

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
18

Câncer Invasivo
de Bexiga

Marcus Vinícius Sadi
David Jacques Cohen

INTRODUÇÃO

Cerca de 40% dos tumores uroteliais de bexiga são de alto grau, sendo que a metade deles se apresenta de forma músculo invasiva no diagnóstico inicial. Cistectomia radical é o tratamento mais eficaz para pacientes portadores de tumor urotelial músculo-invasivo da bexiga, oferecendo sobrevida câncer-específica no quinto ano de 75 a 80% para casos com doença restrita ao órgão.

ESTADIAMENTO

Estadiamento de câncer de bexiga baseia-se no sistema TNM-AJCC e é determinado pelo grau de invasão da parede vesical após ressecção endoscópica (RTU) da lesão (Tabela 1 e Figura 1).

Para estadiamento clínico-regional e a distância prefere-se tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) do abdome superior e da pélvis. Ambas têm acurácia semelhante, ao redor de 90%, para identificação correta do acometimento da parede vesical e de linfonodos regionais. Alguns estudos sugerem que RM é superior para estadiamento dos tumores de cúpula vesical, quando RTU foi realizada em período inferior a 60 dias e para tumores T3b - T4.

Urografia excretora tem baixo poder de detecção de tumores invasivo de bexiga, mas pode ser útil em serviços com poucos recursos, especialmente quando existe obstrução da junção ureterovesical pelo tumor. Ultrassonografia (US) do abdome e suas variantes (US transretal e US transuretral) não oferecem boa acurácia no estadiamento local dos tumores vesicais invasivos e não devem ser utilizados para essa finalidade.

Avaliação do tórax é importante e deve ser feita com radiografia ou com TC de tórax.

Deteção de metástases ósseas com uso rotineiro da cintilografia é baixa. Recomenda-se seu uso apenas nos casos de dor óssea, elevação da fosfatase alcalina ou nos tumores T3 e T4.

PET-CT não é indicado para estadiamento local, pois seu traçador 18FDG- (fluorodeoxiglicose) tem excreção renal, dificultando a visualização do tumor vesical.

Tabela 1 – Estadiamento TNM 2002 do tumor vesical
(retirado de Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em uro-oncologia. Elsevier; 2007)

TNM	Descrição
T	Tumor primário
T0	Ausência de tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Tumor papilífero não invasivo
T1	Tumor papilífero invasão lâmina própria
T2	Invasão muscular
T2a	Invasão superficial
T2b	Invasão profunda
T3	Invasão gordura perivesical
T3a	Invasão microscópica
T3b	Invasão macroscópica
T4	Invasão órgãos adjacentes
T4a	Invasão próstata, útero, vagina
T4b	Invasão da parede pélvica e/ou abdominal
N	
N	Linfonodos regionais
N1	Linfonodo único ≤ 2 cm
N2	Linfonodo único entre 2 a 5 cm ou múltiplos ≤ 5 cm
N3	Linfonodos > 5 cm
M	
M	Metástases a distância
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases presentes

