

Fatores de Risco para cirurgia por complicações após Cistectomia Radical

Risk factors to surgery due to complications after Radical Cystectomy

Autores

Gustavo Gomes¹, Pedro Nunes², Frederico Furriel¹, Pedro Moreira², Carlos Bastos³, Alfredo Mota⁴

Instituições

¹Interno Complementar do Serviço de Urologia Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra – CHUC

²Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra – CHUC

³Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Urologia Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra – CHUC

⁴Diretor de Serviço do Serviço de Urologia Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra – CHUC

Correspondência

Gustavo Henrique Azevedo Gomes
Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra – CHUC
Praceta Prof. Mota Pinto – 3000-075 COIMBRA
E-mail: ggomes81@gmail.com

Data de Submissão: 15 de maio de 2012 | Data de Aceitação: 22 de novembro de 2012

Resumo

Objetivos: Após realização de cistectomia radical é frequente o registo de complicações e morbilidade, com consumo de recursos. No presente artigo são avaliados os fatores de risco associados às complicações pós-cirúrgicas e à necessidade de cirurgia por complicações pós-operatórias.

Material e métodos: Foram analisados de forma retrospectiva, processos clínicos de doentes submetidos, no nosso Serviço, a cistectomia radical entre 03.01.2006 e 15.12.2010, com tempo de seguimento pós-operatório mínimo de 90 dias. O único critério de inclusão foi a presença de neoplasia maligna do urotélio vesical, desde casos pT1G3 de repetição, até pT2 – pT3, no resultado do estudo anatomopatológico da peça operatória de resseção transuretral da bexiga. As complicações durante o internamento foram classificadas segundo a escala de Clavien Modificada. Foi realizada uma análise multivariada para as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo em lista de espera, tempo de cirurgia, derivação urinária, pT, pN. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa PASW 18.0.

Resultados: Um total de 94 doentes, com idade média de 66,7±11,4 anos. Setenta e oito são do sexo masculino (4:1 mulheres). O tempo médio em lista de espera por cirurgia foi de 34,1±27,4

dias, com mediana de 23,5 (1-124) dias. A derivação urinária mais utilizada foi ureteroileostomia em 55,3%, seguido de neobexigas em 24,3%, ureterostomia cutânea em 17,0% e 3,2% sem qualquer derivação (por anúria secundária à insuficiência renal terminal). O tempo médio de cirurgia foi de 4h21m, tendo sido superior quando realizada neobexiga (4h39; p=0,002). A maioria dos doentes (53,2%) apresentava estadio pT=3a. Verificou-se a presença de doença ganglionar negativa (pN) em 70,0% dos doentes. Foi verificado pN+ em 47,8% dos doentes com pT=3a, (vs 11,4% pT<3a; p<0,0005). No total, 51 doentes (54,3%) tiveram alguma complicação pós-operatória durante o internamento. Foram registadas as seguintes complicações, segundo a escala de Clavien modificada: complicações de grau I (n=6; 6,4%); complicações de grau II (n=24; 25,5%); complicações de grau IIIb (n=12; 12,8%); complicações de grau IV (n=1; 1,1%); complicações de grau V (n=8; 8,5%). O tempo de internamento foi superior nos doentes com complicações (28 dias vs. 12,6; p<0,0005). No total, no período de seguimento compreendido na amostra, 20 doentes (16,0%) foram submetidos a nova cirurgia. Em análise multivariada, pN esteve independentemente associado à cirurgia por complicações (*Odds Ratio*: 4,207; p=0,023).

Conclusões: Tivemos uma elevada taxa de complicações e mortalidade. A necessidade de cirurgia

por complicações esteve fortemente associada à presença de doença ganglionar (pN+).

