

Câncer de Bexiga - Parte II

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia
Sociedade Brasileira de Patologia*

Elaboração Final: 27 de junho de 2006

Participantes: Pompeo ACL, Carrerette FB, Glina S, Ortiz V,
Ferreira U, Fonseca CEC, Wroclawski ER,
Bretas FFH, Snitcovsky I, Coelho JMC, Fonseca Fº LL,
Berger M, Monti PR, Matheus WE, Clark O, Freitas LAR

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento do câncer de bexiga.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 11

CARCINOMA INVASIVO

CISTECTOMIA RADICAL

O carcinoma urotelial invasivo de bexiga é uma doença potencialmente letal, requer tratamento agressivo e menos de 15% dos pacientes sobrevivem dois anos, se não tratados. Os objetivos do tratamento são a prevenção de recorrência local ou distante e oferecer sobrevida longa, com boa qualidade de vida. A cistectomia radical permanece como a opção de escolha para tumor de bexiga com invasão da camada muscular. Confirmada a invasão muscular após a ressecção transuretral, a cistectomia deve ser realizada o mais breve possível. Há evidência de que uma demora maior do que três meses entre a ressecção transuretral e a cistectomia altera o estadiamento, piorando o prognóstico¹(C).

As taxas de sobrevida total e livre de doença relacionam-se significativamente com o estadio patológico e a condição dos linfonodos pélvicos. A cistectomia radical em pT2-pT3a oferece controle local e aumento de sobrevida. Nestes estadios, com linfonodos negativos, a sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos pode chegar, nas melhores séries, a 85% e 82%, respectivamente. Em pT3b e pT4, caem para 58% e 55%, respectivamente, e, havendo linfonodos comprometidos, para 35% e 34%. Nos casos de doença loco-regional ou metastática, a cistectomia pode ser indicada com finalidade paliativa.

O procedimento padrão consiste em linfadenectomia pélvica bilateral associada à cistoprostatovesiculectomia, no homem, e à exenteração pélvica anterior, na mulher, o que inclui útero, tubas uterinas, ovários, bexiga, uretra e parede vaginal anterior. O objetivo é realizar uma ampla ressecção, incluindo toda a gordura perivesical e tecidos adjacentes, para se obter margens cirúrgicas negativas.

A linfadenectomia recomendada consiste na remoção de todos os linfonodos situados na porção distal das artérias ilíacas comuns, hipogástricas, obturadoras e ilíacas externas, o que resulta em 10 a 14 linfonodos. Há evidência fraca de que o resultado relacionado à recidiva local e sobrevida é proporcional ao número de linfonodos removidos, mesmo que não comprometidos²(C).

CISTECTOMIA PARCIAL

A cistectomia parcial pode ser feita em casos excepcionais e sempre acompanhada de linfadenectomia uni ou bilateral. Em série recente, foi realizada em 6,2% dos tumores invasivos de bexiga, sendo indicações restritas a tumor único, ausência de carcinoma *in situ*, não recidivados e em local passível de ressecção. Os resultados são semelhantes aos da cistectomia radical, com a vantagem da preservação da bexiga. É opção válida para tratamento de tumores em divertículos³(C).

MANUSEIO DA URETRA

Estudo recente mostrou que, em homens, o comprometimento da uretra pelo carcinoma urotelial da bexiga é de 6,2%, enquanto a taxa de recidiva de carcinoma urotelial na uretra após cistectomia ocorre em 8,1%⁴(C). A comparação de biópsia prévia da uretra prostática com biópsia de congelação intraoperatória da margem uretral indicou a última como melhor fator preditivo de recorrência uretral em homens⁵(C). Caso ela seja positiva, escolhe-se outro tipo de derivação e indica-se a uretrectomia total.