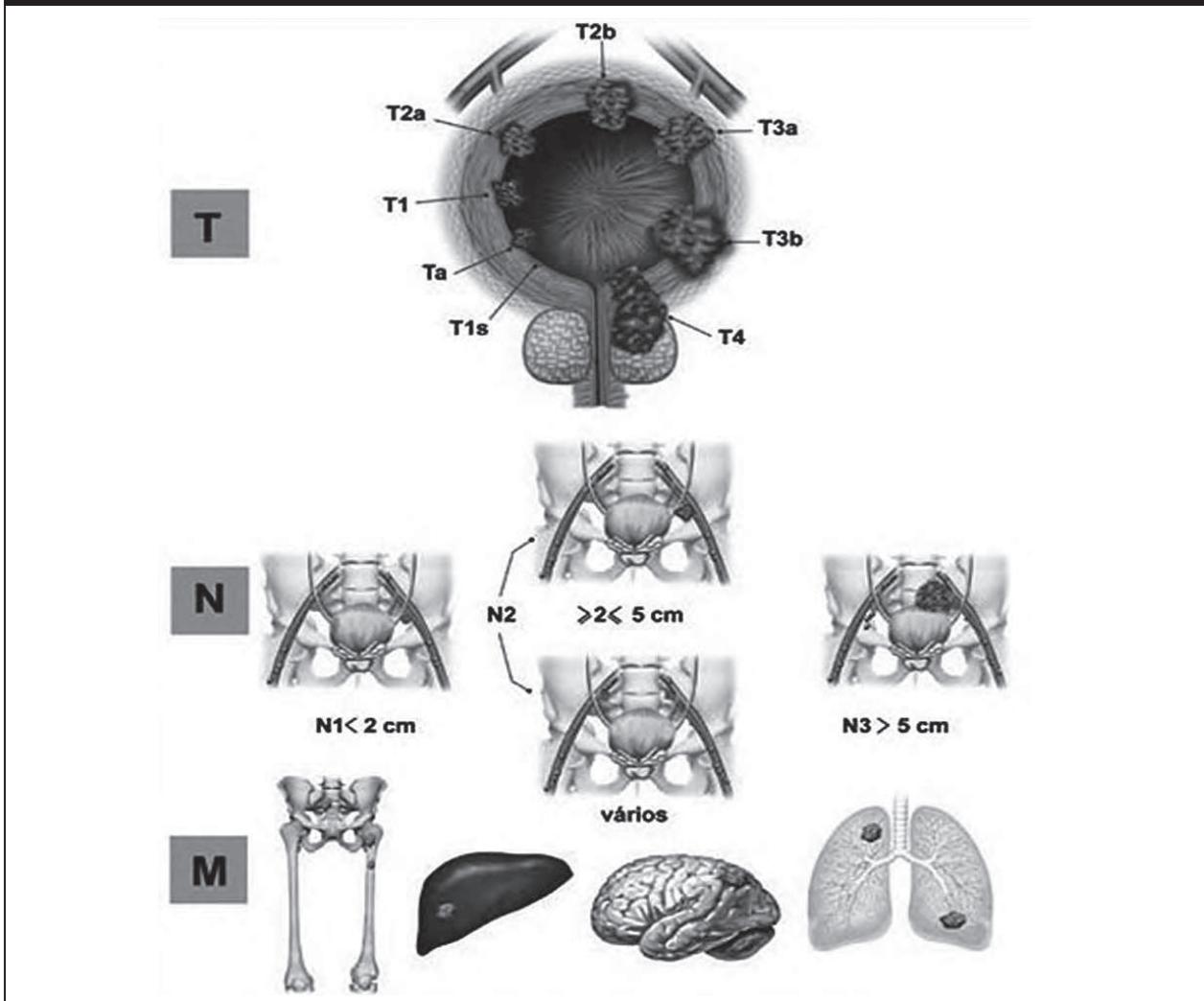
TRATAMENTO

Cistectomia radical

Cistectomia radical associada à linfoadenectomia pélvica bilateral é o tratamento padrão para tumor de bexiga músculo invasivo. Taxas de sobrevida câncer específica em cinco anos são de 80% na doença confinada, 60% na doença extravesical completamente ressecada e 30 a 35% nos casos com linfonodos comprometidos.

Estudos dos últimos anos mostram taxas de morbidade e de mortalidade perioperatórias de 10% e 2%, respectivamente, comprovando o avanço das técnicas cirúrgicas.

Figura 1 – Estadiamento TNM 2002 do tumor vesical (retirado de Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. *Algoritmos em uro-oncologia*. Elsevier, 2007).



Taxas de recidivas pélvicas são de 7 a 10% quando não há comprometimento linfonodal e de 20% com linfonodos positivos. Recorrência local ocorre em geral nos 18 primeiros meses, enquanto recorrência a distância pode ser mais tardia.

Linfadenectomia pélvica bilateral consiste na remoção de linfonodos situados nas fossas obturadoras, na topografia das artérias ilíacas externas, internas e comum. Entretanto, há controvérsias se existe a necessidade de remoção de linfonodos situados acima da bifurcação da aorta.