Palavras-chave: Cistectomia, complicações pós-cirúrgicas, fatores de risco,

Abstract

Objectives: *Complications and morbidity after radical cystectomy are common, and can lead to major waste of resources. We evaluated the risk factors for post-surgical complications and for the need of surgery due to complications.*

Materials and methods: *We performed a retrospective review of clinical files of 94 patients submitted to cystectomy from 03.01.2006 through 15.12.2010. Minimal follow-up was 90 days months. Complications during hospital stay were graded according to a 5-grade modification of the Clavien system. The statistical analysis was performed with the assistance of software PASW 18.0.*

Results: *Mean patient's age was 66,7±11,4 years. Seventy five were male (2.53: 1.0 female). Mean time on waiting list for surgery were 34,1 days [1-124], median of 23,5. The most common urinary diversion was ileal conduit in 55,3% of patients, followed by orthotopic neobladder in 24,3%, cutaneous ureterostomy in 17,0% and 3,2% without any diversion due to anuria secondary to renal failure. Mean surgery time was 4h21m, higher when a confection of neobladder was performed (4h39m; p=0,002). Majority of patients had stage pT=3a (53,2%); 70,0% had negative node disease (pN-). In those with pT=3a, 47,8% had pN+ vs 11,4% in pT<3a (p<0,0005). Fifty one patients (54,3%) had postsurgical complications during hospital stay: 6(6,4%) had grade I, 24(25,5%) grade II, 0 (0,0%) grade IIIa, 12 (12,8%) grade IIIb, 1(1,1%) grade IV and 8 (8,5%) grade V. Hospital stay was longer in those with complications (28,02 days vs 12,57; p<0,001). Within the follow-up period, 20 (16,0%) patients were operated due to complications. On Multivariate analysis (age, gender, time on waiting list, surgery duration, urinary diversion, pT, pN), pN was independently associated with surgery for complications (HR: 4,207; p= 0,023).*

Conclusions: *Complications and mortality were common. Notwithstanding the study limitations, the presence of node positive disease was strongly associated with the need for surgery because of complications.*

Keywords: *Cystectomy, post-surgical complications, risk factors*

Introdução

O carcinoma urotelial da bexiga conta com mais de 336 000 novos casos diagnosticados anualmente em todo o mundo¹. É a 4^a neoplasia maligna mais frequente no homem e a 10^a nas mulheres².

Até 80% dos tumores da bexiga, serão músculo-invasivos (T2) na apresentação ou irão evoluir para esta forma, necessitando de tratamento pronto e definitivo, sob pena de conduzirem ao aumento da morbidade e à redução da sobrevivência².

A cistoprostatectomia radical no homem e exenteração pélvica anterior na mulher, associada a linfadenectomia pélvica bilateral, permanece a abordagem cirúrgica de escolha em doentes com tumores vesicais músculo invasivos (T2-T4a), na ausência de metastização (N0-Nx), e em que se procede com intenção curativa^{2,3}. Outros potenciais indicações para a realização desta abordagem serão tumores vesicais T1 de alto risco e recorrentes, doença papilar extensa (> 3cm), histologia micropapilar e invasão linfovascular².

Ambos os procedimentos são complexos, requerendo conhecimento da cirurgia do trato urinário, gastrointestinal, confecção da derivação urinária, e também, da excisão extensa de gânglios linfáticos até o cruzamento do uréter com os vasos ilíacos⁴. A linfadenectomia é um componente fundamental no tratamento, com valor em termos de sobrevivência. Os doentes com limitada carga tumoral ganglionar apresentam uma maior sobrevida, sem necessidade de outras intervenções^{3,5,6}.

Os tumores vesicais músculo-invasivos são uma doença sistémica e os esquemas terapêuticos devem-se basear na integração do tratamento da doença locoregional (bexiga e gânglios linfáticos pélvicos) e metástases viscerais ocultas².

Nos doentes com doença localmente avançada, deve ser realizada quimioterapia neoadjuvante baseada em cisplatina, desde que esta não atrase o tratamento definitivo em mais de 90 dias. Os benefícios podem atingir os 5-8% na sobrevivência global, com a redução de micro metástases, menor atingimento ganglionar e margens cirúrgicas negativas^{1,7}.

O estudo tem como objetivo a avaliação dos resultados e complicações dos doentes submetidos a cistectomia radical e identificação de fatores associados à necessidade de cirurgia por complicações pós-operatórias.