Em mulheres, a incidência de carcinoma urotelial em uretra, na peça da cistectomia, gira em torno de 2%, sendo o tumor em colo vesical o fator prognóstico mais importante, com incidência em 40% dos casos⁶(D). Há uma tendência atual em se utilizar a biópsia de congelação da margem do colo vesical como critério para a preservação da uretra⁴(C)⁶(D). Caso não haja indicação de neobexiga ortotópica, a uretra deve ser ressecada.

A cistectomia com preservação da próstata (cápsula) e vesículas seminais ou dos órgãos genitais internos na mulher tem sido proposta recentemente^{7,8}(C). Os resultados funcionais e oncológicos são controversos e não há base segura para recomendar sua aplicação.

RECONSTRUÇÃO URINÁRIA

Das diversas opções possíveis, as mais utilizadas são neobexiga ortotópica, conduto ileal e derivação urinária cutânea continente. Atualmente, a primeira opção tem sido a neobexiga ortotópica, que oferece melhor qualidade de vida. É contra-indicada em casos de comprometimento da margem cirúrgica uretral, função renal alterada com creatinina > 2,5 mg/dl, doença intestinal inflamatória ou condições gerais que dificultem o cateterismo intermitente, se necessário.

QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA

O carcinoma urotelial de bexiga tem uma alta taxa de resposta a vários esquemas de quimioterapia combinada que têm por base a cisplatina. Tais esquemas têm sido largamente usados em doença avançada e sua aplicação antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) a cistectomia objetiva melhorar os índices de recidiva local e sobrevida. A quimioterapia neoadjuvante tem como vantagens o tratamento de micrometástases, a avaliação objetiva da quimiossensibilidade do tumor, a administração de citostáticos na ausência da morbidade pós-operatória e o potencial de rebaixar o estadiamento tumoral. Nos casos de resposta completa (pT0), há aumento da sobrevida global⁹(C).

Constitui desvantagem submeter os pacientes a cistectomia em condições clínicas desfavoráveis, pelos efeitos tóxicos da QT, além de retardar o tratamento cirúrgico.

Revisão sistemática, envolvendo 2605 pacientes em 11 estudos, demonstrou que a quimioterapia neoadjuvante resultou em vantagem na sobrevida global de 6,5% (IC 95% 2-11%)⁹(C).

Outra revisão mostrou-se inconclusiva quanto aos benefícios do tratamento adjuvante¹⁰(C).

Há uma tendência a oferecer quimioterapia perioperatória a pacientes com T3-T4 e/ou N+, considerando-se a faixa etária, a condição física geral, as funções cardiovascular e renal e o desejo do paciente. Entretanto, esta conduta não tem benefício estabelecido. A quimioterapia neoadjuvante tem indicação particular em casos de doença localmente avançada, como tentativa para viabilizar a cistectomia.

RADIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA

A radioterapia pré-cistectomia foi muito utilizada na década de 70, mas não mostrou vantagens quanto ao controle local e à sobrevida¹¹(A).

A radioterapia pré e pós-cistectomia, “em sanduíche”, ou somente pós-operatória promoveu melhor controle local em doença localmente avançada (pT3b ou pT4), porém às custas de importante toxicidade gastrointestinal¹²(A). Atualmente, a radioterapia perioperatória não tem sido usada. Aguardam-se resultados com as novas técnicas radioterápicas.

A radioterapia exclusiva pode ser utilizada em pacientes com indicação de cistectomia radical sem condições clínicas de serem submetidos à cirurgia¹²(A).

PROTOCOLOS DE CONSERVAÇÃO VESICAL

Regimes terapêuticos empregando ressecção transuretral isolada ou conjugada à radioterapia e quimioterapia têm sido usados como tentativa de preservação da bexiga. Existe evidência de que este tipo de tratamento possa ser utilizado em casos selecionados com tumores favoráveis, tais como pacientes sem condições de cistectomia, idosos ou os que recusam o tratamento padrão¹³(B)¹⁴(C).