O papel da linfadenectomia pélvica no câncer invasivo de bexiga é fundamental. Não há dúvidas de que a ressecção de maior número de linfonodos proporciona melhor estadiamento. Mais de uma dezena de linfonodos devem ser ressecados para se aceitar que o procedimento

tenha sido feito corretamente. Além disso, acredita-se que a linfadenectomia possa ter benefícios terapêuticos, especialmente na doença nodal micrometastática.

Volume de tumor em cada linfonodo, número de linfonodos acometidos, doença linfonodal extracapsular e relação linfonodos ressecados/linfonodos acometidos já foram analisados como fatores prognósticos. No entanto, esses dados estão baseados em trabalhos retrospectivos e necessitam de melhores evidências para comprovação de seus valores prognósticos.

Uretrectomia deve ser realizada quando houver margens uretrais comprometidas, invasão do parênquima prostático no homem ou colo vesical na mulher. Nesses casos, deve-se evitar confecção de neobexigas ortotópicas por causa do alto risco (40 a 50%) de recorrência tumoral.

Deve-se evitar cistectomia radical com preservação da cápsula prostática e das vesículas seminais com intuito de melhorar a preservação da função erétil e da continência urinária. Até o presente não existem estudos científicos controlados de boa qualidade que comprovem sua segurança oncológica a longo prazo.

Terapia de preservação vesical

Tentativas de preservação da bexiga nos casos de tumores invasivos vêm sendo realizadas há várias décadas. Resultados iniciais da monoterapia com RTU, radioterapia (RTX) ou quimioterapia sistêmica (QT) contendo cisplatina mostraram resultados desapontadores, com menos de 30% de sobrevida global em cinco anos e recidivada local entre 38 a 78%.

Estudos pioneiros das universidades de Harvard, nos EUA, de Paris, na França, e de Erlangen, na Alemanha mostraram que a associação de RTU com QT-RTX poderia promover preservação da bexiga em casos selecionados de tumores invasivos, com sobrevida similar à obtida com cistectomia radical. No entanto, até o momento não existem estudos randomizados que compararam cistectomia radical com protocolos de tratamento conservador.

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

Respostas completas ocorreram em até 75% dos casos, sobrevida global em cinco anos foi de 48 a 62% e preservação vesical entre 36 a 44% dos casos (Tabela 2).

Nesses protocolos, a principal forma de recorrência foi como tumor superficial de bexiga, que ocorreu em até 30% dos casos. Nessa situação, em geral há boa resposta com QT intravesical com BCG, com taxa de sobrevida global em dez anos semelhante à dos pacientes sem recidiva. Tumores que recidivam de forma músculo-invasiva devem ser submetidos imediatamente a cistectomia radical.

Cistectomia parcial

Com o avanço das técnicas cirúrgicas, principalmente na realização das derivações urinárias ortotópicas e na preservação da função erétil, as vantagens da cistectomia parcial para casos de tumores com invasão muscular da bexiga tornaram-se menos óbvias.

Indicação cirúrgica de cistectomia parcial nos tumores invasivos pode ocorrer em cerca de 5% dos pacientes. O percentual baixo se explica porque a doença, sendo panurotelial, frequentemente é multifocal na bexiga e acomete a região do trígono. Além disso, existe sempre o risco de implante tumoral intra ou extravesical, gerando graves consequências. Candidatos a esses procedimentos devem preencher as seguintes características: ter tumor único <3 cm, margens cirúrgicas negativas de 2 cm de extensão, ausência de carcinoma *in situ*, o tumor deve estar localizado “distante” do trígono ou colo vesical e a bexiga deve apresentar boa capacidade e complacência.

Não existem estudos adequados sobre o papel da QT pré-operatória nem sobre o valor da linfadenectomia associada à cistectomia parcial.