Material e métodos

Foram analisados de forma retrospectiva, processos clínicos disponíveis de doentes submetidos a cistoprostatectomia radical ou exenteração pélvica entre 03.01.2006 e 15.12.2010. O critério de in-

Descrição da Amostra				
Sexo	Mas, N(%)	75(79,8)	p=0,12	
	Fem, N(%)	19(20,2)		
Idade, média anos	66,7±11,4			
Estadio, N(%)	pT<3a	44(46,8)		
	pT=3a	50(53,2)		
pN -	63(67,0)			p=0,039
	pN +	27(28,7)		
Derivação, N(%)	UC ¹	16(17,0)		p=0,038
	UI ²	52(55,3)		
	NB ³	23(24,5)		
Tempo Internamento, média	pT<3a	17,7±13,6	p=0,12	
	pT=3a	23,9±23,9		
pN -	17,5±12,4		p=0,039	
	pN+	30,5±30,3		
nova cirurgia*	sim	38,9±35,6	p=0,038	
	não	17,6±13,1		

Tabela I. Descrição da amostra.

1 – ureterostomia cutânea; 2 – ureterostomia; 3 – neobexígia; *nova cirurgia por complicações durante o período de internamento inicial

clusão foi a presença de neoplasia maligna do urotélio vesical, desde pT1G3 de repetição, até pT2 – pT3, no estudo anatomopatológico após ressecção transuretral da bexiga. O período mínimo de seguimento foi de 90 dias. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa PASW 18.0. De acordo com as características das variáveis estudadas usaram-se testes paramétricos (*t-student*, *chi-quadrado*, *ANOVA*), e testes não paramétricos (*Mann-Whitney U*, *Kruskall Wallis H*). Foi realizada análise logística multivariável através de uma regressão binária logística.

Resultados

Analisou-se um total de 94 doentes submetidos a cistectomia radical, dos quais 75 são do sexo masculino e 19 do sexo feminino (4:1). A idade média foi de 66,7±11,4 anos, sem diferença entre sexos (tabela I).

O tempo médio em lista de espera para cistectomia foi de 34,1±27,4 dias com uma mediana de 23,5(1-124) dias.

Associação entre o estádio patológico T e o estádio N			
		pN	
		Negativo	Positivo
pT, N (%)	pT<3a	39 (88,6)	5(11,4)
	pT=3a	24(52,2)	22(47,8)

Tabela II. Estadio pT e pN

O estádio anatomopatológico da peça operatória revelou uma distribuição semelhante entre os doentes: 44 doentes (46,8%) com doença confinada à bexiga (pT<3a) e 50 doentes (53,2%) com doença não confinada à bexiga (pT=3a). Vinte e sete doentes (28,7%) apresentaram doença ganglionar positiva (pN+) e 63 (67,0%) sem doença ganglionar (tabela I). Em 4 doentes não foi realizada linfadenectomia, por decisão intra-operatória, por evidência de doença mais avançada do que o esperado, ou complicações já no decorrer da cirurgia.

Verificou-se a presença de doença ganglionar positiva em 5 doentes em estadio pT<3a, (11,4%), e em 22 doentes (47,8%) com pT=3a (p<0,001) (tabela II).

Em relação à derivação urinária escolhida, 16 doentes (17,0%) foram submetidos a ureterostomias cutâneas (UC), 52 (55,3%) a conduto ileal (UI) e 23 (24,5%) a neobexígia ortotópica (*Studer*) (tabela I). Em 3 doentes não foi realizada qualquer derivação urinária por se tratar de doentes em insuficiência renal crónica terminal. O tempo médio de cirurgia foi inferior naqueles com ureterostomia cutânea (4h07 vs 4h12 conduto ileal vs 4h39 neobexígia; p=0,002). Os doentes com neobexígia são em média mais jovens (59,7 anos), em relação aos demais (67,73 anos UI vs. 73,31 anos UC; p=0,002) (tabela III). A maioria dos doentes com NB (87,0%) tiveram estádio pT<3a (vs 31,3% UC vs 34,6% UI; p<0,0005).

