menos invasivos. Dentre estes fatores destaca-se a presença de metástases viscerais e/ou más condições clínicas e, segundo alguns, níveis elevados da fosfatase alcalina. Loehrer *et al.* avaliando 269 pacientes com tumores avançados reportaram sobrevida média de 18,6 meses para pacientes com fatores prognósticos favoráveis vs. 4,4 meses para aqueles com características adversas.²⁷ NE-3

Conclusões/recomendações

Nos casos de câncer avançado e metastático a escolha da reconstrução urinária deverá ser parti-

cularizada, baseada nas condições locais (estágio) e estado geral do paciente, que deve, necessariamente, participar da decisão. GR-1

Constituem contraindicações absolutas para as reconstruções ortotópicas a função renal e/ou hepática, patologias intestinais significativas, infiltração neoplásica uretral e comorbidades significativas. GR-1

Para os demais casos, o CoBEU, após revisão da literatura, não chegou a uma conclusão consensual.

Referências

1. Kassouf W, Hautmann RE, Bochner BH, Lerner SP, Colombo R, Zlotta A, Studer UE. A critical analysis of orthotopic bladder substitutes in adult patients with bladder cancer: is there a perfect solution? *Eur Urol* 2010 Set;58(3):374-83. Epub 2010 Mai 22. Review. PMID: 20605317.
2. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. *Urology* 2007 Jan;69(Suppl 1):17-49.
3. Skinner DG, Studer UE, Okada K, Aso Y, Hautmann H, Koontz W, Okada Y, Rowland RG, Van Velthoven RF. Which patients are suitable for continent diversion or bladder substitution following cystectomy or other definitive local treatment? *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):105-12.
4. Studer UE, Hautmann RE, Hohenfellner M, Mills RD, Okada Y, Rowland RG, Tobisu K, Tsukamoto T. Indications for continent diversion after cystectomy and factors affecting long-term results. *Urol Oncol* 1998 Jul-Out;4(4-5):172-82.
5. 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.
6. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Nakamura I, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int* 2002 Jan;89(1):10-3.
7. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999 Ago;6(8):393-9.
8. Erckert M, Stenzl A, Falk M, Bartsch G. Incidence of urethral tumor involvement in 910 men with bladder cancer. *World J Urol* 1996;14(1):3-8.
9. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002 Fev;41(2):124-31. Review.
10. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol* 2008 Jul;180(1):164-7; discussion 167. Epub 2008 Mai 15.
11. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1615-9.
12. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005 Abr;173(4):1163-8.
13. Reyes MA, Nieder AM, Kava BR, Soloway MS, Manoharan M. Does body mass index affect outcome after reconstruction of orthotopic neobladder? *Urology* 2007 Mar;69(3):475-8.
14. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002 Fev;167(2 Pt 1):502-5.
15. 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.
16. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology* 1998 Jun;51(6):951-5.
17. Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP. Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M. D. Anderson Cancer Center. *J Urol* 1997 Jun;157(6):2120-3.
18. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. 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.
19. Chang SS, Cole E, Cookson MS, Peterson M, Smith JA Jr. Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1442-5.
 20. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003 Feb 15;21(4):690-6.
 21. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006 Aug;176(2):486-92; discussion 491-2.
 22. Granberg CF, Boorjian SA, Crispen PL, Tollefson MK, Farmer SA, Frank I, Blute ML. Functional and oncological outcomes after orthotopic neobladder reconstruction in women. *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1551-5. Epub 2008 Oct 8.
 23. Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. *J Urol* 2009 May;181(5):2052-8; discussion 2058-9. Epub 2009 Mar 14.
 24. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Fair WR, Russo P. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003 Jan;169(1):177-81.
 25. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Grignon DJ, Forman JD, Pontes JE, Wood DP Jr. Urinary diversion-related outcome in patients with pelvic recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology* 1999 May;53(5):999-1004.
 26. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010 Jul-Aug;60(4):244-72. Epub 2010 Jun 21.
 27. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066-73.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG. Presidente da SBU - Seção MG, e da Comissão de Seleção de Título de Especialistas da SBU, biênio 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.

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.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD, Vice-presidente da Medinsight - Evidências Consultoria.

Rodolfo Borges dos Reis, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Assistente da Disciplina de Urologia da FMRP-USP.

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.



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