Tabela 2 – Características e resultados dos estudos RTOG para preservação vesical em tumores T2-T4

Estudo RTOG	N	Desenho neoadjuvante	Adjuvante	Consolidação	Respostas completas (%)	Sobrevida global 5 anos (%)	Sobrevida global 5 anos (com bexiga preservada)
85-12	42	RTU	C + 40 Gy	C + 24 Gy	66	52	42
88-02	91	RTU + 2 ciclos de CMV	C + 39,6 Gy	C + 25,2Gy	75	62	44
89-03	123	RTU + 2 ciclos de CMV vs RTU	C + 39,6 Gy	C + 25,2Gy	61 vs 55	49 vs 48	36 vs 40

C: cisplatina; CMV: cisplatina, metotrexato e vinblastina.

Papel da QT neoadjuvante e adjuvante

Cerca de 50% dos pacientes com câncer de bexiga localmente invasivo apresentam micrometástases ao diagnóstico. Na tentativa de diminuir as taxas de recidivas local e sistêmica pode-se associar QT neoadjuvante ou adjuvante.

Estudos randomizados com QT neoadjuvante (metrotexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina - MVAC) mostram maior sobrevida nesses casos, particularmente nos estádios T3. Duas metanálises mostraram ganho de sobrevida global e câncer específica de 5% e de 9% em cinco anos, respectivamente.

O papel da QT adjuvante é mais controverso. Embora a grande vantagem dessa abordagem seja não atrasar a cistectomia radical e de instituir o tratamento pós-operatório somente para pacientes de alto risco baseado no resultado anatomopatológico, não existem estudos randomizados que mostrem ganho de sobrevida com essa terapêutica. Vários problemas metodológicos são encontrados nesses estudos com QT adjuvante, que podem explicar a ausência de resultados estatisticamente benéficos; porém sabemos, que a terapia adjuvante retarda o aparecimento de recidivas locais e sistêmicas, o que por si só, já é significativo e importante para os pacientes.

Fatores prognósticos

A capacidade para predizer quais tumores vesicais invasivos apresentarão metástases a distância ou recidivas pélvicas está predominantemente relacionada ao estadiamento TNM. Historicamente, os principais fatores estudados são profundidade da invasão da parede vesical, graduação histológica, carcinoma *in situ*, variantes histológicas, multicentricidade e invasão linfovascular.

Profundidade da invasão da parede vesical pelo tumor é reconhecido como o fator prognóstico mais importante. Pacientes com tumores pT2N0 têm sobrevida global de 78% em cinco anos, estatisticamente superior a pacientes com tumores pT3N0 (58%) ou pT4N0 (47%).

Idade avançada, *status* funcional ruim, carcinoma *in situ*, tumores de alto grau, diferenciação escamosa padrão de crescimento invasivo *versus* nodular/trabecular, hidronefrose e invasões perineural e vascular

conferem piores prognósticos. Mas além do estágio TNM, somente invasão vascular e hidronefrose são fatores independentes em análises multivariadas.

Prognóstico também está claramente relacionado ao comprometimento linfonodal pélvico. Pacientes com linfonodos negativos após cistectomia radical têm risco de recidivas locais ou a distância de 30 a 40%, comparado aos 70 a 80% nos casos com linfonodos comprometidos. Grau de comprometimento linfonodal, assim como número de linfonodos retirados durante linfadenectomia pélvica, também são importantes. Em análises multivariadas, extensão tumoral extracapsular e envolvimento neoplásico em mais de cinco linfonodos são fatores adversos para sobrevida global. Outros estudos mostram que a retirada de menos de dez linfonodos pélvicos é fator prognóstico adverso independente.

Recidivas uretrais estão diretamente relacionadas à invasão tumoral da próstata ou à presença de tumor no colo vesical nas mulheres. Nos homens, recidivas uretrais ocorrem em 17 a 37% dos pacientes com invasão tumoral da próstata, mas somente entre 1 a 6% dos casos sem comprometimento prostático. Há ainda um paralelismo entre grau de invasão da próstata e probabilidade de recidiva uretral. Invasão direta do estroma prostático pela neoplasia promove risco de recidiva uretral de 21 a 64%, enquanto que isso só ocorre em 10 a 25% dos casos com invasão ductal, e; é mínimo quando existe comprometimento somente da uretra prostática.