TRATAMENTO DO CÂNCER DE BEXIGA METASTÁTICO

A quimioterapia citotóxica é a única modalidade terapêutica capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes portadores de câncer de bexiga metastático. O tratamento combinando metotrexate 30 mg/m² dias 1, 15, 22, vinblastina 3 mg/m², dias 2, 15, 22 e doxorrubicina 30 mg/m² dia 2, cisplatina 70 mg/m² dia 2, a cada 28 dias (MVAC), produz taxa de resposta de 72%, acarretando sobrevida mediana em torno de 13 meses, sendo que somente 4% dos pacientes alcançam sobrevida em 5 anos. A desvantagem desse esquema é a alta taxa de toxicidade, que inclui vômitos, mucosite e neutropenia febril, acarretando 3% de mortalidade. A presença de metástases viscerais, em pulmões, fígado e ossos, juntamente com índice Karnofsky abaixo de 80%, são fatores preditivos de baixa resposta e menor sobrevida com tratamento com MVAC¹⁵(B)¹⁶(C).

Um esquema de quimioterapia mais recente envolve o uso de gencitabina 1000 mg/m² dias 1, 8 e 15 e cisplatina 70 mg/m² dia 2 a cada 28 dias (GC). Este esquema foi comparado ao MVAC e mostrou melhor perfil de toxicidade com mesma sobrevida na avaliação de longo prazo¹⁷(A). Este estudo de fase III randomizou 405 pacientes para MVAC ou GC e mostrou sobrevida global de 14,8 meses *versus* 13,8 meses, para MVAC e GC, respectivamente (p= 0,75). Devido à menor toxicidade, o GC tem sido o esquema preferencial no tratamento

do câncer de bexiga¹⁷(A). Deve-se ressaltar, entretanto, que este estudo foi desenhado para detectar superioridade do GC e não equivalência entre ambos.

PROGNÓSTICO

A evolução do tumor de bexiga depende de fatores como o grau histológico, estadiamento, multifocalidade, tamanho e aspecto endoscópico do tumor, presença de carcinoma *in situ* plano (Cis) e tempo de recidiva após o trata-

Recomendações

Tumores superficiais

1. Ressecção transuretral de bexiga é o tratamento padrão.
2. Quimioterapia intravesical, com exceção da thiotepa, em dose única é recomendável nas primeiras 24 horas após a ressecção transuretral.
3. Re-ressecção transuretral, realizada 3 a 6 semanas após, é recomendável em ressecções incompletas e em todos os T1 de alto grau.
4. Tumores com moderado ou alto risco de recidiva ou progressão, após a ressecção transuretral, devem ser tratados com terapia intravesical adjuvante, preferencialmente, com esquemas de BCG de indução e manutenção por períodos variados.
5. Cistectomia radical poderá ser indicada para tumores superficiais, recidivados, refratários à terapia intravesical e é recomendável nos casos de T1 de alto grau recorrente, principalmente associado a Tis.
6. Aumento da ingestão hídrica e abandono do fumo são medidas recomendadas para reduzir o risco de recorrências.

Tumores invasivos

1. Cistectomia radical com linfadenectomia pélvica ampliada é o tratamento recomendado para o câncer de bexiga com invasão de camada muscular.
2. Uretrectomia total está indicada em ambos os sexos, durante a cistectomia, quando a margem uretral estiver comprometida na congelação.
3. Cistectomia parcial pode ser indicada em tumor único, não recidivado, na ausência de carcinoma *in situ* e em local passível de ressecção.
4. QT peri-operatória pode ser oferecida a pacientes com câncer de bexiga em casos selecionados com estadiamento clínico T3, T4 e/ou N+ (neoadjuvante).
5. Ressecção transuretral isolada ou conjugada à radioterapia, com ou sem quimioterapia, pode ser utilizada em casos selecionados, como tentativa de preservação da bexiga

Tumor metastático

1. O tratamento padrão para o câncer metastático é a quimioterapia com os esquemas MVAC ou GC.

mento. Outros fatores importantes são: invasão linfo-vascular, idade, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante a ressecção transuretral da bexiga e invasão prostática^{18,19}(C)²⁰(D).