O tempo médio de internamento foi de 21,0 ±19,9 dias, com uma mediana de 15 dias, e percentil 75 de 18,5 dias. Foi inferior nos doentes com estádio pT<3a, média de 17,7±13,6 dias, em comparação com pT=3a, com 23,9±23,9 dias (p=0,12). Os doentes com doença ganglionar tiveram um tempo de internamento médio de 30,5±30,3 dias, superior aos doentes com pN-, 17,5±12,4 dias (p=0,039). Os

Relação entre a idade do doente e a derivação urinária confeccionada						
Derivação Urinária	N	Idade média	95% IC média		Mínimo	Máximo
ureterostomia cutânea	16	73,31	67,97	78,65	53	86
Bricker	52	67,73	64,61	70,85	38	85
neobexígia	23	59,74	55,69	63,79	41	81
sem derivação	3	67,33	36,08	98,59	54	79
Total	94	66,71	64,38	69,04	38	86

Tabela III. Idade e derivação urinária realizada

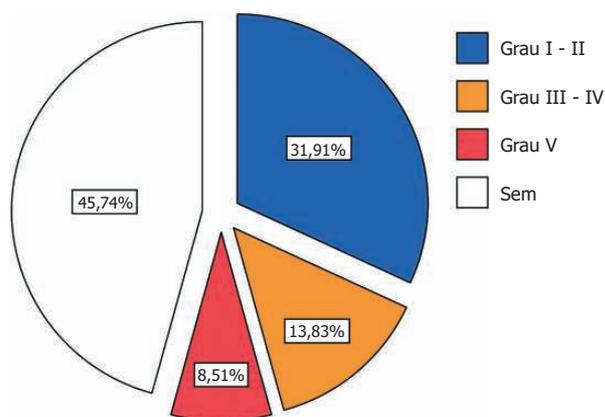


Gráfico 1. Distribuição dos doentes segundo suas complicações pós-operatórias, baseadas na Classificação de Clavien Modificada.

doentes com necessidade de cirurgia por complicações tiveram um tempo médio de internamento superior ($38,9 \pm 35,6$ dias vs $17,6 \pm 13,1$; $p = 0,038$) (tabela I).

Durante o internamento, 51 (54,3%) doentes tiveram complicações. Segundo a classificação de Clavien Modificada (tabela IV), 6 doentes (6,4%) tiveram complicações de grau I, 24 (25,5%) de grau II, 12 (12,8%) de grau IIIb, 1 (1,1%) de grau IV e 8 (8,5%) de grau V (figura 1). As complicações foram mais comuns nos homens (57,3 % vs 42,1% ?; $p = 0,23$). As complicações foram mais frequentes em indivíduos mais idosos, com maior tempo em lista de espera, $pT = 3a$, $pN+$, e naqueles sem derivação urinária, porém, apenas neste último, com diferenças de valor estatístico ($p = 0,03$). Quando em análise multivariável por regressão logística, não foram identificadas variáveis independentes para a ocorrência de complicações.

Quinze (16,0%) doentes foram submetidos a nova cirurgia durante o internamento. Foram realizadas, o mesmo número de laparotomias explorado-

ras com 6 revisões da hemostase por hemoperitônio; 5 revisões de anastomose entéricas por fístula intestinal; 2 revisões de uretero-ileostomia por fístula urinária; uma drenagem de abscesso abdominal; e 4 novas suturas da parede abdominal por deiscência completa da mesma.

No período de seguimento após alta hospitalar, 8 doentes (9,3%) foram intervencionados. Quatro doentes foram submetidos a laparotomia exploradora e revisão de entero-enterostomia por oclusão intestinal; uma nova sutura da parede abdominal; foi colocada uma nefrostomia percutânea por uropatia obstrutiva alta e uma drenagem percutânea de linfocelo; foi realizada ainda uma uretrotomia interna por aperto da uretra em doente com neobexiga.

No total, 20 doentes foram operados por complicações, representando 21,3% do total de doentes da amostra. Quatro doentes são do sexo feminino e 16 do sexo masculino (21,1% das mulheres e 21,3% dos homens). A idade média foi de 69,1 anos (vs. 66,0 anos do grupo sem novas operações; $p = 0,25$), o tempo operatório médio da cistectomia radical e derivação urinária foi de 4h16 (vs. 4h14; $p = 0,29$). Relativamente às derivações urinárias escolhidas, registou-se que foram operados 3 doentes com neobexiga (13,0% das neobexigas), 12 doentes (23,1%) com ureteroileostomia, 3 doentes (18,8%) com ureterostomias cutânea. Dois doentes (66,7%) pertencem ao grupo de doentes em que não foi realizada qualquer derivação urinária ($p = 0,18$). Em relação ao resultado anatomopatológico, 26,0% com $pT = 3a$ e 15,9% com $pT < 3a$, foram novamente operados ($p = 0,23$); o mesmo ocorrendo com 40,0% daqueles com $pN+$ e 14,5% com $pN-$ ($p = 0,019$).