Com relação à recidiva tumoral no trato urinário superior, o único fator preditivo atual é a presença de carcinoma *in situ* no ureter distal. Margens intraoperatórias, carcinoma *in situ* na bexiga ou na uretra prostática, grau histológico, estágio e multiplicidade do tumor não foram fatores prognósticos independentes num estudo retrospectivo com 430 pacientes.

Estadiamento TNM é insuficiente para determinar adequadamente a evolução individual desses pacientes, por isso, há a necessidade da incorporação de marcadores moleculares que forneçam informações prognósticas adicionais. Os marcadores de maior potencial prognóstico no câncer de bexiga avançado são aqueles relacionados ao ciclo celular – p53, p21, p27 – e a focos de novas terapias, como fatores de angiogênese. Todavia, não existem estudos prospectivos com esses marcadores tumorais.

Dentre todos, anormalidades do p53 têm sido relacionadas com pior prognóstico tanto nos tumores superficiais quanto nos invasivos da bexiga. Análise de 138 publicações retrospectivas com 3.764 pacientes mostrou que p53 não é fator prognóstico independente. Após mais de dez anos de pesquisas clínicas com tumores vesicais, p53 não é considerado como marcador molecular útil na prática clínica.

Seguimento de tumores invasivos

Não existem estudos de boa qualidade que definam qual o seguimento ideal para pacientes com tumores vesicais invasivos. Risco de progressão após cistectomia radical depende, predominantemente, do estágio histopatológico e, é maior durante os primeiros dois anos do tratamento, declinando consideravelmente após 36 meses. Assim, o maior benefício dos exames utilizados no seguimento ocorrem nos primeiros três anos após cirurgia radical. Recidivas podem ser pélvicas, retroperitoniais, a distância ou intraluminares.

Recidivas pélvicas ou retroperitoniais podem ser detectadas precocemente por TC ou RM. Mais de 50% dos pacientes com progressão tumoral têm metástases hematogênicas. Metástases a distância ocorrem principalmente nos pulmões e nos ossos. Radiografia de tórax, US do abdome (fígado e rins) e mapeamento ósseo regulares são recomendados pelos primeiros 2 a 3 anos.

Recidivas intraluminares ocorrem com maior frequência na uretra não ressecada. Citologia oncótica da uretra e/ou uretoscopia são recomendados. Como não existem evidências que o risco de recidiva neoplásica na uretra diminua com o tempo, monitoração uretral deve ser feita por toda a vida dos pacientes. Risco de comprometimento tumoral do trato urinário superior é baixo, por isso exames de imagem podem ser realizados com intervalo mais longos, a cada dois anos. Investigações radiológicas e/ou endoscópicas para confirmação da adequação da derivação/substituição urinária devem ser realizadas a critério clínico.

DERIVAÇÕES URINÁRIAS

Embora a cistectomia radical seja considerada o tratamento mais eficaz para pacientes portadores de tumor invasivo da bexiga, eles enfrentam uma multiplicidade

de problemas com esse procedimento, principalmente relacionados à reconstrução do trato urinário.

Numa análise de 6.577 casos registrados no sistema de saúde norte-americano, complicações precoces ocorreram em 28,4% dos pacientes e houve mortalidade de 2,5%. Fatores preditivos de complicações incluíram idade avançada (>70 anos) e não terem sido operados em centros universitários urbanos, nem por cirurgias com experiência nesses procedimentos.

Não existe um substituto ideal para a bexiga até o momento. A meta a ser alcançada pós-cistectomia inclui confecção de reservatório que tenha capacidade de armazenamento urinário com baixa pressão, proteja o trato urinário superior, produza mínima interferência no equilíbrio hidroeletrólítico, mantenha a imagem corporal e promova continência urinária, garantindo, com isso, melhora da qualidade de vida (QV).

O tipo de derivação urinária a ser realizada após cistectomia radical depende de vários fatores, que incluem idade, sexo, comorbidades, *status* da função renal e hepática, estágio da neoplasia, antecedentes de irradiação e cirurgia pélvica, destreza manual, desejo do paciente, além da estrutura hospitalar e experiência da equipe cirúrgica.