Como regra geral, quanto mais profunda a invasão da parede vesical e mais indiferenciado o tumor, pior é o prognóstico^{21,22}(D). Quanto à diferenciação celular, o grau 3, que é o mais indiferenciado, tem maior chance de recorrência, progressão e maior índice de mortalidade^{20,23}(D).

TUMORES SUPERFICIAIS

Multifocalidade

Considera-se tumor multifocal, a presença de mais de 3 lesões intravesicais²⁴(C)²⁵(D). Portadores de tumores múltiplos apresentam maior taxa de recidiva e progressão tumoral²⁶(C)²⁷(D).

Tamanho Tumoral

Embora controverso, existe evidência que tumores maiores que 3 cm estão associados a maior taxa de recidiva e progressão tumoral^{24,28}(C).

Recidiva Tumoral

Quanto mais precoce a recidiva, pior o prognóstico, sobretudo se esta ocorrer no primeiro trimestre após a ressecção transuretral, ou nas fases iniciais de imunoterapia com o BCG²⁹(C).

Presença de Cis

O Cis apresenta um comportamento imprevisível, com altas taxas de recidiva, progressão e metástases²⁶(C)²⁷(D). Pode ocorrer na

forma focal ou difusa, associado ou não a lesões papilíferas. Os Cis estão associados em 50% dos casos aos tumores pT1G3 e, raramente, aos pT_a. Pacientes com Cis focal têm cerca de 8% de probabilidade de desenvolver doença invasiva, enquanto que na forma difusa esta evolução ocorre em 78% dos casos. O Cis apresenta taxa de recidiva de 63% a 92%²⁰(D).

Aspecto Endoscópico

Os tumores de aspecto séssil ou sólido apresentam comportamento mais agressivo do que os tumores papilíferos³⁰(D).

Invasão Linfo-Vascular

A invasão vascular e/ou linfática ocorre em 7% a 20% dos pacientes com tumores pT1. A presença desse tipo de invasão, em pacientes submetidos a cistectomia, está associada a maior acometimento de linfonodos, e é fator prognóstico independente para maior recidiva tumoral e menor sobrevida global^{31,32}(C).

Idade

Pacientes com idade inferior a 45 anos apresentam, mais comumente, tumores de comportamento menos agressivo, com baixa taxa de recorrência e progressão³³(B)³⁴(D).

Ploidia Tumoral

Embora alguns estudos sugiram que a ploidia de DNA tumoral guarde relação com o grau histológico do tumor, não há consenso quanto ao seu uso clínico como fator prognóstico^{35,36}(C).

Marcadores Tumorais

Dos vários marcadores tumorais estudados, o mais promissor e mais investigado até o momento é o p53. Em alguns estudos, a expressão

do p53 (mutado) foi associada a maior progressão tumoral. Entretanto, seu uso ainda não é realizado de forma rotineira, devido ao seu alto custo e ao questionamento de seu valor como fator prognóstico independente^{37(C)}^{34(D)}.

Perfuração Vesical durante Ressecção Transuretral de Bexiga

A perfuração vesical durante a ressecção transuretral apresenta mau prognóstico, principalmente se houver lesão intraperitoneal^{19(C)}.

Invasão Prostática

A invasão prostática também representa fator de risco adverso^{29(C)}.

TUMORES INVASIVOS

O risco de progressão após a cistectomia radical ou radioterapia pélvica para os tumores invasivos depende, predominantemente, do estadió histopatológico do tumor e é maior durante os primeiros dois anos do tratamento, reduzindo-se consideravelmente após três anos^{39(C)}.