Através de uma análise multivariada, as variáveis idade, sexo, tempo em lista de espera, duração da cirurgia, derivação urinária escolhida, pT e pN , foram avaliadas em conjunto para a identificação das variáveis independentes para necessidade de ci-

Classificação de Clavien modificada para complicações no pós-operatório cirúrgico

Grau	Classificação de Clavien Modificada para complicações cirúrgicas
I	Qualquer desvio no pós-operatório normal, sem necessidade de qualquer tratamento farmacológico, cirúrgico ou radiológicos (regimes terapêuticos permitidos: anti-eméticos)
II	Tratamento farmacológicos com outras drogas que não as referenciadas no grau I (suporte transfusional ou nutrição parentérica permitidos)
III	Intervenção cirúrgica, endoscópico ou radiológico
IIIa	Intervenções com anestesia local
IIIb	Intervenções com anestesia geral
IV	Risco de vida com necessidade de internamento em Serviço de Cuidados Intensivos
V	Morte

Tabela IV. Classificação de complicações cirúrgicas de Clavien modificada. Desenvolvido originalmente na década de 90 para cirurgia da transplantação, e modificada em 2004.

Análise Multivariável Binária Logística para a obtenção de factores independentes para cirurgia por complicações, no pós-operatório de cistectomia radical				
	P	OR	95% C.I. para OR	
			Lower	Upper
Idade	,200	1,039	,980	1,101
sexo(1)	,746	,796	,200	3,172
Derivação	,526			
derivação(1)	,147	,091	,004	2,322
derivação(2)	,175	,134	,007	2,441
derivação(3)	,175	,106	,004	2,729
duração	,635	1,000	1,000	1,000
pT(1)	,910	1,077	,298	3,886
pN(1)	,023	4,207	1,217	14,541
lista_espera	,760	1,003	,983	1,024
Constant	,276	,056		

Tabela V. Regressão Binária Logística para necessidade de cirurgia por complicações com as variáveis: idade, sexo, tempo em lista de espera, derivação urinária, duração cirúrgica, pT e pN.

rurgia por complicações cirúrgicas. A presença de doença ganglionar (pN+) foi o único fator independente associado à necessidade de nova cirurgia com *Odds Ratio* (OR) = 4,207 (95% IC; 1,217 – 14,541; p = 0,023) (tabela V).

Discussão

Foi realizado um número superior a 10 intervenções/ano, número favorável para obtenção de melhores resultados⁸. O tempo em lista de espera teve uma mediana de 23,5 dias. Apenas 7 doentes estiveram em lista de espera mais de 3 meses após o diagnóstico, período a partir do qual há evidência de um aumento significativo da frequência de doença extravesical⁹. Os doentes com estadió pT=3, tiveram em cerca de metade dos casos, doença ganglionar. Este resultado é consistente com estudos que demonstram cerca de 30 – 65% de risco de doença ganglionar neste grupo^{2,3,7}. Nos doentes com idade = 80 anos, há um aumento de pT=3a como esperado². O registo da mortalidade pós-operatória em outras séries é inconsistente, e assim torna-se difícil a comparação¹⁰. Apesar disso, o nosso resultado foi comparável a outras séries contemporâneas com critérios semelhantes^{11,12}.

Segundo a classificação de Clavien modificada, a taxa de complicações foi comparável à de outros estudos realizados, embora, com critérios menos padronizados^{13,14}. Uma percentagem maior de homens teve complicações, embora sem diferenças com valor estatístico. Neste ponto, vários estudos demonstram uma tendência contrária; de maiores complicações em mulheres, devido à maior perda de sangue e necessidade de suporte transfusional, justificada pela necessidade de disseção da parede anterior da vagina^{15,16}.

Estes resultados vão no sentido de outros, que apontam que a presença de doença ganglionar é

um indicador de pior prognóstico^{17,18}. Sobre a linfadenectomia, a evidência é que quando realizada de forma cuidada e extensa, leva a um diagnóstico mais preciso e uma melhor sobrevivência, independentemente da presença de doença ganglionar, sem aumentar a taxa de complicações pós-operatórias ou mortalidade, em comparação com a linfadenectomia limitada^{18,19}.