Derivações urinárias após cistectomia podem ser incontinentes ou continentas, externas ou internas, ortotópicas ou heterotópicas. Basicamente, na maioria dos casos, a escolha final termina na confecção de um reservatório intestinal continente anastomosado à uretra (neobexiga ortotópica) ou a uma derivação urinária externa incontinente com estoma cutâneo (conduto ileal – cirurgia de Bricker).

Para pacientes ativos e motivados de ambos os sexos, sem comorbidades significativas, com boa função renal e com neoplasia de prognóstico favorável, a melhor opção para reconstrução do trato urinário após cistectomia parece ser neobexiga ortotópica ileal (Quadro 1).

Estima-se que 80% dos homens e 65% das mulheres com câncer de bexiga invasivo são candidatos à reconstrução urinária continente. Nos centros universitários dedicados a cirurgia reconstrutiva, neobexiga continente representa o procedimento de escolha, mas quando analisamos todos os casos de cistectomia radical, um número significativamente menor de pacientes é submetido a esse procedimento. Dados do sistema de saúde da Suécia mostraram que em 2002, 64% dos pacientes foram

Quadro 1 – Principais critérios utilizados na confecção de reservatório urinário continente ortotópico pós-cistectomia (retirado de Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em uro-oncologia. Elsevier; 2007)

1. Função renal: creatinina <2,5 ng/ml
2. Biópsias negativas: Homem: uretra prostática – uretra Mulher: colo vesical – uretra
3. Condições clínica, física e mental satisfatórias
4. Competência esfinteriana
5. Segmentos intestinais adequados e sem patologia
6. Estadiamento precoce: prognóstico favorável da neoplasia
7. Vontade do paciente

submetidos a derivação incontinente pós-cistectomia, enquanto somente 21% receberam neobexiga ortotópica. Nos EUA, em 1999, esses números foram de 91% e 7%, respectivamente.

Derivação urinária continente (ortotópica ou heterotópica) é tecnicamente mais desafiadora do que a criação de um conduto ileal, especialmente em pacientes mais idosos. Os resultados publicados são provenientes, em geral, de grandes séries de pacientes operados em poucos centros universitários ao redor do mundo e esses resultados podem, não necessariamente, serem reproduzíveis pela população geral de urologistas com menor volume cirúrgico, incluindo-se aqui o tratamento das complicações.

O tipo ideal de reconstrução urinária continente e do segmento intestinal a ser utilizado ainda não está firmemente estabelecido, pois existem vários tipos de reservatórios (*pouchs*) e de técnicas cirúrgicas estabelecidas. Evidências científicas a longo prazo sugerem que os melhores resultados clínicos são obtidos com reservatórios ortotópicos confeccionados com íleo detubularizado e sem necessidade de mecanismo antirrefluxivo da anastomose ureteroileal.

Entretanto, cada tipo de derivação urinária apresenta problemas pós-operatórios específicos que afetam a QV de seu portador. Em pacientes com conduto ileal, são frequentes os problemas com estoma cutâneo, dificuldades na colocação da bolsa coletora de urina, escoriações da pele, dermatites e medo de extravazamento urinário durante atividades sociais, com consequente impacto negativo na QV. Por outro lado, reservatórios continentais também apresentam problemas peculiares. Incontinência noturna é uma queixa importante que os

obriga a usarem fraldas e coletores penianos externos, ou a dormirem em camas separadas do cônjuge. Pielonefrite e cateterismo do reservatório, necessário quando há urina residual elevada ou hipercontinência, promove desconfortos e traumas, afetando negativamente a QV.

Parece ser intuitivo que pacientes com reservatórios continentais ortotópicos, com as vantagens potenciais da manutenção anatômica e fisiológica da micção e preservação da imagem corporal, desfrutem de melhor QV do que aqueles com estoma cutâneo e bolsa coletora de urina. No entanto, a maioria dos estudos, todos não randomizados, não dá suporte a essa assertiva. Problemas específicos, como diminuição da atividade sexual, práticas esportivas e pior imagem corporal são mais relatados naqueles com derivações incontinentes. Algumas análises mostram que pacientes com reservatórios continentais viajam mais e participam mais de atividades sociais do que aqueles com estomas incontinentes.