SEGUIMENTO DOS TUMORES SUPERFICIAIS

Cistoscopia

A primeira cistoscopia deve ser realizada no 3º mês para todos os casos, pois pode existir ressecção incompleta da lesão primária ou

Recomendações

Classificação de Risco para os Tumores Superficiais^{38(C)}^{27(D)}

Tumores de baixo risco: únicos, pTaG1, ≤ 3cm de diâmetro

Tumores de risco intermediário: pTaG2-3, pT1G1-2, ou >3cm de diâmetro, ou tumores de baixo risco recidivados ou multifocais

Tumores de alto risco: pT1G3, presença de Cis, tumores de risco intermediário multifocais ou recidivados

Recomendações

Fatores Prognósticos Adversos para Tumores Invasivos

Generais

- Anemia
- Emagrecimento

Loco-regionais

- Hidronefrose
- Tumores de grande volume
- Aspecto endoscópico sésil
- Tumor fixo ao toque bimanual (anestesia geral)

Histopatológicos

- Estadió e grau avançado
- Padrão de infiltração muscular multifocal
- Invasão linfo-vascular

recidivas tumorais precoces^{40,41(C)}^{42,43(D)}. A frequência com que as cistoscopias subsequentes devem ser realizadas está na dependência dos fatores prognósticos de cada caso. A maioria das recidivas ocorre nos primeiros dois anos, razão pela qual após este intervalo os exames cistoscópicos tornam-se menos frequentes^{44,45(C)}^{46(D)}.

Biópsias aleatórias da bexiga normal durante a cistoscopia devem ser evitadas^{47(B)}.

Citologia Oncótica

Nos tumores superficiais de alto grau e na presença de Cis, a citologia oncótica é positiva em cerca de 60% a 90% dos casos^{41(C)}.

Marcadores Tumorais

O papel dos novos marcadores tumorais (BTA Stat, BTA Trak, NMP22) ainda não está definido^{48(B)}^{49(C)}^{50(D)}.

Exames de Imagem

A ultra-sonografia tem sido utilizada em alguns centros como alternativa à cistoscopia para seguimento de tumores papilares de baixo risco^{43(D)}. Entretanto, não existem estudos comparativos com bom nível de evidência entre a ultra-sonografia e a cistoscopia nesta situação.

A presença de tumor urotelial do trato urinário superior concomitante ao tumor superficial de bexiga ocorre em menos de 5% dos casos^{51(B)}. Assim, os exames de imagem devem focalizar, preferencialmente, os pacientes com maior risco. O exame clássico recomendado é a urografia excretora^{51(B)}. Exames mais recentes, como tomografia helicoidal e ressonância magnética, têm recebido a preferência; a pielografia ascendente também constitui uma alternativa em casos selecionados^{42,43(D)}; ainda não existem estudos comparativos consistentes entre estes métodos.

Recomendações

Seguimento Sugerido dos Tumores Superficiais^{41(C)}^{42,43(D)}

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 oncótica a cada três meses, por dois anos, semestral, por mais dois anos e anual, até o 10º ano
- Imagem do trato urinário superior (ver texto) a cada 1 ou 2 anos, durante o tempo de seguimento
- Marcadores moleculares são opcionais
- Recomenda-se nova ressecção endoscópica antes do 3º mês para os tumores de alto risco ou ressecção incompleta

SEGUIMENTO

TUMORES INVASIVOS

O maior benefício dos exames de seguimento se concentra nos primeiros 3 anos após o tratamento radical, período em que ocorre a maioria das recidivas^{52(B)}.

A primeira avaliação deve ser realizada no 3º mês e inclui exame físico completo, testes de função hepática e renal, ultra-sonografia do abdome total e radiografia do tórax. Em casos de exames normais, controles a cada 4, 6 ou 12 meses são recomendados^{41(C)} ^{42,43(D)}.

Nos casos de tumores avançados (pT3-T4 ou N+), deve-se realizar tomografia abdominal e pélvica (TC), a cada 3 ou 6 meses, por 2 anos e depois a critério clínico^{42(D)}.