Uma limitação do nosso estudo, é a contagem do número de gânglios linfáticos e da extensão da linfadenectomia realizada. Não foi possível a obtenção cuidada destes dados, e assim apresentar resultados relativos a densidade de gânglios linfáticos positivos, que tem emergido como um fator de prognóstico de valor superior ao estadió pN¹⁹.

Conclusões

A cistectomia radical é um procedimento com elevada taxa de complicações. O pós-operatório deve ser cuidadosamente monitorizado, para minimizar complicações e assim reduzir a morbidade e mortalidade associadas. O nosso estudo evidencia que a presença de doença ganglionar está associada à necessidade de cirurgia por complicações pós-operatórias.

Referências

1. Tyczynski JE, Parkin DM. ENCR cancer fact sheets: bladder cancer in Europe. European Network of Cancer Registries Web site. <http://www.enr.fr/bladder-factsheets.pdf>. Updated September 2003. Accessed December 2009.
2. Lerner SP. Bladder Cancer. In: Shoskes DA, Morey AF. The American Urological Association Educational review Manual in Urology. 3rd Edition. New York: Castle Connolly Graduate Medical Publishing, Ltd; 2011: 546–78.
3. Lerner SP, Sterneberg CN. Management of Invasive and Metastatic Bladder Cancer Mark P. Schoenberg et al. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2011: 2355–74.
4. Catto JW. Improving The Outcome for Invasive Bladder Cancer: The Debate Regarding Pelvic Lymphadenectomy Moves from it to How; Eur Urol 2011;59:719-20.
5. Stenzl A, Witjes JA, Cowan NC, et al. Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. In: Stenzl A, Cowan NC, Kuczyk M, Lebrecht T, Merseburger AS, Ribal MJ, De Santis M, Sherif A, Witjes JA. EAU Guidelines, 2011; EAU Guidelines Office, 2011.
6. Gschwend JE, Retz M, Kuebler H, Autenrieth M. Indications and Oncologic Outcome of Radical

- Cystectomy for urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol* 2010;Suppl 9:10-8.
7. Santos A, Parada B, Lopes C, et al. Recomendações para o Tratamento do Carcinoma da Bexiga. In: Calais da Silva F. *Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do Tracto Genitourinário*. 3a edição. Albuquerque Designers Lda, 2010: 10 – 82.
 8. Jahnson S, Holmäng S, Liedberg F, et al. Complications after cystectomy and ileal conduit for bladder cancer is more common in small volume hospitals. Best Poster Winner – EAU Congress, Vienna 2011.
 9. Chang, SS, Hassan, JM, Cookson, MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003; 170: 1085-7.
 10. Kulkarni JN. Perioperative morbidity of radical cystectomy: A review. *Indian J Urol* 2011; 27: 226-32.
 11. Mayr, R, May M, Lodde M, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2012;110:E222-7.
 12. Siegrist T, Savage C, Shabsigh A, et al, Analysis of gender differences in early perioperative complications following radical cystectomy at a tertiary cancer center using a standardized reporting methodology. *Urologic Oncology* Volume 28, Issue 1, January–February 2010: 112-7.
 13. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55:164-76.
 14. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182(3):914-21.
 15. Lee KL, Freiha F, Presti JC, Gill HS. Gender differences in radical cystectomy: complications and blood loss. *Urology* 2004;63:1095-9.
 16. Siegrist T, Savage C, Shabsigh A, Cronin A, Donat SM. Analysis of gender differences in early perioperative complications following radical cystectomy at a tertiary cancer center using a standardized reporting methodology. *Urol Oncol.* 2010;28(1):112-7.
 17. Roth B, Burkhard FC. The Role of Lymphadenectomy in Radical Cystectomy. *EAU* 2010; Suppl 9(): 19-24.
 18. Leisseener J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817-23.
 19. May M, Edwin Herrmann E, Bolenz C, et al; Lymph Node Density Affects Cancer - Specific Survival in Patients with Lymph Node-positive Urothelial Bladder Cancer Following Radical Cystectomy; *Eur Urol* 2011;59:712-8.