Estudos que compararam a QV de pacientes com derivações continentais *versus* incontinentes têm baixa qualidade científica e são de difíceis interpretação devido a grande heterogeneidade das metodologias empregadas e dos pacientes avaliados. Dados da Universidade do Sul da Califórnia não mostraram diferenças na QV entre pacientes com conduto ileal, reservatório continente ortotópico ou heterotópico após cistectomia radical. Uma série prospectiva com 44 pacientes submetidos a derivações urinárias continentais e incontinentes na Universidade de Mainz mostrou bom grau de satisfação dos pacientes, independentemente da cirurgia escolhida.

De fato, duas revisões sistemáticas mostraram que, quando corretamente selecionados para o tipo de reconstrução urinária, a QV global parece ser similar em ambos os grupos de pacientes. Somente uma revisão da Universidade de Vanderbilt mostrou vantagem marginal na QV dos portadores de reservatórios continentais ortotópicos; contudo havia grande número de jovens nessa amostra. Estudos com predomínio de pacientes mais jovens podem apresentar viés nos resultados porque as mensurações convencionais de QV costumam ser melhores por causa de menor comorbidades.

Por outro lado, com o envelhecimento da população, um grande percentual de idosos portadores de tumor urotelial da bexiga, tem se tornado candidatos a cistectomia radical. Há poucas informações sobre o impacto do envelhecimento na capacidade dos pacientes em gerenciar uma derivação continente. Não sabemos qual o

impacto que esse tipo de reconstrução urinária tem com a piora cognitiva dessa população e qual a capacidade fisiológica do idoso para lidar com eventuais distúrbios hidroeletrolíticos, comuns após esses procedimentos.

Diminuição das funções cognitiva e física poderiam prejudicar o esvaziamento da neobexiga, implicando em eventual necessidade de cateterismo e de irrigação do reservatório, aumentando as complicações e o ônus socioeconômico.

O percentual de pacientes com reservatórios continentais que apresentam incontinência urinária também é pouco estudado; e, seu tratamento é complexo e de difícil resolução. Um estudo dinamarquês com 166 pacientes submetidos ao Kock *pouch* mostrou que 55% ainda estavam usando algum tipo de proteção noturna após três anos. Numa série combinada de Hautmann e Studer com mais de 1.300 pacientes, as taxas de incontinência urinária persistente após um ano foram de 8% durante o dia e de 20% à noite. É bem possível que essas taxas estejam subvalorizadas, pois estão baseadas no número total de procedimentos realizados, e sabemos que um número significativo de pacientes, falece precocemente pela doença, a maioria portadora do pior quadro geral e oncológico.

Embora pareça real que a prevalência de incontinência urinária em pacientes com neobexiga continente tem sido subestimada pelos cirurgiões, também é verdade que muitos pacientes aceitam algum comprometimento da continência urinária em troca de não ter estoma externo, para manter micção pela uretra e preservar sua imagem corporal.

Dados científicos atuais não permitem recomendações seguras sobre qual o melhor tipo de derivação uri-

nária após cistectomia e qual a melhor técnica cirúrgica a ser empregada. Discussão franca sobre benefícios, riscos e complicações relacionados a esses procedimentos são fundamentais para que as expectativas futuras sobre a QV desejada não sejam superestimadas.

LEITURA RECOMENDADA

1. Kataja VV, Pavlidis N. ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(Suppl 1):43-4.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.
3. 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;48(2):202-5.
4. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):CD005246.
5. Efstathiou JA, Zietman AL, Kaufman DS, Heney NM, Coen JJ, Shipley WU. Bladder-sparing approaches to invasive disease. *World J Urol*. 2006;24(5):517-29.
6. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2006;175(6):2058-62.
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD006018.
8. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology*. 2006;68(1):58-64.
9. Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em uro-oncologia. São Paulo: Elsevier; 2007.
10. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69(1A Suppl):17-49.