Mapeamento Ósseo deve ser Individualizado^{52(B)} ^{42,43(D)}

Pacientes com Cis associado devem ter avaliação freqüente do trato urinário superior^{51(B)} ^{45(C)}. Pacientes com preservação da uretra desfuncionalizada necessitam de citologia oncológica seriada e/ou uretroscopia^{52(B)} ^{53(C)}. Como não existe evidência de que o risco de recidiva neoplásica na uretra diminua com o tempo, a monitorização uretral deve ser feita por período de tempo indefinido^{52(B)}.

Para pacientes com preservação vesical após radioterapia, deve-se realizar cistoscopia e citologia oncológica a cada três meses, pois há um alto risco de recidiva na bexiga^{54(A)} ^{55(C)} ^{42,43(D)}.

TUMORES METASTÁTICOS

Não existem critérios bem definidos sobre qual o melhor esquema de seguimento para estes pacientes^{56(B)}. Exame físico geral e exames laboratoriais e de imagem devem ser feitos a critério clínico.

Recomendações

Seguimento dos Tumores Invasivos^{47(B)} ^{42,43(D)}

Para todos os casos

- Avaliação clínica, testes de função hepática, testes de função renal, eletrólitos, ultra-sonografia do abdome e radiografia do tórax, no 3º mês PO, e a cada 6 a 12 meses, indefinidamente
- Nos tumores pT3-T4 ou N+, a TC do abdome e pelve deve substituir a ultra-sonografia e ser realizada no 3º mês e a cada seis meses por dois anos e depois a critério clínico
- Mapeamento ósseo a critério clínico

Para pacientes com uretra desfuncionalizada, acrescentar

- Citologia oncológica do lavado uretral a cada 6 a 12 meses, durante todo o seguimento
- Uretroscopia, quando citologia positiva e/ou uretrorragia

Para pacientes com derivações urinárias ou reservatórios continentes, acrescentar

- Citologia oncológica da urina a cada 6 a 12 meses, durante todo o seguimento

Para pacientes com preservação vesical, acrescentar

- Cistoscopia e citologia oncológica urinária trimestral por um ano e depois com intervalos progressivamente maiores
- TC do abdome e pelve anual ou ultra-sonografia do abdome ou urografia excretora anual

CONFLITO DE INTERESSE

Glina S: é palestrante de eventos patrocinados pelos laboratórios Lilly, Bayer, Gsk, Pfizer, Baldacci, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Novartis, Serono, Schering-Plough, MAS e Medley; participa de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pelos laboratórios Lilly, Bayer, Gsk, Pfizer, Baldacci, Amgen, Handle-Cook, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Novartis, Serono, Schering-Plough; é membro de conselho consultivo ou diretivo dos laboratórios Lilly, Bayer, Pfizer, Janssen-Cilag, Schering, Medley; parti-

cipa de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pelos laboratórios Cristalia e Baldacci; prepara textos científicos ou periódicos patrocinados pelos laboratórios Lilly, Pfizer e Schering. Clark O: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio; honorários por apresentação, conferência, palestras, organização de atividade de ensino, consultoria e também recebeu financiamento para realização de pesquisas das empresas Schering-Plough, Astra-Zeneca, Novartis, Bayer, Bristol-Mayers, Eurofarma, Janssen-Cilag, Unimed e Sociedade Brasileira de Urologia nos últimos 5 anos.

REFERÊNCIAS

1. Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1999;86:2337-45.
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. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170:1085-7.
4. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology* 2003;61:105-8.
5. 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;172:878-81.
6. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002;41:124-31.
7. Leuret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol* 1998;33:170-4.
8. 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;51:951-5.
9. 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;168:2413-7.
10. 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;65:703-7.
11. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9.
12. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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;48:189-201.

13. Skinner DG, Lieskovsky G. Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* 1984;131:1069-72.
14. Reisinger SA, Mohiuddin M, Mulholland SG. Combined pre- and postoperative adjuvant radiation therapy for bladder cancer: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:463-8.
15. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19:89-93.
16. Roosen JU, Geertsen U, Jahn H, Weinreich J, Nissen HM. Invasive, high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. A survival analysis focusing on TUR as monotherapy. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:39-42.
17. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
18. Bird V, Soloway M. Management and follow-up of superficial bladder cancer. *J Bras Urol* 1999;25:309-19.
19. Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N, Papatsoris A, Dellis A, Deliveliotis C. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? *J Urol* 2005;173:1908-11.
20. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer: prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992;19:429-33.
21. Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:765-76.
22. Herr HW. Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005;32:157-64.
23. Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. 6th ed. Philadelphia: Saunders;1992.
24. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083-6.
25. Young MJ, Soloway MS. Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin North Am* 1998;25:603-11.
26. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JJ, 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;167:502-5.
27. Malavaud B. T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol* 2004;45:406-10.

28. Cheng CW, Chan PS, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Lai MM. 17-year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2005;31:204-11.
29. Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005;48:53-9.
30. Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* 1983;130:895-7.
31. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-9.
32. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005;174:103-6.
33. Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, Sartori G, Ferrari P, De Gaetani C, et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004;94:311-6.
34. Zlotta AR, Schulman CC. Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol Clin North Am* 2000;27:179-89.
35. Deliveliotis C, Georgoulakis J, Skolarikos A, Trakas N, Varkarakis J, Albanis S, et al. DNA ploidy as a prognostic factor in muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Res* 2005;33:39-43.
36. Falkman K, Tribukait B, Nyman CR, Larsson P, Norming U. S-phase fraction in superficial urothelial carcinoma of the bladder a prospective, long-term, follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:278-84.
37. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Melamed J, Zhang ZF, Sheinfeld J, et al. Association of P53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1994;152:388-92.
38. Fonseca FP, Bachega W Jr, Zequi SC, Sarkis AS, Guimarães G, Priante AV, et al. Treatment of patients with superficial bladder cancer stratified by risk groups treated with lyophilized Moreau-Rio de Janeiro BCG strain. *Int Braz J Urol* 2002;28:426-36.
39. Andius P, Holmang S. Bacillus Calmette-Guerin therapy in stage Ta/T1 bladder cancer: prognostic factors for time to recurrence and progression. *BJU Int* 2004;93:980-4.
40. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;146:316-8.

41. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S). The American Urological Association. *J Urol* 1999;162:1697-701.
42. Montie JE, Abrahams NA, Bahnson RR, Eisenberger MA, El-Galley R, Herr HW, et al. Bladder Cancer. Clinical guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:984-1014.
43. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-12.
44. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995;153:1823-7.
45. Kurth KH, Denis L, Bouffioux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995;31A:1840-6.
46. Abel PD. Follow-up of patients with "superficial" transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *Br J Urol* 1993;72:135-42.
47. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73:403-8.
48. Ianari A, Sternberg CN, Rossetti A, Van Rijn A, Deidda A, Giannarelli D, et al. Results of Bard BTA test in monitoring patients with a history of transitional cell cancer of the bladder. *Urology* 1997; 49:786-9.
49. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-stat, BTA-trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000;38:419-25.
50. van der Poel HG. Markers for recurrence of superficial bladder cancer: what is valid? *Curr Opin Urol* 1999;9:401-6.
51. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997;49:347-52.
52. 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;48:868-75.
53. Zabbo A, Montie JE. Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984;131:267-8.

54. 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;14:2901-7.
55. Pisters LL, Tykochinsky G, Wajsman Z. Intravesical bacillus Calmette-Guerin or mitomycin C in the treatment of carcinoma in situ of the bladder following prior pelvic radiation therapy. *J Urol* 1991; 146:1514-7.
56. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11:851-6.